

Canada Diseases Weekly Report

ISSN 0382-232X

Rapport hebdomadaire des maladies au Canada (CANA)

Carrent - ma

Date	of	publication:		
Date	de	publication:		

Jani	Jary	23,	1982
23	iany	ier	1982

Vol. 8-4

LEPROSY - AN UPDATE ON RECENT DEVELOPMENTS

The number of leprosy cases in the world in the past 10 years has not changed substantially. It remains at an estimated 12 000 000 cases. The availability of effective drugs such as dapsone, rifampin and clofazimine has not significantly reduced the number of cases of leprosy worldwide. They have however made it possible to remove patients from leprosaria by rapidly rendering lepromatous cases noncontagious. The major setback in the fight against leprosy is the development of drug resistance by the Mycobacterium leprae. A further obstacle is the finding of viable M. leprae or "persisters" in patients after many years of dapsone and/or rifampin treatment.

The number of known leprosy cases in Canada has not changed substantially in the past year remaining at slightly over 100 cases. Provinces receiving large numbers of immigrants from tropical countries have the most cases. The fact that leprosy tends to flourish in tropical countries has nothing to do with climate because the disease has existed in cold countries in the past, especially in Siberia and Norway.

This report updates the 1977 CDWR article⁽¹⁾ and reviews some new developments presented at the XI International Leprosy Congress, Mexico City, November, 1978(2).

Some aspects of infection with M. leprae

M. leprae is an obligate intracellular organism having a very slow generation time of about 12 days. Thus the incubation period is very long, i.e., years instead of days or weeks as in the other infectious diseases. organism has never been successfully cultured in artificial media in the laboratory. In the few centres in the world where leprosy research is conducted, M. leprae can be cultivated in the foot pad of mice. Recently, the 9banded armadillos Dasypus novemcinctus in the southern United States were found to be naturally infected with leprosy bacilli. The infection in the armadillos, as far as can be ascertained, is identical with lepromatous leprosy in man. Hence armadillos provide a powerful tool for leprosy research although unfortunately they do not as yet reproduce in captivity. The 8-banded armadillos (Dasypus sabanicola) of South America and the Korean chipmunks (Eutamias sibricus Asiaticus) have also been successfully infected with M. leprae by intravenous or subcutaneous inoculation(2).

LA LÈPRE - MISE À JOUR

Le nombre de cas de lèpre dans le monde n'a pas beaucoup changé depuis dix ans, restant à environ 12 000 000. L'apparition sur le marché de médicaments efficaces comme la dapsone, la rifampine et la clofazimine n'a pas réussi à le diminuer de façon notable. Cependant, en mettant fin à la contagiosité du malade lépromateux, elles ont permis de le sortir de la léproserie. Malheureusement, Mycobacterium leprae est en voie de devenir pharmaco-résistant, ce qui représente un obstacle majeur dans la lutte contre la lèpre. On a pu constater, d'autre part, la présence de bacilles de M. leprae viables ou persistants chez des patients traités depuis plusieurs années au moyen de dapsone ou de rifampine.

Le nombre de cas de lèpre enregistrés au Canada n'a pas changé beaucoup l'année dernière: il reste légèrement supérieur à 100, et est généralement réparti dans les provinces de façon proportionnelle au nombre d'immigrants venant de pays tropicaux. Mais le fait que la lèpre sévisse plus particulièrement dans ces pays n'a rien à voir avec le climat: des cas ont été signalés par le passé dans des pays froids et plus particulièrement en Sibérie et en Norvège.

Le présent rapport est une mise à jour de l'article paru dans un numéro de R.H.M.C.(1) en 1977 et étudie certaines constatations qui ont été présentées au XI^e Congrès international de léprologie à Mexico en novembre 1978(2).

Quelques aspects de l'infection par M. leprae

M. leprae est un organisme strictement intracellulaire, dont le temps de génération est très lent, environ 12 jours. La période d'incubation en est donc très longue: c'est une question d'années et non de jours ou de semaines comme pour les autres maladies infectieuses. On n'a pas encore réussi à cultiver cet organisme en milieu artificiel. Toutefois, dans les quelques laboratoires au monde qui s'occupent de recherches sur la lèpre, on a pu cultiver ${\bf M.}$ leprae dans le coussinet plantaire de la souris. Récemment, on a pu constater que le tatou à neuf bandes du Sud des États-Unis (Dasypus novemcinctus) était naturellement infecté par le bacille de la lèpre. Pour autant que l'on ait pu déterminer, l'infection chez le tatou est identique à celle de la lèpre lépromateuse chez l'homme. Le tatou est donc un excellent terrain de recherche sur la lèpre mais malheureusement, il ne s'est pas encore reproduit en captivité. On a pu inoculer la lèpre avec succès à des tatous à huit bandes (Dasypus sabanicola) d'Amérique du Sud et au tamia (Eutamias sibricus Asiaticus) de Corée en leur injectant M. leprae par voie intraveineuse ou sous-cutanée(2).



Infection with M. leprae takes place through the skin, possibly even intact skin, and via the respiratory tract. Arthropods such as flies can carry bacilli from infected skin and nasal discharge of lepromatous patients. The organism multiplies in the macrophages of nerves (Schwann cells) and the skin (histiocytes). The earliest clinical lesion is a vague macule which is hypopigmented in dark skin and erythematous in light skin. At this stage the lesion is called indeterminate because it is not known how it will develop. It is reported that over 70% of indeterminate lesions in Africa heal spontaneously; many of them are never even noticed. If the host defence mechanisms are overcome by the bacillary growth, the disease progresses to one of the types that make up the spectrum of leprosy. Final outcome depends almost entirely on the cell-mediated immune response of the host. Circulating antibodies play no role in the defence against the infection, but they do play a role in the immunological complications of leprosy(3,4).

Classification

It is important to classify a case of leprosy because it assists in determining the pattern of clinical response, the duration of treatment, and the likelihood of reactions so that precautions can be taken.

Tuberculoid leprosy (TT) occurs when cell-mediated immunity is intact. Typically, skin lesions are few and well defined, and may tend to heal spontaneously from the centre. Mononeuritis is common. Affected nerves are greatly thickened due to intense cellular infiltration. Skin smear and nerve biopsy show few or no acid-fast bacilli. The lepromin skin test is positive. This condition is not contagious and carries a good prognosis.

Lepromatous leprosy (LL) occurs when cell-mediated immunity fails to develop. This is a systemic disease with bacteremia and multiple organ involvement. Gradual extension of nerve damage over many years results in total anesthesia of limbs. The skin may be heavily infiltrated with bacilli and nodules are formed. Involvement is typically symmetrical. Nasal mucosa is infiltrated and numerous bacilli are shed in nasal discharge. The lepromin skin test is negative but skin and nerve biopsies contain many bacilli.

Borderline leprosy (BB) is probably the commonest type of leprosy and occurs when resistance lies somewhere between the 2 extremes (TT and LL). There are many skin lesions of various sizes and shapes and many asymmetrical nerve involvements. The immunological status is unstable and borderline leprosy is prone to reactions. With treatment there may be "upgrading" towards the tuberculoid pole, and without treatment the disease may "downgrade" towards the lepromatous pole. The lepromin test in the BB case is usually negative.

Borderline leprosy can further be subclassed into borderline tuberculoid (BT) when the disease is more like tuberculoid and borderline lepromatous (BL) when it is more like lepromatous leprosy.

Indeterminate leprosy occurs usually in a child with one or more macules. At this stage it cannot be determined if the disease will progress to the tuberculoid or lepromatous stage.

Each type of leprosy has fairly distinct histological features.

L'infection par M. leprae se fait par la peau, quelquefois même la peau intacte, et par les voies respiratoires. Les bacilles provenant de la peau infectée et de l'écoulement nasal de lépreux sont transportés par des arthropodes, comme les mouches par exemple. L'organisme se multiplie dans les cellules nerveuses (cellules de Schwann) et dans celles de la peau (histiocytes). La première manifestation clinique se présente sous la forme d'une macule mal définie hypopigmentée sur peau sombre et érythémateuse sur peau claire. À ce stade, on dit que la lésion est indéterminée parce qu'on ne sait pas très bien comment elle va évoluer. Il semble qu'en Afrique, plus de 70% des lésions indéterminées se cicatrisent spontanément; beaucoup même passent inaperçues. mécanismes de défense du malade sont débordés par la croissance des bacilles, la maladie évolue alors en un des différents types de lèpre. L'issue finale dépend presque entièrement de la réponse immunitaire cellulaire du patient. Bien que les anticorps en circulation ne jouent aucun rôle dans la défense contre l'infection, ils sont par contre impliqués dans les complications immunologiques de la lèpre(3,4).

Classification

Il est important de bien classifier un cas de lèpre, car cela aide à déterminer le mode de réaction clinique, la durée du traitement, et permet de prévoir les réactions possibles et ainsi, de prendre les précautions qui s'imposent.

Dans la lèpre tuberculorde, la réponse immunitaire est conservée; les lésions sont typiquement peu nombreuses et bien délimitées et elles peuvent se cicatriser spontanément, en partant du centre. Les mononévrites sont assez fréquentes. Une infiltration cellulaire importante produit un épaississement considérable des nerfs atteints. Les biopsies de tissus nerveux et cutanés montrent peu ou pas de bacilles acido-résistants. L'intradermo-réaction à la lépromine est positive. Cette forme de lèpre n'est pas contagieuse et son pronostic est bon.

Dans la lèpre lépromateuse, il n'y a pas de réponse immunitaire cellulaire. C'est une maladie systémique, accompagnée de bactériémie, qui frappe plusieurs organes. Les nerfs sont endommagés progressivement, ce qui produit au bout de quelques années l'anesthésie complète des membres. La peau peut être fortement infiltrée de bacilles et des nodules se forment. L'atteinte est typiquement symétrique. La muqueuse nasale est infiltrée et l'écoulement nasal est très riche en bacilles. Ceux-ci abondent également dans les biopsies des tissus cutanés et nerveux mais l'intradermo-réaction à la lépromine est négative.

On appelle lèpre interpolaire, ou intermédiaire, la forme de lèpre où la résistance se situe entre les deux pôles; c'est probablement la forme la plus commune. Les lésions cutanées sont nombreuses, de tailles et de formes diverses et les atteintes nerveuses, multiples et asymétriques. L'état immunologique est instable et la lèpre interpolaire est sujette aux réactions. Le traitement peut ramener la maladie vers le pôle tuberculoïde; sans traitement, elle risque d'évoluer vers le pôle lépromateux. Dans le cas de la lèpre intermédiaire ou interpolaire, le test à la lépromine est habituellement négatif.

La lèpre intermédiaire sera désignée comme intermédiaire tuberculoïde ou comme intermédiaire lépromateuse, suivant qu'elle ressemble plutôt à l'un ou l'autre type de lèpre.

La lèpre indéterminée se présente ordinairement chez les enfants sous forme d'une macule ou plus. À ce stade, il est difficile de savoir sous quelle forme la maladie va évoluer.

Chaque forme de lèpre a des particularités histologiques bien distinctes.

Diagnosis

A high index of suspicion is very important in dealing with patients with skin lesions, anesthetic areas and rheumatic complaints, especially if they are from or have lived in areas of the world where leprosy is common. The alert physician should think of lepromatous leprosy in differential diagnosis when an immigrant presents with fever and joint symptoms $^{(5)}$. The diagnosis of leprosy can usually be made by physical examination supported by smears obtained by the scraped incision method from an ear lobe or dorsum of a finger. Smears should be stained using the Ziehl-Neelsen method for acid-fast bacilli. principal physical signs in a case of uncomplicated leprosy are anesthesia, thickened nerves and skin lesions. Not all these signs are necessarily present for the diagnosis to be made. Quite often the patient initially comes to the physician because of lepra reaction.

When properly done, skin smears and nasal scrapings stained for acid-fast bacilli will confirm lepromatous leprosy. Full thickness skin biopsy is essential for correct classification. Lepromin skin test is not diagnostic of leprosy; it is positive in tuberculoid leprosy and negative in lepromatous and borderline leprosy.

Chemotherapy

Sulphones remain the most useful drugs for leprosy. Diaminodiphenyl sulphone (dapsone, DDS) is the most widely used, cheapest and effective drug. However, leading leprologists do not agree on the dosage. One group advocates initiating treatment with the full dose (i.e., 100 mg daily) in order to minimize buildup of resistance by the M. leprae(3). The other group suggests beginning with a very low dose and gradually increasing to full therapeutic dose over several months. The rationale is that lepra reactions can be precipitated by high doses of dapsone at the beginning of treatment. A fatal case was reported recently in New York City(6). There is also lack of agreement regarding the optimal maintenance dosage. The World Health Organization Expert Panel suggests 100 mg/day 6 days a week, while the low dose schedule, 150 mg to 300 mg in divided doses per week, is favoured by most practicing leprologists. Still others claim the minimal dose is effective enough; i.e., 25 to 50 mg a week, or even 1 mg a day.

In the face of these confusing recommendations it is preferable to follow the WHO recommendation:

First month -- 25 mg once weekly. Second month -- 25 mg twice weekly. Third month -- 50 mg twice weekly. Fourth month -- 50 mg thrice weekly. Fifth month -- 50 mg daily.

Sixth month onwards -- 75 to 100 mg 6 days a week.

Treatment with dapsone should be continued regularly without interruption. Pregnancy is not a contraindication to the use of this drug. Cases of lepromatous or borderline leprosy with many bacilli in the skin smears should be started on rifampin as well as dapsone. In lepromatous leprosy, treatment should be continued for life. In tuberculoid leprosy where the lepromin test is strongly positive, treatment is given for 5 years. In borderline cases, dapsone should be given for at least 10 years.

Diagnostic

Il faut être à l'affût du moindre indice dans le cas de patients qui présentent à la fois des lésions cutanées, une perte de sensibilité locale et des douleurs rhumatismales, spécialement s'ils viennent d'une région où la lèpre est endémique, ou s'ils y ont vécu. On devrait toujours penser à la lèpre lorsque l'on doit poser un diagnostic différentiel pour un immigrant qui se plaint de fièvre et de douleurs articulaires(5). Le diagnostic de lèpre se fait à partir d'un examen physique minutieux, accompagné de frottis de tissus du lobe de l'oreille ou du dos d'un doigt, prélevés par raclage. Les frottis seront colorés par la méthode de Ziehl-Neelsen pour la recherche de bacilles acido-résistants. Les principales manifestations physiques d'un cas de lèpre simple sont l'anesthésie des parties atteintes, l'hypertrophie des nerfs, et des lésions cutanées. Il n'est pas nécessaire de constater tous ces signes pour faire un diagnostic. Bien souvent, le patient vient consulter le médecin pour des réactions lépreuses.

Faite convenablement, la coloration des frottis cutanés et des frottis de muqueusé nasale pour la recherche de bacilles acidorésistants confirme le diagnostic de lèpre lépromateuse. Toutefois, une biopsie de l'épaisseur complète de la peau est essentielle à une bonne classification. Le test à la lépromine n'a aucune valeur diagnostique pour la lèpre car il donne une réaction positive dans un cas de lèpre tuberculoïde et négative dans les cas de lèpre lépromateuse ou intermédiaire.

Chimiothérapie

Les sulfones sont encore les médicaments les plus utilisés pour la lèpre; la diaminodiphénylsulfone (dapsone, DDS) est à la fois le plus répandu, le moins cher et le plus efficace. Cependant, des léproloques réputés ne sont pas d'accord sur la posologie. Les uns préconisent un traitement d'attaque avec dose complète (100 mg par jour) pour empêcher le développement d'une résistance graduelle de M. leprae(3). Les autres recommandent de commencer avec une dose très faible et de l'augmenter progressivement sur plusieurs mois jusqu'à la dose thérapeutique complète. On veut ainsi éviter que des doses élevées de dapsone, administrées en début de traitement, viennent précipiter des poussées réactionnelles. C'est ce qui s'est produit récemment à New York, entraînant la mort du patient(6). Les médecins ne sont pas d'accord, non plus, sur la posologie d'entretien. Le comité d'experts de l'Organisation mondiale de la santé suggère un traitement de 100 mg par jour, 6 jours par semaine; par contre, la plupart des léprologues en exercice prescrivent une dose inférieure: 150 à 300 mg par semaine, en doses fractionnées. D'autres, encore, sont d'avis qu'une dose minimale de 25 à 50 mg par semaine, ou même de I mg par jour, serait bien suffisante.

Dans le doute, il est préférable de se conformer aux recommandations de l'OMS:

Premier mois 25 mg une fois par semaine 25 mg deux fois par semaine Deuxième mois Troisième mois 50 mg deux fois par semaine 50 mg trois fois par semaine Quatrième mois

Cinquième mois 50 mg par jour

de 75 à 100 mg, 6 jours par Sixième mois et suivants

semaine.

Le traitement à la dapsone doit être continué sans interruption. La grossesse n'est pas une contre-indication à l'usage de ce médicament. Pour les cas de lèpre lépromateuse et de lèpre intermédiaire où les bacilles se trouvent en abondance dans les frottis cutanés, il serait bon d'associer dès le début la rifampine à la dapsone. Dans les cas de lèpre lépromateuse, le traitement devra être continué toute la vie du patient. Dans les cas de lèpre tuberculoïde, où le test à la lépromine est fortement positif, le traitement sera prescrit péndant cinq ans, et dans les cas de lèpre intermédiaire, pour au moins dix ans.

Patients on dapsone should be followed closely with regular complete blood counts, urinalysis, and biochemical liver and kidney function tests. These should be done monthly during the first few months, then every 3 months. Side effects are fairly uncommon but may include hemolytic anemia especially in glucose-6dehydrogenase (G-6-PD) phosphate individuals, skin allergies and psychotic symptoms. Hepatitis, splenomegaly, lymphadenopathy and agranulocytosis may occur rarely. The DDS or dapsone syndrome resembles a severe case of mononucleosis with extensive exfoliative dermatitis and may occur in the first few weeks of treatment(6).

- Rifampin is bactericidal and rapidly renders the lepromatous patient noncontagious. It should not be used as a substitute for dapsone, but in conjunction with it to prevent emergence of drug resistance. Viable lepra bacilli or "persisters" are still found in preferred sites in dapsone-resistant patients treated with rifampin as monotherapy or combined with thiambutosine for 5 years. Rifampin is given in a dose of 600 mg once daily. Best length of treatment with rifampin is not known. In the tropics this drug is given for only 1 month because of the high cost(3). In Carville, Louisiana, lepromatous patients are given 100 mg of dapsone and 300 mg or 600 mg of rifampin daily for 3 years, then the rifampin is stopped and the dapsone is continued for life(2).
- Clofazimine (Lamprene®, Geigy) has the same bacteriostatic action as dapsone. In addition, its antiinflammatory action makes it valuable in reactional states. It is most useful in weaning steroid dependent lepromatous patients. The dosage for the treatment of leprosy infection is 100 mg 3 times a week. In reactional states, the dose is 100 mg daily. Clofazimine can be used as a substitute for dapsone in patients who cannot tolerate dapsone and in dapsoneresistant patients. The major disadvantages of this drug are skin pigmentation and gastrointestinal disturbance.

Rheumatic manifestations

Rheumatic manifestations are very common in leprosy. These may include arthritis, vasculitis, edema of the limbs, nephritis, and iritis and be accompanied by many biochemical immunological abnormalities in the blood (7).

Type I lepra reaction is due to a rapid change in cellmediated immunity, either for better or worse. Type I reaction occurs in borderline disease (BB, BL and BT) where the immunological status is unstable. There may be systemic symptoms of fever, malaise, edema of the face and limbs, and arthritis. The skin and nerve lesions are Severe neuritis is common and even nerve enhanced. abscess may occur.

Type II reaction is an immune complex syndrome with antigen provided by the disintegrating M. leprae. It is characterized by the appearance of erythema nodosum leprosum and typically occurs in the lepromatous pole of the Type II reaction is due to the deposition of precipitating antibody-antigen complexes in various tissues resulting in inflammation and necrosis. Immune complexes can be demonstrated in the erythema nodosum leprosum, the blood, and in the renal glomeruli.

Mild reaction can be controlled with anti-inflammatory drugs such as aspirin and chloroquine. Thalidomide has a potent anti-inflammatory effect and is especially effective | thalidomide est un anti-inflammatoire puissant, particulièrement

Les patients qui reçoivent un traitement de dapsone doivent être surveillés de près: ils doivent subir régulièrement des numérations globulaires, analyses d'urine, épreuves de la fonction du rein et de la fonction du foie. Ces tests devront être faits mensuellement pendant les premiers mois, puis tous les 3 mois. Les effets secondaires ne sont pas très fréquents; mais il peut y avoir anémie hémolytique, surtout chez les personnes qui présentent une carence en glucose-6-phosphate déhydrogénase (G-6-PD), des allergies cutanées et des symptômes psychotiques. Assez rarement, une hépatite, une splénomégalie, une lymphadénopathie, et une agranulocytose peuvent se produire. Le syndrome de la DDS ou dapsone, qui peut survenir dans les premières semaines du traitement, ressemble à une mononucléose accompagnée de dermatite exfoliative extensive (6).

- La rifampine est bactéricide et met très vite fin à la contagiosité du patient. Ce médicament ne doit pas être utilisé comme substitut de la dapsone mais comme adjuvant pour prévenir la pharmaco-résistance. On a trouvé des bacilles de lèpre viables ou persistants chez des patients résistants à la dapsone et traités à la rifampine en monothérapie ou associée à la thiambutosine depuis 5 ans. La dose habituelle de rifampine est de 600 mg, une fois par jour; on n'a pas encore établi la durée optimale du traitement. Il est d'un mois seulement dans les régions tropicales, à cause du prix élevé du médicament(3). À Carville (Louisiane), les malades lépromateux reçoivent 100 mg de dapsone et 300 ou 600 mg de rifampine par jour pendant 3 ans, puis on cesse la rifampine, mais le traitement de dapsone doit se continuer pendant toute la vie du patient⁽²⁾.
- La clofazimine (Lamprène®, Geigy) a le même effet bactériostatique que la dapsone, et, son action anti-inflammatoire la rend très utile en cas de réactions lépreuses. On s'en sert également beaucoup pour le sevrage des patients devenus dépendants à l'égard des stéroïdes; la posologie habituelle est de 100 mg, 3 fois par semaine. Cette dose peut être augmentée à 100 mg par jour dans les cas de réactions. On peut la substituer à la dapsone chez les malades ne supportant pas ce médicament, ou qui y sont résistants. Le traitement à la clofazimine comporte quelques effets secondaires dont les principaux sont la pigmentation de la peau et les troubles gastro-intestinaux.

Manifestations rhumatismales

Les manifestations rhumatismales sont très courantes dans les cas de lèpre. Elles comprennent entre autres l'arthrite, la vascularite, l'oedème des membres, la néphrite et l'iritis, et peuvent s'accompagner de nombreuses anomalies immunologiques de la biochimie du sang(7).

La réaction lépreuse de type I est due à un changement rapide dans l'immunité cellulaire, qui s'améliore ou empire; cette réaction se produit dans les cas de maladie intermédiaire, lorsque l'état immunologique est instable. Elle se manifeste par des symptômes systémiques: fièvre, malaise généralisé, oedème du visage et des membres, arthrite. Les lésions de la peau et des nerfs empirent; des névrites graves peuvent se produire et quelquefois même, des abcès se forment sur les nerfs.

La réaction de type II est un syndrome des complexes immuns dans lequel les antigènes proviennent de la désintégration de M. leprae. Elle se manifeste par l'apparition d'érythèmes noueux lépromateux et est particulière au pôle lépromateux de la maladie. La réaction de type II résulte de la précipitation des complexes antigènes-anticorps qui se déposent ensuite dans les différents tissus, produisant inflammation et nécrose. Les complexes immuns se retrouvent dans l'érythème noueux, dans le sang et dans les glomérules rénaux.

Il est possible de limiter une réaction modérée par des médicaments anti-inflammatoires, comme l'aspirine et la chloroquine. La in a type II reaction including iritis and neuritis. This drug should not be given to premenopausal women. Prednisone in a daily dose of 60 to 80 mg should be given for more severe reactions and gradually tapered off. Clofazimine is indicated in patients who cannot be weaned off corticosterioid or who are continuously suffering from erythema nodosum leprosum.

Control

A newly diagnosed case of leprosy should be admitted to hospital for baseline investigation and observation. The extent of neuromuscular injury should be carefully documented by electromyography and nerve conduction studies. Skin and nerve biopsies should be done for accurate classification and record of the bacterial and morphological indexes. Baseline blood count, SMA 12, immunological profile, G-6-PD level, lepromin skin test, other laboratory tests, and photographs of the skin lesions are useful to follow the patient's response to treatment. Tuberculoid cases are not contagious. A case of untreated lepromatous leprosy where the nasal scraping is positive for acid-fast bacilli should be treated like sputum-positive tuberculosis. One month of dapsone and rifampin will render the lepromatous patient noncontagious and he/she can be discharged home.

Surveillance of close family members should be carried out for a prolonged period to watch for the development of leprosy. The children under 10 years of age of a lepromatous mother should receive dapsone (2 mg/kg/day) for 3 years. If the children are tuberculin negative they should receive BCG vaccine. The husband or wife of a lepromatous patient should receive dapsone for 3 years.

With the availability of large amounts of M. leprae bacilli from armadillos, the prospect of a vaccine for leprosy is excellent, but the result of the field trial will take many years to complete (8).

References:

- 1. CDWR 1977;3:117-9.
- Latapi F, Saul A, Rodriguez O, Malacara M, Browne SG, eds. Leprosy. Proceedings of the XI International Leprosy Congress, November 1978, Mexico City. Amsterdam-Oxford-Princeton: Excerpta Medica, 1980.
- Bryceson A, Pfaltzgraff RE. Leprosy. 2nd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1979.
- 4. Jopling WH. Handbook of Leprosy. 2nd ed. London: Heinemann (William) Medical Books Ltd, 1978.
- 5. Lancet 1981;I:648-9 (editorial).
- 6. Frey HM et al. Ann Intern Med 1981;94:777-9.
- 7. Albert DA et al. Medicine 1980;59:442-8.
- 3. Stanford JL. Lepr Rev 1976;47:87-91.

SOURCE: SKK Seah, MD, The Montreal General Hospital, Montreal, Quebec.

Update

LEPROSY IN CANADA - 1980

Provincial Epidemiologists reported 25 new cases of leprosy to Statistics Canada in 1980, an unusual increase for a single year. Immigrants from Southeast Asia accounted for 76% of these cases.

Despite this high number of new cases, the total number of all cases known in Canada and recorded by the National Leprosy Registry maintained by the Bureau of Epidemiology, LCDC, only increased from 132 in 1979 to 133 in 1980 (Table 1). The addition of new cases to the Registry is offset by the deletion of others due to death, emigration or change to "inactive disease" status.

efficace dans la réaction de type II, lorsqu'il s'agit d'iritis et de névrite; elle n'est toutefois pas indiquée pour les femmes en période de préménopause. En cas de réaction importante, on recommande la prednisone à une dose quotidienne d'attaque de 60 à 80 mg, qu'on diminuera par la suite graduellement. La clofazimine est indiquée pour les malades qu'on ne peut sevrer des corticostéroïdes, ou qui souffrent continuellement d'érythème noueux lépromateux.

Lutte antilépreuse

Il faut hospitaliser tout cas de lèpre récemment diagnostiqué, pour procéder à toutes les analyses nécessaires et pour le mettre en observation. On doit évaluer soigneusement les dommages neuromusculaires par électromyographie et par des études de la conduction des nerfs. On fera des biopsies des tissus cutanés et nerveux, en vue d'une classification précise et pour l'enregistrement des indices bactériologiques et morphologiques. Des photographies des lésions cutanées et d'autres examens de laboratoires seront également très utiles pour suivre la réponse au traitement du malade: numération globulaire complète, SMA 12, profil immunologique, niveau de G-6-PD, et test à la lépromine. La lèpre tuberculoïde n'est pas contagieuse. Un patient atteint de lèpre lépromateuse, dont le prélèvement nasal par raclage contient des bacilles acidorésistants, et qui n'est pas traité, devrait être considéré comme un cas de tuberculose dont les examens de crachats sont positifs. Après un mois de traitement à la dapsone et à la rifampine, le malade lépromateux ne devrait plus être contagieux et pourrait retourner chez lui.

Il faut surveiller attentivement la famille proche du malade pendant une période assez prolongée, afin de détecter tout signe éventuel de la maladie. Les enfants de moins de dix ans d'une mère lépromateuse devraient recevoir un traitement de dapsone (2 mg par kg et par jour) pendant 3 ans. Si les enfants ne réagissent pas à la tuberculine, ils devront recevoir le BCG. Le conjoint d'un patient lépromateux devra prendre de la dapsone pendant 3 ans.

Puisqu'on est assuré maintenant d'une source abondante de bacilles de M. leprae chez le tatou, on devrait parvenir bientôt à trouver le vaccin contre la lèpre, mais évidemment, il faudra bien des années avant que les essais sur le terrain soient terminés⁽⁸⁾.

Références:

- 1. R.H.M.C. 1977;3:117-9.
- Latapi F, Saul A, Rodriguez O, Malacara M, Browne SG, éds. Lèpre. Rapport du XI^e Congrès International de Léprologie, novembre 1978 Mexico. Amsterdam-Oxford-Princeton: Excerpta Medica 1980.
- Bryceson A, Pfaltzgraff RE. Lèpre, 2^e édition. Edimbourg: Churchill Livingstone, 1979.
- Jopling WH. Handbook of Leprosy, 2^e édition. Londres Heinemann (William) Medical Books Ltd, 1978.
- 5. Lancet 1981;I:648-9 (éditorial).
- 6. Frev HM et al. Ann Intern Med 1981:94:777-9.
- 7. Albert DA et al. Medicine 1980;59:442-8.
- 8. Stanford JL. Lepr Rev 1976;47:87-91.

SOURCE: Dr SKK Seah, The Montreal General Hospital, Montréal, Québec.

Mise à jour

LA LÈPRE AU CANADA - 1980

Les épidémiologistes provinciaux ont signalé 25 nouveaux cas de lèpre à Statistique Canada en 1980, augmentation inhabituelle pour une seule année. Les immigrants provenant de l'Asie du Sud-Est sont intervenus pour 76% de ces cas.

En dépit de ce nombre élevé de nouveaux cas, le nombre total de tous les cas de lèpre connus au Canada et inscrits au Fichier national de la lèpre, tenu par le Bureau d'épidémiologie, L.L.C.M., n'est passé que de 132 en 1979 à 133 en 1980 (Tableau 1). L'addition de nouveaux cas au Fichier est contrebalancée par la radiation d'autres cas en raison de décès, de l'émigration de certains cas ou du passage de certains cas à "l'état inactif".

Table 1 - Registered Cases of Leprosy By Province, Canada, 1980/ Tableau 1 - Cas de lèpre inscrits selon la province, Canada, 1980

Province of Residence/ Province de résidence	Cumulative Total To the end of 1979/ Total cumulatif arrêté le 31 décembre 1979	%	Cumulative Total To the end of 1980/ Total cumulatif arrêté le 31 décembre 1980	%
Ontario	95	71.9	74	55.6
British Columbia/ Colombie-Britannique	9	6.8	14	10.5
Quebec/Québec	17	12.9	23	17.3
Alberta	3	2.3	8	6.0
Manitoba	7	5.3	13	9.8
Newfoundland/ Terre-Neuve	1	0.8	1	0.8
Canada	132	100.0	133	100.0

Provincial distribution of registered cases of leprosy is more balanced than in previous years, although Ontario still has the largest proportion of cases (55%). (This represents a decrease from 72% and 73% in 1979 and 1976 respectively). No cases have been reported from Prince Edward Island, Nova Scotia, New Brunswick, the Yukon or the Northwest Territories.

In both clinical groups, tuberculoid and indeterminate and lepromatous and dimorphous, males account for 63% of all cases (Table 2). Age distribution reveals that 50% of all cases are in the 0-39 age group.

La répartition provinciale des cas de lèpre inscrits est plus équilibrée que par les années passées, bien que l'Ontario accuse toujours la plus grande proportion des cas (55%). (Ce chiffre représente néanmoins une baisse, si l'on tient compte des pourcentages enregistrés en 1979 et en 1976, soit 72% et 73% respectivement). Aucun cas n'a été signalé dans l'Île-du-Prince-Édouard, en Nouvelle-Écosse, au Nouveau-Brunswick, au Yukon, ni dans les Territoires du Nord-Ouest.

Chez les 2 groupes cliniques, soit la forme tuberculoïde et indéterminée et la forme lépromateuse et dimorphe, les hommes sont intervenus pour 63% de tous les cas (Tableau 2). La répartition selon l'âge révèle que 50% de tous les cas sont du groupe d'âge de 0 à 39 ans.

Table 2 - Registered Cases of Leprosy by Age, Sex and Clinical Type, Canada, 1980/ Tableau 2 - Cas de lèpre inscrits selon l'âge, le sexe et la forme clinique, Canada, 1980

Age (years)/ Âge (années)	Tuberculoid and Indeterminate/ Tuberculoïde et Indéterminée		Lepromatous and Dimorphous/ Lépromateuse et Dimorphe		Total (All Forms)/ Total (Toutes les formes)			Percent of Total/ Pourcentage du Total		
	Female/ Femme	Male/ Homme	Total	Female/ Femme	Male/ Homme	Total	Female/ Femme	Male/ Homme	Total	
0-4	-	_	-	_	-	-	_	-	_	-
5-9	. 2	-	2	-	-	-	2	-	2	1.5
10-19	1	5	6	-	2	2	1	7	8	6.0
20-29	6	8	14	2	5	7	8	13	21	15.8
30-39	8	13	21	8	10	18	16	23	39	29.3
40-49	5	11	16	3	7	10	8	18	26	19.6
50-59	3	1	4	4	6	10	7	7	14	10.5
60-69	1	3	4	-	4	4	1	7	8	6.0
70-79	1	1	2	-	2	2	1	3	4	3.0
80	-	- :	-	2	-	2	2	, -	2	1.5
Unknown/ Inconnu	-	2	2	2		7	2	7	9	6.8
Total	27	44	71	21	41	62	48	85	133	100.0

For a long period, the lepromatous and dimorphous form has been the more prevalent type. The 1980 data, however,

La forme lépromateuse et dimorphe a longtemps été le type le plus fréquent. Toutefois, les données de 1980 indiquent qu'il y a eu indicate a prevalence reversal. Now the number of tuber- revirement de fréquence. Le nombre de cas tuberculoïdes et

culoid and indeterminate cases is larger than that for lepromatous and dimorphous. This finding is evident for both sexes and all age groups, except males over 50 years of age.

The distribution of cases related to the geographical region where the infection was acquired is as follows:

52.6% Asia Americas 24.8% Africa 10.5% Europe 3.7% 8.2% Unknown

Four (4) countries (the Philippines, India, Vietnam and Guayana) were the source of infection for approximately 44% of the cases. The remaining cases acquired their infection in 26 different countries.

References:

- CDWR 1977;3:113-5.
- CDWR 1980;6:155-6.

S Handzel, MD, Bureau of Epidemiology, LCDC, and the Provincial Epidemiologists.

International Notes

INCREASE IN PREVALENCE OF LEPROSY CAUSED BY DAPSONE-RESISTANT MYCOBACTERIUM LEPRAE

The prevalence secondary of resistance Mycobacterium leprae to dapsone (among lepromatous leprosy patients treated for a minimum of 5 years) has been estimated, from surveys conducted before 1976, to be 2.5/100 patients at risk in Malaysia, 3/100 in Israel, 7/100 in Costa Rica, and at least 10/100 in Ethiopia. Apparent primary resistance to dapsone (among patients not known to have had treatment) was first observed in the mid-1970s in 16 of 24 patients studied in Ethiopia. Because some of these estimates may have been biased and because treatment practices in Ethiopia may not have been representative, the THELEP Program (Chemotherapy of Leprosy component of UNDP/World Band/WHO Special Program for Research and Training in Tropical Diseases) decided, at its inception in 1976, to sponsor in various countries carefully conducted surveys of the prevalence of primary and secondary dapsone-resistant lepromatous leprosy.

In November 1981, at a Scientific Meeting on Leprosy in Rangoon, Burma (sponsored by WHO Western Pacific and Southeast Asia Regional Offices and the THELEP and IMMLEP (Immunology of Leprosy) Programs), estimates of the prevalence of secondary dapsone resistance were reported as 6.4/100 in Gudiyatham Taluk, South India, 4.1/100 in Trivellore Taluk, South India, and 3.6/100 in Shanghai Municipality, China. The surveys are still in progress, and these estimates are thought to be minimal.

Estimates of the prevalence of primary resistance to dapsone showed a marked change: 2/62 (3%) in Cebu, Philippines, 7/40 (18%) in Chingleput, South India, and 12/30 (40%) in Bamako, Mali. Cases of primary resistance were also reported from Gudiyatham Taluk and Jakarta, Indonesia. This high prevalence of primary dapsone resistance probably results from transmission of M. leprae by patients whose relapses due to secondary drug resistance were not recognized and who therefore had not been treated with effective drugs.

Because of this prevalence of primary and secondary dapsone resistance, it is now necessary to give combined therapy to all new leprosy patients - both lepromatous and tuberculoid. Lepromatous patients who have thus far been treated only with dapsone should probably also be given

indéterminés dépasse maintenant celui des cas lépromateux et dimorphes. Cette constatation est manifeste chez les 2 sexes et chez tous les groupes d'âge, exception faite des hommes de plus de

Voici la répartition des cas selon la région géographique où l'infection a été contractée:

Asie	52.6%
Les Amériques	24.8%
Afrique	10.5%
Europe	3.7%
Inconnue	8.2%

Environ 44% des cas proviennent de 4 pays (les Philippines, l'Inde, le Viêt-nam et la Guyane). Les autres cas ont contracté leur infection dans 26 pays différents.

Références:

- R.H.M.C. 1977;3:113-5.
- R.H.M.C. 1980;6:155-6.

SOURCE: Dr S Handzel, Bureau d'épidémiologie, L.L.C.M., et les épidémiologistes provinciaux.

Notes internationales

AUGMENTATION DE LA PRÉVALENCE DE LA LÈPRE ATTRIBUABLE À MYCOBACTERIUM LEPRAE RÉSISTANT À LA DAPSONE

D'après des enquêtes effectuées avant 1976, on estime que la résistance secondaire de Mycobacterium leprae à la dapsone (chez les lépreux lépromateux traités depuis au moins cinq ans) est de l'ordre de 2.5 pour 100 patients exposés en Malaisie, de 3 pour 100 en Israël, de 7 pour 100 à Costa Rica et d'au moins 10 pour 100 en Éthiopie. Une résistance primaire apparente à la dapsone (chez des patients qui n'auraient pas été traités auparavant) a été observée pour la première fois vers le milieu des années 70 chez 16 des 24 patients étudiés en Éthiopie. Comme certaines de ces estimations peuvent avoir été biaisées au départ et comme il se peut aussi que les modes de traitement en usage en Éthiopie ne soient pas vraiment représentatifs, le programme THELEP (composante de la chimiothérapie de la lèpre du Programme mixte du PNUD, de la Banque mondiale et de l'OMS pour la recherche et la formation liées aux maladies tropicales) décidait, à sa création en 1976, de parrainer dans différents pays des études menées de façon judicieuse sur la prévalence de cas de lèpre lépromateuse affichant une résistance primaire ou secondaire à la dapsone.

Lors d'un colloque scientifique sur la lèpre, tenu à Rangoon (Birmanie), en novembre 1981 sous les auspices des bureaux régionaux de l'OMS pour le Pacifique-Ouest et le Sud-Est asiatique et des programmes THELEP et IMMLEP (Immunologie de la lèpre), on a estimé que la prévalence de la résistance secondaire à la dapsone était de l'ordre de 6.4 pour 100 à Gudiyatham Taluk, au sud de l'Inde, de 4.1 pour 100 à Trivellore Taluk, dans la même région, et de 3.6 pour 100 dans la commune de Shanghai, en Chine. Les enquêtes sont toujours en cours, mais on considère que les chiffres avancés sont très conservateurs.

Les estimations de la prévalence de la résistance primaire à la dapsone indiquent un changement notable: 2/62 ou 3% à Cebu, dans les Philippines, 7/40, ou 18% à Chingleput dans le sud de l'Inde, et 12/30, ou 40% à Bamako au Mali. On a aussi signalé des cas de résistance primaire à Gudiyatham Taluk et à Djakarta, en Indonésie. Cette prévalence élevée de cas de résistance primaire à la dapsone résulte probablement de la transmission de M. leprae par des malades dont les rechutes dues à une résistance secondaire au médicament n'avaient pas été reconnues comme telles et qui, par conséquent, n'avaient pas été traités avec des médicaments efficaces.

À cause de cette prévalence de cas de résistance primaire ou secondaire à la dapsone, il est maintenant nécessaire d'assurer un traitement par association médicamenteuse à tous les nouveaux lépreux, qu'ils soient lépromateux ou tuberculoïdes. Il serait probablement bon aussi d'offrir une chimiothérapie combinée aux combined therapy. Dapsone, which has been the standard patients lépromateux qui ne recevaient que de la dapsone. Ce drug for control of leprosy, may eventually be of little use, even in combination with more expensive and less-well-tolerated drugs. Earlier recommendations for combined chemotherapy have not been implemented in many countries because of expense and feasibility problems. The WHO Study Group on Chemotherapy of Leprosy for Control Programmes has recently studied relevant problems and has recommended combined-drug regimens based primarily on the intermittent administration of rifampin.

Editorial Note: The 3 drugs used most frequently for leprosy are dapsone, rifampin (rifampicin), and clofazimine. In addition, ethionamide (or prothionamide) has shown promise, but data supporting its efficacy are still inadequate. Dapsone is relatively inexpensive, and the side effects are minimal. Rifampin is much more expensive and has important side effects with irregular administration (1). Clofazimine is also expensive and causes skin pigmentation so that patients with light skin often object to taking it.

Dapsone was first used widely in countries with endemic leprosy in the 1950s, and secondary resistance was not reported until 1964(2). Relapse due to secondary drug resistance has appeared after 5-20 years of dapsone used, but after only 1-2 years of rifampin use, when each was used as single drug therapy. Drug resistance can be documented by mouse-foot-pad inoculation after the drug has been mixed in the mouse diet (in 3 dosages in the case of dapsone). Most of the primary dapsone resistance now being reported occurs at the lowest dosage, and it is still possible that patients with such resistant strains can benefit from full-dosage dapsone as part of a combination regimen.

Consequences of the new findings are quite serious and will become increasingly so as infections now in the incubation period reach the clinical stage. Often purchases of rifampin and clofazimine require foreign exchange, which is limited in many countries with endemic leprosy. The potentially serious side effects will require more careful supervision during drug administration. Thus, until the problem of drug-resistant M. leprae is controlled, the incidence of leprosy can be expected to increase worldwide, and the disease will be more difficult to treat.

These discouraging findings call attention to the urgent need for development of new antileprosy drugs and an effective antileprosy vaccine. THELEP, IMMLEP, and other organizations are currently sponsoring research in these areas.

References:

- 1. Girling DJ, Hitze KL. Bull WHO 1979;57:45-9.
- 2. Pettit JH, Rees RJ. Lancet 1964;2:673-4.

SOURCE: Morbidity and Mortality Weekly Report, Vol 30, No 52, 1982.

The Canada Diseases Weekly Report presents current information on infectious and other diseases for surveillance purposes and is available free of charge upon request. Many of the articles contain preliminary information and further confirmation may be obtained from the sources quoted. The Department of National Health and Welfare does not assume responsibility for accuracy or authenticity. Contributions are welcome from anyone working in the health field and will not preclude publication elsewhere.

Editor: Dr. S.E. Acres Managing Editor: Eleanor Paulson Bureau of Epidemiology, Laboratory Centre for Disease Control, Tunney's Pasture, OTTAWA, Ontario. Canada. K1A 0L2 (613) 996-4041 produit, qui était par le passé le médicament de base dans la lutte antilépreuse, peut éventuellement perdre une bonne partie de son utilité, même si on le combine avec d'autres médicaments plus coûteux et moins bien tolérés. Les recommandations formulées par le passé en vue d'une association médicamenteuse n'ont pas été appliquées par bon nombre de pays à cause des dépenses qu'entraînerait une telle entreprise et de difficultés de mise en oeuvre. Le Groupe d'étude de l'OMS sur la chimiothérapie de la lèpre aux fins des programmes de lutte contre cette maladie s'est penché récemment sur divers problèmes pertinents et a recommandé une chimiothérapie mixte basée principalement sur l'administration périodique de rifampine.

Note de la rédaction: Les 3 médicaments utilisés le plus fréquemment dans la thérapeutique antilépreuse sont la dapsone, la rifampine (rifampicine) et la clofazimine. Mentionnons que l'éthionamide (ou prothionamide) semble assez prometteuse mais que les données à l'appui de son efficacité ne sont pas encore suffisantes. La dapsone est relativement peu coûteuse et ses effets secondaires sont minimaux. La rifampine est beaucoup plus dispendieuse et son administration irrégulière peut entraîner de sérieux effets secondaires(1). La clofazimine aussi est dispendieuse et cause une pigmentation de la peau, ce qui fait que bien souvent les patients à peau claire s'opposent à la prendre.

C'est dans les années 50 que la dapsone a commencé à être utilisée sur une grande échelle dans les pays d'endémicité mais ce n'est qu'en 1964(2) que l'on a signalé une résistance secondaire à ce médicament. On a constaté des rechutes dues à une résistance secondaire au médicament après un traitement de 5 à 20 ans à la dapsone, mais de seulement un an ou deux à la rifampine, lorsque ces deux médicaments étaient utilisés seuls. On peut examiner la résistance au médicament en inoculant \mathbf{M} . leprae dans le coussinet plantaire de souris à qui l'on aurait administré le produit (3 schémas posologiques dans le cas de la dapsone). La plupart des cas de résistance primaire à la dapsone signalés actuellement se produisent à la posologie la plus faible. Il est donc possible que les patients infectés par de telles souches résistantes puissent tirer profit d'un traitement de dapsone dans le cadre d'une thérapeutique mixte.

Les conséquences de ces constatations sont des plus sérieuses et iront en s'aggravant au fur et à mesure que les infections présentement en incubation passeront à l'étape clinique. Bien souvent, les transactions de rifampine et de clofazimine se font en devises étrangères, lesquelles sont limitées dans bon nombre de pays d'endémicité. De même, l'administration des médicaments devra se faire sous une supervision plus étroite à cause de leurs effets secondaires potentiellement sérieux. Bref, tant que l'on n'aura pas réglé le problème de la pharmaco-résistance de M. leprae, il faudra s'attendre à ce que l'incidence de la lèpre continue d'augmenter partout dans le monde et que cette maladie soit de plus en plus difficile à traiter.

Ces constatations pour le moins pessimistes soulignent le besoin urgent de mettre au point de nouvelles médications antilépreuses et un vaccin efficace. Les programmes THELEP, IMMLEP et divers autres organismes parrainent présentement des recherches dans ce secteur.

Références:

- 1. Girling DV, Hitze KL. Bull OMS 1979;57:45-9.
- 2. Pettit JH, Rees RJ. Lancet 1964;2:673-4.

SOURCE: Morbidity and Mortality Weekly Report, Vol 30, nº 52, 1982.

Le Rapport hebdomadaire des maladies au Canada, qui fournit des données pertinentes sur les maladies infectieuses et les autres maladies dans le but de faciliter leur surveillance, peut être obtenu gratuitement sur demande. Un grand nombre d'articles ne contiennent que des données sommaires mais des renseignements complémentaires peuvent être obtenus en s'adressant aux sources citées. Le ministère de la Santé nationale et du Bienêtre social ne peut être tenu responsable de l'exactitude, ni de l'authenticité des articles. Toute personne oeuvrant dans le domaine de la santé est invitée à collaborer et la publication d'un article dans le présent Rapport n'en empêche pas la publication ailleurs. Rédacteur en chef: D^r S.E. Acres

Rédacteur administratif: Eleanor Paulson

Bureau d'épidémiologie Laboratoire de lutte contre la maladie Parc Tunney Ottawa (Ontario) Canada KIA 0L2 (613) 996-4041