

L'Épidémiologie de la Lèpre au Cours des 100 Dernières Années

M. F. Lechat¹

L'épidémiologie s'attache à définir, à mesurer et à étudier les facteurs qui déterminent la santé et la maladie dans des populations. Combien? qui? où? quand? comment? pourquoi? telles sont les questions auxquelles l'épidémiologiste cherche à répondre. Pour ce faire, il procède de deux façons: par l'observation et par l'expérience. La simple observation descriptive ne suffit pas. Constaté que les malades de la lèpre parlent souvent français en Louisiane, ou signaler la présence de la lèpre dans un archipel du Pacifique, relèvent de la pathologie géographique ou du récit du voyage, et non de l'épidémiologie. L'observation épidémiologique porte sur des fréquences (nombre de malades, ou prévalence; nombre de nouveaux cas dans la population, ou incidence), établit des comparaisons (la fréquence de la lèpre diffère-t-elle dans les divers groupes selon la langue parlée, ou d'une île à l'autre), définit et mesure des relations entre les phénomènes observés (comment varie la fréquence de la lèpre en fonction par exemple du niveau socio-économique). Une telle démarche ne peut se concevoir sans un recours constant à l'analyse statistique. L'observation épidémiologique ne mène qu'exceptionnellement à la mise en évidence de l'agent directement responsable pour l'apparition d'une maladie; tel n'est d'ailleurs pas son objectif. Elle s'efforce par contre de définir de façon suffisamment précise le tissu des conditions associées à la maladie, de telle manière qu'il devienne possible d'agir sur celle-ci pour en réduire l'importance. En traquant systématiquement les facteurs qui, de près ou de loin, interviennent dans l'étiologie, elle fournit aussi des hypothèses à tester par des méthodes expérimentales.

L'approche expérimentale directe est malaisée en épidémiologie. Pas plus qu'il

n'est possible d'expérimenter en astronomie, les galaxies étant quelque peu hors de portée, ou en paléontologie, le passé ne se manipulant point, on ne peut recourir à la démarche expérimentale directe en épidémiologie humaine, et cette fois pour des raisons éthiques évidentes. L'expérimentation ne peut dès lors se concevoir que d'une manière simplifiée, par phénomènes interposés, sur des modèles de laboratoire appropriés.

Qui contracte la lèpre? comment se contracte-t-elle? d'où la contracte-t-on? pourquoi certaines populations en souffrent-elles et d'autres non, en souffrent plus ou en souffrent moins, en souffraient hier et n'en souffrent plus aujourd'hui?

On a coutume—c'est une vieille habitude facile et arbitraire—de distinguer trois catégories de facteurs épidémiologiques: les facteurs ressortissant à l'agent responsable (germe, poison, venin, ou encore microorganismes, produits toxiques, radiations), les facteurs du terrain, ou de l'hôte (lignée, race, péché, ou encore gènes, anticorps, âge, profils psychologiques), et les facteurs du milieu, ou de l'environnement (maïsmes, climat, pauvreté, civilisation, ou encore pollution, conditions écologiques, niveau socio-économique, développement).

Quels sont les facteurs ou les combinaisons de facteurs, qui interviennent dans la transmission de la lèpre, qui expliquent son essor ou son déclin dans diverses régions, sa fréquence plus élevée ou moins élevée dans des groupes particuliers de population? telles sont les questions qui se sont posées depuis longtemps à ceux qui, sans avoir l'appellation d'épidémiologistes, se souciaient de l'épidémiologie de la lèpre.

On peut faire remonter à l'époque 1863-89 les premières tentatives valables pour éclairer le mystère de l'épidémiologie de la lèpre, et ceci constitue une histoire très remarquable, qui n'a pas encore trouvé la place de choix qu'elle mérite, par sa valeur

¹ M. F. Lechat, M.D., D.T.M., Dr.P.H., Ecole de Santé Publique, Université Catholique de Louvain, Avenue Chapelle-aux-Champs, 4, B. 1200 Bruxelles, Belgique.

exemplative, dans les manuels d'épidémiologie générale: trois léprologues, tous trois connaissant admirablement la clinique de la lèpre et notables pour leurs découvertes, tout trois norvégiens, Holmboe, Boeck et Hansen, confrontés au même problème, disposant, en gros, des mêmes éléments, mais aboutissant à des conclusions diamétralement opposées^(32, 47).

Le problème était le suivant. La lèpre, à l'époque, atteignait une prévalence relativement élevée en Norvège, avec près de 3000 lépreux en 1856. Un certain nombre de norvégiens ayant émigré aux Etats-Unis, on avait constaté quelques foyers de lèpre dans les communautés norvégiennes, en particulier dans les Etats du Minnesota, du Wisconsin, de l'Iowa, de l'Illinois, et des Dakotas. Au moins 76 cas avaient été rapportés au Minnesota, et une centaine dans les autres états. Certains émigrants souffraient déjà de lèpre à leur départ de Norvège, d'autres avaient développé l'affection après leur arrivée en Amérique. Au Minnesota, 7 cas étaient survenus chez des enfants nés aux Etats-Unis, de parents immigrants; un seul cas a été relevé à la troisième génération.

Une telle situation milite-t-elle en faveur de l'hérédité de la lèpre, théorie largement admise vers la moitié du dix-neuvième siècle? En effet, alors que la lèpre est inexistante, tout au moins dans ces Etats, dans la population autochtone, on voit survenir la maladie chez des enfants nés aux Etats-Unis de parents immigrants, dont certains étaient atteints de la maladie. Si les mécanismes de l'hérédité avaient été, à l'époque, découverts par Mendel, il faut noter qu'ils étaient inconnus, les écrits de Mendel ne devant être redécouvertes, quant à eux, qu'une quarantaine d'années plus tard, par Correns, Devries, et Tschermak.

Ou bien les observations faites au Minnesota et dans les autres états de la Vallée Supérieure du Mississippi témoignent-elles d'une influence déterminante de l'environnement? En effet, bien peu d'émigrants ont contracté la lèpre après leur arrivée en Amérique, où leur conditions d'habitat étaient bien meilleures qu'en Norvège à l'époque, et le climat moins rude. Les cas peu fréquents où la maladie est apparue après

l'arrivée en Amérique auraient pu être contractés en Norvège, l'effet ne s'en faisant sentir que tardivement.

Une hypothèse infectieuse, compatible avec les observations, aurait aussi pu être envisagée, dès avant la découverte de *Mycobacterium leprae* par Hansen en 1873, car le principe de l'origine des maladies infectieuses avaient d'ores et déjà été établi plusieurs décennies auparavant par Henle, et Pasteur avait publié en 1862 les résultats d'expériences déterminantes mettant fin à la doctrine de la génération spontanée. Holmoe d'abord, en 1863, Boeck ensuite, en 1869, Hansen enfin, en 1887, s'en furent donc aux Etats-Unies étudier sur place l'épidémiologie de la lèpre parmi les colons norvégiens.

Holmboe ne peut relever aucun cas parmi les enfants d'origine norvégienne nés en Amérique. Par contre, sur les 9 malades qu'il put interroger personnellement, 6 avaient développé la maladie avant leur départ d'Europe. De plus, deux colons étaient apparemment indemnes de la maladie alors que leurs proches restés en Norvège étaient malades. Il en conclut que la lèpre était due à des conditions d'environnement, présentes en Scandinavie, mais absentes dans la Vallée du Mississippi.

Boeck, quant à lui, découvrit 18 cas de lèpre parmi les immigrants, dont 9 chez lesquels l'affection était apparue entre 2 et 14 ans après l'arrivée en Amérique. Parmi ces 9 cas, 8 avouaient des cas de lèpre dans la famille. Ces observations lui semblèrent dès lors confirmer, sinon l'hérédité de la lèpre, du moins l'hérédité d'une prédisposition à la maladie.

Hansen, lorsqu'il se rendit aux Etats-Unis en 1887 pour y reprendre l'étude de la lèpre dans les colonies norvégiennes, bénéficiait assurément d'un avantage: sa propre découverte de *M. leprae*. A l'époque, les foyers norvégiens étaient en regression, la plupart des malades étant morts. Il obtint cependant des données concernant 161 malades, parmi lesquels il put en interroger 8. Il examina aussi de nombreux descendants des émigrants, qui semblent avoir été fort prolifiques, et n'en trouva aucun parmi eux qui fut atteint de la maladie, fait qui lui parut mettre l'hérédité hors de cause. Il

souligna le fait que, pour pouvoir admettre un facteur héréditaire, il faut que les conditions soient telles qu'elles excluent toute possibilité d'infection. Enfin, il suggéra qu'une longue période d'incubation pouvait rendre compte de l'apparition de la maladie chez des immigrants après leur arrivée en Amérique.

Ces trois enquêtes illustrent admirablement les difficultés et les écueils de la démarche épidémiologique: échantillonnage restreint et biaisé, absence de dénominateur valable, mélange des approches retrospectives et longitudinales, incertitudes dans la récolte des données obtenues par interrogatoire des malades ou se rapportant à des individus décédés, couverture d'enquête incomplète et non-réponses, absence de groupes témoins, imprécision et manque de standardisation des critères diagnostiques. Il faut y ajouter l'absence, à l'époque, d'outil statistique approprié.

Cette histoire constitue aussi une sorte de préfiguration. Car si, depuis lors, l'arsenal statistique s'est considérablement développé et les méthodes épidémiologiques ont atteint un grand degré de raffinement et de précision, peut-on dire pour autant que les études épidémiologiques menées depuis un siècle dans le domaine de la lèpre aient progressé d'une façon correspondante?

Armauer Hansen et *Mycobacterium leprae*. A l'époque de Hansen, l'origine de la lèpre était attribuée à l'hérédité. Une telle opinion était encore défendue de façon magistrale par Hirsch en 1880, et se prolongea jusqu'à la fin du siècle dans les écrits colorés, anecdotiques et prolifiques, agressifs aussi, de Zambaco Pacha, médecin des lépreux de Constantinople.

La découverte par Hansen d'un micro-organisme spécifique dans les lésions de lèpre, en 1873, fit entrer la lèpre dans le domaine de la médecine expérimentale. Pour citer Rogers et Muir: "This threw a flood of light on the etiology of leprosy and revolutionized our entire conception of its epidemiology by displacing the then dominant and paralyzing heredity theory of its origin by the now generally accepted and more hopeful infective one."

La découverte de Hansen était éclatante et ouvrait tous les espoirs. Elle était grosse

de ce que l'avenir pouvait réserver, de ce que l'avenir a réservé, pour la plupart des autres maladies transmissibles, de ce qui existait et de ce qui allait exister, les mesures d'hygiène, les antiseptiques, la vaccination, les bactériostatiques, la chimio-prophylaxie, les antibiotiques.

Fulgurante, la découverte d'Armauer Hansen fut un flash qui n'eut pas de suite immédiate. L'intendance, depuis lors, n'a pas suivi. On connaît le bacille, on ne le connaît que trop, mais il ne se laisse pas enfermer. Des essais innombrables de culture *in vitro* et d'inoculation à l'animal, tentés depuis un siècle, se sont, jusqu'à tout récemment, d'abord soldés par des échecs, ensuite ont éveillé la suspicion, puis en sont en fin de compte arrivés à écarter les chercheurs. Et sans modèle de laboratoire, adieu vaccins, traitements, prophylaxie et contrôle.

La grande découverte de Hansen a cependant permis des acquisitions sur le plan pratique. La lèpre présumée contagieuse sur la base des organismes trouvés dans les lésions, il était donc dans la logique de choses d'envisager l'isolement des malades. Celui-ci, longtemps préconisé, s'est ensuite révélé impraticable, inopérant et dès lors inefficace.

L'identification de *M. leprae* a permis aussi de procéder par analogie, par suite de la parenté morphologique du bacille avec *M. tuberculosis* et de sa situation taxonomique parmi les mycobactéries. Les sulfones s'étant révélées efficaces contre la tuberculose du lapin, on en a tenté l'essai dans la lèpre chez l'homme, mais ceci avec près de 40 ans de retard. A cet égard, les méthodes actuelles de contrôle de la lèpre, basées sur le traitement de masse par les sulfones, procèdent de la découverte de Hansen. Il en va de même pour les nombreux essais de prévention par le BCG.

Un pas décisif a été effectué depuis 1960 par Rees et par Shepard, qui ont réussi à inoculer *Mycobacterium leprae* dans le coussinet plantaire de la souris (^{37, 38, 43, 44, 45}). Ce modèle de laboratoire, malgré sa complication et sa lenteur, et quoique que l'on puisse assurément discuter de la validité de l'extrapolation à l'homme des résultats obtenus (⁵), a cependant fourni des

données d'une importance déterminante pour le contrôle de la lèpre. Grâce aux données obtenues aujourd'hui, chez l'animal, on peut admettre que le pouvoir infectieux des lépromateux traités par les sulfones diminue considérablement après six mois à un an de traitement, ce qui d'un point de vue strictement épidémiologique rend injustifiable l'isolement, tout au moins prolongé. Il est également devenu possible d'étudier chez la souris la résistance aux sulfones des souches de *M. leprae* recueillies chez les malades.

Immunité cellulaire: épreuve de Mitsuda.

La découverte par Mitsuda, en 1919, de l'épreuve intra-dermique à la lépromine, a permis d'accroître le champ des recherches, en fournissant à l'épidémiologiste un outil pour explorer les réactions d'immunité cellulaire au bacille de la lèpre dans des populations.

Malheureusement, si la réaction de Mitsuda permet de discriminer entre les deux formes polaires de la lèpre, lepromateuse et tuberculoïde, l'épreuve est dotée d'une spécificité extrêmement faible dans la population indemne de lèpre. De multiples études, en particulier celles menées par Doull et Guinto aux Philippines (19), ont montré qu'une proportion majeure des réactions faussement positives pouvaient être attribués à une sensibilisation par *M. tuberculosis*, par d'autres mycobactéries, ou par des facteurs non identifiés associés à l'âge. L'épreuve à la lépromine ne permet donc pas de repérer l'infection par *M. leprae* avant l'apparition des symptômes cliniques.

Toutefois, le fait d'une part que la lèpre tuberculoïde soit caractérisée par une réaction positive à la lépromine, et d'autre part, la constatation d'un virage de l'épreuve chez des sujets sains négatifs, après administration de BCG, a suggéré tout naturellement la possibilité d'une action préventive de ce vaccin contre la lèpre lepromateuse.

La validité d'une telle hypothèse a été renforcée par les études longitudinales menées par Chatterjee (13) en Inde, qui montrèrent que la lèpre lepromateuse ne survenait que chez des individus s'étant révélés négatifs à la lépromine lorsqu'ils avaient été testés plusieurs années avant l'apparition de la maladie. Toutefois, malgré

l'incidence élevée de virage de l'épreuve, après BCG, il n'en reste pas moins qu'un certain nombre de sujets persistent à présenter une réaction négative en dépit de l'administration répétée de vaccin. Ces individus non-réactifs de façon persistante, s'ils développent la lèpre, présentent la forme lepromateuse. On peut donc émettre l'hypothèse qu'une certaine fraction de la population ne développe pas d'immunité cellulaire à la suite d'administration de BCG; en cas d'infection par *M. leprae*, ces individus, ceux-là précisément que l'on voudrait protéger, présentent une lèpre lepromateuse. Quant aux autres, ceux chez lesquels le BCG entraîne un virage du test à la lépromine, en cas d'infection par *M. leprae*, ils auraient peut-être de toute façon développé une immunité cellulaire. Pour rendre compte de ce fait, Rotberg a émis l'hypothèse d'un Facteur N, facteur génétique, qui serait requis pour développer une immunité cellulaire contre *M. leprae* (41). Les individus dépourvus de ce facteur seraient ceux qui, en cas d'infection lépreuse, développeraient la forme lepromateuse.

Des études nombreuses, près d'un millier, ont été publiées concernant l'effet du BCG sur les résultats de l'épreuve à la lépromine et sur son utilisation dans la prévention de la lèpre. Seules des études longitudinales contrôlées, portant sur des groupes vaccinés, et non-vaccinés, assortis pour l'âge et pour d'autres facteurs épidémiologiques pouvant agir sur l'incidence de la lèpre, faisant appel à des techniques et à des critères standardisés tant pour la vaccination que pour la surveillance clinique, avec analyse des résultats par des méthodes statistiques appropriées, peuvent fournir les éléments nécessaires pour décider si le BCG permet ou non de réduire l'incidence de la lèpre, ou de la lèpre lepromateuse, dans

De telles études ont été menées depuis 1964 en Birmanie (4), en Nouvelle-Guinée (42) et en Uganda (11). Les résultats obtenus sont contradictoires et semblent difficiles à réconcilier.

Facteurs du milieu. En ce qui concerne les maladies transmissibles, on entend par facteurs du milieu, tous les facteurs extér-

ieurs, tant ceux qui peuvent exercer une action sur la transmission que ceux qui affectent l'agent spécifique ou la réponse de l'hôte.

Une multitude de facteurs du milieu ont été incriminés dans la lèpre, climat, altitude, habitudes alimentaires, propreté corporelle, niveau socio-économique, promiscuité, nature du sol, maladies concomitantes; le nombre des facteurs qu'il est possible d'envisager n'a de limites que la capacité d'imagination des chercheurs.

Néanmoins, l'analyse épidémiologique rétrospective se heurte en lèpre à l'absence aigue de données statistiques valables portant sur des ensembles de population bien définis ou sur des échantillons représentatifs de celles-ci. Les taux d'incidence sont mal connus et souvent confondus avec les taux de détection. Si les taux de prévalence sont mieux connus, tout au moins dans certaines régions, leur mise en relation avec des facteurs de l'environnement ayant agi dans le passé se heurte aux difficultés habituelles rencontrées dans la récolte de ce type de données, dont les souvenirs imprécis des individus étudiés ne sont pas la moindre.

Les études longitudinales, outre leur coût et les grandes dimensions exigées de l'échantillon, sont rendues malaisées du fait de la longue période d'incubation, ou de latence, de l'affection, par ailleurs non-précisée. Il paraît donc urgent de disposer de groupes de populations bien définis, qui pourraient être suivis pendant de longues périodes de temps, en vue de mesurer les risques de lèpre associés à différents facteurs ou à des combinaisons de facteurs du milieu.

C'est précisément dans une population de ce type, à Talisay et Mactan, Cebu, aux Philippines, que Doull et Guinto (17, 18) ont pu calculer le risque relatif de transmission présenté par les deux types de lèpre. En reconstituant l'histoire de 3204 familles, soit 21791 personnes totalisant 335016 années de vie, ils ont déduit que le risque de contracter la lèpre était de 6,23 pour 1000 années d'observation pour les contacts domiciliaires de cas ouverts (lépromateux) contre 1,60 pour les contacts domiciliaires de cas fermés (tuberculoïdes), le risque de ces derniers n'étant pas statis-

tiquement différent de celui encouru par les individus n'ayant pas été au contact de malades dans leurs foyers (0,83 pour mille années d'observation). Cette observation représente une acquisition majeure. Elle a permis de conclure que les malades tuberculoïdes présentaient un risque réduit sinon nul de disséminer la maladie, et qu'il était donc irrationnel de les isoler, fournissant ainsi une justification épidémiologique au traitement ambulatoire de masse institué par après.

Le rôle d'un contact corporel étroit a été mis en évidence par Lampe et Boenjamin, (25) qui ont comparé, en Indonésie, les taux d'incidence chez des enfants, selon qu'ils partageaient ou non la nuit la couche de leurs parents atteints de lèpre. Le risque chez les enfants partageant la même natte était de plusieurs fois plus élevé environ que celui relevé chez les enfants dormant sur une natte séparée.

Les enfants de malades vivant avec leurs parents dans le milieu hautement infecté des léproseries constituent un groupe d'étude intéressant, car il se prête à la mesure des taux d'incidence dans les conditions vraisemblablement les plus propices pour la transmission. Lara (26), aux Philippines, observant de tels enfants, a relevé un taux d'incidence de 200 pour mille environ avant l'âge de 10 ans; encore trois quarts de ces enfants présentaient-ils des lésions temporaires et fugaces disparaissant spontanément.

Ces observations ont permis de dédramatiser à la longue le problème des "enfants de lépreux", et d'adopter à leur égard une attitude plus rationnelle basée sur des mesures élémentaires d'hygiène ou sur le placement familial, remplaçant les preventoria de jadis.

Facteurs génétiques. A l'époque où Hansen découvrit *Mycobacterium leprae*, la lèpre était généralement considérée comme héréditaire. Simpson écrivait en 1842: "Few facts in the history of tubercular leprosy seem to be more universally admitted by all writers than the transmission of it from parents to offsprings" (46). Danielssen et Boeck, dans leur traité magistral "On spedalsked (Elephantiasis Graecorum)", publié en 1848, émettaient la théorie que l'éti-

ologie était presque exclusivement héréditaire (14). La découverte de Hansen rejeta dans l'ombre les facteurs de l'hôte, tels que l'hérédité.

Pourtant, dans une perspective de multifactorialité des problèmes de santé, plusieurs observations suggèrent l'intervention possible de facteurs innés de susceptibilité ou de résistance. Tels sont l'observation qu'une grande proportion des individus exposés à la lèpre dans des conditions présumées optimales de transmission (adolescents nés en léproserie, conjoints de malades, forçats, missionnaires) ne développent pas la maladie (12, 21, 36), le fait que la prévalence de la lèpre lépromateuse semble rarement dépasser 5 pour mille même dans les groupes de populations à prévalence totale élevée, les grandes différences trouvées dans le rapport entre lèpre lépromateuse et tuberculoïde dans diverses populations, la persistance d'une réaction négative à la lépromine chez des individus vaccinés par le BCG et le développement éventuel d'une forme lépromateuse chez ceux-ci, et enfin les profils épidémiologiques particuliers d'explosion épidémique ou au contraire de transmission limitée à quelques familles dans des communautés isolées jusqu'alors indemnes (27). Hopkins (24), puis Aycock (2, 3), renouvelèrent l'intérêt envers une éventuelle prédisposition génétique à la lèpre, en soulignant l'aggrégation des cas dans les mêmes familles, dans la population acadienne de la Louisiane. Néanmoins, les facteurs génétiques ne peuvent être envisagés tant que le rôle des facteurs de milieu, dont les conditions d'exposition familiale à l'agent infectieux, n'est pas exclu.

L'investigation systématique du rôle des facteurs génétiques peut être menée par diverses méthodes: les études de concordance chez les jumeaux, l'aggrégation familiale, les analyses de pedigree, les taux d'attaque en rapport avec la consanguinité, et la recherche d'une association avec des indicateurs génétique (polymorphisme génétique).

Un certain nombre de cas de concordance du type de lèpre chez des jumeaux univitellins ont été publiés (33). Ces études chez les jumeaux, fort difficile à mener, sont par ailleurs exposées à de nombreux biais.

Les mêmes difficultés sont rencontrées dans les études d'aggrégation familiale.

La distribution de nombreux indicateurs génétiques a été étudiée en rapport avec la lèpre ou le type de lèpre, parmi lesquels divers groupes sanguins (ABO, CDE, Duffy, Diego, Kell, Kidd, P, Auberger), des protéines sériques (haptoglobines, transferrines), des hémoglobines anormales, la glucose-6-phosphate déhydrogénase, l'aptitude à goûter la phényl-thio-carbamide, etc. . . (1, 6, 7, 15, 28, 29, 30, 35)

Une association a été trouvée entre l'antigène australien (HAA, ou Hepatitis Associated Antigen) et la lèpre lépromateuse aux Philippines (9, 10) dont il est cependant difficile actuellement de préciser la signification. Il ne semble pas qu'un facteur de promiscuité institutionnelle (séjour des lépromateux en léproserie) soit en cause.

Beiguelman a signalé un comportement dimorphique pour *M. leprae* chez des monocytes en cultures selon qu'ils proviennent de malades lépromateux ou tuberculoïdes (8). Aucun dimorphisme néanmoins n'a été retrouvé au niveau de population indemnes et non-exposées à la lèpre, ce qui ne semble pas militer en faveur d'une caractéristique innée (16, 39). Actuellement l'hypothèse de l'intervention de facteurs génétiques dans une prédisposition à la lèpre reste à l'ordre du jour, car elle pourrait reconcilier certains paradoxes épidémiologiques. Néanmoins, elle ne repose pas sur des faits établis, et les recherches entreprises n'ont pas mis en évidence des caractéristiques associées qui permettraient de reconnaître les groupes susceptibles ou résistants.

Base épidémiologique des méthodes actuelles de lutte contre la lèpre. Notre connaissance actuelle de l'épidémiologie de la lèpre est fort déficiente. Faut-il rappeler que nous ignorons quelle est la distribution de la période de latence, ou d'incubation, et quel est le mode de transmission (34). Nous avons bien en opinion sur la source d'infections et sur la porte d'entrée, mais qui ne repose sur aucune connaissance réelle des mécanismes en cause. Nous ignorons même sous quelle forme *M. leprae* évolue chez l'individu en période de latence, et plus grave encore, en quoi et comment il

serait responsable de la maladie chez les individus atteints de la forme tuberculoïde qui, par les méthodes d'examen actuelles, ne révèlent pas de bacilles dans les lésions.

Pourtant, malgré ces lacunes, nos méthodes actuelles de traitement ambulatoire de masse par les sulfones reposent sur des bases sérieuses, parmi lesquelles il faut mentionner le pouvoir infectieux faible ou nul des malades tuberculoïdes, l'effet des sulfones sur le nombre et la morphologie des bacilles *in vivo*, et l'observation faite chez l'animal d'une perte rapide de viabilité des mycobactéries traitées par les sulfones.

Le traitement ambulatoire de masse reste le seul moyen actuel logique d'essayer d'enrayer l'affection dans des populations.

Ce qui manque cruellement, c'est une évaluation valable des résultats obtenus par ce traitement de masse sur la réduction progressive de l'incidence de nouveaux cas au cours des années. Seule méthode actuellement disponible et applicable sur une vaste échelle, le traitement de masse devrait faire l'objet d'évaluations soigneuses, en vue d'accroître à la fois son efficacité, et son efficacité. L'élaboration de modèles épidémiométriques de la lèpre et de modèles opérationnels des campagnes de masse, actuellement en cours, devrait permettre de mieux connaître la dynamique de la lèpre dans des populations et les facteurs susceptibles de l'influencer⁽³¹⁾.

Conclusions. Si nous connaissons mal l'épidémiologie de la lèpre, les raisons en sont nombreuses: longue latence de l'affection rendant malaisées les études longitudinales, pauvreté des données épidémiologiques de base concernant l'incidence et la prévalence, méthodologie parfois mal connue, efforts dispersés.

Les voies ouvertes à la recherche sont cependant nombreuses et devraient être poursuivies: recherche des facteurs génétiques, mise au point de critères immunologiques d'infection, surveillance de populations-pilotes, modèles épidémiométriques, parmi d'autres.

Néanmoins, il reste un domaine qui conditionne le progrès de l'ensemble, celui de la microbiologie. On ne peut envisager de mesures radicales contre la lèpre dans des populations, sans des avancées majeures en

ce qui concerne la culture *in vitro* de *M. leprae* et son inoculation à l'animal, dans des conditions pratiques permettant des applications de routine, entre autres pour le triage et la mise au point de médicaments efficaces.

L'épidémiologiste qui manie les statistiques n'a pas coutume de se tourner vers le microbiologiste. Pour ce qui est de la lèpre, c'est cependant un appel pressant pour le soutien de la recherche fondamentale que doivent lancer les épidémiologistes, car c'est de cette recherche que dépendra le progrès de leurs propres investigations sur le terrain.

REFERENCES

1. ANDRE, L. J., and ANDRE-CADRAS, J. Etude des rapports entre la Sicklémie et la Lèpre. Méd. Trop. **17** (1957) 596-599.
2. AYCOCK, W. L., and MCKINLEY, E. B. The role of familial susceptibility in the epidemiology of leprosy. Internat. J. Leprosy **6** (1938) 169-184.
3. AYCOCK, W. L. Familial susceptibility as a factor in the propagation of leprosy in North America. Internat. J. Leprosy **8** (1940) 137-150.
4. BECHELLI, L. M., GALLEGO GARBAJOSA, P., ENGLER, V., MARTINEZ DOMINGUEZ, V., PAREDES, L., KOCH, G., UEMURA, K. and SUNDARESAN, T. BCG vaccination of children against leprosy—preliminary findings of WHO trial in Burma. Internat. J. Leprosy **36** (1968) 618-619.
5. BECHELLI, L. M., and GUINTO, R. S. some recent laboratory findings on *Mycobacterium leprae*. Bull. WHO **43** (1970) 559-569.
6. BEIGUELMAN, B. Reacao gustativa a faniltio-carbamide (PTC) e lepra. Rev. brasileira Leprol. **30** (1962) 110-124.
7. BEIGUELMAN, B. Grupos sanguineos e lepra. Rev. Bras. Leprol. **31** (1963) 34-44.
8. BEIGUELMAN, B. and BARBIERI, T. A. Comportamento das macrofagos nas formas polares de lepra. Ciènta & Cultura **17** (1965) 304-305.
9. BLUMBERG, B. S., MELARTIN, L., LECHAT, M. F. and GUINTO, R. S. Association between lepromatous leprosy and Australia antigen. Lancet **1** (1967) 173-176.
10. BLUMBERG, B. S., MELARTIN, L., GUINTO, R. and LECHAT, M. F. Lepromatous leprosy and Australia antigen with comments

- on the genetics of leprosy. *J. Chronic Dis.* **23** (1970) 507-516.
11. BROWN, J. A. K., STONE, M. M. and SUTHERLAND, I. The trial of BCG vaccination against leprosy in Uganda. *Internat. J. Leprosy* **36** (1968) 618.
 12. BROWN, R. *World Survey of Catholic Leprosy Work*. The Mission Press, S.V.D., Techny, 11b.
 13. CHATTERJEE, K. R. Prognostic value of the lepromin test in contacts of leprosy cases. *Leprosy in India* **27** (1955) 102-104.
 14. DANIELSSEN, D. C., and BOECK, C. W., 1847. *Traité de la Spedalskhed ou Eléphantiasis des Grecs*. Paris: Bailleres. 1847.
 15. DELBROUCK, J. Contribution à la génétique de la sicklémie au Congo Belge. *Ann. Soc. Belge Méd. Trop.* **38** (1958) 103-134.
 16. DEVILLE, J. *In vitro* behaviour of macrophages from healthy persons against *M. leprae* and other mycobacteria. *Internat. J. Leprosy* **39** (1971) 329-339.
 17. DOULL, J. A., RODRIGUEZ, J. N., GUINTO, R. and PLANTILLA, F. C. A field study of leprosy in Cebu. *Internat. J. of Leprosy* **4** (1936) 141-169.
 18. DOULL, J. A., GUINTO, R. S., RODRIGUEZ, J. N. and BANCROFT, H. The incidence of leprosy in Cordova and Talisay, Cebu, P.I. *Internat. J. Leprosy* **10** (1942) 107-131.
 19. DOULL, J. A., GUINTO, R. S. and MABALAY, M. C. Effect of B.C.G. vaccination, lepromin testing and natural causes in inducing reactivity to lepromin and to tuberculin. *Internat. J. Leprosy* **25** (1957) 13-27.
 20. DOULL, J. A. The epidemiology of leprosy. Present status and problems. *Internat. J. of Leprosy* **30** (1962) 48-66.
 21. FLOCH, H. La lèpre au bagne guyanais, son évolution durant un siècle (1852-1950). *Internat. J. Leprosy* **19** (1951) 243-258.
 22. HANSEN, G. A. Underøgelsener angaaende spedaskhedens sarsager tidels udførte sammen med forstander hartwig, 1874. Reprinted in part (English translation) in *Internat. J. Leprosy* **23** (1955) 307-309.
 23. HIRSCH, A. *Handbook of Geographical and Historical Pathology*. (English Translation) New Sydenham Society, London, 1885.
 24. HOPKINS, R. Heredity in leprosy. In: *Tuberculosis and Leprosy, the Mycobacterial Diseases*. Amer. Assoc. Adv. Sci. Symposium Series (1938), pp 112-118.
 25. LAMPE, P. H. J. and BOENJAMIN, R. Social intercourse with lepers and the subsequent development of manifest leprosy. *Documenta Nederland, et Indones, de Morb. Trop.* **1** (1949) 289-346.
 26. LARA, C. B. and NOLASCO, J. O. Self-healing, or abortive, and residual forms of childhood leprosy and their probable significance. *Internat. J. Leprosy.* **24** (1956) 245-262.
 27. LECHAT, M. F. Methodology of genetic study in the epidemiology of leprosy. *Internat. J. Leprosy*, **33** (1965) 744-746.
 28. LECHAT, M. F., BILE, T. and BASI, E. A study of blood groups and leprosy in the population of Colonia Tovar, Venezuela. *Internat. J. Leprosy* **35** (1967) 488-493.
 29. LECHAT, M. F., BIAS, W. H., GUINTO, R. S., COHEN, B. M., TOLENTINO, R. M., and ABALOS, R. M. A study of various blood groups systems in leprosy patients and controls in Cebu, Philippines. *Internat. J. Leprosy* **36** (1968) 17-31.
 30. LECHAT, M. F., BIAS, W. H., BLUMBERG, B. S., MELARTIN, L., GUINTO, R. S., COHEN, B. H., TOLENTINO, J. G. and ABALOS, R. M. A controlled study of serum globulins polymorphisms and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in leprosy. *Internat. J. Leprosy* **36** (1968) 179-191.
 31. LECHAT, M. F. An epidemiometric approach for planning and evaluating leprosy control activities. *Internat. J. Leprosy* **39** (1971) 603-607.
 32. LIE, H. P., Norwegian lepers in the United States. The investigation of Holmboe, Boeck and Hansen. *Internat. J. Leprosy* **6** (1938) 351-356.
 33. MOHAMED ALI, P. and RAMANUJAM, J. Genetics and leprosy. A study of leprosy in twins. *Leprosy in India.* **36** (1964) 77-86.
 34. NEWELL, K. W. An epidemiologist's view of leprosy. *Bull. WHO.* **34** (1966) 827-857.
 35. PETTIT, J. H. S. and CHIN, J. Does glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency modify the course of leprosy or its treatment. *Leprosy Rev.* **35** (1964) 149-156.
 36. QUAGLIATO, R. *Leprosy Conjugal*. *Rev. Bras. Leprol.* **25** (1957) 59-68.
 37. REES, R. J. W. Limited multiplication of acid-fast bacilli in the foot-pads of mice inoculated with *Mycobacterium leprae*. *Brit. J. Exp. Path.* **45** (1964) 207-218.

38. REES, R. J. W. Enhanced susceptibility of thymectomised and irradiated mice to infection with *Mycobacterium leprae*. *Nature (Lond.)* **211** (1966) 657-658.
39. REES, R. J. W. Review of some recent studies on leprosy. 5th Annual Leprosy Research Conference Symposium, U.S.-Japan Coop. Med. Sci. Program, in *Internat. J. Leprosy* **38** (1970) 354.
40. ROGERS, L. and MUIR, E. *Leprosy*. John Wright, ed., Bristol: John Wright (1946).
41. ROTBERG, A. Factor "N" de resistencia a lepra e relacoes com a reatividade leprominica e tuberculinica—Valor duvidoso do BCG na imunizacao antileprosa. *Rev. Bras. Leprol.* **25** (1957) 85-106.
42. RUSSELL, D. A., SCOTT, G. C. and WIGLEY, S. C. BCG and prophylaxis—the Karimui trial. *Internat. J. Leprosy* **36** (1968) 618.
43. SHEPARD, C. C. The experimental disease that follows the injection of human leprosy bacilli into foot-pads of mice. *J. Exp. Med.* **112** (1960) 445-454.
44. SHEPARD, C. C. Multiplication of *Mycobacterium leprae* in the foot-pad of the mouse. *Internat. J. Leprosy* **30** (1962) 291-306.
45. SHEPARD, C. C. and GUINTO, R. S. Immunological identification of foot-pad isolates as *Mycobacterium leprae* by lepromin reactivity in leprosy patients. *J. Exp. Med.* **118** (1963) 195-203.
46. SIMPSON, J. Y. Antiquarian notices of leprosy and leper hospitals in Scotland and England. *Edinburgh Med. Surg. J.* **56** (1841) 301.
47. WASHBURN, W. L. Leprosy among Scandinavian settlers in the Upper Mississippi Valley. 1864-1932. *Bull. Hist. Med.* **24** (1950) 123-148.
48. ZAMBACO-PACHA. *Voyage chez les lépreux*. Paris: Masson, 1891.