

Lèpre/Maladie de hansen : Prise en charge des réactions et prévention des infirmités

Conseils techniques



Organisation
mondiale de la Santé

Lèpre/Maladie de hansen : Prise en charge des réactions et prévention des infirmités

Conseils techniques



**Organisation
mondiale de la Santé**

Lèpre/Maladie de Hansen : Prise en charge des réactions et prévention des infirmités. Conseils techniques
ISBN: 978-92-9022-760-1

© **Organisation mondiale de la Santé 2020**

Certains droits réservés. Ce travail est disponible sous la licence Creative Commons Attribution-Non Commercial-ShareAlike 3.0 IGO (CC BY-NC-SA 3.0 IGO; <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo>).

Selon les termes de cette licence, vous pouvez copier, redistribuer et adapter le produit à des fins non commerciales, à condition que le produit soit correctement cité, comme indiqué ci-dessous. Dans toute utilisation de ce produit, rien ne devrait suggérer que l'OMS approuve une organisation, des produits ou des services spécifiques. L'utilisation du logo de l'OMS n'est pas autorisée. Si vous adaptez l'œuvre, vous devez alors concéder sous licence votre œuvre sous la même licence Creative Commons ou une licence équivalente.

Si vous créez une traduction de ce produit, vous devez ajouter l'avertissement suivant avec la citation suggérée: « Cette traduction n'a pas été créée par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS). L'OMS n'est pas responsable du contenu ou de l'exactitude de cette traduction. L'édition originale en anglais est l'édition contraignante et authentique ».

Toute médiation relative à des litiges découlant de la licence doit être menée conformément aux règles de médiation de l'Organisation mondiale de la Propriété intellectuelle.

Citation suggérée. Lèpre/Maladie de Hansen : Prise en charge des réactions et prévention des infirmités. Conseils techniques. New Delhi: Organisation mondiale de la Santé, Bureau régional pour l'Asie du Sud-Est ; 2017. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

Données de catalogage avant publication (Cataloguing-in-Publication, CIP). Les données CIP sont disponibles sur <http://apps.who.int/iris>.

Ventes, droits et licences. Pour acheter des publications de l'OMS, voir <http://apps.who.int/bookorders>. Pour soumettre des demandes d'utilisation commerciale et des requêtes sur les droits et les licences, voir <http://www.who.int/about/licensing>.

Matériel tiers. Si vous souhaitez réutiliser du matériel de ce produit attribué à un tiers, tel que des tableaux, des figures ou des images, il est de votre responsabilité de déterminer si une autorisation est nécessaire pour cette réutilisation et d'obtenir la permission du détenteur des droits d'auteur. Le risque de réclamations résultant de la violation de tout composant appartenant à un tiers dans le travail incombe uniquement à l'utilisateur.

Clauses de non-responsabilité générales. Les désignations employées et la présentation des éléments contenus dans cette publication n'impliquent l'expression d'aucune opinion de la part de l'OMS concernant le statut juridique d'un pays, territoire, ville ou région ou de ses autorités, ou concernant la délimitation de ses frontières. Les lignes en pointillés sur les cartes représentent des lignes de frontière approximatives pour lesquelles il n'y a peut-être pas encore un accord total. La mention de sociétés spécifiques ou de certains produits de fabricants n'implique pas qu'ils sont approuvés ou recommandés par l'OMS de préférence à d'autres de nature similaire qui ne sont pas mentionnés. Sauf erreurs et omissions, les noms des produits exclusifs sont distingués par des majuscules initiales.

L'OMS a pris toutes les précautions raisonnables pour vérifier les informations contenues dans cette publication. Cependant, le matériel publié est distribué sans garantie d'aucune sorte, expresse ou implicite. La responsabilité de l'interprétation et de l'utilisation du matériel incombe au lecteur. En aucun cas l'OMS ne sera responsable des dommages résultant de son utilisation.

Imprimé en Inde.

Table des matières

<i>Contributeurs</i>	v
<i>Sigles et abréviations</i>	vi
<i>Avant-propos</i>	vii
<i>Résumé</i>	viii
1. Introduction aux réactions lépreuses et aux névrites.....	1
1.1 Généralités	1
1.2 Définitions des termes	2
1.3 Réactions de type 1 et névrites.....	4
1.4 Réaction de type 2.....	9
1.5 Douleur neuropathique	11
1.6 Année de vie corrigée du facteur de l'invalidité dans le cas de la lèpre	11
2. Évaluation de la fonction nerveuse dans la lèpre	13
2.1 Introduction à l'évaluation de la fonction nerveuse	13
2.2 Test de sensibilité	15
2.3 Examen de la force musculaire.....	17
3. Prise en charge médicale des réactions et de la névrite liées à la lèpre	20
3.1 Traitement de la réaction de type 1 et de la névrite	20
3.2 Traitement de la réaction de type 2.....	24
3.3 Traitement des réactions : en résumé	29
4. Prise en charge des réactions lépreuses et des névrites : démarche progressive..	30
4.1 Principes régissant la prise en charge des réactions et des névrites	30
4.2 Les quatre étapes de la prise en charge des réactions dans la lèpre.....	32
4.3 Conseils et promotion de la santé	35
5. Algorithmes de prise en charge des personnes atteintes de lèpre en milieu clinique	36
5.1 Algorithme 1 : reconnaître la présence d'une réaction	36
5.2 Algorithme 2 : savoir si une réaction est de type 1 ou de type 2	37
5.3 Algorithme 3 : examiner la fonction nerveuse	38

5.4	Algorithme 4 : traiter les réactions de type 1 et des névrites	39
5.5	Algorithme 5 : assurer le suivi des patients présentant une réaction de type 1 et une névrite.....	40
5.6	Algorithme 6 : commencer le traitement pour la réaction de type 2	42
5.7	Algorithme 7 : suivre les patients présentant une réaction de type 2.....	44
6.	Ce qu'il est crucial de retenir	45
7.	Références.....	47

Annexes

1.	Échelle de gravité de l'ENL établie par ENLIST	55
2.	Modèle de carte de patient atteint de lèpre	59
3.	Guide supplémentaire sur la thalidomide pour le traitement des réactions ENL.....	67

Contributeurs

N. N. Agebigo (Papouasie-Nouvelle-Guinée) R. S. Nicholls (États-Unis d'Amérique)
M. Balagon (Philippines) M. Nobre (Brésil)
M. Barogui (Gabon) S. K. Noordeen (Inde)
J. Barreto (Brésil) V. V. Pai (Inde)
T. Bauru (Kiribati) T. T. Pakasi (Indonésie)
A. Beshah (Congo) V. Pannikar (Inde)
J. Brandão (Brésil) S. Paul (Inde)
T. Budiawan (Indonésie) V. R. R. Pemmaraju (Inde)
J. Chukwu (Nigéria) S. Pennini (Brésil)
E. Cooreman (Inde) M. Puri (Népal)
M. Da Palma Caldas (Angola) B. Quao (Ghana)
J. Darlong (Inde) K. Rahevar (Philippines)
S. Dogra (Inde) J. Richardus (Pays-Bas)
F. D. H. Estrada (Philippines) Y. Rie (Japon)
O. Faye (Mali) I. Roger (Brésil)
A. Fomba (Mali) M. Roses (Argentine)
M. D. Gupte (Inde) P. Saunderson (Norvège)
K. Itoh (Japon) S. Sermittirong (Thaïlande)
K. Jetton (Îles Marshall) V. Shetty (Inde)
A. John (Inde) G. Sridevi (Inde)
R. C. Johnson (Bénin) A. Srikantam (Inde)
J. Joshua (Inde) K. Stanley (Inde)
E. E. Keller (États fédérés de Micronésie) T. Tadesse (Éthiopie)
S. Lambert (Éthiopie) A. Tobiki (Japon)
L. Lehman (Brésil) N. Vera (Colombie)
D. Lockwood (Royaume-Uni) S. Warusavithana (Égypte)
A. Maghanoy (Philippines) S. L. S. Watdhani (Indonésie)
M. Murhekar (Inde) C. Wiens (Paraguay)
V. Narsappa (Inde) Zaw Lin (Inde)

Sigles et abréviations

AINS	anti-inflammatoire non stéroïdien
AVCI	année de vie corrigée du facteur de l'invalidité
BL	lèpre borderline lépromateuse
DFN	déficiência de la fonction nerveuse
EFM	examen de la force musculaire
ENL	érythème noueux lépreux
ENLIST	<i>ENL International Study Group</i> (Groupe international d'étude de l'érythème noueux lépreux)
IB	Indice bacillaire
ILEP	Fédération internationale des Associations contre la Lèpre
LL	lèpre lépromateuse
<i>M. leprae.</i>	<i>Mycobacterium leprae</i>
MB	multibacillaire
MRC	<i>Medical Research Council</i> (Conseil de recherche médicale, Royaume-Uni)
PB	paucibacillaire
PCT	polychimiothérapie
STEPS™	<i>System for Thalidomide Education and Prescribing Safety</i> (système pour l'éducation et la sécurité de la prescription de la thalidomide)
TNF α	facteur de nécrose tumorale alpha
TS	test de sensibilité

Avant-propos



Le traitement par polychimiothérapie (PCT) est la principale stratégie de lutte contre la lèpre depuis près de 40 ans. Cette stratégie a permis de réduire considérablement la prévalence enregistrée de la lèpre, ramenée de plus de 5 millions de cas lorsque la PCT a été introduite pour la première fois à moins de 200 000 aujourd'hui. Le traitement a été largement accepté, en grande partie parce qu'il a peu d'effets secondaires, qui sont pour la plupart gérables. La résistance antimicrobienne à plus d'un des médicaments utilisés a rarement été rapportée. La détection précoce des cas et le démarrage rapide du traitement par PCT sont essentiels à la lutte contre la lèpre, à la limitation des déformations et des infirmités et à la réduction de la charge de morbidité future.

La lèpre se caractérise souvent par des réactions immunologiques déclenchées par la réponse immunitaire de l'organisme contre *Mycobacterium leprae*. Ces réactions peuvent survenir avant, pendant et après le traitement par la PCT. Si elles ne sont pas reconnues ou prises en charge comme il se doit, ces réactions évoluent généralement vers des lésions nerveuses irréversibles et des infirmités.

Le présent document fournit des orientations actualisées sur comment reconnaître et traiter rapidement les réactions afin d'éviter des lésions nerveuses irréversibles. En examinant périodiquement la fonction nerveuse, il est possible de reconnaître les lésions nerveuses tôt avant même qu'elles se manifestent cliniquement. L'administration précoce d'un traitement permettra d'éviter d'autres lésions et de protéger le patient de la survenue des infirmités. L'évaluation périodique de la fonction nerveuse fait partie intégrante des bonnes pratiques cliniques concernant la lèpre. Ces services devraient être disponibles dans tous les établissements qui prennent en charge des patients atteints de la lèpre.

Mieux vaut prévenir que guérir. En empêchant les lésions nerveuses de devenir une infirmité permanente, les cliniciens amélioreront la qualité de vie des personnes atteintes de la lèpre. Ils allégeront également la charge qui pèse sur les systèmes de santé et de bien-être d'un pays en réduisant les interventions de réadaptation nécessaires.

Je suis convaincue que ce document aidera les personnels de santé à prendre soin des patients atteints de la lèpre, en particulier dans les milieux périphériques, et à s'assurer qu'ils disposent des compétences nécessaires pour reconnaître les réactions lépreuses et prendre rapidement des mesures pour prévenir les infirmités.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Poonam Khetrpal Singh'.

Dr Poonam Khetrpal Singh
Directrice régionale
Région OMS de l'Asie du Sud-Est

Résumé

La lèpre est une maladie rare mais répandue, dont on compte 200 000 nouveaux cas chaque année dans le monde. Elle est peu commune en ce que bon nombre de ses complications les plus problématiques résultent de la réponse immunitaire de l'hôte à l'organisme qui l'infecte, *Mycobacterium leprae*. Ces épisodes inflammatoires intermittents et récurrents sont appelés réactions lépreuses. Ils apparaissent sous deux formes distinctes, avec une immunopathologie sous-jacente et des caractéristiques cliniques différentes, et requièrent des traitements qui le sont tout autant. L'atteinte de certains nerfs périphériques (névrite) entraîne souvent une infirmité et des conséquences psychosociales dévastatrices.

Les réactions se produisent à des fréquences variables, de gravité diverse. Dans certains milieux, jusqu'à 50% des patients peuvent être affectés. La lèpre étant une maladie de la pauvreté, l'accès à des soins spécialisés dans des centres de référence n'est souvent pas possible.

Cela dit, plusieurs mesures importantes restent à prendre dans la lutte contre les infirmités liées à la lèpre. La première des priorités demeure la détection précoce des cas, qui permet de commencer le traitement le plus tôt possible après l'apparition des symptômes. Deuxièmement, il est important de reconnaître et de prendre en charge efficacement les réactions lépreuses et les névrites afin de préserver la fonction nerveuse. La troisième mesure consiste en la prévention primaire de la lèpre, qui devient progressivement une possibilité envisageable. Pour être vraiment bénéfiques aux populations à risque, toutes ces mesures doivent être prises au niveau périphérique.

Les présents *Conseils techniques* ont pour objectif de passer en revue les pratiques actuelles de prise en charge des réactions lépreuses et des névrites et d'indiquer des moyens de les améliorer afin que les programmes nationaux puissent atteindre leurs objectifs de prévention et de réduction des infirmités dues à la lèpre.

Les réactions sont une aggravation aiguë des signes et symptômes de la lèpre qui survient au cours de l'évolution naturelle de la maladie ainsi que pendant ou après le traitement. Elles résultent de la réponse immunitaire de l'organisme au bacille *M. leprae*. Elles peuvent toucher la peau, les nerfs, les yeux ou les membres. Si elles ne sont pas traitées ou si elles ne sont pas prises en charge convenablement, les réactions peuvent entraîner une déficience grave de la fonction nerveuse et, par la suite, des infirmités. C'est principalement sous l'effet des réactions que la lèpre provoque des lésions nerveuses et des infirmités. Une prise en charge efficace des réactions est donc la clé de la prévention des infirmités. Le diagnostic des réactions nécessite certaines compétences cliniques et un traitement efficace nécessite un jugement méticuleux, car l'évolution clinique est rarement simple.

La prise en charge des réactions passe généralement par les quatre étapes suivantes :

- (1) Reconnaître qu'une réaction se produit chez une personne connue pour être atteinte de la lèpre, en gardant à l'esprit que l'organisme peut déjà être en train de réagir au moment du diagnostic.
- (2) Évaluer la situation avec précision, en particulier tester la fonction nerveuse.
- (3) Prescrire et commencer le traitement qui convient.
- (4) Assurer le suivi et la surveillance du traitement et l'ajuster en fonction de la réponse.

Le présent document offre des orientations actualisées concernant le diagnostic et la prise en charge des réactions dans différents contextes. L'accent devrait être mis sur les nerfs périphériques et leur fonctionnement. L'objectif des programmes nationaux devrait être d'améliorer le niveau d'évaluation de la fonction nerveuse dans tous les établissements de santé où la lèpre est traitée, y compris dans les zones reculées, où les normes sont susceptibles d'être moins élevées.

Introduction aux réactions lépreuses et aux névrites

1

1.1 Généralités

Certes la lèpre se manifeste généralement comme une maladie cutanée et est souvent prise en charge par des dermatologues, mais elle est maintenant considérée beaucoup plus comme une maladie des nerfs périphériques (Lockwood, 2012) – une neuropathie dont les conséquences à long terme ont particulièrement trait à la perte de la fonction des nerfs qui desservent les yeux, les mains et les pieds. Des études laissent penser que les nerfs jouent un rôle plus important dans la lèpre qu'on ne le pensait et que ce rôle passe souvent inaperçu (Smith, 2009). Les lésions insidieuses qui provoquent peu de symptômes sont un phénomène bien reconnu que l'on désigne souvent « névrite silencieuse ».

Cette affection des nerfs et la perte de leur fonction s'appliquent à des degrés divers aux trois types de fonctions du système nerveux périphérique : les fonctions sensorielle, motrice et autonome. Elles entraînent des séquelles bien connues :

- La fonction sensorielle est elle-même composée de différentes modalités (toucher léger, pression, chaleur et froid, douleur, etc.). La perte de ces fonctions, en particulier la perte de sensation protectrice, favorise la survenue de blessures et de lésions en la présence de peu de symptômes, entraînant ulcération, infection et inflammation chronique. C'est le flux sanguin élevé lié à l'inflammation chronique qui provoque la résorption des tissus et s'accompagne d'une contracture des tissus et, au bout du compte, d'une perte des doigts.
- Lorsque la fonction motrice est compromise, les muscles s'affaiblissent ou se paralysent, ce qui entraîne des déformations reconnaissables de la lèpre : lagophthalmie, divers types de main en griffe, d'orteil en griffe, de pied tombant, etc.
- Les nerfs autonomes ont diverses fonctions de contrôle, dont la transpiration et la circulation sanguine. Les lésions entraînent souvent un assèchement de la peau, qui se fissure et s'ulcère alors plus facilement. Un débit sanguin élevé contribue à la résorption des tissus, comme indiqué ci-dessus.



Le bacille de la lèpre a pour zones de prédilection la peau et les nerfs, ainsi que les parties fraîches du corps. Les nerfs les plus fréquemment et les plus gravement touchés sont ceux situés près de la surface de la peau, généralement plus frais que les organes internes. Le nerf cubital dans le coude en est le meilleur exemple. La présence de bacilles de la lèpre dans les nerfs, en particulier dans les cellules de Schwann, est un signe avant-coureur de lésions à venir.

Les mécanismes par lesquels *M. leprae* s'attaque aux nerfs sont variés et complexes. Traditionnellement, on savait que les lésions nerveuses survenaient souvent assez soudainement à la suite d'une réaction lépreuse. La réponse inflammatoire à médiation immunitaire de l'hôte était considérée comme la principale cause de toute neuropathie clinique (Hastings, 1985). Durant les décennies qui ont suivi, un certain nombre de mécanismes moléculaires et biochimiques ont été envisagés pour décrire comment *M. leprae* interagit avec les cellules hôtes, en particulier les cellules de Schwann (Rambukkana, 2002 ; Serrano-Coll, 2018), avec l'idée que les lésions liées à la lèpre n'étaient pas toutes dues à une réponse immunitaire. Toutefois, jusqu'à présent, cette proposition n'a donné lieu à aucune nouvelle approche thérapeutique. Si les corticoïdes demeurent le seul traitement éprouvé contre la névrite aiguë due à la lèpre, d'autres médicaments qui agissent sur le système immunitaire sont à l'étude, notamment le traitement potentiel des réactions de type 2 (Cogen, 2020 ; Hatemi, 2019).

1.2 Définitions des termes

De nombreux termes employés dans le présent document pour décrire les lésions nerveuses ont un sens large et sont souvent utilisés de manière interchangeable. Le terme « **lésion nerveuse** » fait référence à tout dommage causé à la structure ou à la fonction d'un nerf. Il est bien établi que, s'agissant de la lèpre, de nombreux nerfs sont affectés ou endommagés, même si les lésions sont trop légères pour être mesurées. Le terme « **neuropathie** » lui aussi englobe toute atteinte de la fonction nerveuse, quelle qu'en soit la cause. Le terme « **névrite** » désigne strictement une inflammation du nerf, traduisant une affection du système immunitaire de l'hôte. La névrite est toujours considérée comme le principal mécanisme de lésion des nerfs dans la phase aiguë de la maladie.

D'un point de vue clinique, on s'intéresse surtout à ce qui peut être mesuré. La fonction nerveuse se mesure par divers moyens qui seront décrits plus loin, collectivement appelés « **évaluation de la fonction nerveuse** ». Toute perte de fonction est appelée déficience, ou plus précisément « **déficience de la fonction nerveuse** » (DFN). La terminologie relative aux déficiences et au handicap est décrite dans la *Classification internationale du fonctionnement, du handicap et de la santé* (OMS, 2001). Une déficience peut entraîner des difficultés à accomplir certaines activités (limitations d'activités). Ces difficultés peuvent avoir certaines conséquences sociales, notamment la stigmatisation et la discrimination (restrictions de participation), qui nuisent généralement à la vie des personnes souffrant de la lèpre.

Les **réactions lépreuses** sont des épisodes d'inflammation à médiation immunitaire souvent spontanément résolutifs, mais pouvant aussi être graves et prolongés. Elles sont considérées comme la cause première de la plupart des infirmités dues à la lèpre et, par conséquent, de nombreuses conséquences psychosociales qui peuvent en découler. Deux principaux types de réactions sont reconnus : le type 1 et le type 2. Les caractéristiques distinctives de chaque type sont décrites ci-dessous.

Bien après le traitement de la lèpre, il peut y avoir plusieurs causes de récurrence des douleurs nerveuses, qu'il faudrait garder à l'esprit lors du suivi :

- Une **rechute** de la lèpre peut entraîner de nouvelles réactions et névrites. Elle est prise en charge de la même manière qu'une première expérience de la lèpre.
- La douleur est une caractéristique importante de la **douleur neuropathique**, qui est une cause non négligeable de morbidité tardive chez les personnes qui ont souffert de la lèpre.
- Une **neuropathie par compression** peut également survenir, dans laquelle le nerf (probablement quelque peu élargi en raison de la lèpre) se trouve comprimé dans l'un des canaux fibro-osseux de l'organisme, par exemple le canal cubital au niveau du coude ou le canal carpien au poignet. La douleur et la perte de fonction font partie des symptômes. Une attelle peut être utile, mais autrement la chirurgie est indiquée.

Il convient de dire un petit mot sur la classification de la lèpre. De nouveaux cas présentent un large éventail de caractéristiques cliniques. Ils peuvent être regroupés en fonction des signes cliniques et des résultats de l'histopathologie suivant un spectre de maladies qui correspond bien à la réponse immunitaire de l'hôte et à la charge bacillaire (Ridley, 1966 ; Lockwood, 2012). La position d'un patient dans ce spectre de maladies est un facteur important pour déterminer le risque de complications, notamment le risque de développer une réaction. La classification de Ridley-Jopling en cinq groupes a été simplifiée par l'OMS qui l'a ramenée à deux groupes à des fins de traitement lorsque la polychimiothérapie (PCT) a été introduite en 1981, au moment où deux schémas thérapeutiques distincts étaient déployés, respectivement pour la lèpre **paucibacillaire** (PB) et la lèpre **multibacillaire** (MB) (OMS, 1982). Une difficulté pratique s'est posée par

la suite, car les définitions opérationnelles de la classification PB/MB ont changé plusieurs fois, ce qui compliquait la comparaison des résultats publiés à des époques différentes. D'une manière générale, de plus en plus de patients sont désormais classés et traités comme des cas de lèpre multibacillaire, alors qu'auparavant ils auraient pu être classés comme cas de lèpre paucibacillaire.

1.3 Réactions de type 1 et névrites

Études cliniques précoces importantes portant sur les réactions de type 1 : survenue et facteurs de risque

Plusieurs études cliniques de grande envergure ont été menées sur les réactions de type 1 et les névrites, comme indiqué ci-dessous. La présentation clinique des réactions est variable. Des études de grande envergure avec durée de suivi prolongée étaient nécessaires pour déterminer les facteurs de risque et comprendre la diversité clinique et le pronostic à long terme de la maladie.

Étude rétrospective :

- Inde (risque de lésion du nerf facial) (Hogeweg M *et al.*, 1991)

Études de cohortes prospectives :

- Thaïlande (programme de routine) (Schreuder P, 1998)
- Étude sur les lésions nerveuses graves au Bangladesh (*Bangladesh Acute Nerve Damage Study, BANDS*), Bangladesh (Croft R *et al.*, 1999 & 2000)
- Étude d'évaluation sur le terrain de la PCT réalisée par le centre ALERT (*ALERT MDT Field Evaluation Study, AMFES*), Éthiopie (Saunderson P *et al.*, 2000)
- Étude réalisée par l'ILEP sur la déficience de la fonction nerveuse et les réactions (*ILEP Nerve Function Impairment and Reactions study, INFIR*), Inde (van Brakel W *et al.*, 2005 ; Smith W *et al.*, 2009)

Hogeweg *et al.* ont montré que 85% des cas présentant un début récent de lagophtalmie présentaient aussi une lésion cutanée lépreuse sur le visage, ce qui permettait de surveiller plus attentivement ces cas afin de détecter de manière précoce les lésions nerveuses. Tout signe de réaction cutanée devrait avertir de l'atteinte possible des nerfs voisins (van Brakel, 2005). Schreuder *et al.* ont suivi 640 nouveaux cas (66% de cas de lèpre paucibacillaire) en Thaïlande sur une période de cinq à huit ans. Pendant le suivi, l'état de peu de patients atteints de la lèpre paucibacillaire (3,7%) s'était aggravé alors que celui d'un même nombre de patients s'était amélioré. Pour les cas de lèpre multibacillaire, le changement était plus important : l'état de 19% des cas s'est amélioré, tandis que celui de 18% a empiré. L'état d'une proportion élevée de cas de lèpre multibacillaire présentant une nouvelle déficience de la fonction nerveuse s'est amélioré à la suite du traitement à la prednisone : 47/62 cas (76%).

Au Bangladesh, où 83% des cas étaient atteints de lèpre paucibacillaire, Croft *et al.* ont montré que la majorité des nouvelles déficiences de la fonction nerveuse est survenue au cours de la première année suivant le diagnostic. Les principaux facteurs de risque étaient la classification comme lèpre multibacillaire et la présence d'une déficience de la fonction nerveuse au moment du diagnostic (Croft, 2000). En Éthiopie, une proportion beaucoup plus importante (50%) des cas souffraient de lèpre multibacillaire (ce qui dans ce cas signifiait un frottis positif), avec des taux d'incidence beaucoup plus élevés de déficience de la fonction nerveuse. Cependant, lorsque la déficience de la fonction nerveuse était nouvelle, les résultats après traitement à la prednisone étaient satisfaisants (Saunderson, 2000).

Le traitement aux corticoïdes sera examiné plus en détail au chapitre 3. Force est de noter que le degré d'amélioration rapporté dans différentes études est très variable et dépend largement de facteurs opérationnels (Walker, 2008 ; Croft, 2000 ; Saunderson, 2000). Les facteurs qui tendent à diminuer l'efficacité rapportée du traitement (avec une issue favorable dans moins de 50% des cas, par exemple) incluent :

- la prise en compte des cas de lésions nerveuses de durée inconnue (certains présentant des lésions anciennes) ;
- l'utilisation du rétablissement complet de la fonction comme issue recherchée plutôt que son « amélioration » ;
- l'utilisation d'un test plus sensible de la fonction nerveuse, plus susceptible d'indiquer une perte résiduelle.

Les études faisant état d'une efficacité élevée (amélioration de 65 à 80%) présentent tout ou partie des caractéristiques suivantes :

- prise en compte uniquement des cas dont le moment du début de la nouvelle lésion nerveuse est précisément consigné par écrit ;
- utilisation de l'« amélioration » (quelle qu'en soit la définition) plutôt que le rétablissement complet comme finalité ;
- utilisation d'un test moins sensible pour évaluer la perte sensorielle (comme le stylo à bille ou un monofilament de 10 g) qui peut ne pas détecter un faible niveau de perte sensorielle résiduelle.

L'étude INFIR menée en Inde a suivi 303 cas de lèpre multibacillaire pendant deux ans, en recherchant de manière plus intensive les facteurs de risque de déficience de la fonction nerveuse. La détermination des facteurs de risque a par ailleurs eu recours à un éventail plus large de méthodes, dont des études de la conduction nerveuse (van Brakel, 2005). Le diagnostic a établi que 38% des cas avaient eu une réaction ou une lésion nerveuse récente ou nouvelle. Le principal facteur de risque de déficience de la fonction nerveuse était une lésion cutanée lépreuse recouvrant un tronc nerveux (risque multiplié par trois ou quatre). La présence de signes d'inflammation dans une telle plaque cutanée décuplait le risque de déficience de la fonction nerveuse. Dans le cadre de cette étude,

il a été constaté que les études de la conduction nerveuse sensorielle et les seuils de détection du chaud permettaient de déceler la neuropathie plus tôt, jusqu'à 12 semaines avant que les changements soient révélés par le test au monofilament (van Brakel, 2008). Contre toute attente, les études ultérieures sur le traitement prophylactique de tous les nouveaux cas aux corticoïdes ou le traitement très précoce de la neuropathie n'ont pas abouti à de meilleurs résultats. Le chapitre 3 y revient de manière plus approfondie en abordant la prise en charge médicale des réactions et des névrites.

L'étude INFIR a également permis de mesurer une gamme d'anticorps et de cytokines dans la recherche de marqueurs utiles des réactions et de la déficience de la fonction nerveuse. Les effets de la déficience antérieure tendaient à masquer les changements récents (Jadhav, 2011). Une analyse plus approfondie a montré que les niveaux d'un certain nombre de marqueurs de l'inflammation augmentaient au cours du mois précédant le début clinique d'une réaction, puis ils diminuaient avec le traitement aux corticoïdes, bien que de manière considérablement variable d'un individu à l'autre (Raju, 2014).

Réactions de type 1 et névrites : caractéristiques cliniques et histoire naturelle

Les réactions de type 1 sont causées par une réponse inflammatoire à *M. leprae* dans les tissus. Elles surviennent en raison d'une altération soudaine de l'immunité à médiation cellulaire, une réaction d'hypersensibilité de type retardé (Britton W, 1998). La réaction de type 1 est également appelée **réaction d'inversion**, car la réponse immunitaire semble décliner dans un premier temps avant de « s'inverser » pour devenir plus intense. Elle peut être un symptôme de la lèpre ou elle peut survenir pendant le traitement par PCT ou même pendant trois ou quatre ans après la fin du traitement (Rose, 1991). Le début du traitement par PCT semble souvent précipiter une réaction de type 1, peut-être parce que la destruction rapide des bacilles permet au système immunitaire de se rétablir.

Les caractéristiques types de l'inflammation sont visibles : enflure, rougeur, chaleur, douleur et perte de fonction. La caractéristique clinique centrale d'une réaction de type 1 est l'inflammation autour des bacilles dans les lésions cutanées de la lèpre. Cette inflammation constitue rarement un problème grave, car la réaction est spontanément résolutive. Un traitement symptomatique est nécessaire jusqu'à ce que la résolution se produise sur une période de quelques semaines. Dans les cas graves, l'inflammation des lésions cutanées peut se transformer en ulcère.



Réaction de type 1 ou réaction d'inversion

Un problème plus important, cependant, est qu'une réaction cutanée s'accompagne très souvent d'une inflammation d'un ou plusieurs nerfs, appelée névrite. Cela peut avoir de graves conséquences, notamment une lésion nerveuse permanente, une déficience et une infirmité. Une réaction de type 1 touchant la peau peut donc être considérée comme un indicateur possible d'une névrite imminente (van Brakel, 2005 ; Nery, 2013). Une attention particulière doit être accordée aux lésions réactionnelles survenant au visage, car elles sont associées à un risque plus élevé de lésion du nerf facial entraînant une lagophtalmie et ses conséquences (Hogeweg, 1991).

Des réactions sont souvent présentes au moment du diagnostic : environ 22% de tous les nouveaux cas présentent une forme de réaction ou une autre, si l'on s'en tient aux données d'une étude menée dans trois pays : Brésil, Népal et Philippines (Scollard, 2015). Si la réaction est légère et en l'absence de signes de névrite, des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) tels que de l'acide acétylsalicylique, de l'ibuprofène ou du paracétamol sont généralement suffisants pour maîtriser les symptômes.

L'évaluation régulière de la fonction nerveuse est d'une importance cruciale dans la prise en charge de tous les patients atteints de lèpre. Elle permet d'en détecter la déficience, soit à la faveur d'un événement inflammatoire évident (comme une réaction) soit du fait de qu'il est convenu d'appeler névrite silencieuse. Il est donc essentiel d'effectuer régulièrement une évaluation de la fonction nerveuse pendant le traitement de la lèpre afin de détecter de toute nouvelle déficience et d'entamer un traitement spécifique aux corticoïdes contre les réactions. Des tests des fonctions sensorielle et motrice devraient être réalisés régulièrement. Les méthodes applicables sont décrites en détail au chapitre 2. Deux raisons importantes justifient la réalisation régulière des tests chez tous les patients atteints de lèpre placés sous traitement, à savoir : i) il peut y avoir une déficience de la fonction nerveuse qui ne s'accompagne pas de signe manifeste (par exemple, une douleur) indiquant une réaction ; ii) si la déficience de la fonction nerveuse n'est pas traitée pendant six mois ou plus, le rétablissement de cette fonction est peu probable.

Outre ces facteurs de risque épidémiologiques et cliniques bien connus, plusieurs groupes ont recherché des biomarqueurs susceptibles de signaler une réaction de type 1 imminente, parmi lesquels l'étude INFIR mentionnée ci-dessus. Des progrès supplémentaires ont été accomplis (Tio-Coma, 2019), mais les tests proposés ne sont pas encore au point pour une utilisation généralisée. Une difficulté majeure que poseraient de tels tests serait la sélection des patients et la détermination du moment où ils devraient être réalisés, alors que – par définition – il n'y a aucune autre indication d'une réaction imminente.

Réaction de type 1 et névrite : examens diagnostiques et examens de laboratoire

Le diagnostic d'une réaction de type 1 est essentiellement clinique et consiste à rechercher des lésions cutanées enflammées. La présence de fièvre ou l'ulcération des lésions cutanées indiquerait une réaction d'inversion plus sévère. Il existe deux types spécifiques d'examen

diagnostiques qui sont indiqués chez les patients présentant une réaction de type 1 : i) des tests de la fonction nerveuse pour déceler toute névrite associée ; et ii) des examens de recherche de toute contre-indication au traitement par corticoïdes.

Les tests de la fonction nerveuse sont présentés au chapitre 2. Le message simple est que toute déficience de la fonction nerveuse présente depuis moins de six mois peut éventuellement être inversée grâce à un traitement aux corticoïdes, ce qui empêcherait une infirmité permanente.

Les examens de laboratoire indiqués avant la prescription de corticoïdes sont les suivants :

- examens d'usage relatifs à l'état de santé (par exemple hématologie, biochimie, sérologie du VIH) ;
- examens visant à écarter la tuberculose, comme indiqué (par exemple, examen de crachats, radiographie pulmonaire) ;
- examens pour évaluer la possibilité de diabète (par exemple, glycémie urinaire ou sanguine, test de tolérance au glucose) ;
- examen de selles ;
- tous les examens indiqués pour déterminer une infection présumée, y compris l'hémoculture et l'écouvillonnage de plaie.

Réaction de type 1 et névrite : prise en charge

Les médicaments utilisés dans le traitement d'une réaction de type 1 sont examinés au chapitre 3. Certaines mesures non pharmaceutiques importantes sont à prendre en parallèle. Bien que ce travail soit généralement encadré par le service de physiothérapie des centres de référence, il peut être effectué partout où des patients atteints de lèpre viennent en consultation.

- Une attelle peut favoriser le **repos** du membre affecté lors de la phase aiguë, surtout la nuit.
- Une fois que la douleur de la phase aiguë a diminué, l'**étirement passif** des muscles affaiblis préserve la mobilité articulaire ; des **exercices actifs** aident ensuite à renforcer les muscles affaiblis.
- L'**hydratation** et le **graissage** de la peau sèche aident à prévenir les fissures et préserver l'intégrité de l'épiderme.

La chirurgie est parfois indiquée en phase aiguë pour alléger la pression exercée sur le nerf et à l'intérieur de celui-ci. Cet acte n'est réalisable que dans les centres spécialisés. Très peu d'essais cliniques de chirurgie de décompression ont été réalisés (van Veen N *et al.*, 2012). La chirurgie de réadaptation joue un rôle important dans la prise en charge ultérieure des patients atteints de lésions nerveuses permanentes, mais elle ne relève pas du cadre du présent document.

1.4 Réaction de type 2

Réaction de type 2 : principales études et facteurs de risque

La réaction de type 2, également connue sous le nom d'**érythème noueux lépreux** (ENL), est un trouble multisystémique, rechutant et récurrent, survenant chez les patients atteints de lèpre lépromateuse (LL) et de lèpre borderline lépromateuse (BL) et présentant une charge bacillaire élevée. L'incidence varie d'une cohorte à une autre. Un examen des données publiées a révélé que 1,2% de l'ensemble des cas de lèpre et 15,4% des cas de lèpre lépromateuse ont développé une réaction de type 2 (Voorend, 2013). Dans certaines séries de cas, on observe jusqu'à 50% des cas LL touchés (Kumar, 2004 ; Pocaterra, 2006). Voorend *et al.* ont constaté que plusieurs épisodes ont été signalés dans 39 à 77% des cas, avec une moyenne de 2,6 épisodes par patient. Dans toutes les séries, les réactions de type 2 sont associées à un indice bacillaire (IB) élevé au moment du diagnostic, généralement supérieur à 4,0.

L'érythème noueux lui-même est une affection à médiation immunologique rare qui peut être due à un certain nombre de causes sous-jacentes, dont la tuberculose, la sarcoïdose et la maladie de Crohn, et peut aussi être un effet indésirable de divers médicaments. Dans le cas de la lèpre, l'érythème noueux lépreux serait lié à des complexes immuns circulants dont les effets se ressentent dans tout l'organisme, et pas seulement dans la peau (Kahawita, 2008).

Formé en 2014, le consortium ENLIST¹ contribue de manière considérable à notre connaissance des réactions de type 2. Ce consortium a été créé notamment dans le but de mener des études multicentriques étant donné que les réactions de type 2 sont généralement peu courantes.

Parmi les études importantes sur les réactions de type 2, on citera :

- la revue systématique de l'épidémiologie des érythèmes noueux lépreux (Voorend C *et al.*, 2013) ;
- l'étude sur la mortalité associée aux érythèmes noueux lépreux (Walker S *et al.*, 2014) ;
- l'étude transversale des caractéristiques cliniques (Walker S *et al.*, 2015) ;
- l'étude sur l'échelle de gravité des érythèmes noueux lépreux (Walker S *et al.*, 2017).

¹ ENLIST est un groupe d'étude international sur l'érythème noueux lépreux qui a pour mission d'améliorer la maîtrise et le traitement des érythèmes noueux lépreux. Ses membres proviennent notamment du Bangladesh, du Brésil, de l'Éthiopie, de l'Inde, de l'Indonésie, du Népal et des Philippines.

Réaction de type 2 : caractéristiques cliniques

La première activité du consortium ENLIST a consisté à recueillir des données complètes sur les caractéristiques cliniques des réactions de type 2 (Walker S, 2015). Partant de là, une échelle de gravité a été élaborée (Walker S, 2017). Elle permet d'évaluer objectivement chaque cas et de mesurer avec précision les progrès. Cette forme de réaction apparaît et disparaît de façon récurrente. Le traitement n'est souvent pas simple. Il est important de pouvoir détecter aussi bien la bonne réponse au traitement que toute aggravation de l'affection.

La principale caractéristique diagnostique d'une réaction de type 2 est la présence de nodules en état d'inflammation dans la peau, que l'on appelle « érythème noueux ». Les nodules peuvent se retrouver dans n'importe quelle région de l'organisme et ne sont pas liés aux lésions cutanées de la lèpre. Ils sont logés dans les tissus sous-cutanés et ont généralement un diamètre de 1 à 2 cm. Dans les cas graves, ils peuvent former un ulcère. D'autres caractéristiques cliniques typiques font partie de l'échelle de gravité, à savoir :

- la douleur ;
- la fièvre ;
- le nombre et l'étendue des lésions dues aux ENL ;
- les œdèmes périphériques ;
- les douleurs osseuses ;
- l'inflammation des articulations ou des doigts ;
- la lymphadénopathie ;
- la sensibilité nerveuse.



L'évolution naturelle d'un épisode aigu d'ENL dure d'une à deux semaines. De nombreux patients enregistrent plusieurs épisodes durant des mois (Scollard *et al.*, 2006). Trois types d'ENL ont été décrits :

- **ENL aigu** : épisode d'ENL de moins de six mois au cours duquel le traitement a été interrompu progressivement sans récurrence d'ENL pendant le traitement ;
- **ENL récurrent** : au moins un autre épisode d'ENL survenant 28 jours ou plus après l'arrêt du traitement contre l'ENL ;
- **ENL chronique** : épisode d'ENL d'une durée supérieure à six mois au cours duquel le patient est continuellement sous traitement pour l'ENL ou d'une durée correspondant à une période sans traitement inférieure à 28 jours.

Les patients atteints d'ENL sont susceptibles d'avoir une qualité de vie altérée et de faire face à des coûts économiques catastrophiques pour leur ménage (Chandler, 2015). Il faudrait les aviser de ce que l'ENL pourrait durer plus d'un an, voire plus. Il faudrait leur prodiguer des conseils sur la maîtrise des symptômes. Il faudrait leur fournir une brochure d'information sur les corticoïdes et une *carte de corticoïdes*. Ils devraient être mis en garde contre l'achat de corticoïdes en vente libre pour traiter leurs symptômes. Il est important qu'un clinicien expérimenté les surveille dans le cadre de la prise en charge des patients atteints d'ENL. Ils pourraient faire une dépression par rapport à leur état et aux médicaments qu'ils prennent. Cette éventualité est également à prendre en compte lors des visites à la clinique.

Réaction de type 2 : examens diagnostiques et examens de laboratoire

Les investigations en laboratoire ne sont pas nécessaires pour confirmer le diagnostic d'ENL. Ils sont toutefois nécessaires pour surveiller les complications susceptibles de survenir à la suite d'une administration d'immunosuppresseurs. Une évaluation régulière de la fonction nerveuse est également indiquée.

1.5 Douleur neuropathique

Les patients atteints de lèpre traités peuvent ressentir des picotements ou des brûlures dans les lésions cutanées traitées ainsi que dans les mains et les pieds. Ces sensations peuvent être diagnostiquées à tort comme étant des réactions. En l'absence de sensibilité nerveuse et de nouvelle déficience de la fonction nerveuse, le diagnostic de douleur neuropathique devrait être envisagé, surtout si le diagnostic initial de lèpre a été posé plus de 3 à 5 ans plus tôt.

Les patients devraient être traités en ayant recours à une échelle analgésique en commençant par le paracétamol, dans un premier temps, puis en utilisant un médicament non stéroïdien comme l'ibuprofène, si la douleur n'est pas suffisamment soulagée. De nombreux patients auront besoin d'un traitement par amitriptyline. Bien qu'il s'agisse d'un antidépresseur, les doses utilisées pour la douleur neuropathique sont plus faibles et il semble y avoir un effet stabilisateur direct sur les nerfs périphériques. La gabapentine peut également être utilisée chez les patients souffrant de douleurs que d'autres mesures ne parviennent pas à soulager. Les corticoïdes ne sont pas recommandés pour les douleurs neuropathiques dans la prise en charge de la lèpre.

1.6 Année de vie corrigée du facteur de l'invalidité dans le cas de la lèpre

L'année de vie corrigée sur l'incapacité (AVCI) est un indicateur de la charge globale de morbidité, exprimé en nombre d'années perdues en raison d'une mauvaise santé, d'une infirmité ou d'un décès prématuré. Cet indicateur a été mis au point dans les années 1990

dans le but de comparer la santé globale et l'espérance de vie des différents pays ainsi que la charge globale des différentes maladies. L'AVCI est un indicateur sociétal de la charge de morbidité ou d'invalidité au sein de la population.

L'AVCI est la somme des années vécues avec une invalidité et des années de vie perdues. Les résultats de l'AVCI dans le cas de la lèpre montrent une charge minimale, car la mortalité due à la lèpre est très faible, et les décès qui surviennent peuvent ne pas être déclarés comme étant liés à la lèpre (par exemple, un décès dû à une dysenterie chez une personne atteinte de lèpre traitée aux corticoïdes). Un décès lié à la lèpre peut survenir sous l'effet de l'ENL, des médicaments stéroïdiens, du syndrome d'hypersensibilité à la dapsonne, ou par suicide. Les AVCI ne mesurent pas non plus correctement les problèmes de santé mentale, ni les effets pénibles de la stigmatisation, ni les effets invalidants de l'ulcération plantaire.

Une étude menée en Inde (Rao P, 2013) a montré une réduction de 13,4 années par rapport à la période de vie productive idéale. Cette étude a observé qu'une personne atteinte de lèpre perd en moyenne 30% de sa vie professionnelle en raison de son infirmité.

Évaluation de la fonction nerveuse dans la lèpre

2

2.1 Introduction à l'évaluation de la fonction nerveuse

Afin d'améliorer la prise en charge des réactions et des névrites de la lèpre partout dans le monde, ce chapitre vise deux objectifs principaux en lien avec l'évaluation de la fonction nerveuse :

- Tous les programmes et toutes les formations sanitaires qui assurent le traitement des cas de lèpre devraient augmenter considérablement les examens de routine de la fonction nerveuse, en utilisant les outils disponibles, qu'il s'agisse d'un stylo à bille ou d'un mono-filament en nylon.
- Tous les programmes et toutes les cliniques devraient progressivement améliorer à la fois la précision et l'utilité des examens effectués, grâce à une formation continue, à une meilleure tenue des dossiers et à l'utilisation de mono-filaments, dans la mesure du possible.

Ce chapitre décrit le test de sensibilité et l'examen de la force musculaire, qui peuvent être effectués dans n'importe quel milieu où des personnes sont traitées pour la lèpre (Becx-Bleumink M, 1990). D'autres tests, tels que la détection du chaud ou du froid, l'examen de la fonction nerveuse autonome et des études des conceptions nerveuses sont effectués dans certains centres, mais ils sortent du cadre de ce document.

Une déficience de la fonction nerveuse (DFN) est définie comme une altération cliniquement détectable des fonctions nerveuses qui nécessite une intervention. La gravité de la DFN cliniquement détectable dépend de la sensibilité de l'outil utilisé et des gradations qui peuvent être signalées. Lorsque la DFN n'est pas traitée dans les six mois suivant son apparition, les lésions nerveuses peuvent devenir irréversibles et entraîner une infirmité permanente. L'évaluation périodique est donc un volet essentiel d'une bonne gestion des cas de lèpre.

L'évaluation de la fonction nerveuse vise quatre objectifs :

- diagnostiquer la lèpre (par l'un des trois signes cardinaux) et en déterminer la classification en vue du traitement par la PCT (l'atteinte de deux nerfs périphériques (non cutanés) ou plus donne lieu à une classification comme malade MB) ;

- établir la présence d'une DFN chez un patient pendant ou après l'administration de la PCT et décider des interventions appropriées pour empêcher des lésions nerveuses permanentes ;
- surveiller l'évolution (rétablissement, détérioration) de la fonction nerveuse après le traitement (principal indicateur de l'issue) ; et
- éviter aux personnes affectées de se faire coller l'étiquette sociale de lépreux et lutter ainsi contre la stigmatisation et la discrimination.

Pour évaluer la fonction nerveuse, le personnel de santé a besoin d'outils fiables, abordables et faciles à utiliser, ainsi que de méthodes de dépistage standard pour détecter une neuropathie précoce sur le terrain. Les outils devraient être suffisamment sensibles (c'est-à-dire présenter un faible nombre de faux négatifs) pour diagnostiquer correctement la DFN, mais également suffisamment spécifiques (c'est-à-dire présenter un faible nombre de faux positifs) afin d'éviter un surdiagnostic d'une DFN. Des études indiquent que les compétences et les niveaux d'expérience du personnel de santé ont une incidence sur la fiabilité des tests. Les méthodes établies pour l'évaluation de la fonction nerveuse sont la palpation nerveuse, le test de sensibilité (TS) et l'examen de la force musculaire (EFM). Le stylo à bille (que l'on peut se procurer facilement) ou le monofilament en nylon sont couramment utilisés pour le test de sensibilité. Pour l'EFM, on utilise trois degrés (0, 1 et 2), comme suggérés par J. Watson, ou l'échelle à six degrés, allant de 0 à 5, du Conseil de Recherche Médicale (*Medical Research Council, MRC*) du Royaume-Uni.

Avant que la DFN soit cliniquement détectable, la majorité des nerfs présentent déjà une neuropathie subclinique qui peut être détectée grâce à des méthodes plus sensibles. Les études sur le seuil de détection du chaud et les études des conductions nerveuses ont permis de détecter une neuropathie subclinique jusqu'à 12 semaines avant que la neuropathie ne soit cliniquement perceptible par le test de mono-filament ou l'examen de la force musculaire (van Brakel, 2008). Une corrélation significative a été observée entre les paramètres cliniques – épaissement nerveux (à la palpation), perte sensorielle et faiblesse musculaire (EFM) – et des anomalies de l'écho texture nerveuse, du flux sanguin endoneural et de l'aire de section transversale (par échographie). Les lésions nerveuses étaient plus étendues échographiquement et ont été observées même dans des nerfs considérés comme cliniquement normaux (Jain S *et al.*).

Des éléments probants donnent à penser que l'utilisation de monofilaments en nylon Semmes-Weinstein est plus sensible que le test au stylo à bille. Des niveaux substantiels de sous-diagnostic de la perte sensorielle avec un stylo à bille ont été observés (Koelewijn L *et al.*, 2003). Cependant, d'un point de vue pratique, la détection d'une perte sensorielle légère grâce à des monofilaments les plus sensibles parmi un groupe de sujets n'a pas donné lieu à de meilleurs résultats à long terme, par rapport aux sujets évalués par le stylo à bille (van Brakel, 2003).

La fonction nerveuse devrait être évaluée lors du diagnostic (base de référence) et cette évaluation devrait être répétée tous les trois mois pendant la PCT (si possible, elle

peut être effectuée tous les mois pour les patients à risque élevé de névrite, par exemple les patients atteints de lèpre multibacillaire présentant déjà des lésions nerveuses) et à la fin du traitement. La fonction nerveuse devrait également être évaluée chaque fois que le patient se plaint de douleur, d'engourdissement ou de faiblesse. Lorsqu'une déficience de la fonction nerveuse est détectée, la fonction nerveuse devrait être évaluée mensuellement pendant la corticothérapie puis tous les trois mois après la corticothérapie. Le patient doit y mettre du sien et il peut y être amené par des conseils appropriés sur la neuropathie et ses conséquences et une explication de l'importance de l'évaluation de la fonction nerveuse et de la détection des symptômes de la neuropathie.

Un patient est considéré comme présentant un risque plus élevé de développer une déficience de la fonction nerveuse si :

- on dénombre chez lui plus de six lésions cutanées avec ou sans atteinte nerveuse (c'est-à-dire uniquement un nerf hypertrophié en l'absence de DFN) ;
- il présente une plaque cutanée sur le visage ou près de l'œil ou dans les zones innervées par un nerf du tronc palpable ou visiblement hypertrophié en l'absence de DFN ;
- il existe des signes d'une réaction (de type 1 ou 2), notamment une névrite aiguë, nouvelle ou traitée au cours des six derniers mois en l'absence de DFN ;
- le frottis cutané est positif ;
- le patient est classé comme présentant une lèpre MB.

Une évaluation de la fonction nerveuse devrait être réalisée :

- dans toute formation sanitaire traitant des patients atteints de lèpre ;
- pendant les campagnes de sensibilisation et de dépistage communautaires ;
- à domicile (auto-examen par les personnes atteintes de lèpre).

L'évaluation de la fonction nerveuse devrait être réalisée par tout agent de santé qualifié ou toute personne formée atteinte de lèpre.

2.2 Test de sensibilité

Cette section décrit les tests de toucher léger à l'aide d'un stylo à bille, d'un monofilament unique ou d'un ensemble de monofilaments avec gradation. Les analyses sensorielles d'usage se limitent à l'examen de la paume des mains et de la plante des pieds. Les tests de perte de sensation sur la cornée ne devraient pas être effectués de manière systématique. Le nombre de sites de test sur chaque main ou chaque pied n'a pas d'importance cruciale, mais il est compris généralement entre 4 et 10.

Lors du test, il faudrait s'assurer que le sujet comprend ce à quoi on s'attend, en lui faisant une démonstration de l'examen. Pour le test à proprement parler, il faudrait s'assurer

que le sujet ne puisse pas voir la partie testée et lui demander de pointer l'endroit qui a été touché. L'identification du point avec une marge d'erreur inférieure à 2 cm indique que la sensation est présente.

Il est important de consigner chaque résultat afin de pouvoir déterminer l'évolution au fil du temps (on retrouvera un modèle de *carte de patient* à l'annexe 2). Il est donc normal que chaque programme examine un ensemble standard de sites.

Lorsqu'on utilise le stylo à bille, il faudrait s'entraîner d'abord sur soi-même pour se faire une idée d'un toucher léger : le but est d'utiliser le toucher le plus léger que vous puissiez ressentir sur votre propre main. Le stylo à bille présente l'avantage d'être toujours disponible. Utilisé avec précaution, il peut largement améliorer la prise en charge des patients atteints de lèpre. Le manque de monofilaments ne devrait jamais servir de prétexte pour ne pas examiner la fonction nerveuse, lorsque celle-ci est indiquée.



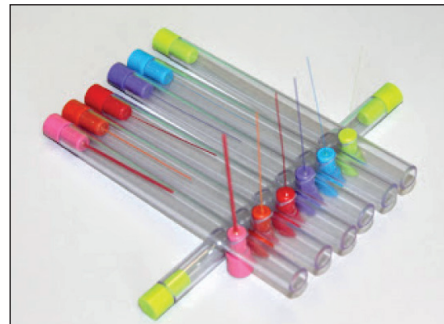
Si un seul monofilament en nylon est utilisé, il se pliera et donnera une force normalisée, mesurée en poids en grammes, ce qui en fait un instrument plus précis que le stylo à bille. On utilise généralement un monofilament de 2 g ou de 10 g. Le monofilament de 2 g est préféré par certains, car il peut donner une indication précoce de déficience de la fonction nerveuse. D'aucuns s'inquiètent toutefois qu'il ne puisse pas être ressenti par une peau normale des pieds chez les personnes qui ont l'habitude de marcher pieds nus et qu'il donne ainsi une indication positive erronée de perte sensorielle. Le monofilament de 10 g est utilisé comme standard dans les cliniques de diabète et peut indiquer une neuropathie plus établie. Une étude chez des sujets indiens et népalais en bonne santé a révélé que 4 g est le seuil normal de sensation dans le pied, lequel augmente peut-être à 10 g chez ceux qui exercent un travail pénible ; le seuil pour les nerfs cubital et médian de la main était de 200 mg (Wagenaar, 2014).

Ces constatations donnent à penser que, si un seul monofilament est utilisé, le filament de 10 g est à privilégier. Si les cliniques veulent utiliser plus de monofilaments, elles devraient utiliser 10 g pour le pied et 2 g pour la main.

Les monofilaments calibrés sont fabriqués en jeux standard (Sorri-Bauru, São Paulo, Brésil), avec une force de flexion allant de 70 mg à 300 g (tableau 1, Wagenaar, 2014 ; reproduit avec permission). Si les six monofilaments sont utilisés, il est normal de passer du plus léger (70 mg) au plus lourd (300 g), en effectuant tout au plus trois tests avec chaque filament sur chaque site ; le filament le plus léger ressenti est enregistré. Cet exercice prend beaucoup de temps et doit être effectué dans une pièce calme, sans interruption, ce qui peut ne pas être possible partout.

Tableau 1 : Caractéristiques du jeu standard de monofilaments de poche Semmes-Weinstein (de léger à lourd)

Filament	Indice du filament*	Force de flexion (grammes)
Vert	2,83	0,07
Bleu	3,61	0,2
Violet	4,31	2
Rouge	4,56	4
Orange	5,07	10
Rose	6,65	300



Kit de test au monofilament Semmes-Weinstein

* L'indice du filament est calculé à partir de la force de flexion en mg : $\text{indice du filament} = \log(\text{force} * 10)$

L'interprétation des résultats est un élément clé de l'examen. Si la sensation est assurément réduite depuis le test précédent, c'est le signe qu'une nouvelle DFN est survenue et devrait être traitée. Si dix sites sont testés sur chaque main et chaque pied, il est raisonnable d'exiger une perte de sensation significative d'au moins deux sites pour diagnostiquer une nouvelle DFN. Si seulement quatre sites sont testés, la perte de sensation sur un site confirme le diagnostic.

Si un seul instrument est utilisé (le stylo à bille ou le monofilament de 10 g, par exemple), une nouvelle perte de sensibilité est plus simple à identifier – à un site particulier, il y a un changement, où le stimulus qui était ressenti auparavant ne l'est plus. Les monofilaments calibrés peuvent dévoiler un changement de seuil de perception sensorielle. Le monofilament est standardisé et donnera donc des résultats similaires d'un observateur à l'autre ; le résultat de l'examen avec le stylo à bille est plus variable et dépend de l'examineur. Lorsque le stylo à bille est utilisé, les résultats sont plus fiables si c'est le même examineur qui examine le patient à chaque fois.

2.3 Examen de la force musculaire

On examine généralement quatre muscles situés de chaque côté du corps. Le sujet est invité à déplacer un muscle précis et l'examineur teste la force du mouvement contre la résistance. Bien que deux échelles soient utilisées, l'examen reste le même. La différence est que l'échelle plus simple ne compte que trois catégories tandis que celle du MRC, plus complexe, en compte six (tableau 2).

Tableau 2 : Examen des muscles volontaires : échelles utilisées

Échelle simple	Échelle MRC	Interprétation
Fort (« S », strong)	5	Force musculaire normale
	4	Légèrement en dessous de la force normale (en comparaison à l'autre côté, par exemple)
Faible (« W », weak)	3	Mouvement total, mais aucune résistance à une force adverse
	2	Léger mouvement, mais moins que le mouvement total ; aucune résistance
Paralysé (« P »)	1	L'examineur peut ressentir un mouvement à peine perceptible
	0	Pas de mouvement du tout

Comme pour les tests de sensibilité, l'échelle MRC qui est plus précise est souvent utilisée dans les centres de référence tandis que l'échelle simple est plus largement utilisée sur le terrain. L'idée principale est que les tests devraient être effectués régulièrement et les résultats enregistrés, afin que tout changement soit facilement relevé. Un changement de deux niveaux sur l'échelle MRC ou d'un niveau sur l'échelle simple confirme la perte de force musculaire, ce qui pointe la nécessité d'un traitement.

Les quatre tests musculaires habituellement réalisés sont les suivants :

- la fermeture des yeux (l'incapacité à fermer complètement l'œil, ou lagophtalmie, est causée par une faiblesse du muscle orbiculaire) :
 - observer et mesurer (en mm) tout écart entre les paupières lorsque les yeux sont fermés doucement ;
 - essayer de séparer doucement les paupières pendant que le sujet ferme les yeux avec force.
- Pour tester les muscles de la main, demander au sujet de tendre tour à tour chaque main ; la main devrait être bien tendue vers l'avant, paumes vers le haut :
 - le nerf cubital (dans la main) : tenir la main du sujet fermement et lui demander de bouger l'auriculaire, contre une résistance ; l'examineur peut exercer la résistance à la base du doigt ;
 - le nerf médian (dans la main) : Tenir fermement la main du sujet et lui demander de pointer son pouce vers le haut en direction de son propre nez (cela fait en sorte que le pouce soit restreint [nerf médian] plutôt qu'étendu [nerf radial]) ; l'examineur peut opposer une résistance en exerçant une pression verticale à la base du pouce.

- le nerf sciatique poplité externe (dans la jambe/le pied) :
 - Une empreinte peut être notée lorsque le sujet marche ; l'avant du pied traîne au sol ;
 - Demander au sujet de soulever le pied à la cheville (flexion dorsale) en gardant le genou droit pendant que l'examineur exerce une pression vers le bas.

3

Prise en charge médicale des réactions et de la névrite liées à la lèpre

3.1 Traitement de la réaction de type 1 et de la névrite

Corticothérapie : indications et posologie

Le traitement aux corticoïdes est indiqué dans les circonstances suivantes :

- réactions de type 1 qui sont suffisamment graves pour provoquer une ulcération cutanée ou qui ne sont pas résorbées par le paracétamol ou les AINS (comme l'ibuprofène) ;
- névrite, comme en témoigne l'apparition d'une nouvelle déficience de la fonction nerveuse.
 - La névrite peut accompagner une réaction de type 1, qu'elle soit légère ou grave ;
 - elle peut être associée à une douleur dans un ou plusieurs nerfs ;
 - Le patient peut se plaindre de DFN, par ex. perte de sensation ou faiblesse musculaire ;
 - elle peut être silencieuse, c'est-à-dire sans symptômes apparents.

Traditionnellement, un médecin prescrivait des corticoïdes dans un centre de référence. Un certain nombre d'auteurs ont cependant noté qu'une majorité de patients référés ne suivaient jamais réellement le traitement, pour une raison ou une autre, ce qui a conduit à l'élaboration de protocoles de prise en charge des patients au moyen de corticoïdes dans les centres de traitement périphériques (Becx-Bleumink M, 1990).

La prednisone orale est le corticostéroïde normalement utilisé. Lors du traitement à la prednisone, les paramètres clés sont la dose initiale et le cours du traitement (la durée de la prise du médicament). Un arbitrage est à faire entre donner suffisamment pour assurer un traitement efficace et éviter d'en donner trop au risque de provoquer des effets secondaires indésirables du médicament.

En général, la dose initiale doit être comprise entre 0,5 et 1,0 mg par kg de poids corporel par jour. Dans la plupart des milieux, 0,5 mg/kg par jour serait une dose de départ convenable pour un premier traitement, soit 30 ou 40 mg par jour pour la plupart des adultes. Des études récentes laissent penser qu'une cure de 20 semaines donne les meilleurs résultats, à partir de 30 mg ou 40 mg, selon le poids corporel (tableau 3).

Tableau 3 : Calendrier de traitement pour la prise en charge des réactions de type 1 au moyen de corticoïdes

Posologie	Semaine					
	1-2	3-4	5-8	9-12	13-16	17-20
40 mg						
30 mg						
25 mg						
20 mg						
10 mg						
5 mg						

Corticothérapie : effets secondaires indésirables

La liste des effets secondaires indésirables associés aux corticoïdes est longue. Ils sont tous aggravés par un traitement prolongé à fortes doses (ILEP, 2002). Des tests et des stratégies appropriés pour prendre en charge ces effets secondaires sont suggérés. Force est de noter que les deux premiers problèmes répertoriés sont les plus courants.

- **Immunosuppression** : des problèmes peuvent survenir en présence d'une tuberculose, d'une septicémie et d'une ostéomyélite non reconnues. Des examens radiologiques et microbiologiques appropriés peuvent être indiqués. Diverses infections et infestations intestinales peuvent être exacerbées, notamment avec les *Strongyloides* et diverses causes de dysenterie. Une coproculture et un examen de selles peuvent être utiles. Il est normal d'administrer de l'albendazole (posologie adulte : 400 mg deux fois par jour pendant trois jours) à toute personne qui prend des corticoïdes pour une névrite.
- **Diabète** : il faudrait garder à l'esprit la possibilité qu'une prescription de corticothérapie précipite ou aggrave le diabète. Le sucre urinaire et une glycémie à jeun constituent les examens les plus élémentaires ; un seul taux de glycémie élevé deux heures après une boisson glucosée est également un test de dépistage utile plus simple à pratiquer qu'un test en bonne due forme de tolérance au glucose. Si le diabète apparaît, il peut être traité de la manière normale, mais il peut disparaître à la fin de la prise de la corticothérapie.
- **Ostéoporose**, nécrose avasculaire de la tête fémorale : il s'agit là d'un problème observé principalement dans une population âgée et sédentaire.
- Troubles **mentaux**, euphorie : des sensations d'euphorie sont courantes et pourraient expliquer pourquoi certains patients ne veulent pas arrêter de prendre le médicament.

- **Dyspepsie**, ulcération peptique : ce problème n'est généralement pas grave et peut être réglé facilement avec des antiacides, un antagoniste des récepteurs H₂ (par exemple la famotidine) ou un inhibiteur de la pompe à protons (par exemple l'oméprazole).
- **Syndrome de Cushing** : il s'agit d'un ensemble de signes et de symptômes causés par une forte consommation de corticoïdes, parmi lesquels le gonflement du visage (visage dit « lunaire »), l'acné, l'hirsutisme et la prise de poids. Ce problème se résorbe à la fin de la prise des corticoïdes.
- **Interruption de croissance** : la prise prolongée de corticoïdes chez les enfants peut limiter la croissance en raison de la suppression du cortex surrénal et de l'axe hypophysaire.
- **Retard de croissance intra-utérin** : pour des raisons similaires, la croissance du fœtus peut être retardée lorsque des corticoïdes sont consommés pendant la grossesse.
- Atrophie surrénalienne (**maladie d'Addison**) : les corticoïdes imitant l'action des glucocorticoïdes produits par la glande surrénale, l'activité de la glande peut être supprimée lors de l'administration de corticoïdes. C'est pourquoi la dose de corticoïdes est réduite progressivement après tout cours de plus de trois semaines, pour donner le temps à la fonction surrénale de se rétablir. La maladie d'Addison peut entraîner un collapsus et une hypotension si le traitement aux corticoïdes est arrêté de manière soudaine.
- Hypertension, glaucome, cataracte : la consommation de corticoïdes n'est pas un facteur causal majeur de ces affections, mais elle peut les aggraver. Il faudrait surveiller régulièrement la tension artérielle et la vue.

Études sur le traitement de la névrite

Essais contrôlés randomisés prospectifs :

- TRIPOD 1 – prévention de la névrite, Népal et Bangladesh (Smith W *et al.*, 2004)
- TRIPOD 2 – traitement des DFN légères, Népal et Bangladesh (van Brakel W *et al.*, 2003)
- TRIPOD 3 – traitement d'anciennes DFN, Népal et Bangladesh (Richardus J *et al.*, 2003)
- Inde – comparaison de trois schémas thérapeutiques à base de corticoïdes (Rao P *et al.*, 2006)
- Népal – méthylprednisone (Walker S *et al.*, 2011)
- Éthiopie – cyclosporine (Lambert S *et al.*, 2016)

- AZALEP – azathioprine, Inde (Lockwood D *et al.*, 2017)
- TENLEP – administration de prednisone pendant 20 et 30 semaines, multicentrique (Wagenaar I *et al.*, 2017)

Analyses Cochrane :

- Chirurgie de décompression pour le traitement des lésions nerveuses dans le cadre de la prise en charge de la lèpre (van Veen N *et al.*, 2012)
- Corticoïdes dans le traitement des lésions nerveuses dans le cadre de la prise en charge de la lèpre (van Veen N *et al.*, 2016)

Au début du XXI^e siècle, le traitement de la névrite par la prednisone était devenu raisonnablement standardisé, bien qu’aucun essai contrôlé randomisé n’eût été mené. Des études ultérieures se sont penchées sur la possibilité de prévenir la névrite et ont également cherché à déterminer plus clairement les indications d’un traitement à la prednisone. Des médicaments de substitution ou qui écartaient les corticoïdes ont également été étudiés dans le souci de réduire les événements indésirables associés au traitement stéroïdien de long terme.

Une analyse Cochrane (van Veen, 2012) portant sur le recours aux corticoïdes pour traiter les lésions nerveuses dans le cadre de la prise en charge de la lèpre a passé en revue cinq études publiées avant 2012. Trois d’entre elles ont révélé des résultats négatifs :

- le traitement de la DFN légère n’avait pas d’effets positifs durables en comparaison au placebo (van Brakel W, 2003) ; dans cette étude, une « perte de sensibilité légère » était définie comme une perte de sensibilité détectée par l’utilisation minutieuse de monofilaments calibrés, mais où la sensation était jugée normale lorsqu’on utilisait un stylo à bille ;
- le traitement d’une DFN survenue plus de six mois auparavant n’était pas bénéfique (Richardus J, 2003) ;
- l’administration dans un premier temps de méthylprednisone IV à forte dose n’améliorait pas l’issue (Walker S, 2011).

Les deux autres études – qui malheureusement présentaient plusieurs failles méthodologiques – ont montré un effet bénéfique des corticoïdes. Elles indiquaient que l’administration de prednisone sur un cours plus long était plus importante que l’administration d’une forte dose initiale (Rao P, 2006 ; Garbino J, 2008).

L’une des raisons importantes pour lesquelles la fonction nerveuse peut ne pas se rétablir lorsqu’elle est traitée par des corticoïdes est que le problème était peut-être présent depuis plus de six mois, délai au bout duquel les corticoïdes n’ont aucune efficacité (Richardus J, 2003). Cela est particulièrement probable dans les nouveaux cas qui présentent une DFN lorsqu’il peut être difficile d’obtenir des informations précises sur la durée. En principe, tous les patients sous PCT sont évalués régulièrement (au moins tous les trois mois, souvent tous les mois) de sorte que, lorsqu’une nouvelle DFN survient, qu’elle puisse

être facilement identifiée en procédant à une comparaison avec les dossiers antérieurs et traitée en temps opportun.

Le meilleur schéma thérapeutique à base de corticoïdes pour traiter les réactions et la névrite continue de faire débat, tant du point de vue de la posologie que de la durée. L'essai TENLEP a montré que la prolongation du cours à 32 semaines avait peu d'effet positifs supplémentaires (Wagenaar, 2017). Le cours du traitement aux corticoïdes actuellement recommandé est donc 20 semaines (Rao, 2006).

Dans l'étude TENLEP, le schéma thérapeutique de 20 semaines a commencé avec une dose plus élevée (1 mg/kg, jusqu'à 60 mg) pendant une semaine. À d'autres égards, il était très similaire à une période de 8 semaines à mi-parcours à 20 mg par jour (Wagenaar, 2017). Il est important de noter qu'environ 15% des patients des deux groupes de cet essai (c'est-à-dire sous traitements de 20 et 32 semaines) ont eu besoin de prednisone supplémentaire faute d'amélioration ou du fait d'une détérioration de la fonction nerveuse une fois le cours standard terminé. Les réactions ont finalement été bien maîtrisées avec ce traitement supplémentaire.

L'étude TRIPOD 1 a examiné l'effet possible d'une dose prophylactique de prednisone (20 mg par jour) administrée pendant les trois premiers mois (plus une dose réduite progressivement au quatrième mois) pour traitement par PCT : un effet prophylactique a été observé à court terme, mais il n'a pas été durable. Le groupe d'intervention et le groupe témoin avaient tous deux des niveaux similaires de réaction et de névrite la première année (Smith W, 2004).

Les médicaments de deuxième intention utilisés dans le traitement de la névrite étaient l'azathioprine et la cyclosporine (Lockwood D *et al.*, 2017 ; Lambert S *et al.*, 2016). La cyclosporine pourrait être un médicament de substitution sûr pour les patients atteints de névrite dont l'état ne s'améliore pas avec la prednisone ou qui connaissent des événements indésirables liés à la prednisone et pour lesquels l'azathioprine n'est pas recommandée.

Les données probantes des essais contrôlés randomisés ne montrent pas d'effet positif supplémentaire significatif de la chirurgie par rapport au traitement aux corticoïdes administré seul (van Veen N, 2009b).

3.2 Traitement de la réaction de type 2

Traitement recommandé

Les études pertinentes sont notamment les suivantes :

- Analyse Cochrane – Interventions pour l'ENL (van Veen N *et al.*, 2009) ;
- Thalidomide par opposition à prednisone (Kaur I *et al.*, 2009) ;
- Clofazimine supplémentaire pour prévenir l'ENL (Balagon M *et al.*, 2011; Maghanoy A *et al.*, 2017).

L'**ENL léger** est pris en charge par des analgésiques (aspirine, indométacine, ibuprofène, diclofénac, acétaminophène, tramadol). En cas d'aggravation et de passage du score de gravité *ENLIST* à 8 ou plus, l'ENL devrait être reclassé comme « sévère » et pris en charge en conséquence. La surveillance devrait se faire toutes les deux semaines, à l'aide de l'échelle de gravité et des examens de la fonction nerveuse.

L'**ENL grave** est mieux traité initialement avec des doses modérées de 30 à 40 mg de prednisone (pour un adulte) par jour. Ce schéma a une action thérapeutique rapide et définie (Mahajan *et al.*, 2003 ; van Veen *et al.*, 2009).

Les **ENL récurrent et chronique** nécessitent des doses plus élevées ou prolongées de corticoïdes pour maîtriser les inflammations et les symptômes. Les patients atteints d'ENL chronique peuvent développer une dépendance vis-à-vis des corticoïdes. Des effets secondaires graves d'une longue cure de corticoïdes ont été rapportés. Walker *et al.*, 2014 ont constaté un taux de mortalité de 9% chez les patients éthiopiens sous traitement aux corticoïdes pour des ENL ; ces décès étaient dus à des complications liées aux corticoïdes telles que la septicémie et concernaient principalement chez les jeunes.

L'analyse Cochrane (van Veen, 2009) a examiné 13 études couvrant 445 participants. La qualité globale des études était médiocre et la taille des échantillons souvent petites. La prednisone, la thalidomide et la clofazimine ont généralement donné de meilleurs résultats que d'autres traitements (tels que les AINS et la pentoxifylline).

Les indications pour l'utilisation de la thalidomide ou de la clofazimine comme médicaments supplémentaires ou de deuxième intention sont les suivantes :

- non-répondeurs aux corticoïdes : ceux qui nécessitent des doses plus élevées de corticoïdes à chaque épisode d'ENL ;
- dépendance vis-à-vis des corticoïdes : ceux pour qui la réduction de la dose de corticoïdes entraîne des poussées d'ENL ;
- patients présentant une comorbidité grave.

La **thalidomide** est une solution de remplacement efficace qui permet de maîtriser rapidement les symptômes. Kaur *et al.* ont montré que la thalidomide permettait de maîtriser les symptômes mieux que la prednisone. Nabarro *et al.*, 2016 ont montré que l'utilisation de la thalidomide réduisait la dépendance vis-à-vis de la prednisone. La thalidomide n'est pas utile dans la prise en charge de la névrite, qui est moins fréquente dans les réactions de type 2 que dans celles de type 1. Elle est utile dans la prise en charge du malaise général, de la fièvre et de la douleur provoqués par des ENL graves. La dose adulte varie entre 100 mg et 400 mg par jour, en doses fractionnées. Un schéma thérapeutique type utilisé en Inde a commencé avec 300 mg par jour en doses fractionnées, pour diminuer progressivement jusqu'à 100 mg par jour sur deux à trois semaines, en fonction de la réponse (Kaur, 2009). Une dose d'entretien peut être nécessaire dans les cas chroniques, cette dose étant déterminée par la réponse.

La thalidomide peut provoquer des effets indésirables reconnus, y compris la sédation, la neuropathie périphérique et la thrombose veineuse. De l'aspirine à faible dose pourrait être utilisée pour réduire le risque de thrombo-embolie (van Veen, 2009 ; Mahmoud, 2019). La thalidomide peut déclencher des effets tératogènes lorsqu'elle est prise en début de la grossesse. Les femmes peuvent recevoir de la thalidomide, mais uniquement lorsqu'elles sont sous surveillance dans un programme de prévention de la grossesse. Cette surveillance suppose de voir les patientes tous les 28 jours, d'obtenir des tests de grossesse négatifs et d'utiliser deux méthodes de contraception différentes, avant de prescrire de la thalidomide.

La **clofazimine** est largement utilisée dans la prise en charge des ENL. Cependant, les données à l'appui de cette assertion sont généralement de mauvaise qualité et d'autres études sont nécessaires pour montrer comment elle peut être utilisée le plus efficacement. Il faut quatre à six semaines pour qu'elle devienne efficace. La dose requise pour lutter contre l'ENL est plus élevée que celle utilisée dans la PCT (50 mg par jour) (van Veen *et al.*, 2009). Le schéma thérapeutique ci-après est largement :

- 300 mg, par jour, pendant 1 mois ;
- 200 mg, par jour, pendant 3 à 6 mois ;
- 100 mg, par jour, aussi longtemps que les symptômes de l'ENL persistent.

La clofazimine n'a aucun effet sur les épisodes aigus, mais elle pourrait être efficace pour atténuer l'ENL chronique et récurrent. La pigmentation de la peau associée peut être stigmatisante (van Veen *et al.*, 2009). Une petite étude menée aux Philippines, dans laquelle des patients ont été randomisés pour recevoir 100 mg de clofazimine par jour ou un placebo, n'a montré aucun effet positif de ce médicament sur la réduction de la fréquence ou de la gravité des ENL (Maghanoy, 2017).

D'autres médicaments ont été utilisés comme traitements de deuxième intention contre l'ENL. Ils ont tous été utilisés dans des études à petite échelle. Il s'agit de la pentoxifylline, du méthotrexate, de la cyclosporine et de l'azathioprine. L'efficacité du méthotrexate à cet égard est actuellement éprouvée dans le cadre d'un essai contrôlé randomisé à grande échelle.

Des inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale alpha (TNF α) (par exemple, l'infliximab dans un cas (Faber, 2006) et l'étanercept dans trois autres cas (Ramien, 2011 ; Santos, 2017; Thangaraju, 2016)) ont été utilisés pour traiter des patients présentant un ENL récurrent (Cogen, 2020). Voilà un domaine qui connaîtra une expansion au cours des prochaines années à mesure que les agents biologiques deviendront moins chers et seront plus largement utilisés. Les risques sont une immunosuppression sévère et des infections opportunistes.

Une autre classe prometteuse de médicaments est celle des inhibiteurs de la phosphodiesterase-4, qui empêchent la dégradation de l'adénosine monophosphate cyclique, diminuant ainsi la production de cytokines pro-inflammatoires. Un exemple,

l'aprémilast, est utilisé dans le traitement du psoriasis et du syndrome de Behcet (Hatemi, 2019). Un médicament analogue à l'aprémilast est actuellement à l'étude sur des patients atteints d'ENL, et les résultats préliminaires sont prometteurs.

Disponibilité de la thalidomide pour le traitement des réactions de type 2

La thalidomide a été produite pour la première fois en 1957 et retirée en 1961 en raison de ses effets tératogènes lorsqu'il était administré en début de grossesse. Il est cependant utile pour le traitement de l'ENL grave.

À sa septième réunion, le Comité OMS d'experts de la lèpre (OMS 1997) a déclaré : « Un autre médicament efficace contre l'ENL grave est la thalidomide. Mais la thalidomide est à exclure chez les femmes en âge de procréer. Il faut insister sur le fait que ce médicament, étant donné les risques tératogènes qu'il comporte, doit être réservé aux hommes et aux femmes ménopausées en cas de dépendance vis-à-vis des corticoïdes, et n'être administré que sous surveillance médicale rigoureuse au centre spécialisé le plus proche. »

En 1998, la *Food and Drug Administration* des États-Unis a approuvé l'utilisation de la thalidomide pour traiter l'ENL, dans le cadre d'un programme intégré de contrôle de la prescription, de la délivrance et de l'utilisation de ce médicament (Zelda, 1999).

En 2003, un document a été produit par l'OMS, intitulé « *No role for thalidomide in leprosy* », traduit par « Pas de rôle pour la thalidomide dans la lèpre ». Elle a fait valoir que l'ENL grave est désormais rare et que, la thalidomide ne traitant pas les névrites, elle présente peu d'effets positifs ; elle a mis en garde contre une nouvelle génération de bébés déformés qui verraient le jour si ce médicament était promu pour la prise en charge de l'ENL.

À sa huitième réunion, le Comité OMS d'experts de la lèpre (OMS 2012) a déclaré : « Bien que plusieurs études aient démontré l'utilité de la thalidomide dans le traitement des réactions aiguës d'ENL, son utilisation est limitée en raison de ses effets tératogènes et de considérations éthiques et juridiques. En outre, la disponibilité de la thalidomide est limitée par des restrictions sur son importation et son approvisionnement dans de nombreux pays endémiques. Par conséquent, l'OMS recommande son utilisation uniquement sous stricte surveillance médicale dans des centres de référence spécialisés ».

Deux faits nouveaux ont ravivé le débat sur l'utilisation de la thalidomide. Une étude rétrospective de grande envergure menée en Éthiopie a indiqué la nature chronique de la maladie, qui a persisté pendant plus de 24 mois chez 50% des patients chez qui un ENL a été diagnostiqué et pendant plus de quatre ans chez 14% ; par ailleurs, les patients atteints d'ENL chronique affichaient un taux de mortalité sensiblement accru, qui dans la plupart des cas pouvait être imputé à l'utilisation prolongée de corticoïdes (Walker, 2014). Se trouvait ainsi clairement démontrée la nécessité d'un traitement qui écarte les corticoïdes dans la prise en charge de l'ENL grâce et prolongé, la thalidomide étant le médicament le plus efficace à cet égard.

Le deuxième fait nouveau a trait à une meilleure maîtrise par les personnels de santé dans le monde de l'utilisation de médicaments potentiellement dangereux ; et à l'application de protocoles plus rigoureux de gestion des ordonnances et de surveillance des médicaments, de sorte qu'un médicament dangereux (comme la thalidomide) puisse être utilisé en toute sécurité, lorsqu'il est indiqué. Des protocoles nationaux peuvent être établis à partir de ceux élaborés aux États-Unis en 1998 (Zeldis, 1999). Les principaux éléments comprennent :

- l'enregistrement des prescripteurs, pharmaciens et patients, pour contrôler l'accès ; des moyens adéquats pour conserver la thalidomide dans un lieu sûr, ainsi qu'il en est des autres médicaments dangereux ;
- l'éducation des prescripteurs, pharmaciens et patientes concernant les mesures contraceptives et les tests de grossesse (par exemple, l'utilisation de deux méthodes de contraception différentes et la nécessité d'un test de grossesse mensuel, ainsi que la disponibilité d'une contraception d'urgence). Il est également conseillé de recourir à la contraception lorsque le partenaire de sexe masculin utilise la thalidomide.
- la mise à disposition de fournitures pertinentes en qualité suffisante ;
- la surveillance de la conformité et l'établissement de rapports.

La prescription de thalidomide pour les patients doit suivre les étapes décrites dans l'Encadré 1. Un protocole plus précis pour réserver l'utilisation de la thalidomide aux cas plus graves, impliquant par exemple l'utilisation obligatoire de l'échelle de gravité ENL, doit être envisagé. Il peut également être approuvé en consultation par les professionnels de la santé, les ministères de la santé et les représentants des personnes atteintes de la lèpre.

Encadré 1: Prescription de la thalidomide dans le cadre du programme STEPS²

1. Le prescripteur doit s'assurer que le patient comprend les risques liés au traitement par thalidomide.
2. Les femmes en âge de procréer doivent accepter d'utiliser deux formes de contraception fiables, en commençant quatre semaines avant le début du traitement par thalidomide et en continuant jusqu'à quatre semaines après l'arrêt du traitement.
3. Les femmes en âge de procréer doivent accepter des tests de grossesse mensuellement pendant le traitement.
4. On ne sait pas si la thalidomide est présente dans le sperme ou dans le liquide séminal, ou s'il existe un risque pour le fœtus conçu à partir de cette source, ainsi, les hommes qui prennent de la thalidomide doivent utiliser des préservatifs lorsqu'ils ont des rapports sexuels avec des femmes en âge de procréer.
5. Les patients ne doivent pas donner de sang lorsqu'ils prennent de la thalidomide.
6. Les patients ne doivent jamais partager les médicaments avec aucune autre personne, même s'ils présentent des symptômes similaires.
7. Tout patient à qui on prescrit de la thalidomide doit signer un formulaire de consentement éclairé.
8. Les comprimés non utilisés doivent être retournés au centre de santé pour élimination.
9. Un suivi rapproché des patients sous thalidomide doit être assuré.

De plus amples informations sur l'utilisation de la thalidomide sont fournies à l'annexe 3.

3.3 Traitement des réactions : en résumé

Les corticoïdes restent le médicament de choix contre les réactions de type 1 et de type 2. Ils ont des effets positifs considérables, tant dans le soulagement des symptômes que dans le rétablissement de la fonction nerveuse. Ils peuvent s'accompagner cependant d'événements indésirables importants, surtout lorsque la cure de corticoïdes est prolongée, y compris un risque de mortalité. Il ne faudrait ménager aucun effort pour réduire la dépendance à l'égard des corticoïdes par l'utilisation de médicaments qui n'en contiennent pas.

À l'heure actuelle, la thalidomide est le médicament, permettant de limiter la corticothérapie, le plus utilisé dans la prise en charge de la lèpre, bien qu'il ne s'applique qu'à la réaction de type 2. Il faudrait redoubler d'efforts pour accroître la disponibilité de la thalidomide pour les personnes atteintes d'ENL, en prenant les précautions nécessaires pour éviter aussi les événements indésirables de ce médicament.

² STEPS™: System for Thalidomide Education and Prescribing Safety (Celgene Corporation, New Jersey, USA); (système pour l'éducation et la sécurité de la prescription de la thalidomide)

4

Prise en charge des réactions lépreuses et des névrites : démarche progressive

4.1 Principes régissant la prise en charge des réactions et des névrites

Les réactions et les névrites surviennent souvent ensemble. L'incapacité liée à la lèpre est en grande partie causée par des lésions des nerfs périphériques. Pour l'éviter, il est essentiel que les agents de santé aient une compréhension élémentaire de la fonction nerveuse et de la manière de la mesurer : la perte de la fonction nerveuse est un signe de lésion nerveuse et l'indication la plus importante de la corticothérapie.

La prednisone est le corticoïde le plus utilisé et le pilier du traitement des réactions et des névrites. L'inflammation qui se produit lors des réactions est provoquée par le système immunitaire, qui répond à la présence de *M. leprae* dans la peau et les nerfs. L'inflammation présente de nombreuses caractéristiques. L'une des plus importantes dans ce contexte est l'œdème ou l'enflure des tissus. Les nerfs périphériques sont recouverts d'une gaine fibreuse qui ne se dilate pas beaucoup ; en cas d'œdème, la pression à l'intérieur du nerf augmente et entraîne rapidement une perte de fonction des fibres nerveuses elles-mêmes. Les corticoïdes ont un effet anti-inflammatoire de large portée, qui comprend une réduction rapide de l'œdème. Lorsqu'ils sont utilisés pour les réactions à la lèpre avec névrite, l'effet est souvent une amélioration assez spectaculaire. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens, comme l'ibuprofène, n'ont pas cet effet sur l'œdème. Bien qu'ils puissent réduire une partie de la douleur associée aux réactions, ils n'aident pas à rétablir la fonction nerveuse.

Les corticoïdes provoquent malheureusement des événements indésirables assez complexes, surtout s'ils sont consommés pendant de longues périodes. Ces événements sont résumés ici et examinés plus en détail dans le chapitre précédent. Force est de noter à ce stade qu'il faut toujours rechercher un équilibre entre l'utilisation de corticoïdes pour leur effet bénéfique dans la prévention des lésions nerveuses invalidantes et la surutilisation entraînant de graves complications.

La reconnaissance et la prise en charge des réactions et des lésions nerveuses varient considérablement à travers le monde. Un grand nombre de cas de lèpre, peut-être même une majorité dans le monde, sont traités avec des médicaments de PCT dans des cliniques qui ne sont actuellement pas en mesure d'évaluer ou de prendre en charge les réactions sur place : les patients présentant des symptômes laissant penser à une réaction devraient être référés à un niveau supérieur. Un autre groupe de patients est pris en charge par des

agents de santé capables d'utiliser des outils de base pour évaluer la fonction nerveuse et de fournir un traitement à base de corticoïdes. Dans certaines cliniques, le personnel est formé à l'utilisation d'outils plus complexes, notamment les monofilaments en nylon, qui sont plus précis et permettent d'identifier les lésions nerveuses à un stade plus précoce.

S'il est vrai que l'idéal serait que tous les patients soient évalués et traités avec les meilleurs outils, ce n'est pas encore le cas pour le moment pour diverses raisons, notamment le manque de formation aux compétences requises et le manque d'outils ou de médicaments nécessaires. Ces niveaux de soins sont expliqués plus en détail dans le présent guide (tableau 4). Ce guide vise à aider le personnel de santé à améliorer sa compréhension et ses performances à son niveau actuel, et si les conditions s'y prêtent, à passer au palier de soins suivant. Les facteurs limitatifs cruciaux de la prise en charge des réactions sur le terrain sont la disponibilité de corticoïdes, tels que la prednisone, et de monofilaments en nylon pour tester avec précision la perte de sensibilité.

Les niveaux dépendent tout d'abord de la disponibilité de la prednisone pour traiter la névrite. L'albendazole devrait normalement être administré au début d'une cure de prednisone, aussi devrait-il également être disponible. De même, les monofilaments en nylon sont une méthode plus précise pour détecter les lésions nerveuses précoces. Si les programmes nationaux de lutte contre la lèpre sont en mesure de rendre ces produits disponibles partout où la PCT est administrée aux patients atteints de lèpre, une meilleure prise en charge des réactions sera alors possible. Une deuxième condition est une formation et un encadrement supplémentaires pour les agents de santé qui prennent en charge des cas de lèpre, afin qu'ils comprennent la fonction nerveuse et soient mieux en mesure de tester la déficience de la fonction nerveuse.

À tous les niveaux, il est désormais beaucoup plus facile de consulter un collègue senior par téléphone ou par SMS, et cette possibilité devrait être pleinement exploitée aux fins d'une prise en charge efficace de chaque cas. De même, le fait de s'exercer à l'utilisation des outils disponibles, peut-être sur soi ou sur un ami, peut renforcer la confiance dans la méthode.

Tableau 4 : Les niveaux de soins dépendent du matériel et des médicaments disponibles à la clinique

Milieu clinique	Niveau 1 Identifier les réactions possibles et référer	Niveau 2 Utiliser des outils simples pour évaluer le patient et commencer le traitement	Niveau 3 Utiliser des outils plus complexes et plus précis pour la détection précoce des névrites
Le personnel a le temps, a bénéficié de la formation et dispose de monofilaments en nylon pour effectuer une évaluation plus précise			Utiliser les outils disponibles pour vérifier les lésions nerveuses précoces et les traiter avec de la prednisone
La prednisone est disponible ; les monofilaments en nylon ne le sont pas		Utiliser un stylo à bille pour tester la perte de sensibilité ; traiter de nouveaux épisodes de névrite à la prednisone	
La prednisone et l'albendazole ne sont pas systématiquement disponibles	Comprendre les symptômes et les signes de réactions et de névrite ; consulter et référer		

4.2 Les quatre étapes de la prise en charge des réactions dans la lèpre

Reconnaissance : savoir quand une réaction est présente

Le patient présente-t-il un risque élevé de réaction ?

Au moment de poser un diagnostic de lèpre, il est souvent possible de déterminer si cette personne présente un risque élevé de développer une réaction lépreuse :



Les patients à haut risque de réaction devraient faire l'objet d'une surveillance attentive pendant qu'ils sont sous PCT.

Le patient présente-t-il des symptômes d'une réaction ?

Voici des symptômes possibles de la réaction :

- douleur dans les lésions cutanées ou dans les nerfs ;
- engourdissement dans les mains ou les pieds ;
- faiblesse des muscles des mains ou des pieds ;
- incapacité à fermer bien fermer les yeux.

Y a-t-il des signes d'inflammation dans la peau ?

Les lésions cutanées peuvent paraître rouges et enflammées.

Il peut y avoir une légère fièvre.

Deux types de réactions : type 1 et type 2

- **Réaction de type 1 :**
 - les lésions cutanées de la lèpre présentent une inflammation ;
 - Il peut y avoir une légère fièvre, mais le patient ne se sent pas trop mal.
- **Réaction de type 2 :**
 - plusieurs nodules rouges et enflammés de 1 à 2 cm sont présents dans la peau ;
 - les lésions lépreuses elles-mêmes présentent une moindre inflammation ;
 - la fièvre est souvent élevée ; le patient se sent mal et souffre de douleurs.

Questions à poser aux patients concernant leurs nerfs

Les questions suivantes peuvent être posées au patient chez lequel une réaction lépreuse est présumée :

- « Avez-vous récemment ressenti des douleurs dans l'un de vos membres ? »
- « Éprouvez-vous un engourdissement ou une perte de sensation dans les mains ou les pieds ? »
- « Ressentez-vous de la faiblesse dans les mains ou les pieds ? »
- « Avez-vous du mal à fermer les yeux ? »

Le problème de la névrite silencieuse

Parfois, il peut y avoir des lésions nerveuses sans symptômes apparents. C'est ce qu'on appelle une « névrite silencieuse ». Pour les détecter, il est conseillé de vérifier régulièrement la fonction nerveuse pendant la PCT. Cette vérification devrait se faire au moins tous les trois mois.

Examen de la fonction nerveuse

L'examen de la fonction nerveuse englobe :

- (a) l'examen des sensations dans les mains et les pieds (explication complète du stylo à bille et des monofilaments) ;
- (b) l'examen de la force musculaire dans les yeux, les mains et les pieds ;
- (c) l'enregistrement des résultats ;
- (d) l'interprétation des résultats : que signifient-ils ?
- (e) la périodicité des examens : à quelle fréquence l'évaluation devrait-elle être effectuée ?

Traitement pour prévenir l'incapacité

- (a) Traiter une légère réaction limitée à la peau ;
- (b) Traiter les lésions nerveuses précoces : corticoïdes et besoin d'albendazole ;
- (c) Traiter une réaction de type 2 ;
- (d) Enregistrer le traitement.

Suivi : s'assurer que des progrès appréciables sont réalisés

- (a) Surveiller le traitement et vérifier les effets secondaires des corticoïdes ;
- (b) Surveiller la fonction nerveuse et d'autres signes de réaction ;
- (c) Quand faut-il des corticoïdes supplémentaires ?
- (d) Suivi des réactions de type 2, à l'aide de l'échelle de gravité de l'ENL ;
- (e) Prise en charge des lésions nerveuses de long terme ;
- (f) Notification des réactions : un point idéal pour notifier les cas de réaction est la fin du traitement. Le degré d'incapacité à la fin du traitement devrait être enregistré, avec une indication (oui/non) indiquant si une réaction s'est produite à un moment donné.

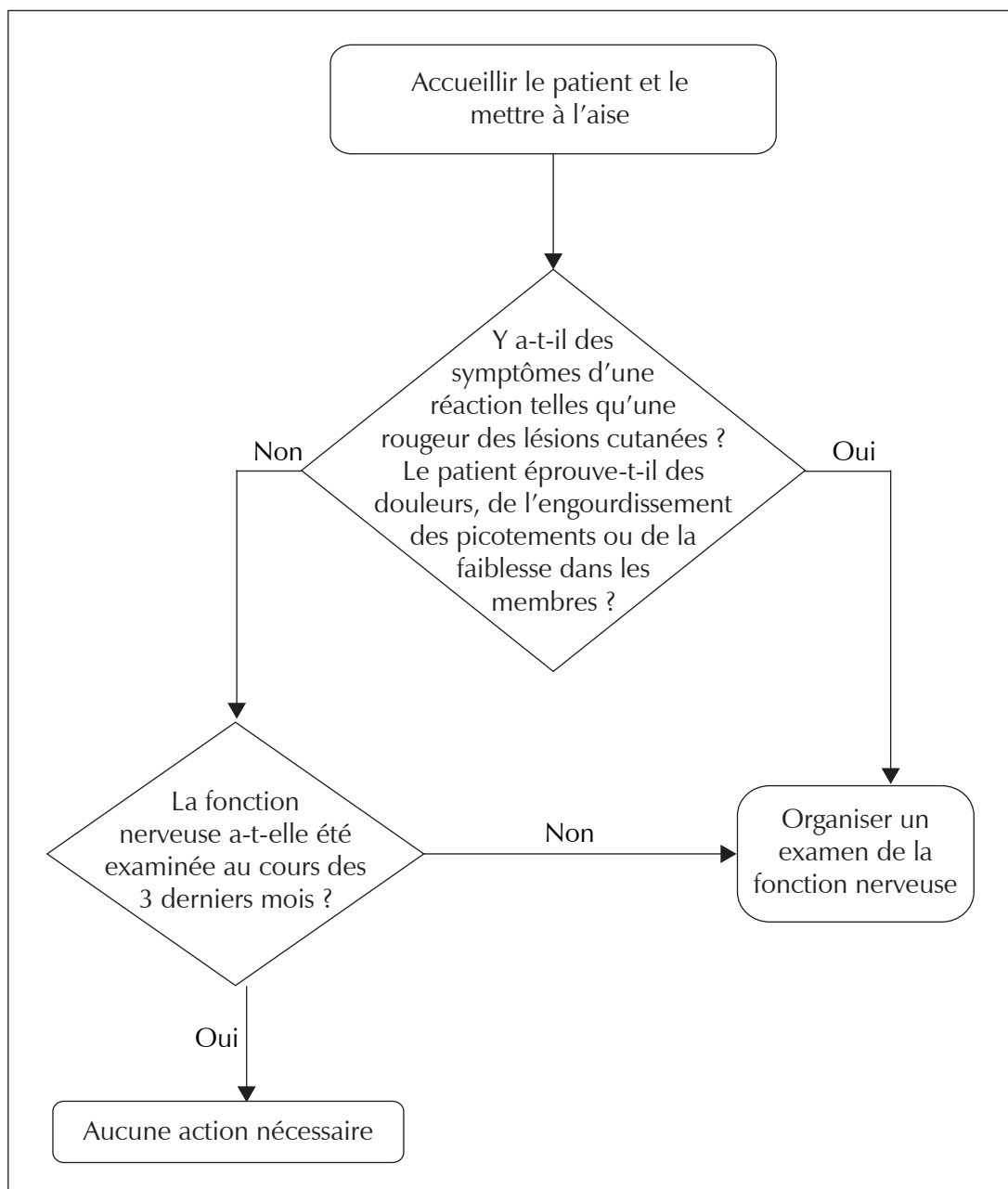
4.3 Conseils et promotion de la santé

Il est de plus en plus important d'informer les patients de leur maladie et de ce à quoi s'attendre pendant le traitement, car la prise de conscience de la santé augmente et les patients sont assaillis de messages de santé de toutes parts. Alors que la promotion de la santé fournit des informations et cherche à guider un comportement sain, le conseil quant à lui cherche à comprendre les pressions spécifiques auxquelles les patients sont confrontés et à les aider à développer leurs propres stratégies pour y faire face.

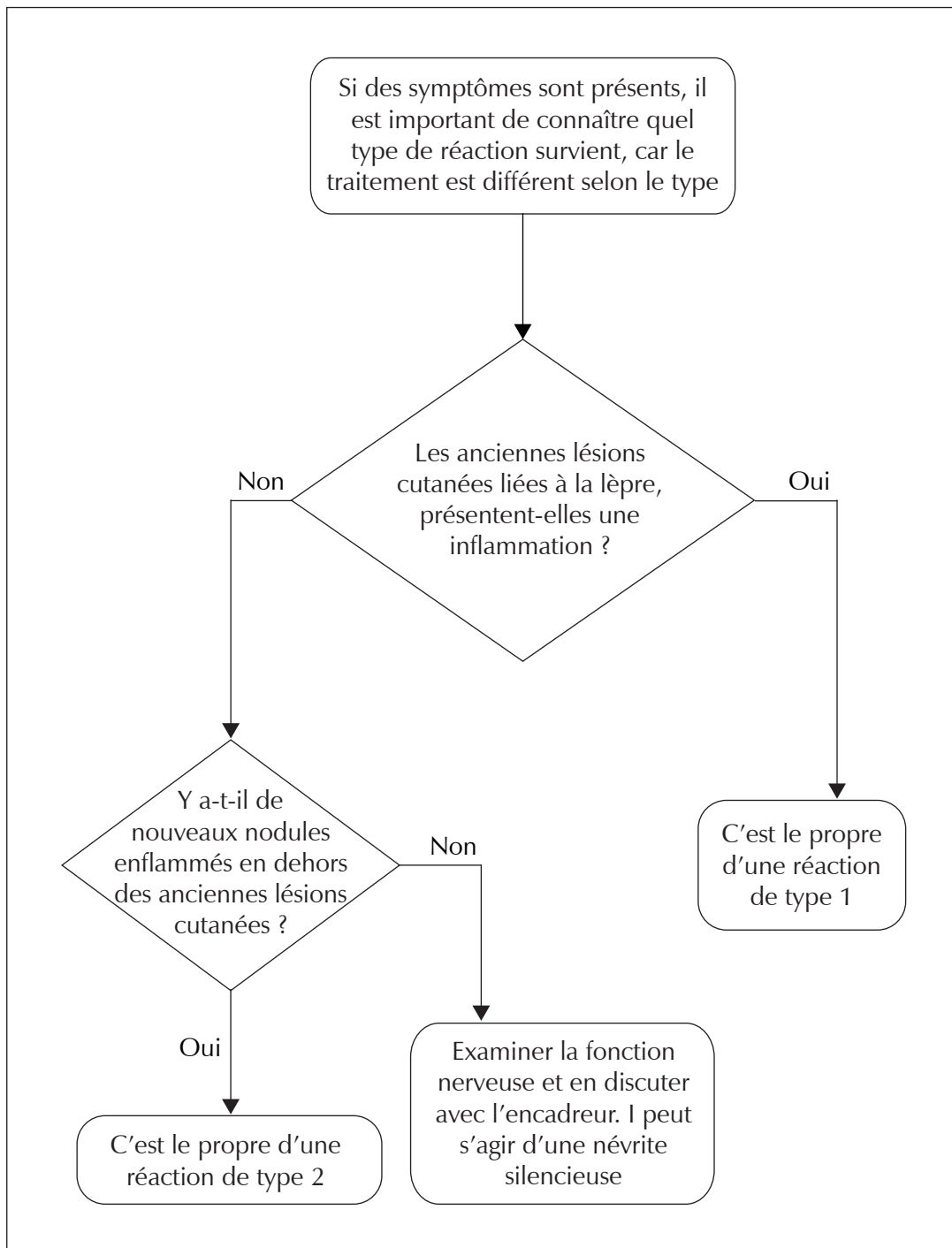
Le conseil par les pairs s'avère être un outil efficace pour les soins aux patients : les patients guéris qui ont eux-mêmes vécu la maladie peuvent témoigner plus d'empathie et se montrer plus compréhensifs. Le conseil au moment du diagnostic peut rassurer le nouveau patient que le traitement est efficace et que toute aggravation des symptômes peut également être résorbée par un traitement supplémentaire. Le fait de rassurer de nouveau le patient quand une réaction se produit peut aider le patient à persévérer dans le traitement.

5 Algorithmes de prise en charge des personnes atteintes de lèpre en milieu clinique

5.1 Algorithme 1 : reconnaître la présence d'une réaction

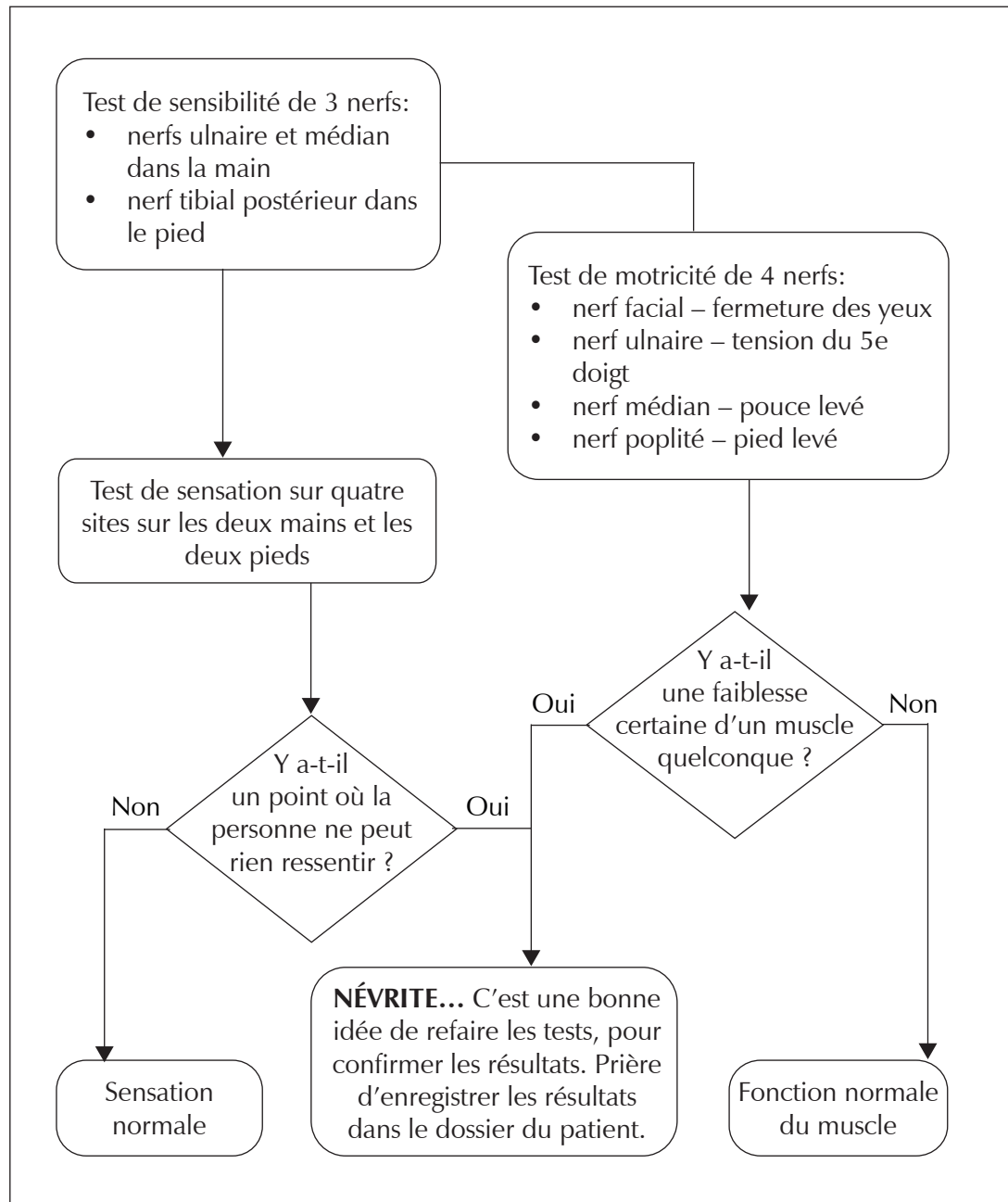


5.2 Algorithme 2 : savoir si une réaction est de type 1 ou de type 2

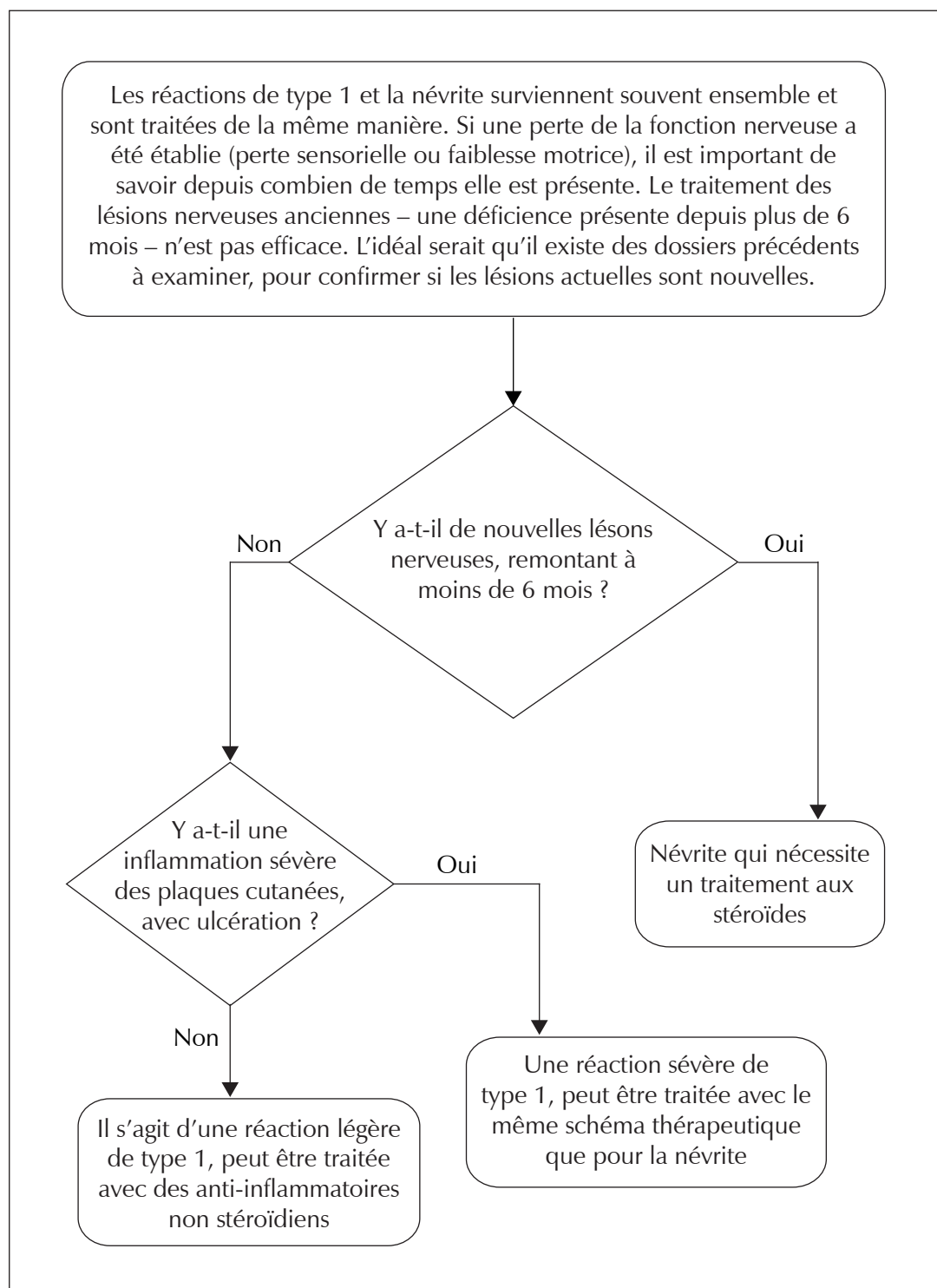


5.3 Algorithme 3 : examiner la fonction nerveuse

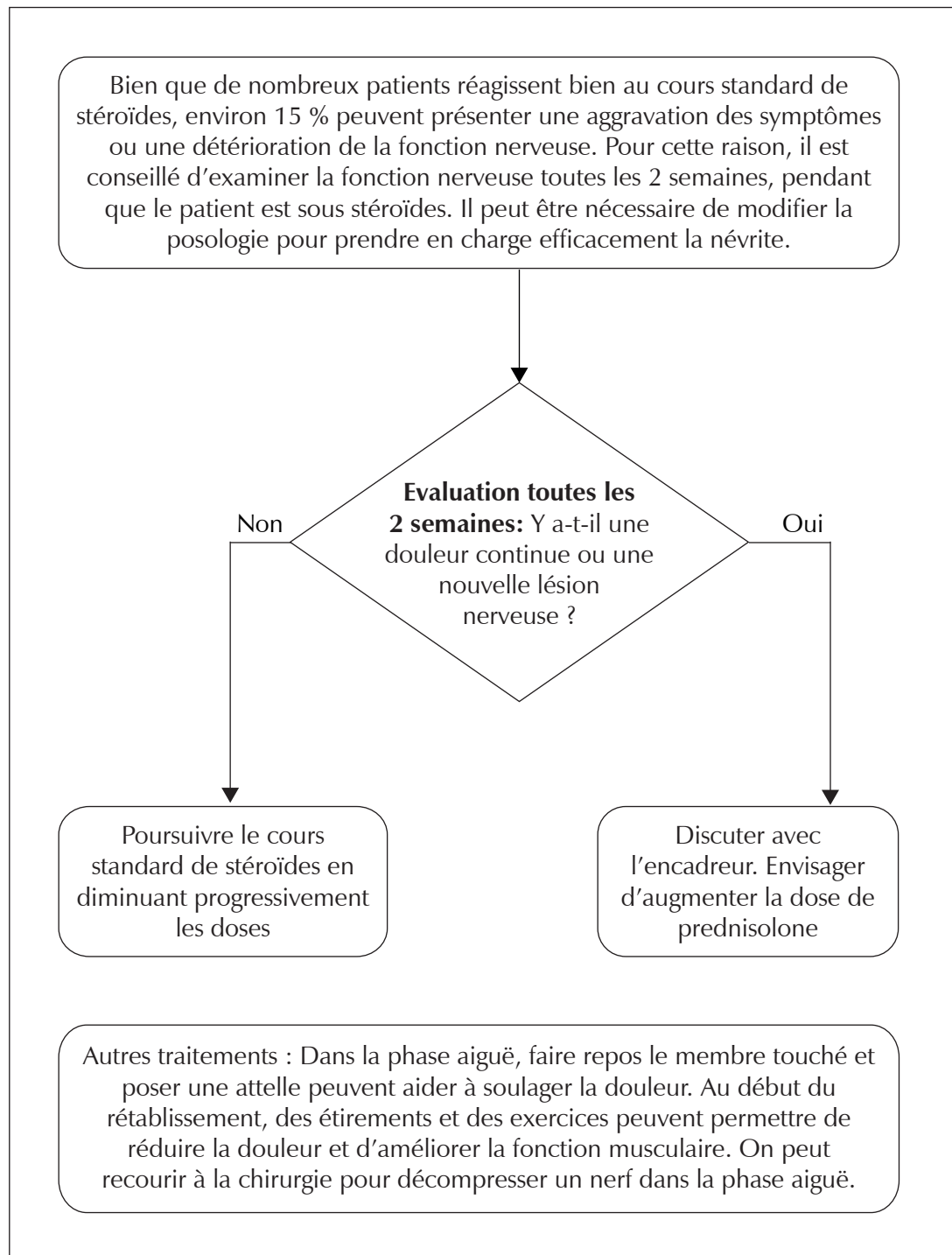
L'examen de la fonction nerveuse consiste à examiner d'abord la fonction sensorielle puis la fonction motrice des nerfs susceptibles d'être lésés par la lèpre.



5.4 Algorithme 4 : traiter les réactions de type 1 et des névrites



5.5 Algorithme 5 : assurer le suivi des patients présentant une réaction de type 1 et une névrite



Suivi des patients présentant des réactions de type 1 ou une névrite

Chez la plupart des patients, la fonction nerveuse endommagée se rétablit rapidement, mais d'autres épisodes de réaction peuvent survenir.

Si un patient présente une détérioration de la fonction nerveuse alors que les doses de corticoïdes prises baissent, il est conseillé d'augmenter à nouveau la dose à 30 mg par jour, puis de la réduire sur une autre période de 20 semaines, selon le schéma standard. Si un patient a déjà terminé une cure de corticoïdes, mais souffre d'un nouvel épisode de déficience de la fonction nerveuse, la même cure peut être reprise depuis le début.

Douleur à long terme dans les nerfs ou les membres : douleur neuropathique

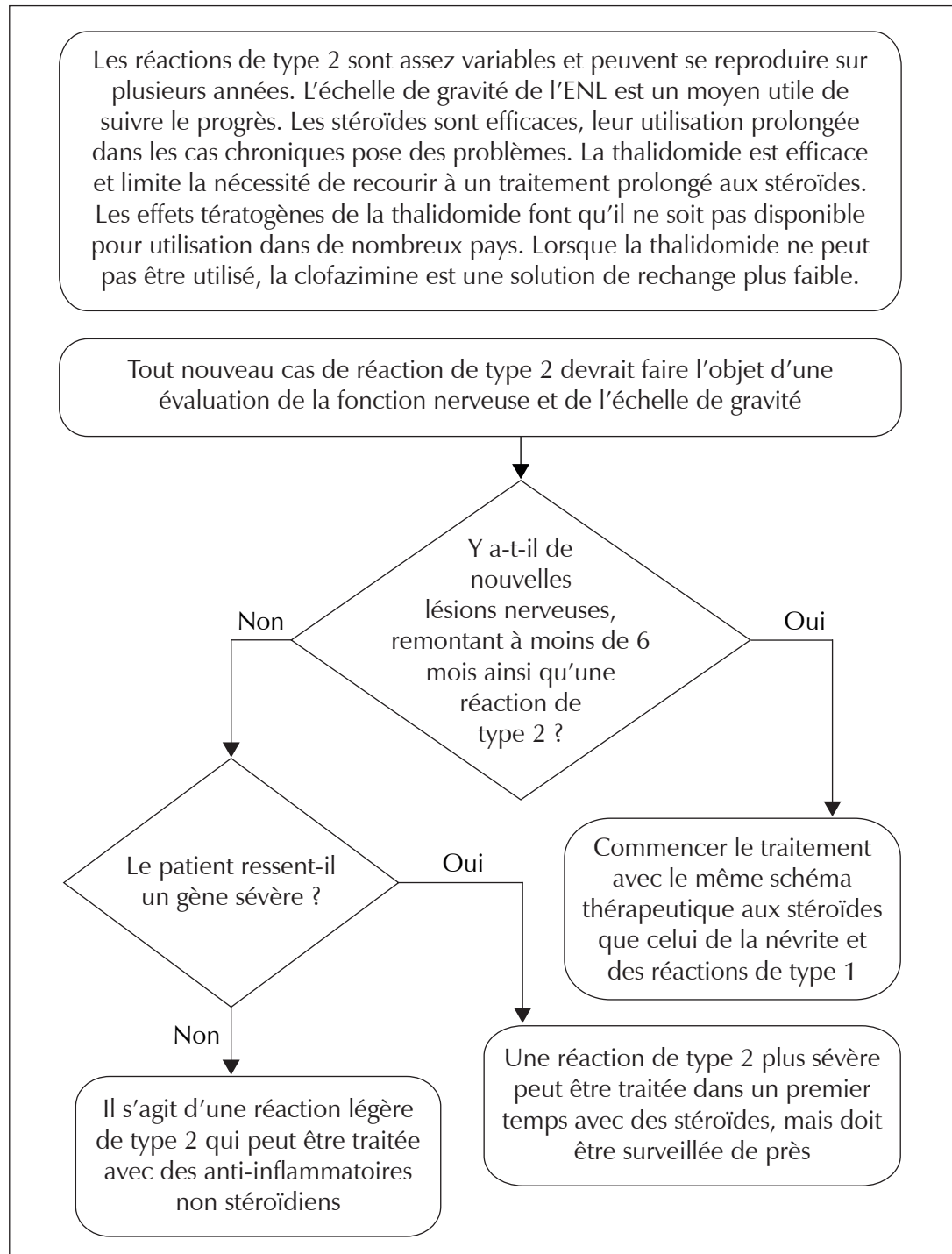
Bien que la névrite s'accompagne souvent de douleur, ces épisodes inflammatoires deviennent beaucoup moins fréquents après environ trois ans, une fois que la lèpre sous-jacente a été guérie. Les douleurs qui surviennent plus tard peuvent être dues à l'une des deux raisons suivantes :

- (1) Rechute dans la lèpre. Les mêmes réactions inflammatoires peuvent se reproduire ; si la rechute peut être confirmée, les réactions et les névrites peuvent être traitées de la même manière qu'auparavant.
- (2) Douleur neuropathique. Dans cet état, un nerf qui a été précédemment affecté par une maladie ou un traumatisme agit comme un site de douleur. Les symptômes incluent des sensations de picotements ou de brûlures. L'inflammation étant minimale, le traitement aux corticoïdes est inefficace, bien que certains autres médicaments puissent être utiles. Les patients souffrant de douleurs neuropathiques devraient commencer un traitement au paracétamol, puis utiliser un non stéroïdien tel que l'ibuprofène, si nécessaire ; d'autres médicaments possibles sont l'amitriptyline et la gabapentine.

Il est important d'éviter l'utilisation continue de corticoïdes dans le traitement de la lèpre, en raison des événements indésirables. Les réactions et les névrites peuvent être traitées grâce à une cure standard de 20 semaines, qui peut devoir être prolongée de quelques semaines, dans certains cas.

5.6 Algorithme 6 : commencer le traitement pour la réaction de type 2

Dans la réaction de type 2, des cures plus longues de corticoïdes sont parfois nécessaires, mais une dose réduite doit toujours être recherchée en utilisant des médicaments supplémentaires tels que la clofazimine ou la thalidomide. La douleur nerveuse chez les patients traités des années auparavant est probablement due à une douleur neuropathique, qui nécessite des médicaments différents.



Lésions nerveuses

Il est important de surveiller la fonction nerveuse dans les réactions de type 2. Les lésions nerveuses sont moins fréquentes que dans une réaction de type 1. Si une lésion nerveuse se produit, elle devrait être traitée exactement comme indiqué dans l'algorithme 4.

Premier épisode d'une réaction de type 2

Le premier épisode devrait être traité au moyen d'analgésiques ou de corticoïdes, en fonction de la gravité. Très souvent, les épisodes disparaissent et aucun traitement supplémentaire n'est alors nécessaire.

Si la réponse au traitement est mauvaise ou si la réaction de type 2 se reproduit, des médicaments supplémentaires sont nécessaires.

Échelle de gravité de l'ENL

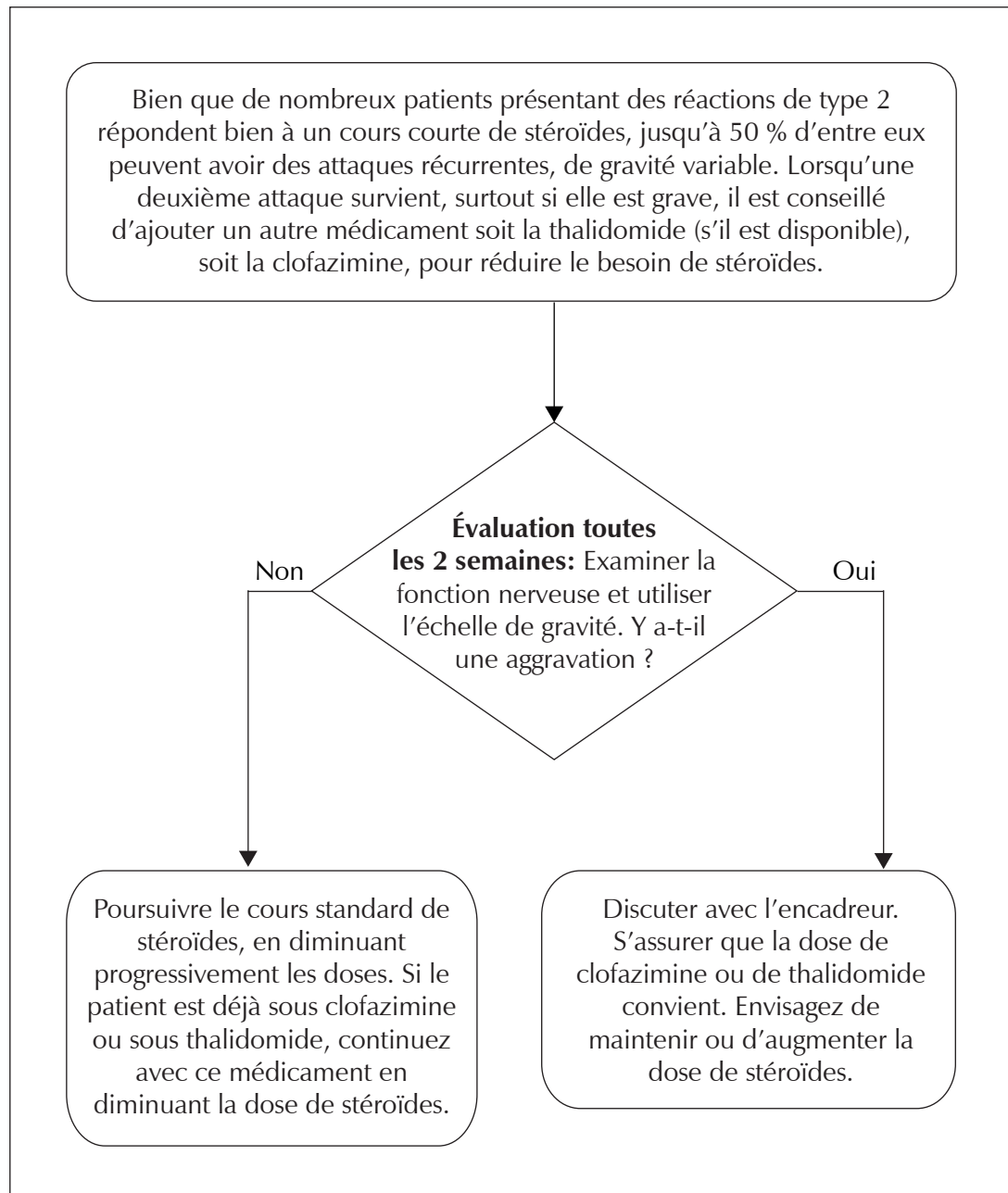
L'échelle de gravité ENL est présentée à l'annexe 1 et est assortie d'un mode d'emploi.

Dix éléments reçoivent un score de 0 à 3 points, le score maximum possible est donc de 30.

Ces dix éléments sont les suivants : douleur, fièvre, nombre de lésions, niveau d'inflammation, étendue des lésions cutanées sur le corps, œdème, douleur osseuse, inflammation des articulations/des doigts, lymphadénopathie, et sensibilité nerveuse.

Toute personne obtenant un score de 8 ou plus a besoin d'un traitement.

5.7 Algorithme 7 : suivre les patients présentant une réaction de type 2



Ce qu'il est crucial de retenir

6

- Les réactions lépreuses sont des événements cliniques importants (survenant avant, pendant et même après la fin du traitement). Elles peuvent influencer sur le traitement et nuire à la qualité de vie des personnes atteintes de la lèpre.
- Une réaction peut se produire en un seul épisode qui se résorbe de lui-même, mais dans de nombreux cas, des épisodes récurrents se produisent, en particulier dans les réactions de type 2.
- Tous les patients présentant des réactions et une névrite devraient être évalués régulièrement, tout en recueillant des données sur la fonction nerveuse et les mesures de l'échelle de gravité pour les réactions de type 2.
- Les événements indésirables dus à la PCT ou aux médicaments utilisés pour le traitement des réactions doivent également être consignés par écrit et rapportés.
- La mortalité associée aux réactions (souvent liée au traitement aux corticoïdes) est à consigner par écrit et à rapporter.
- Les corticoïdes (prednisone oral) restent le principal choix pour le traitement des réactions de type 1 et de type 2 et des névrites. Les agents de santé de première ligne doivent être formés à reconnaître ces affections et soit initier eux-mêmes le traitement soit orienter les patients vers d'autres centres.
- La réaction de type 2 devrait être reconnue chez les patients et sa gravité mesurée. Les patients devraient être avertis de ce que cela peut être une complication chronique. Ils ont besoin d'un traitement aux corticoïdes, mais des médicaments de deuxième intention devraient être disponibles afin de réduire la morbidité et la mortalité associées au traitement aux corticoïdes. Les programmes nationaux de lutte contre la lèpre devraient formuler des recommandations concernant le traitement de deuxième ligne de l'ENL. L'utilisation de la thalidomide dans le traitement de l'ENL devrait être envisagée conformément au *WHO Technical Report Series 968, WHO Expert Committee on Leprosy Eighth Report 2012*.
- La névrite silencieuse (également appelée paralysie silencieuse du nerf) est une cause importante d'incapacité et est prise en charge exactement de la même manière qu'une névrite plus manifeste.
- Une évaluation régulière de la fonction nerveuse est requise pour prévenir les infirmités. Elle devrait être présentée à tous les établissements de santé traitant la lèpre. Elle devrait être effectuée au début et à la fin de la PCT, tous les trois mois durant la PCT et à tout autre moment en cas de plaintes laissant penser à une réaction et une névrite.

- Les patients à haut risque de développer des déficiences devraient être évalués au moins tous les trois mois pendant la PCT et jusqu'à un an après leur libération (au moins 9 fois sur 24 mois).
- Les patients présentant une DFN de moins de six mois devraient être traités avec des corticoïdes et évalués après deux semaines, puis tous les mois jusqu'à la fin de la cure de corticoïdes.
- Un format simple pour effectuer une évaluation de la fonction nerveuse est présenté pour utilisation par les agents de santé de première ligne afin de réaliser régulièrement un examen des patients dans le but de détecter les déficiences le plus tôt possible.
- Il faudrait cerner davantage le calcul des AVCI afin de finaliser un score tenant compte des infirmités, de la mortalité due aux réactions et de la discrimination à l'égard des personnes atteintes de la lèpre.

- (1) Balagon M, Saunderson P, Gelber R (2011). Does clofazimine prevent erythema nodosum leprosum (ENL) in leprosy? A retrospective study, comparing the experience of multibacillary patients receiving either 12 or 24 months WHO-MDT. *Lep Rev.* 82: 213–221.
- (2) Bathala L, Kumar K, Pathapati R et al. 2012. Ulnar neuropathy in Hansen’s Disease: clinical, high-resolution ultrasound and electrophysiologic correlations. *J Clin Neurophysiol.* 29(2):190–193.
- (3) Becx-Bleumink M, Berhe D, Mannetje W. The management of nerve damage in the leprosy control services (Editorial). *Lepr Rev* (1990) 61, 1-11
- (4) Becx-Bleumink M, Berhe D. Occurrence of reactions, their diagnosis and management in leprosy patients treated with multidrug therapy: Experience in the Leprosy Control Program of the All Africa leprosy and Rehabilitation Training Centre (ALERT) in Ethiopia. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1992;60:173-84.
- (5) Brandenburg N, Bwire R, Freeman J et al. Effectiveness of Risk Evaluation and Mitigation Strategies (REMS) for Lenalidomide and Thalidomide: Patient Comprehension and Knowledge Retention. *Drug Saf* (2017) 40: 333–341.
- (6) Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada nº 50, de 11 de novembro de 2015. Dispõe sobre a atualizac_ão do Anexo III, Indicac_ões previstas para tratamento com a Talidomida, da RDC nº 11, de 22 de marc_o de 2011. Brasília, 12 nov. 2015. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2015/rdc0050_11_11_2015.pdf
- (7) Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Diretrizes para vigilância, atenção e eliminação da Hanseníse como problema de saúde pública: manual técnico-operacional. Brasília: Ministério da Saúde; 2016. 58 p.
- (8) Brasil. Ministério da Saúde. Talidomida – Orientação para o uso controlado. Available at: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2014/outubro/15/Guia-Talidomida-15.10.14.pdf>
- (9) Britton W. The management of leprosy reversal reactions (Editorial). *Lepr Rev*, 1998; 69: 225-234.
- (10) Calabrese L, Fleischer A. Thalidomide: current and potential clinical applications. *American Journal of Medicine.* 2000;108(6):487-95.
- (11) Chandler D, Hansen K, Mahato B et al. Household Costs of Leprosy Reactions (ENL) in Rural India. *PLoS NTDs* 2015.
- (12) Cogen A, Lebas E et al. Biologics in leprosy: a systematic review and case report. *Am J Trop Med Hyg*, 2020. [Doi.org/10.4269/ajtmh.19-0616](https://doi.org/10.4269/ajtmh.19-0616)
- (13) Costa, Perpétua do Socorro Silva, Fraga et al. Erythema Nodosum Leprosum: Update and challenges on the treatment of a neglected condition.

- (14) Croft R, Richardus J, Nicholls P et al. 1999. Nerve function impairment in leprosy: design, methodology, and intake status of a prospective cohort study of 2664 new leprosy cases in Bangladesh (The Bangladesh Acute Nerve Damage Study). *Lepr Rev.* 70(2):140–159.
- (15) Croft R, Nicholls P, Richardus J et al. Incidence rates of acute nerve function impairment in leprosy: a prospective cohort analysis after 24 months (The Bangladesh Acute Nerve Damage Study). *Lepr Rev.* 2000; 71: 18-33.
- (16) Croft R, Nicholls P, Richardus J et al. The treatment of acute nerve function impairment in leprosy: results from a prospective cohort study. *Lepr Rev.* 2000; 71: 154-168.
- (17) Croft R, Nicholls P, Steyerberg E et al. 2000. A clinical prediction rule for nerve-function impairment in leprosy patients. *Lancet* 355(9215):1603–1606.
- (18) Croft R, Nicholls P, Steyerberg E et al. 2003. A clinical prediction rule for nerve function impairment in leprosy patients—revisited after 5 years of follow-up. *Lepr Rev.* 74(1):35–41.
- (19) D’Amato R, Loughnan M, Flynn E et al. Thalidomide is an inhibitor of angiogenesis, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 91: 4082, 1994
- (20) Darlong J, Govindharaj P, Charles D et al. Experiences with Thalidomide for Erythema Nodosum Leprosum. *Lepr Rev.* 2016 Jun;87(2):211-20.
- (21) de Jesus S, Santana R, Leite S. The organization, weaknesses, and challenges of the control of thalidomide in Brazil: A review. *PLoS Negl Trop Dis.* 2020 ; 14(8) : e0008329.
- (22) Duraes S, Salles Sde A, Leite V et al. Azathioprine as a steroid sparing agent in leprosy type 2 reactions: report of nine cases. *Lep Rev.* 2011;82(3):304-9.
- (23) Elias J Jr, Nogueira-Barbosa M, Feltrin L et al. 2009. Role of ulnar nerve sonography in leprosy neuropathy with electrophysiologic correlation. *J Ultrasound Med.* 28(9):1201–1209.
- (24) European Medicines Agency. Human medicine European public assessment report (EPAR): Thalidomide Celgene (previously Thalidomide Pharmion) 2008, updated 2020. Accessed 29 Sep 2020. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/thalidomide-celgene>
- (25) Faber W, Jensema A, Goldschmidt W. Treatment of recurrent erythema nodosum leprosum with infliximab. *NEJM* 2006;355(7):739.
- (26) Finnerup N et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Neurology.* 2015. 14(2): p. 162-173.
- (27) Garbino J, Virmond M et al. A randomized clinical trial of oral steroids for ulnar neuropathy in Type 1 and Type 2 leprosy reactions. *Arq Neuropsiquiatr* 2008, 66: 861-7.
- (28) Haroun O et al. Investigation of neuropathic pain in treated leprosy patients in Ethiopia: a cross-sectional study. *Pain.* 2012. 153(8): p. 1620-4.
- (29) Hastings R, *Leprosy.* 1985. Churchill Livingstone, Edinburgh.
- (30) Hatemi G, Mahr A, Ishigatsubo Y et al. Trial of apremilast for oral ulcers in Behçet’s syndrome. *NEJM.* 2019; 381: 1918-28. DOI: 10.1056/NEJMoa1816594

- (31) Hogeweg M, Kiran K, Suneetha S. The significance of facial patches and type I reaction for the development of facial nerve damage in leprosy. A retrospective study among 1226 paucibacillary leprosy patients. *Lepr Rev.* 1991; 62: 143-9.
- (32) Hossain D. Using methotrexate to treat patients with ENL unresponsive to steroids and clofazimine: a report on 9 patients. *Lep Rev.* 2013;84(1):105-12.
- (33) Husain S, Malaviya G. (2007). Early nerve damage in leprosy: an electrophysiological study of ulnar and median nerves in patients with and without clinical neural deficits. *Neurol India.* 2007 Jan-Mar; 55(1):22-6.
- (34) ILEP (2002). Learning Guide Two: How to recognize and manage leprosy reactions. www.leprosyinformation.org
- (35) Iyer C, Languillon J, Ramanujam K et al. WHO co-ordinated short-term double-blind trial with thalidomide in the treatment of acute lepra reactions in male lepromatous patients. *Bull World Health Organ.* 1971;45(6):719-32.
- (36) Jadhav R, Suneetha L, Kamble R et al. Analysis of antibody and cytokine markers for leprosy nerve damage and reactions in the INFIR cohort in India. *PLoS Negl Trop Dis*, 2011; 5: e977 doi: 10.1371/journal.pntd.0000977
- (37) Jain S, Visser L, Praveen T et al. 2009. High-resolution sonography: a new technique to detect nerve damage in leprosy. *PLoS Negl Trop Dis.* 3(8):e498.
- (38) Jahani S, Danielsson A, Karlsson J et al. Middle-aged individuals with thalidomide embryopathy have undergone few surgical limb procedures and demonstrate a high degree of physical independence. *PLoS ONE* 2017; 12(10): e0186388.
- (39) Job C. 2001. Pathology and pathogenesis of leprosy neuritis; a preventable and treatable complication. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 69(2 Suppl):S19–29.
- (40) Kahawita I, Lockwood D. Towards understanding the pathology of erythema nodosum leprosum. *Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, Volume 102, Issue 4, April 2008, Pages 329–337, <https://doi.org/10.1016/j.trstmh.2008.01.004>
- (41) Kar S, Krishnan A, Singh N et al. (2013). Nerve damage in leprosy: An electrophysiological evaluation of ulnar and median nerves in patients with clinical neural deficits: A pilot study. *Indian dermatology online journal.* 4(2), 97-101.
- (42) Kaur I, Dogra S, Narang T et al. Comparative efficacy of thalidomide and prednisolone in the treatment of moderate to severe erythema nodosum leprosum: a randomized study. *Australas J Dermatol.* 2009;50(3):181-5.
- (43) Koelewijn L, Meima A, Broekhuis S et al. Sensory testing in leprosy: comparison of ballpoint pen and monofilaments. *Lepr Rev* 2003; 74: 42-52.
- (44) Kulier R, Kapp N, Gülmezoglu A et al. Medical methods for first trimester abortion. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 11. Art. No.: CD002855.
- (45) Kumar B, Dogra S. Leprosy: A disease with diagnostic and management challenges! *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2009;75:111-5.

- (46) Kumar B, Dogra S, Kaur I. Epidemiological characteristics of leprosy reactions: 15 years' experience from north India. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 2004; 72(2):125±33. [https://doi.org/10.1489/1544-581X\(2004\)072<0125:ECOLRY>2.0.CO;2](https://doi.org/10.1489/1544-581X(2004)072<0125:ECOLRY>2.0.CO;2)
- (47) Lambert S, Alembo D, Nigusse S et al. A Randomized Controlled Double Blind Trial of Cyclosporin versus Prednisolone in the Management of Leprosy Patients with New Type 1 Reaction, in Ethiopia. *PLoS Negl Trop Dis.* 2016; 10(4): e0004502.
- (48) Lasry-Levy E et al. Neuropathic pain and psychological morbidity in patients with treated leprosy: a cross-sectional prevalence study in Mumbai. *PLoS Negl Trop Dis.* 2011. 5(3): p. e981.
- (49) Lockwood D, Vinayakumar S, Stanley JN, McAdam KP, Colston MJ. Clinical features and outcome of reversal (type 1) reactions in Hyderabad, India. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1993; 61(1):8-15.
- (50) Lockwood D. The management of erythema nodosum leprosum: current and future options. *Lep Rev.* 1996;67(4):253-9.
- (51) Lockwood D, Bryceson A (2003) The return of thalidomide: new uses and renewed concerns—reply. *Lep Rev.* 74: 290–294.
- (52) Lockwood D, Saunderson P (2012) Nerve damage in leprosy: a continuing challenge to scientists, clinicians and service providers. *Int Health*, 4: 77-85. doi:10.1016/j.inhe.2011.09.006
- (53) Lockwood DNJ, Darlong J, Govindharaj P, Kurian R, Sundarrao P, John A. AZALEP a randomized controlled trial of azathioprine to treat leprosy nerve damage and Type 1 reactions in India: Main findings. *PLoS Negl Trop Dis.* 2017; 11(3): e0005348.
- (54) Lund C et al., Histopathological and clinical findings in leprosy patients with chronic neuropathic pain: a study from Hyderabad, India. *Lep Rev.* 2007. 78(4): p. 369-80.
- (55) Maghanoy A, Balagon M, Saunderson P et al. A prospective randomised, double-blind, placebo controlled trial on the effect of extended clofazimine on Erythema Nodosum Leprosum (ENL) in multibacillary (MB) leprosy. *Lep Rev.* 2017;88(2):208-16.
- (56) Mahajan P, Jogaikar D, Mehta J. 1996. A study of pure neuritic leprosy: clinical experience. *Indian J Lepr.* 68, 137-41
- (57) Mahmoud M, Walker S. A Systematic Review of Adverse Drug Reactions associated with Thalidomide in the treatment of Erythema Nodosum Leprosum. *Lep Rev* (2019) 90, 142-160
- (58) Manandhar R, Shrestha N, Butlin C et al. 2002. High levels of inflammatory cytokines are associated with poor clinical response to steroid treatment and recurrent episodes of Type 1 reactions in leprosy. *Clin Exp Immunol.* 128(2):333–338.
- (59) Minuk L, Sibbald R, Peng J et al. Access to thalidomide for the treatment of multiple myeloma in Canada: physician behaviours and ethical implications. *Current Oncology.* 2010. 17(4):11-19.
- (60) Naafs B. Treatment duration of reversal reaction: A reappraisal, Back to the past. *Lep Rev.* 2003;74:328-36.
- (61) Naafs B. Treatment of leprosy: science or politics? *Trop Med Int Health.* 2006;11:268-78.

- (62) Nabarro L, Aggarwal D, Armstrong M et al. The use of steroids and thalidomide in the management of Erythema Nodosum Leprosum; 17 years at the Hospital for Tropical Diseases, London. *Lep Rev.* 2016. ;87:221-31.
- (63) Nashed S, Rageh T, Attallah-Wasif E et al. (2008). Intraneural injection of corticosteroids to treat nerve damage in leprosy: a case report and review of literature. *Journal of medical case reports*, 2, 381. doi:10.1186/1752-1947-2-381
- (64) Negera E et al. Clinico-pathological features of erythema nodosum leprosum: A case-control study at ALERT hospital, Ethiopia. *PLoS NTD* 2017
- (65) Nery J, Bernardes Filho F, Quintanilha J et al. Understanding the type 1 reactional state for early diagnosis and treatment: a way to avoid disability in leprosy. *An Bras Dermatol.* 2013; 88(5):787-92. doi: 10.1590/abd1806-4841.20132004.
- (66) Newbronner E, Vargesson N, Atkin K. "The legacy of thalidomide" - A multidisciplinary meeting held at the University of York, United Kingdom, on September 30, 2016. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology.* 2017; pp. 296-299. ISSN 1542-0760.
- (67) Newbronner E, Atkin K. The changing health of Thalidomide survivors as they age: A scoping review. *Disabil Health J*, 11 (2018) 184-191.
- (68) Newbronner E, Glendinning C, Atkin K et al. The health and quality of life of thalidomide survivors as they age – Evidence from a UK survey. *PLoS ONE.* 2019; 14(1): e0210222.
- (69) Parle J, Hodes R, Waetjen T. Pharmaceuticals and statecraft in South Africa: the cases of opium, thalidomide and contraception. *Med Humanit* 2018; 44:253–262.
- (70) Pocaterra L, Jain S, Reddy R et al. Clinical course of erythema nodosum leprosum: an 11-year cohort study in Hyderabad, India. *Am J Trop Med Hyg.* 2006;74(5):868-79.
- (71) Raju R, Suneetha S, Jadhav R et al. Serological responses to prednisolone treatment in leprosy reactions: study of TNF- α , antibodies to phenolic glycolipid-1, lipoarabinomanan, ceramide and S100-B. *Lipids Health Dis* 13, 119 (2014). <https://doi.org/10.1186/1476-511X-13-119>
- (72) Rambukkana A, Zanazzi G et al. Contact-dependent demyelination by *Mycobacterium leprae* in the absence of immune cells. *Science*, 2002 296: 927-931. DOI: 10.1126/science.1067631
- (73) Ramien M, Wong A, Keystone JS. Severe refractory erythema nodosum leprosum successfully treated with the tumor necrosis factor inhibitor etanercept. *Clin Infect Dis.* 2011;52(5):e133-5.
- (74) Rao P, Sugamaram D, Richard J et al. Multi-centre, double blind, randomized trial of three steroid regimens in the treatment of type-1 reactions in leprosy. *Lepr Rev.* 2006; 77: 25–33.
- (75) Rao PS 2013. Working life lost.
- (76) Raymond E, Shannon C, Weaver M et al. First-trimester medical abortion with mifepristone 200 mg and misoprostol: a systematic review. *Contraception.* 2013; 87: 26-37.
- (77) Richardus J et al. Treatment with corticosteroids of long-standing nerve function impairment in leprosy: a randomized controlled trial (TRIPOD 3). *Lepr Rev.* 2003. 74(4): p. 311-8.
- (78) Ridley D, Jopling W. Classification of Leprosy according to immunity - A Five Group System. *Int J Leprosy* 1966; 34:255-73.

- (79) Rose P, Waters M. Reversal reactions in leprosy and their management (Editorial). *Lepr Rev*, 1991; 62: 113-121.
- (80) Samel C, Albus C, Nippert I et al. Life situation of women impaired by thalidomide embryopathy in North Rhine-Westphalia - a comparative analysis of a recent cross-sectional study with earlier data. *BMC Women's Health*. 2019; 19:51.
- (81) Sales A, de Matos H, Nery J et al. Double-blind trial of the efficacy of pentoxifylline vs thalidomide for the treatment of type II reaction in leprosy. *Braz J Med Biol Res*. 2007;40(2):243-8.
- (82) Santos J, Vendramini D, Nery J et al. Etanercept in erythema nodosum leprosum. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2017;92(4):575-7.
- (83) Saunderson P, Gebre S, Byass P (2000) ENL reactions in the multibacillary cases of the AMFES cohort in central Ethiopia: incidence and risk factors.
- (84) Saunderson P, Gebre S, Desta K et al. The pattern of leprosy-related neuropathy in the AMFES patients in Ethiopia: definitions, incidence, risk factors and outcome. *Lepr Rev*. 2000 Sep;71(3):285-308.
- (85) Saunderson P, Bizuneh E, Leekassa R. Neuropathic pain in people treated for multibacillary leprosy more than ten years previously. *Lep Rev*. 2008. 79(3): p. 270-6.
- (86) Schreuder P. The occurrence of reactions and impairments in leprosy: experience in the leprosy control program of three provinces in northeastern Thailand, 1978- 1995. III. Neural and other impairments. *Int J Lepr*, 1998; 66: 170-181.
- (87) Scollard D, Marterlli C, Stefani M et al. Risk factors for leprosy reactions in three endemic countries. *Am J Trop Med Hyg*. 92(1): 108–114.
- (88) Sehgal V, Koranne R, Sehgal S et al. 1985. Correlation of morphological, bacteriological, histopathological and immunological feature of leprosy. A double-blind study. *J Dermatol*. 12(3):243–250.
- (89) Serrano-Coll H, Salazar-Pelaez L et al. Mycobacterium leprae-induced nerve damage: direct and indirect mechanisms. *Pathogens and Disease*, 2018 76: 1-8. Doi:10.1093/femspd/fty062
- (90) Sheskin J. Thalidomide in the Treatment of Leprosy Reactions. *Clin Pharm Ther*. 1965;6:303-6.
- (91) Shiga T, Shimbo T, Yoshizawa A. Multicenter Investigation of Lifestyle-Related Diseases and Visceral Disorders in Thalidomide Embryopathy at around 50 years of age. *Birth Defects Research (Part A)*. 2015; 103:787–793.
- (92) Singhal S, Mehta J, Desikan R et al. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *New Engl J Med*. 1999; 341(21):1565–1571
- (93) Smith W, Anderson A, Withington S et al. Steroid prophylaxis for prevention of nerve function impairment in leprosy: randomised placebo controlled trial (TRIPOD 1). *BMJ*. 2004 Jun 19;328(7454):1459.
- (94) Smith W, Nicholls P, Das L et al. 2009. Predicting neuropathy and reactions in leprosy at diagnosis and before incident events—results from the INFIR cohort study. *PLoS Negl Trop Dis*. 3(8):e500.
- (95) Srinivasan H and Gupte M. Experiences from Studies on Quiet Nerve Paralysis in Leprosy Patients, *Indian J Lepr*. 2017, 89 : 203-215.

- (96) Thangaraju P, Durai V, Showkath A. The role of etanercept in refractory erythema nodosum leprosum. *Int J Mycobacteriol.* 2016
- (97) Tio-Coma M, van Hooij A, Bobosha K et al. Whole blood RNA signatures in leprosy patients identify reversal reactions before clinical onset: a prospective, multicenter study. *Nature research, Scientific reports*, (2019) 9:17931 | <https://doi.org/10.1038/s41598-019-54213-y>
- (98) Toh H-S et al. Diagnosis and impact of neuropathic pain in leprosy patients in Nepal after completion of multidrug therapy. *PLoS Negl Trop Dis.* 2018. 12(7): p. e0006610.
- (99) Upputuri B, Pallapati M, Tarwater P et al. Thalidomide in the treatment of erythema nodosum leprosum (ENL) in an outpatient setting: A five-year retrospective analysis from a leprosy referral centre in India. *PLoS Negl Trop Dis*, 2020; 14(10): e0008678.
- (100) van Brakel W, Khawas I. Silent neuropathy in leprosy: an epidemiological description. *Lepr Rev*, 1994; 65: 350-360.
- (101) van Brakel W. 2000. Peripheral neuropathy in leprosy and its consequences. *Lepr Rev* 71(Suppl):S146-153.
- (102) van Brakel W, Anderson A, Withington S et al. The prognostic importance of detecting mild sensory impairment in leprosy: a randomized controlled trial (TRIPOD 2). *Lepr Rev* 2003, 74: 300-310.
- (103) van Brakel W, Nicholls P, Das L et al. 2005. The INFIR Cohort Study: investigating prediction, detection and pathogenesis of neuropathy and reactions in leprosy. Methods and baseline results of a cohort of multibacillary leprosy patients in north India. *Lepr Rev.* 76(1):14–34.
- (104) van Brakel W, Nicholls P, Wilder-Smith EP et al. 2008. Early diagnosis of neuropathy in leprosy—comparing diagnostic tests in a large prospective study (the INFIR cohort study). *PLoS Negl Trop Dis.* 2(4):e212.
- (105) Van Veen N, Nicholls P, Smith W et al. Corticosteroids for treating nerve damage in leprosy. *Lepr Rev* 2008 79(4): 361-371
- (106) Van Veen N, Lockwood D, van Brakel W et al. (2009) Interventions for erythema nodosum leprosum. *Cochrane Database of Systematic Reviews*
- (107) Van Veen N et al. Decompressive surgery for treating nerve damage in leprosy. A Cochrane review. *Lepr Rev.* 2009; 80(1):3-12.
- (108) Voorend C, Post E (2013). A systematic review on the epidemiological data of erythema nodosum leprosum, a type 2 leprosy reaction. *PLoS Negl Trop Dis.* 7(10), e2440. doi:10.1371/journal.pntd.0002440
- (109) Wagenaar I, Brandsma W, Post E et al. Normal threshold values for a monofilament sensory test in sural and radial cutaneous nerves in Indian and Nepali volunteers. *Lepr Rev* 2014 85, 275-287.
- (110) Wagenaar I, Post E, Brandsma W et al. (2017). Early detection of neuropathy in leprosy: a comparison of five tests for field settings. *Infectious diseases of poverty.* 6(1), 115. doi:10.1186/s40249-017-0330-2
- (111) Wagenaar I, Post E, Brandsma W et al. Effectiveness of 32 versus 20 weeks of prednisolone in leprosy patients with recent nerve function impairment: A randomized controlled trial. *PLoS Negl Trop Dis.* 2017 Oct;11(10):e0005952

- (112) Walker S, Lockwood D. 2008. Leprosy Type 1 (reversal) reactions and their management. *Lepr Rev.* 79(4):372–386.
- (113) Walker S, Nicholls P, Dhakal S et al. A Phase Two randomized controlled double-blind trial of high dose intravenous methylprednisolone and oral prednisolone versus intravenous normal saline and oral prednisolone in individuals with leprosy Type 1 reactions and/or nerve function impairment. *PLoS NTDs* 2011 doi.org/10.1371/journal.pntd.0001041
- (114) Walker S, Lebas E, Doni S et al. The mortality associated with erythema nodosum leprosum in Ethiopia: a retrospective hospital-based study. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014;8(3):e2690.
- (115) Walker S, Balagon M, Darlong J et al. ENLIST 1: An International Multicentre Cross-sectional Study of the Clinical Features of Erythema Nodosum Leprosum. *PLoS Negl Trop Dis.* 2015;9(9):e0004065.
- (116) Walker S, Sales A, Butlin C et al. A leprosy clinical severity scale for erythema nodosum leprosum: An international, multicentre validation study of the ENLIST ENL Severity Scale. *PLoS Negl Trop Dis.* 2017;11(7):e0005716.
- (117) WHO Study Group. Chemotherapy of leprosy for control programmes. Technical Report Series 675, Geneva: World Health Organization; 1982.
- (118) WHO Expert Committee on Leprosy. Seventh Report. Technical Report Series 874. Geneva: World Health Organization; 1998.
- (119) WHO Expert Committee on Leprosy. Eighth Report. Technical Report Series 968. Geneva: World Health Organization; 2012.
- (120) WHO, 2001. International Classification of Functioning, Disability and Health. Geneva.
- (121) Yamaguchi S, Yamamoto Y, Hosokawa A et al. Deep venous thrombosis and pulmonary embolism secondary to co-administration of thalidomide and oral corticosteroid in a patient with leprosy. *Journal of Dermatology.* 2012; 39(8):711-4.
- (122) Zeldis J, Williams B, Thomas S et al. S.T.E.P.S.: A comprehensive program for controlling and monitoring access to thalidomide. *Clin Ther,* 1999; 21: 319-330.
- (123) Zhou S, Wang F, Hsieh T et al. Thalidomide—A Notorious Sedative to a Wonder Anticancer Drug. *Curr Med Chem.* 2013; 20(33): 4102–4108.

Annexe 1

Échelle de gravité de l'ENL établie par ENLIST

Évaluation de la douleur : Échelle visuelle analogique (s'assurer que la ligne fait 100 mm de long)

Quelle est la gravité de votre douleur aujourd'hui ? Marquez la ligne ci-dessous avec un X pour indiquer à quel point vous vous sentez mal **aujourd'hui**.

Aucune douleur _____ Pire douleur possible

N°	Élément à mesurer	Score				Score obtenu
		0	1	2	3	
1	Échelle visuelle analogique – Douleur (mm)	0	1–39	40–69	70–100	
2	Fièvre (° C)	Aucune (≤ 37,5 °C)	Pas de fièvre à l'instant Antécédents de fièvre au cours des 7 derniers jours	37,6–38,5 °C	≥ 38,5 °C	
3	Nombre de lésions cutanées ENL	0	1–10	11–20	≥ 21	
4	Inflammation des lésions cutanées ENL	Non sensible	Rougeur	Douloureux	Complexe	
5	Étendue des lésions cutanées ENL	0	1–2 régions	3–4 régions	5–7 régions	
6	Œdème périphérique	Aucun	1 site des mains, des pieds ou du visage	2 sites	Les trois sites (mains, pieds et visage)	
7	Douleur osseuse	Aucune	Présente à l'examen, mais ne limite pas l'activité	Sommeil ou activité perturbés	Incapacitante	
8	Inflammation des articulations et/ou des doigts due à l'ENL	Aucune	Présente à l'examen, mais ne limite pas l'activité	Sommeil ou activité perturbés	Incapacitante	

N°	Élément à mesurer	Score				Score obtenu
		0	1	2	3	
9	Lymphadénopathie due à l'ENL	Aucune	Élargie	Douleur ou sensibilité dans un groupe	Douleur ou sensibilité dans deux groupes ou plus	
10	Sensibilité nerveuse due à l'ENL	Aucune	Absente lorsque l'attention est détournée	Présente même lorsque l'attention est détournée	Le patient recule le membre à l'examen	
Score total						

Mode d'emploi

Les scores de chaque élément devraient être additionnés pour obtenir le score dans l'échelle de gravité de l'ENL d'ENLIST (« score total »).

L'ENL léger correspond à un score **inférieur ou égal à 8** sur l'échelle de gravité de l'ENL d'ENLIST.

La **différence minimale importante** du score de l'échelle de gravité de l'ENL d'ENLIST est de **5**.

N°	Élément à mesurer	Notes
1	Échelle visuelle analogique – Douleur	Demander au patient de pointer une position sur la ligne pour indiquer la douleur qu'il ressent. L'extrémité gauche indique « Aucune douleur » et l'extrémité droite indique « La pire douleur possible ». Mesurer (en mm) à l'aide d'une règle de l'extrémité GAUCHE de la ligne jusqu'au centre de la croix. S'assurer que la ligne reproduite à partir de ce document a une longueur de 100 mm.
2	Fièvre	Prendre la température (en °C) à l'aide d'un thermomètre. Si la température est > 37,5 °C, alors le patient a de la fièvre. Si la température est ≤ 37,5 °C, le patient obtient alors 0 pour cet élément SAUF s'il a des antécédents de fièvre au cours des 7 derniers jours, auquel cas il faudrait marquer 1. Il n'est pas nécessaire d'établir la cause de la fièvre.
3	Nombre de lésions cutanées ENL	Seules les lésions cutanées dues à l'ENL sont à prendre en compte.

N°	Élément à mesurer	Notes
4	Inflammation des lésions cutanées ENL	<p>Seules les lésions cutanées dues à l'ENL sont à prendre en compte.</p> <p>« Complexe » fait référence aux types de lésions cutanées suivants : vésiculaire, bulleuse, pustuleuse, de type érythème polymorphe, panniculite, nécrotique, ulcérée.</p> <p>Si le patient remplit les critères pour plus d'un score, alors les critères de score les plus élevés devraient être appliqués (par exemple, s'il y a des lésions cutanées rougeâtres dues à l'ENL et que certaines sont ulcérées ou vésiculaires ou pustuleuses, alors le patient obtient le score de 3, en raison de la présence de lésions « complexes »).</p>
5	Étendue des lésions cutanées ENL	<p>Seules les lésions cutanées dues à l'ENL sont à prendre en compte.</p> <p>Les régions distinctes sont : a) la tête et le cou ; b) le membre supérieur gauche ; c) le membre supérieur droit ; d) le torse avant (y compris les organes génitaux) ; e) le torse arrière (y compris les fesses) ; f) le membre inférieur gauche ; et g) le membre inférieur droit.</p>
6	Œdème périphérique dû à l'ENL	<p>Les trois sites à considérer sont le visage, les mains et les pieds. Les deux pieds comptent pour un seul site. Les deux mains comptent pour un seul site.</p> <p>L'œdème qui serait dû à un traitement tel que les corticoïdes ou la thalidomide n'est pas à prendre en compte.</p>
7	Douleur osseuse	<p>La douleur osseuse se distingue de la douleur ou de la sensibilité des articulations. Elle est le plus souvent provoquée par la palpation du bord sous-cutané du tibia.</p>
8	Inflammation des articulations et/ou des doigts due à l'ENL	<p>Seule l'inflammation articulaire due à l'ENL est à prendre en compte.</p> <p>Une inflammation de l'articulation sera présente s'il y a l'un des éléments suivants : douleur ou sensibilité, rougeur, gonflement ou chaleur. Il faut ensuite déterminer si l'un de ces états est suffisamment grave pour correspondre aux critères des scores. Si plusieurs articulations sont touchées, l'articulation qui l'est le plus gravement est utilisée pour déterminer le score.</p>
9	Lymphadénopathie due à l'ENL	<p>Les groupes de ganglions lymphatiques à examiner sont : a) ceux de la tête et du cou (notamment les fosses supraclaviculaires) ; b) les ganglions axillaires ; c) les ganglions inguinaux.</p> <p>Les groupes de ganglions lymphatiques des différents côtés du corps sont séparés, par exemple, ganglions axillaires gauches et axillaires droits. On retient donc six groupes de ganglions lymphatiques aux fins de l'échelle.</p>

N°	Élément à mesurer	Notes
10	Sensibilité nerveuse due à l'ENL	<p>Toute sensibilité nerveuse périphérique ou cutanée due à l'ENL est à prendre en compte.</p> <p>Si le patient remplit les critères pour plus d'un nerf, alors le nerf ayant le score le plus élevé devrait être retenu.</p> <p>Le nerf le plus gravement atteint devrait être utilisé.</p> <p>Lorsque l'examineur soupçonne que des douleurs neuropathiques sont provoquées, celles-ci devraient être ignorées.</p>

Lésions cutanées complexes

- **Bulle** : une accumulation visible de liquide à l'intérieur ou en dessous de l'épiderme d'une taille supérieure à 0,5 cm ;
- **Lésions de type érythème polymorphe** : lésions atypiques d'ENL ressemblant à celles de l'érythème polymorphe ; elles comprennent les lésions maculaires, papuleuses ou urticariennes, ainsi que les lésions cibles ;
- **Panniculite** : inflammation du tissu adipeux sous-cutané ;
- **Pustule** : accumulation de pus libre ;
- **Lésions cibles** : définies comme mesurant moins de 3 cm de diamètre et comportant trois zones ou plus, généralement une zone centrale d'érythème ou de purpura sombre, une zone d'œdème plus pâle et un anneau d'érythème externe aux bordures bien définies ;
- **Ulcération** : une rupture de la surface épithéliale (l'épiderme de la peau) ;
- **Vésicule** : une accumulation visible de liquide à l'intérieur ou sous l'épiderme, de 0,5 cm ou moins de diamètre.

Annexe 2

Modèle de carte de patient atteint de lèpre

[Pays] Programme national de Lutte contre la Lèpre

1. Données d'enregistrement

Pays	
État/province	
District/comté	
Établissement de santé (nom et adresse)	
Numéro d'enregistrement du patient	
Date d'enregistrement	

2. Données personnelles

Nom du patient	
Nom du père/ du mari	
Sexe	<input type="checkbox"/> Homme <input type="checkbox"/> Femme
Année de naissance (ou âge)	
Lieu de naissance	
Adresse actuelle	
Nombre d'années de résidence à l'adresse actuelle	
Adresse permanente	
Nationalité	
Numéro de téléphone/portable	
Profession	
État civil	<input type="checkbox"/> Célibataire <input type="checkbox"/> Marié <input type="checkbox"/> Divorcé <input type="checkbox"/> Veuf(ve)
Personne à contacter (nom, adresse, téléphone/mobile)	

Mode de détection	<input type="checkbox"/> Volontaire <input type="checkbox"/> Référé <input type="checkbox"/> Autre <input type="checkbox"/> Enquête sur les contacts <input type="checkbox"/> Autre enquête
Informations concernant le traitement précédent	(Précisez le schéma thérapeutique, la durée, l'année de traitement)
Type de patient	<input type="checkbox"/> Nouveau <input type="checkbox"/> Transféré <input type="checkbox"/> Rechute après PCT pour lèpre PB <input type="checkbox"/> Rechute après PCT pour lèpre MB <input type="checkbox"/> Réadmission après monothérapie à la dapsonne <input type="checkbox"/> Traitement après défaillance
Cas de lèpre connu dans la famille ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non

Renseignements sur les contacts familiaux

N°	Nom	Sexe	Année de naissance (ou âge)	Lien avec le patient
1				
2				
3				
4				
5				
6				

3. État de la maladie (initial)

Présentant un ou des symptômes	<input type="checkbox"/> Plaque(s) cutanée(s) <input type="checkbox"/> Déficience visible <input type="checkbox"/> Réaction <input type="checkbox"/> Autres (précisez) :
Durée de présentation des symptômes	_____ mois/années

Nombre de plaques cutanées	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2-5 <input type="checkbox"/> >5
Réaction	<input type="checkbox"/> Non
	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Réaction de type 1 (réaction d'inversion) <input type="checkbox"/> Réaction de type 2 (ENL)

État des nerfs

État	Cubital		Médian		Radial		Péronier commun		Tibial postérieur	
	Droit	Gauche	Droit	Gauche	Droit	Gauche	Droit	Gauche	Droit	Gauche
Épaississement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Douleur	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sensibilité	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Classification OMS des infirmités

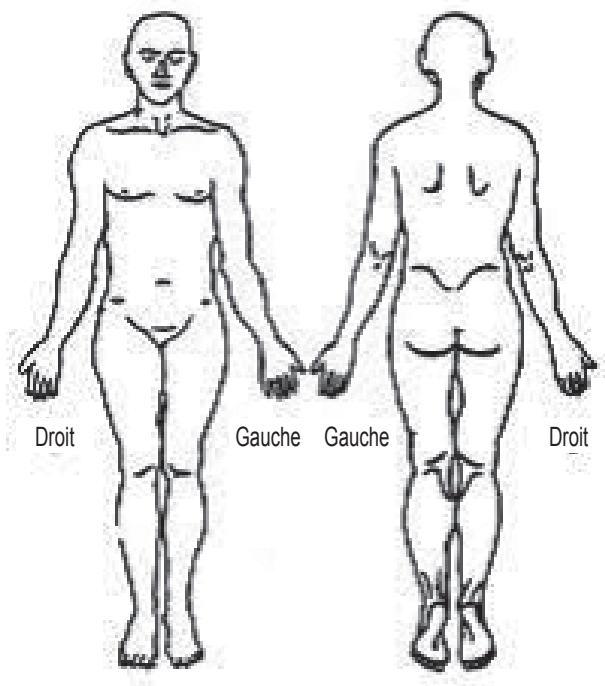
	Œil	Main	Pied
Droit			
Gauche			

Score YMP

Type de maladie

<input type="checkbox"/> PB
<input type="checkbox"/> MB

Cartographie du corps (Date: ___ / ___ / 20___)



4. Renseignements concernant d'autres affections

Antécédents médicaux	<input type="checkbox"/> Diabète <input type="checkbox"/> Hépatite <input type="checkbox"/> Tuberculose <input type="checkbox"/> VIH/SIDA <input type="checkbox"/> Toute autre maladie (précisez) :
----------------------	--

Autres affections	<input type="checkbox"/> Grossesse <input type="checkbox"/> Allergie aux médicaments
-------------------	---

Examen physique général

Poids corporel	_____ kg
----------------	----------

5. Renseignements concernant le traitement

Schéma thérapeutique prescrit	<input type="checkbox"/> PCT-PB <input type="checkbox"/> PCT à 3 médicaments <input type="checkbox"/> PCT à 2 médicaments
	<input type="checkbox"/> PCT-MB (PCT à 3 médicaments)
	<input type="checkbox"/> Tout autre schéma thérapeutique (précisez) :

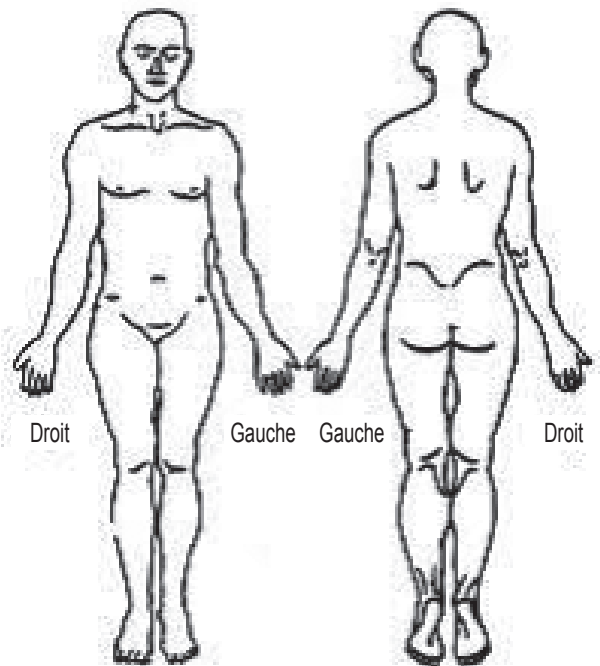
Participation mensuelle au traitement

Dose (pouls)	1	2	3	4	5	6
Date						
Dose (pouls)	7	8	9	10	11	12
Date						

Résultat du traitement

Type de résultat	<input type="checkbox"/> Traitement terminé <input type="checkbox"/> Non respecté <input type="checkbox"/> Décédé <input type="checkbox"/> Transféré vers un autre centre <input type="checkbox"/> Changement de classification
Date	_____ / _____ / 20 ____

Cartographie du corps (à la fin du traitement). Date: ____ / ____ / 20 ____



6. Examen bactériologique (frottis cutané)

Date				
Nombre de sites prélevés				
Résultat de l'examen bactériologique				

7. Évaluation de l'incapacité et de la fonction nerveuse

Examen des muscles volontaires

Droit							Gauche					
						← Date →						
						Vision (0 / 1 / 2)						
						Défaut de fermeture des paupières (en mm)						
						Réflexe de clignement (présent/absent)						
						Tension du petit doigt						
						Pouce en l'air						
						Extension de poignet						
						Pied levé						
						Degré d'incapacité - mains						
						Degré d'incapacité - pieds						
						Degré d'incapacité - yeux						

Puissance musculaire : S = fort ("strong") ; W = faible ("weak") ; P = paralysé

Score de vision (comptage des doigts à 6 mètres): 0 = vision normale ; 1 = vision floue ; 2 = incapacité à compter les doigts

Date						
Degré maximal d'incapacité						
Score YMP						
Signature de l'examineur						

Test de sensibilité

Date/ examineur	Paume de la main		Plante du pied		Observations
	Droit	Gauche	Droit	Gauche	

Clé : (Mettez ces marques / icônes sur le site où la lésion est visible)

Sensation présente à moins de 3 cm ✓ Contracture S Cicatrice/callosités

Anesthésie X Blessure

Niveau de raccourcissement + Fissure

Annexe 3

Guide supplémentaire sur la thalidomide pour le traitement des réactions ENL

La thalidomide est un médicament important dans la gestion des réactions ENL. Cette annexe ne traite pas de son efficacité thérapeutique ou des indications de son utilisation, mais se concentre sur les problèmes d'approvisionnement et les garanties nécessaires pour éviter l'apparition de ses effets tératogènes bien connus.

Le début de l'histoire de l'utilisation de la thalidomide est bien documenté. En résumé, après avoir été synthétisée pour la première fois en 1954 en Allemagne, il a été considéré comme un sédatif sûr et efficace avec des effets indésirables minimes. À partir de 1957, il a été vendu sous différentes marques et inclus dans de nombreuses préparations en vente libre. Il était commercialisé dans plus de 40 pays, mais moins en Afrique où les sociétés pharmaceutiques se sont davantage concentrées sur les antibiotiques. Des rapports de malformations chez les nouveau-nés ont commencé à apparaître à partir de 1959, mais le médicament n'a été retiré du marché que progressivement de 1961 à 1963, date à laquelle environ 10 000 enfants atteints sont nés (de Jesus et al., 2020; Samel et al., 2019; Parle et al., 2018). Un certain nombre d'articles ont examiné la qualité de vie des survivants de la thalidomide, qui ont atteint l'âge moyen (Shiga et al., 2015; Newbronner et al., 2017; Jahani et al., 2017; Newbronner et al., 2018; Samel et al., 2019; Newbronner et al., 2019).

La valeur thérapeutique de la thalidomide dans l'ENL a été très tôt remarquée (Sheskin, 1965) et confirmée par un essai contrôlé randomisé financé par l'OMS (Iyer et al., 1971). L'approbation par Agence des aliments et des médicaments des États-Unis pour son utilisation dans l'ENL a été accordée en 1998, sur la base de l'expérience dans la gestion de l'accès à d'autres médicaments potentiellement tératogènes, tels que l'isotrétinoïne, utilisés pour traiter l'acné très sévère (Zeldis et al., 1999). Des articles décrivant des protocoles robustes d'administration de la thalidomide ont été publiés par le personnel de Celgene Corporation (Summit, New Jersey, USA), qui est le principal fournisseur en Amérique du Nord (Zeldis et al., 1999; Brandenburg et al., 2017). Ces protocoles sont résumés dans les encadrés 2 et 3:

Encadré 2: *L'éducation et la sécurité de la prescription de la thalidomide (STEPS)*

Le système pour l'éducation et la sécurité de la prescription de la thalidomide (STEPS) comprend trois éléments clés:

1. Actualisation des bases de données électroniques des prescripteurs, pharmaciens et patients enregistrés et dociles pour contrôler l'accès aux médicaments.
2. Éducation des prescripteurs, des pharmaciens et des patients sur les risques associés au traitement par la thalidomide et la nécessité de prendre des mesures contraceptives adéquates et des tests de grossesse pour les femmes en âge de procréer.
3. Surveillance continue de la conformité au moyen d'enquêtes obligatoires auprès des patients, de rapports à un comité central de gestion et d'audits réguliers à l'échelle du système.

Encadré 3: Directives pour la prescription de la thalidomide dans STEPS

1. Le prescripteur doit s'assurer que le patient comprend les risques liés au traitement par thalidomide.
2. Les femmes en âge de procréer doivent accepter d'utiliser deux formes de contraception fiables, en commençant quatre semaines avant le début du traitement par thalidomide et en continuant jusqu'à quatre semaines après l'arrêt du traitement.
3. Les femmes en âge de procréer doivent accepter des tests de grossesse mensuellement pendant le traitement.
4. On ne sait pas si la thalidomide est présente dans le sperme ou dans le liquide séminal, ou s'il existe un risque pour le fœtus conçu à partir de cette source ; ainsi, les hommes qui prennent de la thalidomide doivent utiliser des préservatifs lorsqu'ils ont des rapports sexuels avec des femmes en âge de procréer.
5. Les patients ne doivent pas donner de sang lorsqu'ils prennent de la thalidomide.
6. Les patients ne doivent jamais partager les médicaments avec aucune autre personne, même s'ils présentent des symptômes similaires.
7. Tout patient à qui on prescrit de la thalidomide doit signer un formulaire de consentement éclairé.
8. Les comprimés non utilisés doivent être retournés au centre de santé pour élimination.
9. Un suivi rapproché des patients sous thalidomide doit être assuré.

Au fil du temps, la thalidomide s'est révélée utile pour gérer l'anorexie et la cachexie associées à plusieurs maladies, notamment le VIH/SIDA, la tuberculose et diverses affections malignes. Un rôle possible dans le traitement des maladies malignes a été identifié lorsqu'on a constaté qu'elle empêchait l'angiogenèse (formation de nouveaux vaisseaux sanguins), qui est un élément clé dans la croissance de nombreuses tumeurs (D'Amato et al., 1994). Il s'est avéré efficace dans le traitement du myélome multiple (Singal et al., 1999) et c'est maintenant la principale indication de la thalidomide pour traiter des affections autres que la lèpre (Zhou et al., 2013).

Une enquête et une analyse complètes de l'accès à la thalidomide au Canada en 2010 ne mentionnent pas du tout la lèpre et l'ENL, mais se concentrent entièrement sur les besoins des patients atteints de myélome multiple, avec plus de 2000 nouveaux cas signalés par an (Minuk et al., 2010), la plupart d'entre eux devraient recevoir de la thalidomide à un moment donné. Même si la prescription de la thalidomide n'était pas illégale, le médicament n'était pas homologué au Canada et n'était donc généralement pas disponible au moment de la rédaction de l'article. Il s'agit d'un produit générique fabriqué par plusieurs entreprises, mais Celgene était le seul fournisseur approuvé pour le Canada (dans le cadre d'un « Programme d'accès spécial ») et ses prix étaient hors de la portée de nombreux patients. Un nombre important de patients s'est procuré le médicament auprès d'autres fabricants. Le document recommande des changements pour permettre un accès plus facile et la situation au Canada a très probablement changé depuis la rédaction du document.

L'accès réglementé à la thalidomide pour l'usage des patients atteints de cancer est illustré par les directives de l'Agence Européenne des médicaments (2008, mise à jour 2020) (Encadré 4).

Encadré 4: *Points clés des directives pour la thalidomide, Agence européenne des médicaments*

1. La thalidomide ne doit jamais être utilisée par :
 - les femmes enceintes;
 - les femmes qui pourraient tomber enceintes, à moins qu'elles ne prennent toutes les mesures nécessaires pour s'assurer qu'elles ne sont pas enceintes avant le traitement et qu'elles ne tombent pas enceintes pendant ou peu de temps après le traitement;
 - les patients qui ne peuvent pas suivre ou se conformer à l'obligation d'utiliser des contraceptifs.
2. La compagnie qui commercialise la thalidomide mettra en place un programme de prévention des grossesses dans chaque État membre. Elle fournira des kits éducatifs pour les agents de santé et des brochures pour les patients, détaillant les étapes à suivre pour que le médicament soit utilisé en toute sécurité. Elle fournira également des cartes aux patients pour s'assurer que toutes les mesures de sécurité appropriées sont prises par chaque patient. Chaque État membre veillera également à ce que le matériel pédagogique et les cartes des patients soient fournis si nécessaire aux prescripteurs et aux patients.
3. La compagnie recueillera également des informations pour savoir si le médicament est utilisé en dehors de son indication approuvée. Les boîtes contenant les capsules de thalidomide comporteront un avertissement indiquant que la thalidomide est nocive pour l'enfant à naître.

Un important document de de Jesus et al. (2020) examine l'utilisation de la thalidomide au Brésil, où un certain nombre de lois ont été promulguées pour contrôler son utilisation. Le médicament est fabriqué par la Fondation Ezequiel Dias (*Fundação Ezequiel Dias*), un laboratoire public, et il n'est disponible que pour le service de santé publique. Soixante-dix pour cent de la production est destinée au traitement de l'ENL. Environ 4 millions de comprimés de 100 mg sont actuellement utilisés annuellement par les malades de lèpre, ce qui représente plus de 100 000 patient-semaines de traitement à raison de 100 à 400 mg par jour (Brésil, 2016). Conformément à la législation (RDC n° 11, datée du 22/03/2011 ; Brésil, 2015), le ministère de la santé doit établir un registre national de l'utilisation de la thalidomide par les patients. Environ 300 cas d'embryopathie due à la thalidomide se sont produits au Brésil avant 1965 et 33 autres cas ont été signalés entre 1969 et 1995. Trois cas ont été signalés en 2007 et deux des femmes avaient pris de la thalidomide prescrite pour quelqu'un d'autre. Cinq autres cas ont été signalés depuis 2015. Le document indique également que de nombreux centres de santé impliqués dans la fourniture de la thalidomide ne disposent pas de l'accréditation appropriée ou d'un pharmacien qualifié.

Le ministère Brésilien de la santé a publié un livre sur la thalidomide, contenant de nombreux aspects du médicament, de l'historique à la législation, y compris les protocoles cliniques pour l'ENL, le VIH/SIDA, le lupus érythémateux disséminé et le myélome multiple (Brésil, 2014).

L'expérience récente de l'utilisation de la thalidomide pour l'ENL dans un centre de référence en Inde a été documentée, suggérant qu'un contrôle efficace du médicament est possible (Upputuri et al., 2020). L'étude rétrospective sur cinq ans a porté sur 102 patients traités à la thalidomide, avec de bons résultats. Vingt-huit patients étaient des femmes en âge de procréer et malgré des précautions rigoureuses, l'une d'entre elles est tombée enceinte ; c'est une indication valable pour l'interruption de grossesse en Inde, qui a été effectuée dans ce cas. L'utilisation de la thalidomide est recommandée dans des conditions strictes par le document NLEP du gouvernement indien concernant la prévention d'infirmité et la réhabilitation médicale : *lignes directives pour les soins du niveau primaire, secondaire et tertiaire*, en date de 2012, et chaque institution et ONG peut avoir ses propres directives. Le médicament est fabriqué en Inde par Hetero Pharma et est disponible sous blister ; les capsules sont distinctement colorées en bleu clair et bleu foncé, ce qui évite toute confusion avec d'autres médicaments. Les auteurs de cette étude ont fourni les informations suivantes sur l'approvisionnement en Inde : La thalidomide est disponible sur le marché libre, mais seules quelques pharmacies agréées vendent le médicament. Il est classé comme un médicament de classe H par les autorités de réglementation des médicaments en Inde, ce qui signifie qu'il ne peut être vendu que sur ordonnance d'un médecin agréé et uniquement la quantité prescrite. Les ventes de médicaments de la classe H sont également contrôlées par les autorités de réglementation (Srikantam A, 2020).

En résumé, les points suivants sont à souligner :

- L'utilisation de la thalidomide n'est pas approuvée dans de nombreux pays où la lèpre est endémique, ce qui est similaire à la situation au Canada en 2010. Elle reste donc indisponible pour de nombreux patients qui pourraient en bénéficier. Il est souvent illégal de l'importer et de la prescrire.
- Le Brésil et l'Inde ont approuvé l'utilisation de la thalidomide pour l'ENL. Le médicament étant fabriqué localement, sa disponibilité n'est pas un problème majeur.
- La prescription de la thalidomide pour les patients doit suivre les étapes décrites dans l'Encadré 3. Un protocole plus précis pour réserver l'utilisation de la thalidomide aux cas plus graves, par exemple impliquant l'utilisation obligatoire de l'échelle de gravité de l'ENL, devrait être envisagé. Ce protocole peut être approuvé en consultation avec les professionnels de la santé, les ministères de la santé et les représentants des personnes atteintes de la lèpre.

- L'enregistrement centralisé des prescripteurs, des pharmaciens et des patients, qui est obligatoire en Europe et en Amérique du Nord, n'est pas disponible dans de nombreux pays d'endémie de la lèpre. Dans ces pays, la responsabilité de la prescription et du contrôle de l'utilisation de la thalidomide incombe donc aux cliniciens qui gèrent directement les cas de lèpre. Ils sont également chargés de veiller à ce que les patients soient pleinement conscients des risques de la thalidomide.
- La réalisation d'un test de grossesse mensuellement chez les femmes en âge de procréer qui prennent de la thalidomide permet d'interrompre la grossesse dans les pays où elle est autorisée en cas d'échec de la contraception.
- Afin d'améliorer la sécurité des médicaments et de prévenir l'utilisation inappropriée et les effets indésirables de la thalidomide, il convient de prendre en considération les éléments suivants :
 - Le conditionnement et la présentation des comprimés de thalidomide doivent les distinguer clairement des autres médicaments ;
 - La thalidomide devrait être disponible uniquement sur prescription médicale ; cela améliorera la sécurité des médicaments pour les utilisateurs et réduira le risque d'utilisation inappropriée sur le terrain.
- Il est recommandé de poursuivre les recherches afin d'explorer les possibilités de développer et d'utiliser une forme injectable de la thalidomide.

Encadré 5: À faire et à ne pas faire concernant l'utilisation de la thalidomide

Par les pharmaciens

- Comprendre l'état du médicament thalidomide dans votre pays - par exemple, « Annexe H » en Inde - et quelles règles doivent être suivies lors de la fourniture du médicament aux patients.
- Assurer un approvisionnement légal et fiable de thalidomide.
- Veiller à ce que les femmes en âge de procréer comprennent les risques de la thalidomide et la nécessité de prévenir une grossesse en utilisant deux méthodes de contraception efficaces. Discutez des méthodes de contraception qui seront utilisées et assurez-vous que la femme comprend comment les utiliser et dispose des fournitures nécessaires.
- S'assurer que tous les patients recevant de la thalidomide connaissent ses risques potentiels et que leur traitement ne doit jamais être partagé avec qui que ce soit ; les comprimés non utilisés doivent être retournés à la pharmacie.

Par les prescripteurs

- Comprendre les indications et contre-indications à l'utilisation de la thalidomide.
- Veiller à ce que les femmes en âge de procréer comprennent les risques de la thalidomide et la nécessité de prévenir une grossesse en utilisant deux méthodes de contraception efficaces. Discutez des méthodes de contraception qui seront utilisées et assurez-vous que la femme comprend comment les utiliser et dispose des prescriptions nécessaires.
- S'assurer que tous les patients recevant de la thalidomide connaissent ses risques potentiels et que leur traitement ne doit jamais être partagé avec qui que ce soit ; les comprimés non utilisés doivent être retournés à la pharmacie pour élimination.
- La nécessité de donner de la thalidomide pour traiter l'ENL doit être anticipée, afin que les femmes en âge de procréer puissent commencer la contraception un mois avant de commencer ; lorsque la thalidomide doit être commencée, un test de grossesse négatif doit être documenté.
- Des tests de grossesse mensuels doivent être effectués lorsqu'une femme prend de la thalidomide, en supposant que l'interruption de grossesse est légale en cas d'échec de la contraception.

Par les patients et les membres de leur famille

- Comprendre que la thalidomide est un médicament important dans le traitement de l'ENL sévère ; il est utilisé lorsque les symptômes ne sont pas contrôlés par d'autres traitements.
- La thalidomide a des effets secondaires, tels qu'une neuropathie périphérique, qui disparaissent généralement à la fin du traitement.
- L'effet secondaire le plus important de la thalidomide, cependant, est des dommages graves et permanents à l'enfant à naître, si elle est prise en début de grossesse. Il est donc essentiel d'éviter la thalidomide pendant la grossesse et de prévenir une grossesse pendant la prise du médicament.
- Discutez des méthodes contraceptives avec votre agent de santé et choisissez deux méthodes que vous êtes à l'aise d'utiliser.
- Assurez-vous que vos médicaments sont conservés dans un endroit sûr et qu'ils ne sont utilisés par personne d'autre. Rapportez les comprimés inutilisés à la pharmacie.

La lèpre (maladie de Hansen) est une maladie infectieuse causée par le bacille *Mycobacterium leprae*. Plus de 200.000 nouveaux sont détectés chaque année. La polychimiothérapie constitue la principale stratégie de traitement. Au cours de la maladie, près de 50% des patients éprouvent des réactions immunologiques, caractérisées par des lésions nerveuses. Non traitées ou mal gérées, elles peuvent entraîner des difformités et des handicaps visibles. La prévention des infirmités est un élément important de la gestion de la lèpre et un moyen d'améliorer la qualité de vie de la personne touchée.

L'identification et le traitement précoce des réactions restent des défis pour les agents de santé de première ligne. Ces conseils techniques visent à relever ces défis. Les algorithmes simples inclus dans ce document soulignent comment reconnaître et gérer les réactions dans la lèpre.

