

Meeting of the International Task Force for Disease Eradication, April 2018

The 28th meeting of the International Task Force for Disease Eradication was convened at The Carter Center, Atlanta (GA), USA, on 23 April 2018 to review the status of global elimination of leprosy (Hansen disease), the availability of better diagnostic testing and treatment, reduction in social stigmatization and research on the potential reservoir in armadillos.¹

Leprosy and its current extent

Leprosy is a slowly developing, chronic disease caused by the bacterium *Mycobacterium leprae* and a newly identified, closely related species, *M. lepromatosis*. The 2 organisms cause similar disease, are 90% identical genetically and share the ability to infect nerves. Susceptibility to the disease and to its manifestations varies, resulting in a wide clinical spectrum: indeterminate, tuberculoid, borderline tuberculoid, borderline lepromatous and lepromatous. Unlike tuberculosis, there is no evidence that HIV co-infection exacerbates leprosy. Skin lesions are common. Disability due to nerve damage is the most serious outcome, often leading to stigmatization and discrimination. The exact mechanisms of transmission are unknown, but the probable routes in human-to-human transmission are respiratory (aerosol droplets) and/or skin contact. The disease has a long incubation period (≤ 2 –10 years). Close contacts are at

Réunion du Groupe spécial international pour l'éradication des maladies, avril 2018

Lors de sa 28^e réunion, qui s'est tenue le 23 avril 2018 au Centre Carter à Atlanta (États-Unis), le Groupe spécial international pour l'éradication des maladies a fait le point sur l'éradication mondiale de la lèpre (maladie de Hansen), la disponibilité de produits de diagnostic et de traitements améliorés, la réduction de la stigmatisation sociale et les travaux de recherche portant sur l'existence potentielle d'un réservoir parmi les tatous.¹

La lèpre et sa prévalence actuelle

La lèpre est une maladie chronique à progression lente due au bacille *Mycobacterium leprae*. Elle peut aussi être provoquée par *M. lepromatosis*, une espèce étroitement apparentée qui a récemment été identifiée. Ces deux micro-organismes entraînent des maladies analogues, sont identiques à 90% sur le plan génétique, et ont tous deux la capacité d'atteindre les nerfs. La sensibilité des sujets à la maladie et à ses manifestations est variable, conduisant à un large spectre clinique: cas indéterminés, lèpre tuberculoïde, borderline tuberculoïde, borderline lépromateuse et lépromateuse. Rien n'indique que la lèpre soit exacerbée par la co-infection par le VIH, contrairement à la tuberculose. Les lésions cutanées sont fréquentes. L'incapacité résultant des lésions nerveuses, qui constitue la conséquence la plus grave de la maladie, expose souvent les malades à la stigmatisation et à la discrimination. Les mécanismes exacts de la transmission ne sont pas connus, mais la transmission interhumaine se fait probable-

¹ The members of the Task Force for this meeting represented the following institutions: American Leprosy Missions, Bill & Melinda Gates Foundation, The Carter Center, Harvard School of Public Health (USA), Indian Council of Medical Research, The Leprosy Mission Canada, Liverpool School of Tropical Medicine (United Kingdom), National Institute of Health of Mozambique, Netherlands Leprosy Relief, PATH (USA), Task Force for Global Health (USA), UNICEF, Centers for Disease Control and Prevention (USA), University of Kelaniya, Sri Lanka/WHO Strategic and Technical Advisory Group (STAG), University of the West Indies (Jamaica), World Bank and WHO.

¹ Les membres du Groupe spécial réunis à cette occasion représentaient les institutions suivantes: American Leprosy Missions, Fondation Bill & Melinda Gates, Centre Carter, Harvard School of Public Health (États-Unis), Indian Council of Medical Research, The Leprosy Mission Canada, Liverpool School of Tropical Medicine (Royaume-Uni), Institut national de santé du Mozambique, Netherlands Leprosy Relief, PATH (États-Unis), Task Force for Global Health (États-Unis), UNICEF, Centers for Disease Control and Prevention (États-Unis), University of Kelaniya, Sri Lanka/Groupe consultatif scientifique et technique de l'OMS (STAG), University of the West Indies (Jamaïque), Banque mondiale et OMS.

increased risk of leprosy, especially household contacts, neighbours and people who have extended social contact with untreated leprosy patients. Research suggests that reservoirs of infection may include untreated new and relapsed cases, unrecognized cases, healthy carriers of the bacilli (latent leprosy) and the environment (soil and water). Animal reservoirs for *M. leprae* have been confirmed in North America (armadillo) and the United Kingdom (red squirrel), and armadillos have been implicated in transmission to humans in North America. The relative importance of these reservoirs in transmission is not well understood. Genetic typing can be used to track strains of *M. leprae* and study transmission networks and to assess the role of animal reservoirs.

Clinical signs and symptoms are currently the basis for diagnosis. Demonstration of bacilli in slit-skin smears or biopsy material is also proof of leprosy. The bacterium cannot be grown on artificial media to confirm the diagnosis – although it can be grown (with difficulty) on mouse footpads – but the development of point-of-care kits to detect antibody and cytokine responses to infection has advanced during the past decade, and these kits are being tested to establish their sensitivity, specificity and operational utility. At present, no reliable diagnostic test is available, especially for pauci-bacillary leprosy. Mathematical modelling suggests that the greatest impact on interrupting transmission would be achieved with a diagnostic aid for detecting early infection (as opposed to disease) and treatment of such pre-clinical infection. Modelling also suggests that at least 40 years of interventions might be required to stop transmission altogether.

Leprosy is treated with combinations of 2 drugs (dapson, rifampin) for 6 months (pauci-bacillary disease) or 3 drugs (dapson, rifampin, and clofazimine) for 12 months (multi-bacillary disease). The relapse rate after multi-drug therapy is about 1%, and the levels of resistance to rifampin and dapson appear to be relatively low (although the current surveillance system is very limited). Patients become non-infectious within 1 month of beginning multi-drug therapy, and the number of bacteria is reduced by 1 log after a year of therapy. Research on the pathogenesis of nerve damage may provide new approaches for treatment.

WHO undertook the first global survey of leprosy in 1961, when it was estimated that there were 11–12 million cases of the disease globally. Treatment of patients with dapson alone elicited widespread resistance, which led to the introduction of multi-drug therapy in 1981 and a reduction in the duration of chemotherapy for multi-bacillary leprosy in 1994 (to 2 years) and in 1998 (to 1 year). A few more than 5 million cases were registered

ment par voie respiratoire (aérosols de gouttelettes) et/ou par contact cutané. La période d'incubation de la maladie est longue ($\leq 2-10$ ans). Les contacts proches des patients lépreux non traités sont exposés à un risque accru de lèpre, en particulier les contacts domestiques, les voisins et les personnes ayant des relations sociales fréquentes avec ces patients. Selon la recherche, les réservoirs de l'infection pourraient comprendre les cas non traités, qu'il s'agisse de cas nouveaux ou de cas de rechute, les cas non identifiés, les porteurs sains du bacille (lèpre latente) et l'environnement (sol et eau). L'existence de réservoirs animaux de *M. leprae* a été confirmée en Amérique du Nord (tatous) et au Royaume-Uni (écureuil roux), et une transmission de la maladie à l'homme par les tatous a été observée en Amérique du Nord. L'importance relative de ces réservoirs dans la transmission n'est pas bien comprise. Le génotypage peut être utilisé pour suivre les souches de *M. leprae*, étudier les réseaux de transmission et évaluer le rôle des réservoirs animaux.

Le diagnostic repose actuellement sur l'observation des manifestations cliniques. L'identification du bacille dans les frottis cutanés ou les tissus de biopsie constitue également une preuve de lèpre. La bactérie ne peut pas être mise en culture dans un milieu artificiel pour confirmer le diagnostic, bien qu'elle puisse l'être (avec difficulté) dans le coussinet plantaire de la souris. Cependant, au cours de la dernière décennie, des progrès ont été réalisés dans la mise au point de kits pouvant être utilisés sur le lieu des soins pour détecter les réponses en anticorps et en cytokines induites par l'infection. Des essais sont en cours afin d'évaluer la sensibilité, la spécificité et l'utilité opérationnelle de ces kits. À ce jour, on ne dispose d'aucun produit de diagnostic fiable, en particulier pour la lèpre paucibacillaire. Une modélisation mathématique porte à croire que les éléments susceptibles d'avoir l'impact le plus important, en termes d'interruption de la transmission, seraient une aide au diagnostic permettant de détecter l'infection en phase précoce (plutôt que la maladie) et un traitement ciblant ces infections au stade préclinique. La modélisation laisse également supposer qu'au moins 40 années d'interventions pourraient être nécessaires pour mettre entièrement fin à la transmission.

La lèpre est traitée par une association de 2 médicaments (dapson et rifampicine) pendant 6 mois (lèpre paucibacillaire) ou une association de 3 médicaments (dapson, rifampicine et clofazimine) pendant 12 mois (lèpre multibacillaire). Le taux de rechute après cette polychimiothérapie est d'environ 1% et les taux de résistance à la rifampicine et à la dapson semblent relativement faibles (le système de surveillance actuel étant toutefois très limité). Les patients deviennent non contagieux dans le mois qui suit le début de la polychimiothérapie et on observe une réduction de 1 log du nombre de bactéries après une année de traitement. La recherche sur la pathogenèse des lésions nerveuses pourrait ouvrir de nouvelles perspectives de traitement.

La première enquête mondiale sur la lèpre a été réalisée par l'OMS en 1961. Le nombre de cas était alors estimé à 11-12 millions à l'échelle mondiale. Seule la dapson était utilisée pour traiter les patients, ce qui a entraîné une résistance généralisée au traitement, conduisant à l'introduction de la polychimiothérapie en 1981 et au raccourcissement du traitement contre la lèpre multibacillaire en 1994 (durée ramenée à 2 ans) et en 1998 (durée ramenée à 1 an). En 1985, on comptait

globally in 1985. Resolution WHA44.9² of the World Health Assembly in 1991 called for “elimination of leprosy as a public health problem”, defined as registered prevalence of less than 1 case on treatment per 10 000 population by 2000 – a goal that WHO later declared to have been achieved globally,³ with 600 000 cases reported globally in 2000 and in most countries by 2005. The International Task Force for Disease Eradication concluded in 2001 that commendable progress had been made during the past decade, but that leprosy could not be eradicated (zero transmission).

The elimination of leprosy as a public health problem led to scaling down of programmes in many countries. The number of new cases reported annually decreased to approximately 300 000 by 2005 and around 200 000 since then. Published papers have documented dramatic progress against the disease in countries such as Japan, Mexico, the Republic of Korea and Spain. WHO promoted the Enhanced Strategy for the Elimination of Leprosy in 2011–2015, followed by the Global Leprosy Strategy 2016–2020 “Accelerating towards a leprosy-free world”. The latter strategy advocates active case detection and reduced stigmatization, acknowledges the protective effect of bacillus Calmette-Guérin (BCG) vaccination and calls for research on improved treatment, diagnostics and chemo- and immuno-prophylaxis. WHO has since issued new guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of leprosy.⁴ American Leprosy Missions is promoting an initiative to map disabling neglected tropical diseases, including critical indicators of leprosy, such as new cases, cases in children and disability, at low cost with routine data, in order to improve provision of services.

The Task Force discussed whether a new quantitative target was required, to more closely reflect true elimination (absence of local transmission), and also a few well-chosen indicators of programme effectiveness, such as the disability rate per million population and age-specific rate of leprosy in children. Some members considered that registered prevalence figures are less useful for monitoring interruption of transmission. The persistence of endemic pockets of transmission in some areas of high population density and poor socio-economic status was noted, although the association is diluted and sometimes lost in aggregate statistics for wider geographical areas.

According to WHO’s latest annual global update for 2016,³ 143 countries reported data from surveillance of leprosy, but 77 countries did not. During 2016, 217 968 new cases were reported (2.9 per 100 000 population), mostly in South-East Asia, sub-Saharan Africa

un peu plus de 5 millions de cas dans le monde. En 1991, l’Assemblée mondiale de la Santé a adopté la résolution WHA44.9² qui appelait à «l’élimination de la lèpre en tant que problème de santé publique», définie par une prévalence enregistrée inférieure à 1 cas sous traitement pour 10 000 habitants, à l’horizon 2000. L’OMS a par la suite déclaré que cet objectif avait été atteint à l’échelle mondiale,³ avec 600 000 cas notifiés dans le monde en 2000, ainsi que dans la plupart des pays en 2005. Le Groupe spécial international pour l’éradication des maladies a conclu en 2001 que des progrès remarquables avaient été accomplis pendant la décennie précédente, mais que la lèpre ne pourrait pas être éradiquée (zéro transmission).

L’élimination de la lèpre en tant que problème de santé publique a entraîné une réduction des activités programmatiques dans de nombreux pays. Le nombre de nouveaux cas notifiés chaque année a reculé pour passer à environ 300 000 en 2005 et 200 000 depuis lors. Des articles publiés ont relaté les progrès spectaculaires réalisés contre la maladie dans certains pays comme le Japon, le Mexique, la République de Corée et l’Espagne. L’OMS s’est employée à promouvoir la Stratégie mondiale renforcée d’élimination de la lèpre de 2011–2015, puis la Stratégie mondiale de lutte contre la lèpre 2016–2020, intitulée «Parvenir plus rapidement à un monde exempt de lèpre». Cette deuxième stratégie préconise une détection active des cas et une réduction de la stigmatisation, reconnaît l’effet protecteur du vaccin BCG (bacille Calmette-Guérin) et plaide en faveur d’activités de recherche visant à améliorer le traitement, le diagnostic, la chimioprophylaxie et l’immunoprophylaxie. L’OMS a depuis publié de nouvelles lignes directrices sur le diagnostic, le traitement et la prévention de la lèpre.⁴ Afin d’améliorer la prestation des services, American Leprosy Missions a lancé une initiative de cartographie des maladies tropicales négligées incapacitantes, portant notamment sur les indicateurs clés de la lèpre comme le nombre de nouveaux cas, les cas pédiatriques et les incapacités, qui pourra être menée à un coût modique en utilisant les données de routine.

Le Groupe spécial a discuté de la nécessité ou non de fixer une nouvelle cible quantitative qui rendrait mieux compte de l’élimination effective de la maladie (absence de transmission locale) et de définir quelques indicateurs pertinents de l’efficacité des programmes, comme le taux d’incapacité par million d’habitants et le taux de lèpre selon l’âge chez les enfants. Certains membres ont estimé que les taux de prévalence enregistrés n’étaient pas aussi utiles pour suivre l’interruption de la transmission. Le Groupe a constaté que des poches de transmission endémique persistaient dans certaines zones caractérisées par une forte densité de population et un faible statut socioéconomique, notant toutefois que cette corrélation était diluée et parfois perdue dans les statistiques agrégées couvrant des zones géographiques plus étendues.

Selon le dernier bilan mondial annuel de l’OMS portant sur l’année 2016,³ 143 pays ont communiqué des données de surveillance de la lèpre, tandis que 77 ne l’ont pas fait. Au cours de l’année 2016, 217 968 nouveaux cas ont été notifiés (soit 2,9 pour 100 000 personnes), principalement en Asie du Sud-Est, en

² See http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/175244/WHA44_R9_eng.pdf

³ See No. 35, 2017, pp. 501–519.

⁴ See http://www.searo.who.int/entity/global_leprosy_programme/approved-guidelines-leprosy-executives-summary.pdf.

² Voir http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/198035/WHA44_R9_fre.pdf

³ Voir N° 35, 2017, pp. 501–519.

⁴ Voir http://www.searo.who.int/entity/global_leprosy_programme/approved-guidelines-leprosy-executives-summary.pdf.

and Brazil. The proportion of new patients with grade 2 disability (visible disability) at the time of diagnosis has been stable at about 6% for the past decade.

Research

Post-exposure prophylaxis is a key to interrupting transmission of leprosy, as much transmission probably occurs during the incubation period, before a new infection is apparent. Single-dose rifampicin has been shown to reduce the risk of leprosy among contacts by 50–60%. A trial of enhanced post-exposure chemoprophylaxis will begin in 2018 to test the efficacy of rifampicin (600 mg) and moxifloxacin (400 mg) given together to contacts 3 times at 4-weekly intervals. BCG vaccination alone is estimated to have a protective effect of about 50% among household contacts, and BCG and rifampicin used together have an estimated protective effect of about 80%.

A new experimental subunit vaccine against leprosy, LepVax, developed by the Infectious Diseases Research Institute, Seattle (WA), USA, with the support of the American Leprosy Missions, entered a phase-1 trial in the USA in September 2017. Earlier studies suggested that this vaccine provides safe, effective pre- and post-exposure prophylaxis in armadillos, with lesser or delayed neurological side effects than BCG vaccine.

Conclusions and recommendations

1. Since the previous review by the International Task Force for Disease Eradication in 2001, the global leprosy programme has made progress operationally and in biological understanding: a second species responsible for the infection has been identified; genotyping has been used to track chains of transmission; more is known about disease transmission and pathogenesis and about multiple drug therapy and chemo-prophylaxis; and the annual reported global prevalence of the disease has been reduced from about 600 000 cases in 2000 to about 200 000 cases annually since 2005. Much more progress is possible with what we know now. The new WHO guidelines⁴ are expected to help programmes

Afrique subsaharienne et au Brésil. La proportion de nouveaux patients présentant une incapacité de degré 2 (incapacité visible) au moment du diagnostic est restée à un niveau stable d'environ 6% au cours des dix dernières années.

Recherche

La prophylaxie postexposition joue un rôle crucial dans l'interruption de la transmission de la lèpre, car la maladie est probablement en grande partie transmise pendant la période d'incubation, avant que la nouvelle infection ne devienne apparente. Il a été démontré que l'administration d'une dose unique de rifampicine réduisait de 50% à 60% le risque de lèpre parmi les contacts. Un essai portant sur un protocole amélioré de chimioprophylaxie postexposition commencera en 2018; il visera à évaluer l'efficacité d'une association de rifampicine (600 mg) et de moxifloxacine (400 mg) administrée aux contacts à 3 reprises à des intervalles de 4 semaines. On estime que le vaccin BCG, utilisé seul, a un effet protecteur d'environ 50% parmi les contacts domestiques, tandis que l'administration concomitante du vaccin BCG et de la rifampicine confère une protection d'environ 80%.

Un nouveau vaccin sous-unité expérimental contre la lèpre, LepVax, a été mis au point par l'Infectious Diseases Research Institute de Seattle (États-Unis) avec le soutien des American Leprosy Missions. L'essai de phase 1 de ce vaccin a démarré aux États-Unis en septembre 2017. Les résultats d'études précédentes semblent indiquer que ce vaccin permet une prophylaxie préexposition et postexposition sûre et efficace chez le tatou, avec des effets secondaires neurologiques réduits ou retardés par rapport au vaccin BCG.

Conclusions et recommandations

1. Depuis la dernière évaluation faite par le Groupe spécial international pour l'éradication des maladies en 2001, d'importantes avancées ont été réalisées par le programme mondial de lutte contre la lèpre, tant sur le plan opérationnel qu'en termes de connaissances sur la biologie de la maladie: une deuxième espèce responsable de l'infection a été identifiée; le génotypage a permis de suivre les chaînes de transmission; les connaissances sur la transmission et la pathogénèse de la maladie, ainsi que sur la polychimiothérapie et la chimioprophylaxie, ont été approfondies; et la prévalence annuelle mondiale signalée de la maladie a reculé, passant de quelque 600 000 cas en 2000 à environ 200 000 cas par an depuis 2005. Les connaissances nouvellement acquises ouvrent la voie à des progrès

预览已结束，完整报告链接和二维码如下：

https://www.yunbaogao.cn/report/index/report?reportId=5_25412

