

Twenty-five years of multidrug therapy for leprosy

A history of the development and implementation of multidrug therapy for leprosy has recently been published by WHO.¹ The document, which includes first-hand accounts

¹ *Multidrug therapy against leprosy. Development and implementation over the past 25 years.* Geneva, WHO, 2004 (WHO/CDS/CEE/2004.46; <http://www.who.int/lep/>).

Vingt cinq ans de polychimiothérapie antilépreuse

L'OMS a récemment publié un historique de la polychimiothérapie antilépreuse.¹ Le document, qui contient les témoignages directs de nombreux scientifiques et professionnels de la santé publique

¹ *Multidrug therapy against leprosy. Development and implementation over the past 25 years.* Geneva, WHO, 2004 (WHO/CDS/CEE/2004.46; <http://www.who.int/lep/>).

from many scientists and public health professionals who were personally involved in these events, sets out several lessons for other control initiatives that are attempting to bring high-quality interventions to areas where health infrastructures are weak. The article below provides a brief summary of this history.

The history of control programmes for leprosy, which began in the second half of the previous century, has been remarkably brief for such an ancient disease. It has also been remarkably successful. In a dramatic progression of scientific breakthroughs, public health setbacks, and jointly devised solutions, one particular achievement stands out as the turning point for leprosy control. This was a new triple-drug treatment regimen, known as multidrug therapy (MDT), worked out by a WHO study group and recommended in 1981. Simple, standardized, and well-suited to field conditions, MDT also proved spectacularly effective. It revolutionized both the prospects for controlling leprosy and the organization of services for doing so, eventually facilitating the integration of leprosy control into general health services. Its introduction and subsequent widespread use transformed leprosy from a passively accepted perennial problem to one that could be aggressively attacked, with sustainable results, and eventually eliminated. A retrospective analysis of reasons for this success yields several lessons of value when designing control programmes for other diseases that are strongly associated with poverty.

At the start of the 20th century, a diagnosis of leprosy meant lifelong confinement in an institution, with no prospects for cure. Leprosy patients had a sole treatment option, chaulmoogra oil, which had been used in patients "externally, internally and eternally" for centuries but was largely ineffective. The search for new drugs was impeded by the absence of a laboratory model and poor understanding of the epidemiology of the disease. Into this therapeutic vacuum came the sulfone group of drugs, first tried in an experimental programme in 1941. By the early 1950s, one drug in this group, dapsone, had demonstrated consistent activity against *M. leprae*. Dapsone also had features that made it suitable for use in mass campaigns under conditions where logistic and operational simplicity were essential. Dapsone was inexpensive. It was administered orally, was effective when taken once per week, and could be delivered by non-medical staff to patients in an ambulatory setting. Studies also showed that early detection and appropriate treatment could prevent the development of disabilities.

The stage was set for the first massive attack on leprosy, but the task ahead was immense. At that time, the worldwide total of leprosy patients was estimated to range from 10 to 15 million. In some areas of Africa, prevalence was thought to approach 2%. Nonetheless, this first prospect of a better life for so many millions was met with great enthusiasm and commitment. Control programmes centred on the administration of dapsone were rapidly established, with strong support from governments and voluntary agencies, and thousands of health workers were recruited to conduct intensive case-finding and deliver large quantities of drugs. Although the exact results of dapsone monotherapy have not been evaluated, it is certain that tens of thousands of patients were cured and discharged from care. An additional prospect fuelled the momentum. Since regular and

personnellement associés à ces événements, renferme des enseignements qui seront utiles aux initiatives de lutte contre d'autres maladies qui s'efforcent d'appliquer des interventions de qualité dans des zones où les infrastructures sanitaires sont insuffisantes. L'article ci-après donne un aperçu de cet historique.

Les débuts des programmes de lutte contre la lèpre, qui remontent à la deuxième moitié du siècle dernier, sont étonnamment récents pour une maladie aussi ancienne. Des succès remarquables ont aussi été enregistrés. Une étape décisive dans la lutte antilépreuse ressort tout particulièrement de l'étonnant enchaînement de percées scientifiques, de revers pour la santé publique et de solutions concertées, à savoir la nouvelle trithérapie connue sous le nom de polychimiothérapie (PCT), élaborée par un groupe d'étude de l'OMS et recommandée en 1981. Simple, normalisée et adaptée aux conditions de terrain, la PCT s'est également révélée d'une efficacité spectaculaire. Elle a révolutionné les perspectives à la fois pour la lutte antilépreuse et pour l'organisation des services de lutte, facilitant en définitive l'intégration de la lutte contre la lèpre dans les services de santé généraux. Son adoption et la généralisation ultérieure de son utilisation ont permis que la lèpre, problème subi de temps immémorial, soit combattue énergiquement, avec des résultats durables, et finalement éliminée. L'analyse rétrospective des raisons de ce succès offre plusieurs enseignements précieux pour la conception de programmes de lutte contre d'autres maladies étroitement associées à la pauvreté.

Au début du 20^e siècle, le diagnostic de la lèpre était synonyme d'enfermement à vie dans un établissement, sans espoir de guérison. Le seul traitement possible pour les lépreux était l'huile de chaulmoogra, en usage «externe, interne et éternel» depuis des siècles mais essentiellement sans résultat. La recherche de nouveaux médicaments pâtissait de l'absence de modèle de laboratoire et de la méconnaissance de l'immunologie de la maladie. Le groupe des sulfones, testés pour la première fois dans un programme expérimental en 1941, est venu combler ce vide thérapeutique. Au début des années 50, un médicament de ce groupe, la dapsone, avait donné la preuve de son activité régulière contre *M. leprae*. Vu certaines de ses caractéristiques, la dapsone se prêtait aux campagnes de masse exigeant une simplicité logistique et opérationnelle. Bon marché, elle s'administrait par voie orale, était efficace en prise hebdomadaire et pouvait être distribuée en externe par du personnel non médical. Des études ont aussi montré qu'un dépistage précoce et un traitement approprié pouvaient prévenir l'apparition d'incapacités.

Ainsi, tout était prêt pour la première attaque massive contre la lèpre mais la tâche s'annonçait immense. On estimait alors à 10 ou 15 millions le nombre total des lépreux dans le monde. Dans certains pays d'Afrique, la prévalence devait avoisiner 2%. La perspective, pour la première fois, d'une vie meilleure pour tant de millions de personnes a soulevé beaucoup d'enthousiasme et suscité de nombreux engagements. Des programmes de lutte axés sur l'administration de dapsone ont rapidement été créés, avec le soutien vigoureux des pouvoirs publics et d'organismes volontaires, et des milliers d'agents de santé ont été recrutés pour le déploiement de campagnes intensives de dépistage des cas et la distribution de quantités importantes de médicaments. Bien que les résultats exacts de la monothérapie par la dapsone n'aient pas été évalués, le fait est que des dizaines de milliers de malades ont été guéris et que leur traitement a pu être interrompu. Une autre perspective a accé-

prolonged treatment with dapsone reduced infectiousness in the majority of cases, the expectation grew that if a sufficiently large number of patients received prompt treatment, the pool of infection would shrink and the disease would gradually decline.

The next major breakthrough came in 1960, when the mouse footpad was shown to be a suitable experimental model. This development opened a new era in leprosy research, making it possible to screen new drugs for activity against *M. leprae*, establish effective doses, and detect resistant strains. Within a decade, two additional drugs, initially developed for tuberculosis, were shown to have bactericidal activity against *M. leprae*, first clofazimine and then the powerful rifampicin. WHO recognized that further progress would depend on advances in two main areas, immunology and chemotherapy, and that research in these areas would need to be deliberately fostered. In 1974, WHO launched a programme on the immunology of leprosy tasked to coordinate and support a global research agenda. In 1976, a Scientific Working Group on Chemotherapy of Leprosy, known as "THELEP", was established. This mechanism, which was innovative at that time, provided a unique opportunity for the leading scientists engaged in research on the chemotherapy of leprosy to cooperate, exchange experiences, discuss their findings, and attract important funding for their work.

The establishment of this group was an important foresight. As more and more patients were treated with dapsone, its limitations as a control tool became apparent. Its potential toxicity had always been a concern; patients with adverse reactions could not continue treatment. The drug's bactericidal activity was weak. The long duration of treatment – at least five years – created problems with patient compliance. In addition, an unacceptable number of patients failed to be cured, even after more than a decade of treatment, or relapsed. In 1974, studies demonstrated that viable *M. leprae* could persist in patients treated with dapsone for as long as 12 years. Most ominously, acquired resistance, first reported in 1964, was followed in 1977 by evidence of the emergence and spread of primary resistance. The future of leprosy control was rapidly becoming uncertain. Faced with the dual constraints of dapsone resistance and bacterial persistence, clinicians and control programmes began using other drugs, despite inadequate knowledge of their toxicity, effective doses, and the optimum frequency and duration of administration. Of particular concern was the anarchic use of rifampicin, which raised fear that resistance to this powerful drug would likewise develop, thus further clouding the future of leprosy control. In this climate of therapeutic confusion and fear that drug resistance would spread, governments and voluntary agencies came increasingly to expect clear, applicable, and authoritative recommendations from WHO.

Several mechanisms for rapidly responding to this need were already in place. Mechanisms for promoting research had been established, and THELEP was given the task of organizing clinical trials of combined drug regimens. WHO also enjoyed a long tradition of relying on international groups of experts to reach state-of-the-art consensus on technical issues. In 1979, WHO began the groundwork for a study group, composed of leading leprosy experts

léré le mouvement. Vu la contagiosité réduite résultant dans la majorité des cas de l'administration régulière et prolongée de dapsone, on a conçu l'espoir qu'en soignant rapidement un nombre suffisant de malades, on réduirait le réservoir d'infection et la maladie déclinait progressivement.

Un autre pas décisif a été fait en 1960, lorsqu'a été établie l'adéquation du modèle expérimental du coussinet plantaire de la souris. Ce progrès a ouvert une ère nouvelle pour la recherche sur la lèpre, en permettant de vérifier l'activité de nouveaux médicaments contre *M. leprae*, de déterminer les doses efficaces, et de détecter les souches résistantes. En une décennie, deux autres médicaments bactéricides contre *M. leprae*, tout d'abord mis au point pour combattre la tuberculose, se sont révélés actifs: la clofazimine, suivie de la puissante rifampicine. L'OMS a reconnu que tout nouveau progrès serait subordonné à des avancées dans deux domaines principaux, l'immunologie et la chimiothérapie, et qu'il faudrait encourager sciemment les recherches dans ces domaines. En 1974, l'OMS a mis sur pied un programme d'immunologie de la lèpre dont l'objectif était de coordonner et de soutenir un programme de recherche mondial. En 1976, un groupe de travail scientifique sur la chimiothérapie de la lèpre, connu sous le nom de «THELEP», a été créé. Ce mécanisme, alors innovant, offrait aux principaux chercheurs travaillant sur la chimiothérapie de la lèpre l'opportunité exceptionnelle de collaborer, de confronter leurs expériences, d'examiner leurs résultats et de mobiliser des fonds importants à l'appui de leurs travaux.

La création de ce groupe témoignait d'une grande clairvoyance. A mesure que davantage de malades étaient soignés par la dapsone, ses limites en tant qu'instrument de lutte sont apparues. Sa toxicité potentielle avait toujours été un motif d'inquiétude; en cas de réactions indésirables, les malades devaient interrompre le traitement. L'activité bactéricide du médicament était faible. La longueur du traitement – au moins cinq ans – posait des problèmes d'observance. De plus, un nombre inacceptable de malades ne guérissaient pas, même après plus de dix ans de traitement, ou rechutaient. En 1974, des études ont démontré que le bacille de la lèpre pouvait rester viable chez un malade sous dapsone pendant 12 ans. La plus grande menace est venue de la résistance acquise, d'abord signalée en 1964, et suivie en 1977 de l'émergence et de la propagation d'une résistance primaire. L'avenir de la lutte antilépreuse est vite devenu incertain. Face à la double contrainte de la résistance à la dapsone et de la persistance de la bactérie, cliniciens et programmes de lutte ont commencé à utiliser d'autres médicaments, en dépit de l'insuffisance des connaissances concernant leur toxicité, les doses efficaces et la fréquence et la durée optimales de l'administration. L'utilisation anarchique de la rifampicine, qui faisait craindre que ce médicament puissant suscite également une résistance, et assombrisse encore l'avenir de la lutte contre la lèpre, était particulièrement inquiétante. Dans ce climat de confusion thérapeutique et de crainte de voir se propager la résistance, les gouvernements et les organismes volontaires comptaient de plus en plus sur l'OMS pour qu'elle formule des recommandations claires, applicables et rigoureuses.

Plusieurs mécanismes capables de répondre rapidement à cette demande étaient déjà en place. Des mécanismes de promotion de la recherche avaient été établis et la tâche d'organiser des essais cliniques d'associations thérapeutiques a été confiée à THELEP. L'OMS avait également coutume de confier à des groupes d'experts internationaux le soin de recueillir un consensus sur l'état des connaissances techniques. En 1979, l'OMS a commencé les préparatifs pour un groupe d'étude composé de grands spécialistes de la lèpre

(THELEP researchers and leprosy control workers), that would meet in 1981 with two objectives: to address the urgent and imperative need for recommendations on globally applicable therapeutic regimens, and to base these regimens on the operational and logistic constraints in the field. Although three drugs, dapsone, clofazimine, and rifampicin, were available for leprosy control, none was ideal when used alone. Resistance was a growing problem with dapsone, clofazimine caused skin discoloration at high doses, and rifampicin was too expensive to be the mainstay drug in endemic countries and so potent that its administration required close supervision. At that time it was recognized that resistance could be prevented only by the use of combinations of bactericidal agents, each agent acting by a different mechanism. Any *M. leprae* persisting after treatment with a single drug would be killed by the others in the combination. Behind this assumption were many difficult questions concerning which drugs and doses to use at which intervals and in which combinations for each of the two forms, multibacillary and paucibacillary, of the disease.

As the group was equally charged to ensure that recommendations would be practicable under field conditions, its membership included a significant number of experienced leprosy control workers. These participants were able to explain to the researchers the operational constraints and practical problems to be expected at different organizational levels of control programmes. In formulating its recommendations, the group made a special effort to circumvent problems that could arise in settings where diagnostic and laboratory capacity was limited. For example, since misdiagnosis of borderline cases was likely, provisions were included to protect therapeutic efficacy when this occurred. The separate and much shorter regimen for paucibacillary leprosy responded directly to the need to provide short-course treatment for this largest group of patients and thus significantly improved compliance. Since the recommended combined therapies could prevent or cure drug resistance in all patients, even those infected with dapsone-resistant strains, the experts argued strongly against the need to diagnose dapsone-resistant leprosy as a prerequisite for the start of treatment. This use of science to increase the operational simplicity of control programmes would become a hallmark of WHO's contribution to leprosy control.

Having reached consensus on standard therapeutic regimens, the study group faced two dilemmas. First, while field data to support the regimens were lacking and unlikely to become available for several years, the situation was too urgent to wait. The rapidly increasing prevalence of dapsone-resistant *M. leprae* jeopardized more than 30 years of efforts to control leprosy through chemotherapy. As a result, the group opted to recommend immediate implementation of standard multidrug regimens for multibacillary and paucibacillary patients, based on supervised monthly doses of rifampicin and of finite duration. This momentous decision was ultimately justified by the subsequent retreat of leprosy.

When evaluating the ultimate success of MDT, it is important to recognize that the study group's recommendations went well beyond a pharmaceutical recipe for effective

(chercheurs du groupe THELEP et agents ayant l'expérience de la lutte contre la lèpre) qui devait se réunir en 1981 avec un double objectif: répondre au besoin urgent et impérieux de recommandations concernant les traitements applicables mondialement, et définir ces traitements compte tenu des contraintes opérationnelles et logistiques existantes. Trois médicaments antiléprieux – dapsone, clofazimine et rifampicine – étaient disponibles mais aucun n'offrait à lui seul la solution idéale. La résistance à la dapsone posait un problème croissant, la clofazimine à des doses élevées provoquait une décoloration de la peau et la rifampicine, trop chère pour être le principal médicament dans les pays d'endémie, était trop active pour être administrée sans une surveillance étroite. Il est alors apparu que le seul moyen de prévenir la résistance était d'utiliser des associations d'agents bactéricides, dont chacun agissait différemment. Tout bacille persistant après un traitement fondé sur un seul médicament serait éliminé par l'association des autres. De nombreuses questions difficiles se posaient en outre concernant le choix des médicaments, les doses, l'intervalle entre les prises et la nature des associations pour chacune des deux formes, multibacillaire et paucibacillaire, de la maladie.

Le groupe ayant aussi pour tâche de s'assurer de l'applicabilité des recommandations dans les conditions de terrain, il incluait un nombre important d'agents ayant l'expérience de la lutte contre la lèpre. Ces participants pouvaient expliquer aux chercheurs les obstacles opérationnels et les problèmes pratiques susceptibles de surgir aux différents niveaux organisationnels des programmes de lutte. Le groupe s'est tout spécialement efforcé, en formulant ses recommandations, d'éviter les problèmes pouvant éventuellement se poser lorsque les capacités en matière de diagnostic et d'analyses de laboratoire sont limitées. Par exemple, vu le risque d'erreur de diagnostic des cas borderline, des dispositions ont été incluses en vue de protéger l'efficacité thérapeutique le cas échéant. Le traitement distinct, beaucoup plus court, pour la lèpre paucibacillaire répondait directement à la nécessité d'assurer un traitement de courte durée pour ce groupe le plus nombreux de malades, et d'améliorer ainsi sensiblement l'observance. Étant donné la capacité des associations thérapeutiques recommandées de prévenir la pharmacorésistance chez tous les malades, y compris les malades infectés par des souches résistantes à la dapsone, les experts ont décidé que la mise en route du traitement ne devait en aucun cas être subordonnée au diagnostic de la lèpre résistante à la dapsone. L'OMS soutenait ainsi la lutte contre la lèpre en mettant la science au service de la simplicité opérationnelle des programmes de lutte.

Après avoir recueilli un consensus atteint au sujet des traitements types, le groupe d'étude devait résoudre deux dilemmes. Premièrement, bien que l'absence de données de terrain à l'appui des traitements soit susceptible de perdurer plusieurs années, l'urgence de la situation n'autorisait aucun retard. L'augmentation rapide de la prévalence de *M. leprae* résistant à la dapsone compromettait plus de trente années d'efforts déployés pour combattre la lèpre par la chimiothérapie. Par conséquent, le groupe a décidé de recommander immédiatement l'application aux malades multibacillaires et paucibacillaires des polychimiothérapies standard, fondées sur l'administration sous surveillance, et de durée limitée, de doses mensuelles de rifampicine. Cette décision majeure a été finalement justifiée par le recul ultérieur de la lèpre.

En évaluant le succès final de la PCT, il est important de reconnaître que les recommandations du groupe allaient bien au-delà des ingrédients d'un traitement efficace. Le groupe était parfaitement

treatment. The group fully appreciated that combined chemotherapy with more potent and more expensive drugs would require much closer supervision than dapsone monotherapy. This was the second dilemma. Implementation of the new regimens based on MDT required important changes in almost all control procedures. The second half of the group's report called for a complete revamping of leprosy services and control operations. The sweeping changes, which included supervised monthly administration of rifampicin, had major implications in terms of increased workload and associated costs. In fact, the cost of reorganizing control services in order to implement MDT was known to exceed that of the recommended drugs. The experts therefore anticipated that implementation of MDT would have to take place in a phased manner in every endemic country.

Despite these problems, the new treatment regimens were rapidly accepted and eventually widely implemented. Geographical coverage with MDT moved from about 1% in 1985, to 42% in 1991, to 100% in 1997. This rapid acceptance provides good evidence that public health programmes can be farsighted, accepting an immediate and considerable increase in costs and demands on staff and services in return for long-term gains for large numbers of patients. Other factors helped ensure acceptance. Technical meetings organized by WHO gathered further high-profile endorsement from the scientific community. On the practical side, governments, WHO, international and national voluntary organizations, and funding agencies collaborated to ensure that all lines of support – political, technical, and financial – were made available simultaneously. The drugs themselves were an especially compelling reason for success. The extraordinary clinical improvement seen by both patients and staff far exceeded their expectations and led to increased enthusiasm and commitment at every level. Patients were rapidly rendered non-infectious and were cured after a comparatively short duration of treatment. Very few instances of relapse occurred, and no drug-resistant strains emerged.

The trend, initiated by the study group, of translating increasingly sophisticated scientific knowledge and technical innovations into increasingly simplified field-based operations continued. Case definitions for treatment purposes were based on the clinical signs of the disease, obviating the need for skin smears with the attendant risk of

conscient qu'une association thérapeutique incluant des médicaments plus actifs et plus chers nécessiterait une supervision beaucoup plus étroite que la monothérapie basée sur la dapsone. Tel était le deuxième dilemme. L'application des nouveaux traitements fondés sur la PCT exigeait un remaniement majeur de la plupart des procédures de lutte. Dans la deuxième partie de son rapport, le groupe demandait une réorganisation complète des services spécialisés et des opérations de lutte. Les changements radicaux, et notamment l'administration mensuelle sous surveillance de la rifampicine, entraînaient une augmentation de la charge de travail et des frais connexes. La réorganisation des services de lutte en vue de l'application de la PCT coûtait en fait plus cher que les médicaments recommandés. Les experts ont donc prévu que l'application de la PCT devrait être échelonnée dans tous les pays d'endémie.

Malgré ces problèmes, les nouveaux traitements ont été rapidement acceptés, et appliqués en définitive sur une grande échelle. La couverture géographique de la PCT est passée de 1% environ en 1985, à 42% en 1991, et à 100% en 1997. Cette acceptation rapide prouve que des programmes de santé publique peuvent, par clairvoyance, accepter une augmentation immédiate considérable des coûts et du travail exigé du personnel et des services en contrepartie de bienfaits durables pour un grand nombre de malades. D'autres facteurs ont favorisé l'acceptation. Des réunions techniques organisées par l'OMS ont permis de recueillir l'approbation d'autres membres éminents de la communauté scientifique. Concrètement, les gouvernements, l'OMS, des organisations volontaires nationales et internationales et des organismes financiers ont collaboré pour faire en sorte que tous les moyens – politiques, techniques et financiers – soient disponibles simultanément. Les médicaments mêmes ont été un élément particulièrement déterminant du succès remporté. Les améliorations cliniques extraordinaires observées par les malades et par le personnel ont largement dépassé leurs attentes et ont suscité un enthousiasme et un engagement accrus à tous les niveaux. Les malades devenaient vite non contagieux et la guérison survenait après un traitement relativement court. Les rechutes ont été très peu nombreuses et aucune souche pharmacorésistante n'a été observée.

Le groupe d'étude a commencé à traduire des connaissances scientifiques et des innovations techniques d'une complexité croissante en termes de plus en plus simples pour les missions sur le terrain et cette tendance s'est perpétuée. La définition des cas pour les besoins du traitement reposait sur les signes cliniques de la maladie évitant ainsi les prélèvements cutanés pouvant entraîner des infec-

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_30050

