Volume 43, Number 4
Printed in the U.S.A.

Sensibilité Envers la Dapsone, la Sulfamethoxypyridazine et l'Éthionamide, de *Mycobacterium leprae* Provenant de Malades Traités par ces Substances[1]

S. R. Pattyn, M.-T. Rollier, R. Rollier et G. Verdoolaeghe-Van Loo[2]

Depuis un certain nombre d'années nous avons recherché la sensibilité pour divers léprostatiques de bacilles lépreux isolés à partir de malades suivis au Service National de la Lèpre à Casablanca.

Les confrontations des données cliniques et des résultats de détermination de 19 sensibilités chez 17 malades font l'objet de la présente publication. Trois de ces cas furent publiés antérieurement ([8, 9]).

Les Malades

Tous les malades sont des sujets maroccains atteints de lèpre multibacillaire LL ou BL, suivis au Dispensaire Jeanselme à Casablanca (Service National de la Lèpre). Dès que le diagnostic est posé et que les malades ont été hospitalisés pendant une courte période, l'autotraitement est instauré, les malades sont invités ensuite à se représenter au Dispensaire en principe tous les 6 mois pour examen de contrôle clinique et bactériologique et pour recevoir les médicaments. Une détermination de sensibilité fut décidée soit que les malades guéris ou en bonne voie de guérison développaient une récidive bactériologique (réapparition de BAR dans les lésions et/ou dans la muqueuse nasale) soit que l'évolution clinique était jugée insuffisante.

Exception faite pour un seul malade, chez qui le traitement avait été arrêté, cette complication survenait chez tous les malades pendant qu'ils étaient supposés prendre leurs médicaments.

Les Biopsies et leur Traitement

Les malades pour lesquels une recherche de résistance est décidée sont hospitalisés pendant quelques jours afin de permettre le prélèvement d'une biopsie de la peau à un moment favorable pour le transport. Celui-ci se fait en thermos à glace par vol direct Casablanca-Bruxelles. L'inoculation aux souris est faite à Anvers le plus souvent endéans les 48 heures après le prélèvement, dans quelques cas seulement après 3 ou 4 jours.

Des souris inoculées dans le coussinet plantaire avec 10^3 à 10^4 BAR selon des techniques décrites antérieurement ([7, 9]) et divisées en groupes. Les groupes contrôles reçoivent de la nourriture normale, les autres reçoivent 5 gm de nourriture par jour dans laquelle sont mélangées les diverses médications, éventuellement à différentes concentrations. Les concentrations des produits antilépreux dans la nourriture furent: dapsone: 0.1, 0.01, 0.001, 0.0001 et 0.00001%; sulfamethoxypyridazine (SMP): 0.1, 0.05, 0.01 parfois 0.001%; ethionamide (ETH): 0.1%. L'évaluation de la positivité chez les souris fut faite d'une part sur la base de numérations de *M. leprae* dans le coussinet plantaire ([7, 14]) et d'examens histologiques ([7, 11]) sur coupes transversales des tissus mous du coussinet plantaire.

RÉSULTATS

A. Malades traités à la DDS.

Ce groupe comprend 4 malades, dont les données principales figurent au Tableau 1. Deux souches étaient résistantes et 2 sensibles. Histoires cliniques abrégées.

L 11. Lèpre diagnostiquée en 1951, d'abord traitée au sulphétrone ensuite sulfone retard, puis DDS 100 mg par jour per os. Négativé en 1960.

Récidive en 1965, traitée à la DDS 100 mg par jour additionné de SMP 500 mg par jour à partir de 1969. Sans amélioration.

Biopsie en 1971.

Résultat de laboratoire: I.M. 0.10

Contrôles 9/10

D.D.S.	0.1%	0/6[a]	0.001%	3/4
	0.01%	4/7	0.0001%	5/8

[1]Received for publication 8 May 1975.

[2]S. R. Pattyn, M.D., G. Verdoolaeghe-Van Loo, Institut de Médecine Tropicale et Université d'Anvers, Antwerpen, Belgique; M.-T. Rollier, Rene Rollier, M.D., Service National de Lèpre, Casblanca, Maroc.

TABLEAU 1. *Principales données concernant malades traités à la D.D.S.*

N°	Début Trait.	Nég. nez	Nég. peau		Récidive Bact. peau	Récidive Clin.	Détermin. sensibil. date	I.M.	résult.	Commentaires
L 11	1951	1960	1960	récidive 1965, sans amélioration avec DDS 69-71 + SMP			71	0.10	R	d'abord sulphétrone
L 8	1953	1954		M.N. 1955 + 1958 -	1966	1966-70	70	0.61	R	1953-56 TSC 1956-64 DDS 150-100 mg par jour
L 14	1959			guéri 1964	1971	1971	71	0.05	S	
L 29	1966			observé ailleurs		aggrav. cliniq. 1973 Rhinite	Nov. 73	0.04	S	Sans trait. en 66-67 aurait reçu DDS 67-73 se présente spontaném. 1973 pour aggrav. clin.

Trait. = traitement
M.N. = muqueuse nasale
Réc. = récidive
Clin. = clinique
I.M. = indice morphologique
TSC = thiosemicarbasone

Conclusion: souche résistante à la DDS.
([a]Nombre de souris positives/nombre de souris inoculées).

L 8. Malade, diagnostiqué en 1951. Traité de 1953 à 1956 à la thiosémicarbazone, 150 mg par jour. Muqueuse nasale négative en 1954 mais positive à nouveau en 1955. De 1956 à 1964: DDS, au début 150 mg par jour, plus tard réduit à 100 mg par jour. Les lésions régressèrent et la muqueuse nasale était négativée en 1958. Apartir de 1966 les lésions s'aggravent et en 1970, toujours sous traitement à la DDS le patient présente une lèpre lépromateuse floride.
Biopsie en 1970.
Résultat de laboratoire: I.M. 0.61

Contrôles 8/9	D.D.S.	0.1%	3/4
		0.001%	7/11
		0.0001%	6/6

Conclusion: souche résistante à la DDS.

L 14. Diagnostiqué en 1959. DDS 100 mg par jour. Considéré guéri en 1964. Récidive en 1971.
Biopsie en 1971.
Résultat de laboratoire: I.M. 0.05

Contrôles 4/6	D.D.S.	0.1%	0/1
		0.01%	0/8
		0.001%	2/6
		0.0001%	3/9

Conclusion: souche sensible à la DDS.

L 29. Malade vu pour la première fois en 1973. Diagnostiqué dans une autre localité en 1965. Est resté sans traitement en 1966–67, faute de médecin. Aurait reçu depuis 1967 DDS 100 mg par jour, résultant en une nette amélioration. Aggravation de son état depuis quelques mois. Vient se présenter spontanément pour cette raison au service à Casablanca.

Lèpre BL, forte rhinite. Nombreuses lésions cutanées qui donnent l'impression clinique d'être en pleine évolution.
Résultat de laboratoire: biopsie inoculée 3 jours après le prélèvement.
Contrôles 9/16

D.D.S.	0.01%	0/5	0.0001%	0/5
	0.001%	0/8	0.00001%	4/9

Conclusion: sensibilité normale.

B. Malades traités à la sulfamethoxypyridazine.

Les données principales concernant ce groupe figurent au Tableau 2. Il comprend 7 malades, dans un cas (L 32) la sensibilité ne fut pas déterminée parce que l'I.M. était 0.
Histoires cliniques abrégées.
L 23. Traité à la DDS dès 1951, négativé en 1956, ce malade développe en 1964 une récidive qui est traitée à la SMP. Négativation en 1968, réapparition de BAR dans la peau en 1971, récidive clinique début 1973. La muqueuse nasale reste négative.
Résultat de laboratoire: I.M. 0.02
L'inoculation faite 3 jours après le prélève-

TABLEAU 2. *Principales données cliniques concernant malades traités à la SMP.*

N°	Début Trait.	Nég. nez	Nég. peau		Réc. nez	Réc. peau	Réc. clin.	Détermin. sensib. date	Détermin. sensib. I.M.	Détermin. sensib. résult.	Commentaires
L 23	1951	D.D.S. nég. 1956		récidive 1964 nég. 1968 SMP		1971	1973	73	0.03	Pas prise	Muq. nas. nég. lors de la récidive
L 24	1953	D.D.S. 1955	1955	1959 arrêt traitement récidive 1967-SMP nég. 1969	1973	1973	1973	73	0.26	S	1973 rhinite importante
L 26	1961	1962	1966				9/72 ± 9/73 ±	73	0.16	S	
L 32	1961	1962	1964		1970	1969	1972	72	0	P.F.	Retards aux ex. périodiques 6, 3, 6 mois
L 19	1962	1965	1966		1970	1971	1971	72	0.30	S	Retards aux ex. périodiques 2, 4, 6 mois.
L 21	1964	1970	1970		1973	1973	1973	73	0.28	S	Ethio → 65, DDS → 66, TBS → 67, SMP → 73.
L 31	1967	1968	1970			1973	1973	74	0.11	S	Suivi ds autre centre

ment reste négative.
Conclusion: souche sensible à la SMP, chez le malade.

L 24. Début de traitement à la DDS en 1953, négativation bactériologique en 1955. Arrêt du traitement en 1959. Nouvelles lésions en 1967, traitement à la SMP, négativation en 1969. Dès 1973 nouvelle récidive clinique avec rhinite importante. Biopsie en 1973.
Résultat de laboratoire: I.M. 0.26
Contrôles 8/8

Sulfa	0.1%	0/5	D.D.S.	0.01%	0/6
	0.05%	3/10		0.001%	0/6
	0.01%	6/8		0.0001%	1/6
				0.00001%	4/5

Conclusion: souche sensible à la SMP et la DDS.

L 26. Début de traitement en 1961 à la SMP. Muqueuse nasale négative en 1962, la peau en 1966. Récidive clinique en 1972. Biopsie en 1973.
Résultat de laboratoire: I.M. 0.16
Contrôles 5/7

Sulfa	0.1%	0/5	0.01%	3/10
	0.05%	0/4	0.001%	8/10

Conclusion: souche sensible à la SMP.

L 32. Traité depuis 1961, ce malade s'est présenté 3 fois aux examens de contrôle avec des retards de respectivement 6, 3 et 6 mois. Négativation de la muqueuse nasale après 7 mois, des lésions après 2 ans. La muqueuse nasale, et la peau redeviennent positives en février 1972, tandis que la récidive clinique est manifeste 6 mois plus tard.
Résultat de laboratoire: I.M. 0
N'est pas inoculé aux souris.
Conclusion: souche sensible à la SMP, chez le malade.

L 19. Traité depuis 1962, ce malade se présente avec quelques irrégularités aux examens périodiques (retards de 2-4 mois, une fois 6 mois). Muqueuse nasale négative en 1965, rares BAR dans les lésions. La muqueuse nasale redevient positive en 1970,

TABLEAU 3. *Principales données cliniques concernant malades traités à l'éthionamide.*

N°	Début Trait.	Nég. nez	Nég. peau		Réc. nez	Réc. peau	Réc. clin.	Détermin. sensib. date	I.M.	résult.	Commentaires
L 17	1964			64-72 D.D.S.				72	0.10	0	Ethio à partir de 1972 depuis 4 mois
L 33	1965	1966	1968		1972	1971	1972	73	0	P.F.	
L 30	1965	1966	1969			1973	3/74	74	0.07	R	A présenté des retardes de 2-3 mois
L 27	1965	1967	1970	67-69 TBS	1972	1972	1972	73	0.10	R	Soupçonné de prise inconstante de médicaments
L 25	1967	1969	1971				1973	73	0.13	R	
L 28	1967	1971	1972		1972	1972	1973	73 73	0.16[a] 0.34[a]	R R	A présenté des retards de 4, 5 mois
L 81	= L 8	DDS-R. éthio 1970 Tabl. I						71	0.08	0	Amélioration insuffisante 72

[a] Deux biopsies, prises à 6 mois d'intervalle, furent examinées de ce malade.

la récidive clinique est manifeste quelques pois plus tard.

Résultat de laboratoire: I.M. 0.30

Contrôles 3/3

Sulfa	0.1%	0/7	D.D.S.	0.01%	0/5
	0.01%	3/3		0.001%	0/4
	0.001%	2/2		0.0001%	0/5
				0.00001%	4/5

Conclusion: souche sensible à la SMP et la DDS.

L 21. Malade traité depuis 1964 pendant un an à l'éthionamide, qui est remplacé par suite de troubles de l'audition et de vertiges par la DDS; En 1966 apparition d'ENL en rapport avec une tuberculose, elle-même traitée à l'INH—SM.

La DDS est remplacée par la thiambutosine, jusqu'en 1967 lorsque le traitement au SMP est repris. La négativation est obtenue en 1970. En 1973 récidive clinique avec réapparition de bacilles dans le nez et la peau.

Résultat de laboratoire: I.M. 0.28

Contrôles 6/6

Sulfa	0.1%	0/10	D.D.S.	0.01%	0/9
	0.05%	0/7		0.001%	0/9
	0.01%	3/7		0.0001%	1/9

Conclusion: souche sensible à la SMP et la DDS.

L 31. Malade traité depuis 1967 à la SMP. Le nez est négativé en 1 an, les lésions en 3 ans. Récidive clinique et bactériologique en 1973. Biopsie en 1974.

Résultat de laboratoire: I.M. 0.20

Contrôles 7/7

SMP	0.1%	0/8	D.D.S.	0.01%	0/10
	0.05%	0/10		0.001%	1/8
				0.0001%	1/8
				0.00001%	4/9

Conclusion: souche sensible à la SMP et la DDS.

C. Malades traités à l'éthionamide.

Sept malades appartiennent à ce groupe (Tableau 3). Les histoires abrégées sont les suivantes.

L 17. Ce malade aurait déjà reçu des injections de DDS dans un autre centre de 1968 à 1972, lorsqu'il se présente à Casablanca où il est traité à l'éthionamide. L'amélioration clinique étant jugée insuffisante une biopsie est prise après 4 mois de traitement.

Résultat de laboratoire: pas de prise chez les souris.

Conclusion: souche sensible à l'éthionamide, chez le malade.

L 33. Traité depuis 1965, la négativation du

nez est obtenue après un an, celle des lésions après 3 ans.
Réapparition de BAR dans les lesions en 1971 et dans le nez 6 mois plus tard. Biopsie en 1972.
Résultat de laboratoire: I.M. 0
N'est pas inoculé aux souris.

L 30. Début de traitement en 1965, à l'éthionamide. Le nez est négativé en 1966, les lésions en 1969. Se présente avec des petits retards de 2-3 semaines. La dose d'éthionamide est portée à 1.500 mg. En 1974 de nouveaux lépromes sont apparus. Biopsie.
Résultat de laboratoire: I.M. 0.07
Contrôles: 5/8 Ethio 4/8

L 27. Début de traitement en 1965 à l'éthionamide. Nez négativé en 1967. A la suite d'ENL et de troubles digestifs remplacement de l'éthionamide par la thiambutosine en 1967. En 1969 retour à l'éthionamide. Négativation de la peau en 1970. Récidive clinique et bactériologique (nez et peau) en 1972. Le malade est soupçonné de prendre irrégulièrement ses médicaments.
Deux biopsies de ce malade furent examinées. Une première en janvier, une seconde en novembre 1973.
Les résultats furent les suivants:

Janvier: I.M. 0.10	Novembre: I.M. 0.34
Contrôles: 11/14	Contrôles: 8/10
Ethio 0.1%: 6/12	Ethio 0.1%: 17/20

L 25. Début de traitement en 1967 à l'éthionamide. Le nez est négativé en 1969. En 1973, alors que le nez reste négatif, une récidive cutanée apparait. Biopsie en 1973.
Résultat de laboratoire: I.M. 0.13
Contrôles: 14/17 Ethio 18/18
Conclusion: souche résistante à l'éthionamide.

L 28. Début de traitement en 1967 à l'éthionamide. Malgré des retards parfois de 4-5 mois, négativation du nez et de la peau en 1972. Le nez redevient positif en 1972, la peau en 1973 avec récidive clinique. Biopsie en 1973.
Résultat de laboratoire: I.M. 0.34
Contrôles: 13/14 Ethio 9/16
Conclusion: souche résistante à l'éthionamide.

L 81. Il s'agit du malade L 8 cité plus haut qui avait développé une résistance au DDS en 1970. Ayant l'impression, après un an de traitement à l'éthionamide, que l'amélioration n'était pas suffisante, une sensibilité pour l'éthionamide fut recherchée.
Résultat de laboratoire: pas de prise chez les souris.
Conclusion: souche sensible à l'éthionamide.

DISCUSSION

Les résultats que nous présentons dans le présent travail ont été obtenus au cours des 4 dernières années, ils comportent d'une part un certain nombre de données nouvelles et d'autre part ils illustrent une série de points qui ont été fréquemment décrits au cours de ces années tant par d'autres chercheurs que par notre propre groupe.

Deux souches sur quatre se sont révélées résistantes à la DDS. Le malade L 11 développa une récidive 5 ans après sa négativation, et 14 ans après le début du traitement. Il avait au départ été traité à la sulphétrone. Shepard *et al* ([16]) ont tiré l'attention sur le danger d'apparition de résistance après administration de ce produit qui n'est actif que par la quantité de DDS qu'il libère. L'addition de SMP au traitement en 1969 ne pouvait être d'aucune utilité puisqu'il y a résistance croisée entre DDS et SMP. Le deuxième cas de résistance s'est manifesté 13 ans après le début du traitement et a été prouvé au laboratoire 4 ans plus tard. Ces observations confirment le long délai qui s'écoule avant l'apparition de la résistance vis-à-vis de la DDS.

Deux cas pour lesquels une résistance fut cliniquement suspectée, ne furent pas confirmés par l'expérimentation sur animal. Le malade L 14, guéri en 5 ans, récidiva 7 ans après avoir été déclaré guéri, mais avec des germes sensibles. Il s'agit là également d'une donnée classique ([6, 17]). Le malade L 29 s'était présenté spontanément parce qu'il craignait lui-même une aggravation, pourtant il avait un indice morphologique bas. Ces deux malades hébergeaient donc au moment de la prise de la biopsie des bacilles lépreux vivants, qui montraient toutefois un I.M. bas, manifestement plus bas que les cas à souches résistantes. Il faut donc intérpréter ces cas comme des malades qui avaient arrêté ou fortement diminué la prise de leurs médicaments, permettant la récidive chez L 14 et l'aggravation chez L 29. Les derniers temps avant la prise de la biopsie, le médicament avait été mieux absorbé puisque l'I.M. n'était plus qu'à 0.05 et 0.04.

Aucune souche de *M. leprae* ne fut trouvée résistante à la SMP. Il nous fut donc impossible de mettre en évidence une résistance croisée dans le sens SMP-DDS, qui n'a d'ailleurs jamais été démontrée, alors que la résistance croisée dans le sens DDS-Sulfa a été signalée ([12]).

Dans deux cas L 23 et L 32 il ne s'agissait manifestement ni de récidive, ni de recrudescence, puisque dans un des cas l'I.M. était 0 et que dans l'autre il n'y eut pas de prise chez les souris.

Un de ces cas (L 23) et deux autres malades (L 24 et L 21) avaient reçu pendant quelque temps dans le passé de la DDS. Chez un seul de ceux-ci (L 24) le traitement avait été arrêté a la 6ème année, la récidive se manifestant 8 ans plus tard.

L'inconvénient majeur de la sulfamidothérapie dans le lèpre est que les concentrations atteintes dans le sang ne dépassent que faiblement la dose minimale nécessaire ([2, 6, 8]). A la moindre irrégularité dans le traitement, les malades multibacillaires ne sont plus couverts. L'efficacité des sulfamides a d'ailleurs toujours été considérée supérieure dans la lèpre tuberculoïde par rapport à la lèpre lépromateuse ([4]). La régularité avec laquelle les malades se présentent aux examens semestriels est connue, et il est certain que ceux qui se présentent avec des retards de plusieurs semaines voire 3 à 4 mois (L 32, L 19) ne peuvent avoir régulièrement pris leurs médicaments, pusiqu'à chaque visite la quantité nécessaire pour couvrir la période jusqu'à l'examen suivant leur est remise. Néanmoins nous n'avons aucun contrôle sur la prise effective des médicaments, même par les malades qui se présentent aux dates prévues pour les examens de contrôle. Or on sait combien la prise régulière de médicaments est difficile à obtenir dans les maladies chroniques, telles que la tuberculose et la lèpre. L'un de nous ([6]) a antérieurement insisté sur ce point et les observations d'autres auteurs ont illustré à maintes reprises cette difficulté. Ellard e.a. ([3]) et Low e.a. ([5]) ont trouvé par exemple par le contrôle des urines que 32% des malades qui déclaraient avoir pris leur DDS, ne disaient pas la vérité. L'inverse se produit d'ailleur également: Waters e.a. ([18]) ont découvert, au cours d'une expérience clinique controlée, des malades qui avaient pris de la DDS alors qu'ils étaient supposés ne pas en prendre.

L'indice morphologique élevé chez 5 de nos malades (L 24, L 26, L 19, L 21 et L 31) en présence de germes sensibles à la SMP est une preuve qu'ils ne prenaient pas régulièrement leurs médicaments. Enfin, un des deux malades (L 32 et L 19) qui s'étaient présentés souvent avec des retards aux examens périodiques avait néanmoins un I.M. 0, ce qui montre qu'il avait pris sa médication au moins pendant les derniers temps.

En conclusion, la sulfamidothérapie, surtout non supervisée, est contrindiquée dans le traitement de la lèpre multibacillaire, parce que des irrégularités dans la prise du médicament sont trop facilement suivis de rechutes. Heureusement celles-ci sont jusqu'à présent toujours provoquées par des germes sensibles, tant à la SMP qu'à la DDS. Rollier et Rollier ([13]) ont présenté antérieurement leurs résultats cliniques obtenus dans le traitement de la lèpre à l'éthionamide. Le médicament est administré à la dose de 500 mg par jour, dose à laquelle il y a moins d'intolérance digestive. Nous remarquons que chez le patient L 27 l'éthionamide avait été remplacée par la thiambutosine en 1967-69 par suite de trouble digestifs.

Shepard ([15]) a étudié l'activité de l'éthionamide sur *M. leprae* et conclut qu'au dosage de 0.1% dans la nourriture le produit est bactéricide pour *M. leprae*. Malheureusement nous ne disposons pas de données concernant les concentrations sériques atteintes chez les souris traitées expérimentalement et chez les malades prenant 500 mg du produit par jour. De ce fait il nous est impossible de comparer la dose minimale inhibitrice chez la souris aux taux sanguins atteints chez l'homme.

La résistance à l'éthionamide, suspectée cliniquement dans 7 cas fut confirmée 4 fois, dans un cas (L 28) même à deux reprises à 6 mois d'intervalle, au cours duquel l'I.M. montait de 0.16 à 0.34. Dans le cas du malade L 17 qui n'avait été traité que pendant 4 mois lors de l'examen, il faut admettre que les germes avaient été tués par l'action du médicament mais que ceci ne s'était pas encore traduit entièrement dans l'I.M. qui atteignait encore 0.10. Il semble donc que l'éthionamide exerce une action bactéricide assez rapide, mais que l'I.M. "suit" avec un certain retard.

Deux des malades (L 30-L 28) dont les germes sont résistants a l'éthionamide se sont présentés maintes fois avec des retards aux examens périodiques, tandis qu'un troisième (L 27) était soupçonné de prendre sa médication d'une façon inconstante.

Les résistances se développèrent respectivement après 6, 6, 8, et 9 ans de traitement. On peut conclure sur la base des deux cas, dont la résistance s'est développée après 6 ans de traitement, que celle-ci peut se manifester plus rapidement que vis-à-vis de la DDS. En outre, ces 4 cas de résistance se sont manifestés parmi 102 malades traités à l'éthionamide ([13]), ce qui représente sans aucun doute une incidence beaucoup plus élevée qu'après traitement à la DDS. La place de l'éthionamide dans le traitement de la lèpre est sans doute dans les traitements combinés, comme l'un de nous l'a proposé antérieurement ([6]), de même que Ellard ([4]).

L'importance de la muqueuse nasale comme paramètre de l'évolution de la lèpre sous l'influence du traitement, déjà mise en évidence dans une étude clinique controlée récente de notre groupe ([11]) est également illustrée dans la présente étude. Tous les malades ont vu leur muqueuse nasale se négativer en 2-3 ans ou moins, au cours des divers traitements. Dans presque tous les cas, celle-ci redevenait positive lorsque les récidives se manifestèrent, soit en même temps que les lésions cutanées, soit précédant celles-ci. Dans quelques cas même, une rhinite importante accompagnait les récidives. Nous pouvons conclure que pour suivre l'évolution du traitement dans la lèpre multibacillaire deux paramètres sont importants: l'I.M. et la positivité de la muqueuse nasale, étant entendu que dans les deux cas des lectures précises et standardisées s'imposent.

RÉSUMÉ

Des suspensions de *M. leprae,* obtenues à partir de biopsies de la peau prélevées chez des malades traités à la dapsone (DDS)—4 cas—, la sulfamethoxypyridazine (SMP)—6 cas—et l'éthionamide (ETH)—7 cas—furent inoculées aux souris et leur sensibilité aux divers médicaments fut déterminée.

Deux souches étaient DDS résistantes. La résistance était apparue après respectivement 13 et 14 ans de traitement.

Cinq souches furent isolées à partir de malades traités à la SMP. Toutes ces souches restent sensibles à la SMP et la DDS. Les récidives ou recrudescences sous sulfamidothérapie sont attribuées aux concentrations sanguines trop faibles atteintes par la SMP, fortement aggravées par les irrégularités éventuelles dans le traitement.

Quatre des 7 souches testées étaient résistantes à l'éthionamide. La résistance dont l'incidence atteint actuellement près de 4%, apparut 6 ans après le début du traitement, dans deux cas.

Ces résultats montrent que la sulfamidothérapie n'est pas indiquée dans le traitement de la lèpre, surtout multibacillaire, et que l'éthionamide n'est utilisable qu'en association avec d'autres produits antilépreux p.ex. dans la phase initiale du traitement des formes multibacillaires.

RESUMEN

Se inocularon suspensiones de biopsias de piel de pacientes tratados con dapsona (DDS) (4 casos), sulfametoxypiridazina (SMP) (6 casos) y etionamida (ETH) (7 casos) en la almohadilla de la pata de ratones y se determinó su sensibilidad para las diversas drogas.

Dos cepas fueron resistentes al DDS. La resistencia apareció después de 13 y 14 años, respectivamente, del comienzo del tratamiento.

Se aislaron cinco cepas de pacientes tratados con SMP. Las recaídas durante el tratamiento son sulfonamida fueron consideradas como debidas a las bajas concentraciones efectivas en el suero de SMP, una situación que se agrava con la ingesta irregular de la droga. Afortunadamente todas las cepas fueron sensibles a SMP y DDS también.

Cuatro cepas fueron resistentes al ETH. La resistencia a la ETH actualmente alcanza al 4% y se presentó en dos casos, seis años después del comienzo del tratamiento.

Se concluye que la SMP no está indicada para el tratamiento de lepra multibacilar y que la ETH se puede usar solamente en asociaciones con otras drogas, durante la fase introductora del tratamiento de las formas multibacilares de la lepra.

SUMMARY

Suspensions of *M. leprae* from skin biopsies of patients treated with dapsone (DDS) (four cases), sulfamethoxypyridazine (SMP) (six cases), and ethionamide (ETH) (seven cases), were inoculated into mouse foot pads and their sensitivity for the different drugs determined.

Two strains were DDS resistant. Resistance appeared after 13 and 14 years respectively after the start of treatment.

Five strains were isolated from patients treated with SMP. Relapses during sulfonamide treatment are considered to be due to the low effective serum concentrations reached by SMP, a situation which is aggravated by irregularities in drug intake. Fortunately all strains were sensitive to SMP and DDS as well.

Four strains were ETH resistant. ETH resistance at the present moment reaches 4% and appeared in two cases six years after the start of treatment.

It is concluded that SMP is not indicated for the treatment of multibacillary leprosy and that ETH can be used only in association with other drugs during the introductory phase of treatment of multibacillary forms of leprosy.

Remerciements. Ce travail a bénéficié de l'aide du Fonds du Père Damien, Bruxelles.

RÉFÉRENCES

1. ELLARD, G.A. Growing points in leprosy research. 4. Recent advances in the chemotherapy of leprosy. Lepr. Rev. **45** (1974) 31-40.
2. ELLARD, G.A. and GAMMON, P.T. The minimal inhibitory concentrations of sulfadimethoxine and sulfadoxine against *M. leprae*. Lepr. Rev. **41** (1970) 223-228.
3. ELLARD, G.A., GAMMON, P.T., HELMY, H.S. and REES, R.J.W. Urine tests to monitor the self-administration of dapsone by leprosy patients. Am. J. Trop. Med. Hyg. **23** (1974) 464-470.
4. LANGUILLON, J. and CARAYON, A. *Précis de Léprologie*, Paris: Masson et Cie, 1969.
5. LOW, S.J.M. and PEARSON, J.M.H. Do leprosy patients take dapsone regularly. Lepr. Rev. **45** (1974) 218-223.
6. PATTYN, S.R. Comments on the chemotherapy of leprosy as influenced by present knowledge of *Mycobacterium leprae*. Lepr. Rev. **43** (1972) 126-136.
7. PATTYN, S.R. and JANSSENS, P.G. Experiences with mouse foot pad inoculation of leprosy bacilli originating from the Congo. Ann. Soc. Belge. Med. Trop. **45** (1965) 9-16.
8. PATTYN, S.R., ROLLIER, M.-T. and ROLLIER, R. Sensibilité d'une souche de *Mycobacterium leprae* isolée chez un malade développant une récidive de lèpre lépromateuse. Bull. Soc. Fr. Dermatol. Syphil. **80** (1973) 493-495.
9. PATTYN, S.R., ROLLIER, R., ROLLIER, M.-T., DE MUYNCK, A. JANSSENS, P.G. and VERDOOLAEGHE-VAN LOO, G. Correlation of laboratory and clinical data during treatment of leprosy. Ann. Soc. Belge. Med. Trop. **52** (1972) 537-548.
10. PATTYN, S.R., ROLLIER, M.-T., ROLLIER, R., SAERENS, E.J. and DOCKX, P. A controlled clinical trial on initial three months continuous and intermittent rifampicin therapy in lepromatous leprosy. Final analysis. Lepr. Rev. **46** Suppl. (1975) 129-139.
11. PATTYN, S.R. and SAERENS, E.J. Minimal inhibitory dosage of rifampicin in intermittent treatment of *Mycobacterium leprae* infection in mice. Zentralbl. Bakteriol. [Orig. A] **231** (1975) 503-507.
12. REES, R.J.W. A preliminary review of the experimental evaluation of drugs for the treatment of leprosy. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. **61** (1967) 581-595.
13. ROLLIER, R. and ROLLIER, M.-T. Traitement de la lèpre par l'éthionamide. Maroc Med. **52** (1972) 148-166.
14. 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.
15. SHEPARD, C.C. Minimal effective dosage in mice of clofazimine and of ethionamide against *Mycobacterium leprae*. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. **132** (1969) 120-124.
16. SHEPARD, C.C., LEVY, L. and FASAL, P. The sensitivity to dapsone with and without previous treatment. Am. J. Trop. Med. Hyg. **18** (1969) 258-263.
17. VELLUT, C. Ten year follow-up of lepromatous leprosy patients and DDS treatment. Lepr. India **40** (1968) 111-115.
18. WATERS, M.F.R. and HELMY, H.S. The relationship of dapsone (DDS) therapy to *erythema nodosum leprosum*. Is it direct or indirect? Lepr. Rev. **45** (1974) 299-307.