

CORRESPONDENCE

This department is for the publication of informal communications that are of interest because they are informative and stimulating, and for the discussion of controversial matters. The mandate of this JOURNAL is to disseminate information relating to leprosy in particular and also other mycobacterial diseases. Dissident comment or interpretation on published research is of course valid, but personality attacks on individuals would seem unnecessary. Political comments, valid or not, also are unwelcome. They might result in interference with the distribution of the JOURNAL and thus interfere with its prime purpose.

Sulfono-résistance de *Mycobacterium leprae*—Monothérapie par la Diaminodiphenylsulfone—Intérêt des Associations Médicamenteuses Triples

À L'ÉDITEUR:

Plusieurs publications soulignent depuis quelque temps déjà et de plus en plus, la fréquence, et, de là, l'importance du phénomène de la sulfono-résistance (primaire comme secondaire) du *Mycobacterium leprae*, à la diaminodiphenylsulfone (DDS ou Sulfone-Mère), notre Disulone, la dapsonne des Anglo-Saxons (7).

Comment combattre ce phénomène menaçant d'échec le traitement des lépreux et surtout les espoirs d'éradication pratique de la maladie de Hansen par la chimiothérapie?

Mais ce phénomène de résistance est principalement rapporté aux U.S.A., touchant, selon certains, 50% des malades traités depuis plus de 20 ans par des sulfones (en général).

Il peut être, certes, pour le moins curieux, comme le remarque Browne, de voir qu'il ait fallu tant d'années de traitement sulfoné et d'observations pour aboutir à cette constatation (2).

Quant à nous, nous pensons pouvoir affirmer qu'il ne peut s'agir, en tout état de cause, que de traitements mal conduits et insuffisants pour diverses raisons.

A noter qu'en d'autres régions du globe, en Inde par exemple, et tout au contraire, il est rapporté que l'efficacité de la monothérapie par la DDS n'a pas diminué progressivement après de nombreuses années (10 ans) (1).

Pour notre part, le fait d'avoir été le pro-

moteur du traitement de la lèpre par la Sulfone-Mère en Avril 1949 (7), ne nous a pas empêché d'attirer l'attention des léprologues sur le danger potentiel de la sulfono-résistance, et ceci dès 1947 (10), continuant à insister depuis, à longueur d'années, sur ce sujet, ne suscitant apparemment, jusqu'à récemment, en somme, qu'un intérêt pour le moins limité (4, 5).

Nous pensons d'ailleurs que l'importance de l'extension de la résistance des B.H. à la DDS avec ses conséquences regrettables, surtout du point de vue épidémiologique, est actuellement nettement exagérée . . . après avoir été niée, rappelons-le.

Il faut, c'est clair, lutter contre cette résistance et d'abord chercher à l'éviter, par une bonne utilisation des possibilités thérapeutiques de la Sulfone-Mère d'une part, et par la mise en oeuvre de chimiothérapies associées triples, d'autre part.

Le phénomène (la longueur des thérapeutiques incriminées—20 ans—à elle seule le prouve) est dû: à l'utilisation de sulfones substituées (de métabolisme inconstant) où le noyau actif est "dilué" au sein d'une grosse molécule, comme à des traitements par la DDS insuffisants, irréguliers, trop tôt interrompus, conduisant obligatoirement à des sulfononémies insuffisantes (6).

Il est capital, chez les multi-bacillaires plus particulièrement, de prescrire la Sulfone-Mère à une dose "active-maxima-tolérée," c'est-à-dire, pour nous, celle de 200 mgs par jour, *per os* ou I.M., en traitement standard

adulte, dose recommandée et utilisée avec satisfaction pendant de nombreuses années, mais à laquelle, malheureusement, est actuellement trop souvent substituée celle de 100 mgs, moins toxique (?) certes, mais aussi moins active, souvent insuffisante et pouvant être initiatrice de résistances grandissantes et de mutations des B.H.

Petit à petit, on était arrivé à réduire chez l'adulte la dose quotidienne administrée à 50 mgs, voire même 10 mgs (effectivement active dans certains cas). Heureusement une réaction salubre partielle est alors survenue, mais l'on a cru bon, en fonction toujours de la fameuse "toxicité" prétendue de la DDS, de se fixer à celle standard de 100 mgs⁽¹⁾. Pourquoi donc s'arrêter en si bon chemin? Car ces 100 mgs, eux-mêmes, peuvent conduire à des sulfonémies insuffisantes, créatrices de résistances difficiles alors à surmonter⁽²⁾.

La sagesse, voire la logique, n'est-il pas de revenir à la dose "active-maxima-tolérée" de 200 mgs qui a fait si longtemps ses preuves de tolérance et d'efficacité, alors qu'on ne voulait pas encore parler de sulfono-résistance? Cette dose quotidienne donne toutes garanties possibles quant à l'efficacité de la monothérapie par la Sulfone-Mère. Maintenant plus que jamais, nous voyons la nécessité de son emploi plus impérative encore.

La diaminodiphénylsulfone continuera à être pendant longtemps très vraisemblablement, à la base des traitements efficaces de la Maladie de Hansen, aussi bien du point de vue thérapeutique individuelle que des celui du traitement de masse épidémiologique.

Ses avantages sont grands: bonne tolérance générale, parallélisme entre l'activité et la toxicité (ainsi aisément surveillées), car c'est la molécule de DDS entière, elle-même, qui est toxique et active, métabolisme régulier, action bactériostatique (opinion générale), voire même bactéricide aux plus fortes concentrations⁽²⁾, administration aisée *per os* et I.M. aux mêmes doses avec, en outre, et c'est important, un prix de revient très peu élevé. Ceci est en effet capital pour les pays de grande endémie lépreuse, pays pauvres, sous-développés⁽⁶⁾.

Il nous faut insister aussi, maintenant, sur l'importance d'une autre tactique thérapeu-

tique devant éviter les sulfono-résistances du B.H. Il s'agit de la mise en oeuvre de traitements antilépreux, par associations médicamenteuses. Depuis 1951, nous n'avons cessé de souligner le grand intérêt d'associer à la DDS d'autres produits antilépreux, individuellement efficaces évidemment^(8, 9).

Comme on voulait alors fermer les yeux devant le phénomène de la sulfono-résistance, nous prêchions généralement dans le désert. Il est heureux que ces temps aient changé.

Il est certain que des associations (triples plus particulièrement) doivent arriver à annuler pratiquement le risque d'apparition de mutants-résistants au sein de grandes populations de B.H.⁽³⁾.

Il est évidemment important d'administrer les produits associés choisis, simultanément et chacun à dose efficace, pendant assez longtemps, en évitant d'office, bien sûr, les résistances croisées déjà connues entre ces produits.

Ils sont plusieurs qui peuvent être associés actuellement à la diaminodiphénylsulfone et principalement pour l'instant, la rifampicine, malheureusement fort coûteuse et d'administration assez délicate, la clofazimine, l'ethionamide.

Il est bon de rappeler que des cas de résistance à ces médicaments anti-lépreux ont déjà pu être signalés. Il s'agit là d'un phénomène biologique général, bien sûr, qui ne peut que nous inciter à préconiser des associations thérapeutiques triples, dès le début de l'institution du traitement, chez les lépreux.

Mais il est important de souligner que la mise en oeuvre de la polychimiothérapie antilépreuse, telle qu'elle est largement recommandée dans les programmes proposés par les organismes internationaux spécialisés est, en fait, pour le moment, imprudente, prématurée, voire dangereuse.

Elle risque, effectivement, de nous mener à une multirésistance du bacille de Hansen, autrement catastrophique que ce qu'on veut nous faire croire quant à la sulfonorésistance actuelle de ce germe.

Certains auteurs n'hésitent pas à fustiger ("... the intense pressure being exerted nowadays to proceed with the introduction of multidrug regimens, especially when this

is also associated with very negative statements about the value of Dapsone monotherapy." T. and J. Warndorff in *The Star* 43:10-16, 1984).

Nous avons connu de telles pressions, en d'autres temps, lorsque nous préconisons la DDS au prix de revient minime, au lieu de sulfones complexes fort coûteuses en plus d'autres multiples infériorités face à la Sulfone-Mère.

La polychimiothérapie antilépreuse est, elle aussi, très coûteuse, ne serait-ce que de par la rifampicine, sa composante obligatoire avec la DDS, et c'est là un écueil majeur pour les pays d'endémicité hansénienne, en règle générale pays pauvres, sous-développés.

Elle est, en outre, très difficile à appliquer correctement, ce qui est absolument nécessaire, car elle nécessite un personnel adéquat entraîné, spécialisé, une surveillance constante, efficace, un contrôle clinique et bactériologique précis.

Donc les lancements de campagnes démagogiques à grand spectacle, à grands renforts de publicité sont certes prématurés et interdits.

Les premiers essais doivent être prudents, limités, bien conduits et bien contrôlés; de l'analyse sérieuse de leurs résultats dépendra l'extension éventuelle des programmes de lutte antilépreuse par la multichimiothérapie.

RÉSUMÉ—CONCLUSION

La sulfono-résistance du bacille de Hansen, prévisible, prévue et connue depuis longtemps, est présentée actuellement comme une catastrophe atteignant la monothérapie de la lèpre par la Sulfone-Mère.

Ce fait qui est surtout signalé aux U.S.A., n'est pas observé en d'autres régions du monde, aux Indes par exemple.

Nous estimons que les constatations défavorables sont le résultat de thérapeutiques sulfonées mauvaises ayant abouti, chez les malades en question, à des sulfonémies insuffisantes provoquées, par l'utilisation de sulfones substituées complexes, par l'emploi de doses de DDS quotidiennes insuffisantes, par des traitements inadéquats, irréguliers, mal suivis, trop tôt interrompus, etc.

Pour éviter les sulfono-résistances (secondaires ou primaires) des B.H. deux positions sont à prendre.

La première, la principale actuellement, il faut l'admettre, position ancienne qui n'aurait jamais dû être abandonnée, est d'utiliser la DDS à la dose "active maxima tolérée" de 200 mgs/jour/adulte et non à la

dose de 100 mgs/jour/adulte, devenue, malheureusement généralement habituelle.

La seconde, logique et parfaite théoriquement est basée sur la mise en oeuvre de la polychimiothérapie triple, simultanée, centrée sur la DDS associée à la rifampicine et à la clofazimine ou à l'ethionamide; elle est, malheureusement, d'une part très coûteuse, donc redhibitoire, de ce seul fait, dans la plupart des pays d'endémicité lépreuse, pauvres et sous-développés, et, d'autre part, très difficile à mettre en oeuvre de façon correctement suivie sans risquer l'apparition, elle catastrophique, de multichimiorésistance du bacille de Hansen.

—Docteur Hervé A. Floch

Membre Correspondant de

l'Académie Nationale de Médecine
(Section Hygiène et Épidémiologie)
45 Avenue Camille Desmoulins
29200 Brest, France

SUMMARY

While the emergence of drug resistance in *Mycobacterium leprae* was foreseen and known for a long time, it is now presented as a tragedy jeopardizing leprosy control through monotherapy. This resistance has been mainly reported in the United States. It is not observed in other parts of the world.

In our opinion, the unfavorable observations made at present result from an incorrect implementation of dapsone (DDS) therapy in the patients, resulting in low sulfone blood levels, as a consequence of the use of complex disubstituted sulfones, insufficient daily dapsone dosages, irregular or noncompliance to treatment, premature interruption of treatment, etc.

Two measures are required in order to prevent the emergence of primary or secondary resistance to dapsone in *M. leprae*. First, it is necessary to go back to the previous regimen of 200 mg dapsone daily in an adult. It yields the "maximum tolerated effective dosage." It should never have been rejected in favor of 100 mg daily as currently recommended at the moment. The second measure is the implementation of multiple drug therapy (MDT), using concurrently DDS in association with rifampin and clofazimine. This is a logical and rational approach, at least from a theoretical point of view. However, MDT is most unfortunately quite expensive and therefore inapplicable in most countries with high prevalence, since they are poor and underdeveloped. Imple-

mentation of MDT also raises great problems, since dosages have to be strictly adhered to in order to prevent a potentially catastrophic emergence of multiple drug resistance in *M. leprae*.

RESUMEN

No obstante que desde hace mucho tiempo se sabe de la posibilidad de la emergencia de resistencia a las drogas en el *Mycobacterium leprae*, esto ahora se está presentando como una tragedia, la cual, ciertamente, obstaculiza los programas de control contra la lepra donde se hace uso de la monoterapia. La resistencia, reportada principalmente en los Estados Unidos, no se ha observado en otros países.

En nuestra opinión, las desfavorables observaciones hechas hasta la fecha, resultan de una incorrecta implementación de la terapia con dapsona (DDS) la cual da como resultado que se alcancen bajos niveles de la droga en sangre: uso de sulfonas disubstituidas, dosis diarias pero insuficientes de DDS, tratamiento irregular, interrupción prematura del tratamiento, etc.

Para evitar la emergencia de resistencia primaria o secundaria a la dapsona se requiere, primero, regresar a las dosis previas de 200 mg diarios de DDS por paciente adulto en lugar de los 100 mg que se administran actualmente; esto produce las máximas dosis efectivas toleradas. En segundo lugar, es necesario implementar la terapia con múltiples drogas, usando DDS en asociación con rifampina y clofazimina. Este es un procedimiento lógico y racional, al menos desde el punto de vista teórico. Sin embargo, la administración de la terapia múltiple es más costosa y por esto no aplicable en la mayoría de los países con alta prevalencia y pocos recursos económicos. También con la poliquimioterapia la dosificación debe ser muy estricta a fin de evitar catástrofes potenciales tales como la resistencia múltiple en el *M. leprae* a las drogas antileprosas.

REFERENCES

1. ALMEIDA, J. G., CHRISTIAN, M. and CHACKO, C. J. G. Response to dapsona (DDS) monotherapy in leprosy patients of Gudiyatham Taluk, South India. Comparison between the 1960s and the 1970s. *Int. J. Lepr.* **51** (1983) 378-381.
2. BROWNE, S. G. *Drug Resistance in Leprosy*. London: The Leprosy Mission, 1983.
3. FLOCH, H. A. Chimiorésistance du bacille de Hansen et traitement de la lèpre par une association médicamenteuse triple. *Arch. Inst. Pasteur Guyane Française Publ. No. 450*, August 1958.
4. FLOCH, H. A. Le phénomène de la sulfono-résistance en thérapeutique anti-lépreuse. *Arg. Mineiros Leprologia* **17** (1957) 281-290.
5. FLOCH, H. A. La sulfono-résistance du bacille de Hansen. *Arch. Inst. Pasteur Guyane Française Publ. No. 429*, July 1957.
6. FLOCH, H. A. La sulfone de base dans le traitement de la lèpre. La diaminodiphenylsulfone. Ses avantages. IIIe Congrès Panaméricain de Léprologie, Buenos Aires, 9-15 Decembre 1951.
7. FLOCH, H. and DESTOMBES, P. Traitement de la lèpre par la DDS. *C. R. Acad. Nat. Med.* **29-30** (1949) 568-571.
8. FLOCH, H. and HORTH, R. L'association sulfones-thiosemicarbazone dans la thérapeutique anti-lépreuse. *Arch. Inst. Pasteur Guyane Française Publ. No. 232*, June 1951.
9. FLOCH, H. and MAILLOUX, M. Adjonction d'antibiotiques fongiques au traitement anti-lépreux. *Arch. Inst. Pasteur Guyane Française Publ. No. 450*, August 1958.
10. FLOCH, H. and PARFAITE, R. Sur le traitement de la lèpre par la promin, le diasone et le promizole à la Léproserie Nationale de Carville (U.S.A.). *Arch. Inst. Pasteur Guyane Française Publ. No. 429*, August 1957.
11. WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Chemotherapy of Leprosy for Control Programs*. Geneva: WHO. Tech. Rpt. Ser. No. 675, 1982.

Erythema Nodosum Leprosum Associated with Azotemic Acute Glomerulonephritis and Recurrent Hematuria

TO THE EDITOR:

We wish to report a case of acute glomerulonephritis and renal failure in a lepromatous leprosy patient with severe recurrent erythema nodosum leprosum (ENL). Although the renal failure resolved rapidly, asymptomatic hematuria persisted for a few years thereafter, the severity of which paralleled the ENL, and eventually resolved.

The patient, a 34-year-old Fiji Island native of Indian descent, was diagnosed as having far-advanced, multinodular lepromatous leprosy in February 1979. Therapy was initiated with dapsona 100 mg daily and a single initial dose of 1500 mg of rifampin and, in March 1979, clofazimine 100 mg three times weekly was added. Later that