



**Organisation
mondiale de la Santé**

**REUNION ANNUELLE DE L'OMS
SUR L'ULCERE DE BURULI**

28 AU 30 MARS 2011

RESUMES

© Organisation mondiale de la Santé 2011

Tous droits réservés. Il est possible de se procurer les publications de l'Organisation mondiale de la Santé auprès des Editions de l'OMS, Organisation mondiale de la Santé, 20 avenue Appia, 1211 Genève 27 (Suisse) (téléphone : +41 22 791 3264 ; télécopie : +41 22 791 4857 ; adresse électronique : bookorders@who.int). Les demandes relatives à la permission de reproduire ou de traduire des publications de l'OMS – que ce soit pour la vente ou une diffusion non commerciale – doivent être envoyées aux Editions de l'OMS, à l'adresse ci-dessus (télécopie : +41 22 791 4806 ; adresse électronique : permissions@who.int).

Les appellations employées dans la présente publication et la présentation des données qui y figurent n'impliquent de la part de l'Organisation mondiale de la Santé aucune prise de position quant au statut juridique des pays, territoires, villes ou zones, ou de leurs autorités, ni quant au tracé de leurs frontières ou limites. Les lignes en pointillé sur les cartes représentent des frontières approximatives dont le tracé peut ne pas avoir fait l'objet d'un accord définitif.

La mention de firmes et de produits commerciaux ne signifie pas que ces firmes et ces produits commerciaux sont agréés ou recommandés par l'Organisation mondiale de la Santé, de préférence à d'autres de nature analogue. Sauf erreur ou omission, une majuscule initiale indique qu'il s'agit d'un nom déposé.

L'Organisation mondiale de la Santé a pris toutes les précautions raisonnables pour vérifier les informations contenues dans la présente publication. Toutefois, le matériel publié est diffusé sans aucune garantie, expresse ou implicite. La responsabilité de l'interprétation et de l'utilisation dudit matériel incombe au lecteur. En aucun cas, l'Organisation mondiale de la Santé ne saurait être tenue responsable des préjudices subis du fait de son utilisation.

Table des matières

Présentation des pays et des ONG	7
Situation épidémiologique de l'ulcère de Buruli en 2010 au Congo en 2010.....	9
Présentateur: Dr Damas Obvala	9
Ulcère de Buruli en Australie en 2010	11
Présentateur: Paul Johnson	
L'infection à <i>Mycobacterium ulcerans</i> (Ulcère de Buruli) en Guyane Française en 2010.	15
Présentateur: Pierre Couppié	
Programme National de lutte contre l'ulcère de Buruli au GHANA en 2010	16
Présentateur: Edwin Ampadu	
Fondation Raoul Follereau (France), 1995-2010 : 15 ans de partenariat dans la lutte contre l'Ulcère de Buruli	20
Présentatrice : Bénédicte de Charrette.....	
Approche intégrée pour les aides à l'éducation en Afrique de l'Ouest	22
Présentateur: Yuki Shimomura	
Stop Buruli – progrès, enseignements et perspectives	24
Présentatrice : Susanna Hausmann-Muela	
Traitement antibiotique.....	25
Réponse clinique et bactériologique de cas ghanéens d'ulcère de Buruli au traitement rifampicine-streptomycine 7 jours par semaine pendant 8 semaines, par rapport au traitement rifampicine-streptomycine pendant 2 semaines, puis rifampicine- clarithromycine pendant 6 semaines.....	27
Présentateur: Richard Phillips	
Résultats probants de l'utilisation des fluoroquinolones per os dans le traitement antibiotique de <i>Mycobacterium ulcerans</i>	29
Présentateur: Daniel O'Brien.....	
Traitement antibiotique : Évaluation à 12 mois de suivi après traitement d'une cohorte de patients au Cameroun.....	30
Présentateur: Alphonse Um Boock	
Influence du statut immunologique sur l'évolution de l'ulcère de Buruli chez les patients co-infectés par le VIH et sur le traitement	32
Présentatrice : Vanessa Christinet	
Co-infections UB-HIV : à propos de 12 cas pris en charge au CDTUB d'Allada et Lalo au Bénin	34
Présentateur : Yves Barogui.....	
Réponse microbiologique, histologique, immunologique et production de toxine pendant le traitement antibiotique dans le modèle d'infection à <i>M. ulcerans</i> chez la souris.....	36
Présentateur : Paul J. Converse	
Rôle de la lumière en tant que traitement d'appoint pour la guérison de l'ulcère de Buruli	38
Présentateur : Alvar Grönberg.....	
Traitement antibiotique combinant rifampicine et clarithromycine (R/C) dans le projet MSF – Akonolinga, Cameroun.....	39
Présentateur : Dr Serge M. Kaboré	
<i>Réunion annuelle de l'OMS sur l'ulcère de Buruli, 28 au 30 mars 2011 : Résumés</i>	3

Dépistage précoce, surveillance et décentralisation 41

Intensifier la détection et le traitement précoces pour faire baisser la morbidité due à l'ulcère de Buruli dans le district d'Asante Akim North au Ghana 43
Présentateur : Anthony Ablordey

Contribution Agents de santé et Relais communautaires de la province du Moyen Ogooué (Lambaréné) dans la sensibilisation contre l'ulcère de Buruli 45
Présentateur: Louis Bayonne Manou.....

Rôle des relais communautaires dans la lutte contre l'ulcère de Buruli au Bénin..... 48
Présentateur : Yves Barogui.....

Contribution des agents en première ligne à la détection précoce de l'ulcère de Buruli : expérience du district d'Amansie West 49
Présentateur : Joseph Adomako

Leçons apprises de l'expérience de la décentralisation de la lutte contre l'ulcère de Buruli en Côte d'Ivoire : cas du projet Irish-One..... 51
Présentateur . Julien Aké.....

Place et rôle des guides et relais communautaires dans un processus de Promotion de la santé pour le contrôle de l'ulcère de Buruli (UB) dans la zone sanitaire d'Allada/Zè/Toffo (ZS AZT) au sud du Bénin
Présentatrice : Yolande Goudoté.....55

Efficacité des soutiens de la communauté et du système de santé pour la détection et le traitement des cas d'UB : étude de cas dans le sous-district d'Obom au Ghana 55
Présentateur : Collins S. K. Ahorlu

Surveillance de l'ulcère de Buruli au Ghana : sites sentinelles, fluctuations saisonnières et définition des zones d'endémie. 56
Présentateur : Lance A. Waller.....

La confirmation de l'ulcère de Buruli dans le contexte de la décentralisation : Expérience du Projet Ulcère de Buruli de l'IME/Kimpese 57
Présentateur : Delphin Phanzu

Partenariat et appui sur la lutte contre l'ulcère de Buruli à l'Institut Médical Evangélique (IME) de Kimpese , en République Démocratique du Congo (RDC) : Bilan et Perspectives 61
Présentateur : Désiré Imposo.....

Sensibilisation communautaire sur l'ulcère de Buruli en Côte d'Ivoire : L'intervention de l'ONG AFRISOL -Côte d'Ivoire en partenariat avec l'Institut Pasteur de Côte d'Ivoire 63
Présentatrice : Marie Constance Kadio

Prévention des incapacités et chirurgie..... 67

Les séquelles de l'ulcère de Buruli aux membres inférieurs et supérieurs : tableaux cliniques, prévention et principes de traitement..... 69
Présentateur : Henri Assé

Tendance des incapacités fonctionnelles dues à l'ulcère de Buruli dans la municipalité d'Ejisu-Juaben au Ghana 70
Présentateur : Pius Agbenorku

Etude multicentrique des incapacités dues à l'ulcère de Buruli au niveau de la tête et du cou 71
Présentateur : Pius Agbenorku

Mise en œuvre de la prévention des incapacités au centre de dépistage et de traitement de l'ulcère de Buruli d'Allada: organisation et résultats de 2005 à 2009.....	72
Présentateur: Jean Gabin Houezo.....	
La problématique de la prise en charge des patients ayant souffert de l'Ulçère de Buruli et vivant dans la communauté avec handicaps.....	75
Présentateur : Désiré Imposo.....	
De la prévention des incapacités liées à l'UB à la Réadaptation à base communautaire (RBC)	76
Présentatrice : Valérie Simonet	
Fiabilité de l'évaluation de la limitation des mouvements	78
Présentatrice : Linda Lehman.....	
Recherche.....	79
Environnement et transmission	83
Faits marquants et rétrospective de la recherche sur la transmission de l'ulcère de Buruli et les sujets connexes en 2010.....	83
Présentatrice : Richard W. Merritt	
Études de laboratoire sur le pouvoir infectieux de <i>Mycobacterium ulcerans</i> par les lésions ouvertes	84
Présentatrice : Heather R. Williamson	
« Micro-géographie » de <i>Mycobacterium ulcerans</i> et épidémiologie de l'ulcère de Buruli au village de Tandji au Bénin.	85
Présentatrice : Pamela Small	
Étude des espèces d'insectes aquatiques à Bankim, nouvelle zone d'endémie au Cameroun.....	86
Présentatrice : Solange Meyin.....	
Investigations entomologiques menées de 2002 à 2010 sur l'implication des punaises d'eau (<i>Heteroptera - Hemiptera</i>) dans la transmission de <i>Mycobacterium ulcerans</i> à l'homme en Côte d'Ivoire (Afrique de l'Ouest).....	87
Présentateur : Julien Doannio.....	
Méthode des systèmes complexes pour étudier l'ulcère de Buruli dans le centre du Ghana.....	89
Présentatrice : Heidi Hausermann	
Déterminer les liens entre des types de comportements et l'UB dans l'espoir de mieux expliquer les modes de transmission.....	90
Présentateur : Gyasi Samuel.....	
Diagnostic et pathogénie	91
Utilisation des VNTR pour la détection de <i>M. ulcerans</i> : quel intérêt pour le diagnostic biologique de l'ulcère du Buruli.....	93
Présentateur : David Coulibaly.....	
Rapport sur le second programme d'évaluation de la qualité de la détection moléculaire de <i>M. ulcerans</i> dans les échantillons de l'environnement	94
Présentatrice : Caroline Lavender	
Examens de laboratoire pour l'ulcère de Buruli au Japon	96
Présentatrice : Kazue Nakanaga	

Rapport inaugural du Groupe de travail du réseau de laboratoires de l'OMS sur l'UB.....	98
Présentatrice : François Portaels.....	
Rapport des activités 2010 du Laboratoire National de Référence d'Ulcère de Buruli en République Démocratique du Congo.....	101
Présentateur : Anatole Kibadi Kapay	
Confirmation des cas par le Diagnostic moléculaire à L'Institut Pasteur de Côte d'Ivoire (IPCI) en 2010 Présentatrice : Solange Kakou-Ngazona	104
Analyse de la confirmation biologique de l'ulcère de Buruli au Bénin en 2010.....	103
Présentateur : Ghislain Sopoh	
Diagnostic chez l'homme par détection chimique directe de la mycolactone	105
Présentatrice : Pamela Small	
Séroréactivité à la petite protéine de choc thermique de 18KDa de <i>M. ulcerans</i> : est-ce une indication de l'endémicité de l'UB ?	106
Présentatrice : Dorothy Yeboah-Manu.....	
Génomique comparée de <i>Mycobacterium ulcerans</i> : de petites modifications avec de grandes conséquences.....	107
Présentateur : Tim Stinear	
La mycolactone cible le contrôle des cellules épithéliales sur l'adhésion et la mobilité	108
Présentatrice : Caroline Demangel.....	
La mycolactone circule dans le sang périphérique des patients atteints d'ulcère de Buruli - Conséquences pour le diagnostic et le suivi de la maladie	109
Présentatrice : Laure Guenin- Macé.....	
Inhibition de la synthèse de la protéine inflammatoire par la mycolactone.....	110
Présentatrice : Rachel Simmonds	
Cinétique de la sécrétion de gamma-interféron au cours de l'antibiothérapie contre l'infection à <i>Mycobacterium ulcerans</i>	111
Présentateur : Stephen Sarfo.....	
Ulcère de Buruli : apoptose et traitement antibiotique.....	113
Présentatrice : Elisa Zavattaro.....	
Caractéristiques histopathologiques à l'admission, des lésions suspectes d'ulcère de Buruli	114
Présentateur : Luc Brun.....	
Analyse multiplexe sur une famille établissant un lien entre une transmission mendélienne et une forme grave de l'ulcère de Buruli.....	116
Présentateur : Quentin Vincent.....	
Cytotoxicité de la mycolactone produite par <i>M. ulcerans</i>	117
Présentateur : Masamichi Goto	
Les infections à <i>Mycobacterium ulcerans</i> induisent une atrophie et un dysfonctionnement progressifs du muscle et la mycolactone altère la multiplication des cellules satellites	118
Présentateur : Jérôme Frenette	

Présentation des pays et des ONG

Situation épidémiologique de l'ulcère de Buruli en 2010 au Congo en 2010

Présentateur: Dr Damas Obvala

Les activités de lutte contre l'ulcère de Buruli, la lèpre et le pian se réalisent à travers un programme combiné et intégré qui fait partie des Maladies tropicales négligées.

Ces pathologies qui affectent surtout les populations rurales et défavorisées constituent de véritables problèmes de santé publique.

Six départements sur douze sont touchés dans le pays dont le Kouilou avec épïcêtre dans le district de Kakamoéka, et Pointe-Noire ; le Niari ; la Bouenza ; le Pool (district de Kindamba) et la Cuvette (district de Mossaka).

En 2010, les activités réalisées ont concerné la sensibilisation des communautés, la supervision des agents responsables des structures de prise en charge, le dépistage et le traitement médico chirurgical des malades, la formation des agents de santé ainsi que la réalisation des prélèvements systématiques des cas pour confirmation au laboratoire spécialisé de Angers (France).

Parmi les résultats obtenus en 2010, il y a la formation de 50 agents de santé des départements du Kouilou et de la Cuvette et du Pool ; la réalisation deux enquêtes épidémiologiques dans les départements du Pool (axe fluvial appelé le couloir) et dans le département de la Lékoumou ; le dépistage et le traitement des cas d'ulcère de Buruli dans le Kouilou et dans le Pool; la réalisation des prélèvements de 81 cas dont 36% ont été positifs à la PCR, ainsi que le recueil systématique des données iconographiques de chaque malade pour une meilleure documentation des cas.

Au total, 1140 cas cumulés ont été notifiés, et 107 cas d'ulcère de Buruli dont 101 nouveaux cas et 06 rechutes ont été pris en charge par les différents centres de traitement ; la répartition est la suivante :

- Département de Kouilou et Pointe-Noire : 41 cas (40,5%)
- Département du Niari : 44 cas (43,5%)
- Département de la Bouenza: 16 (15,8%)
- Département du Pool : 2
- Département de la Cuvette (Mossaka) : 04

Les lésions de la forme ulcéreuse ont été les plus fréquentes (94%), suivi des formes oedémateuse (2,9%) ; les enfants représentent 34,5%.

Les malades de sexe féminin représentent 46% et les cas des catégories II et III sont concernés pour 73,26% ; la localisation des lésions aux membres inférieures représente 54,2% et 25% des cas ont présenté la limitation du mouvement articulaire au dépistage ;

13 nouvelles communautés ont notifié des cas au cours de l'année 2010 et 2 nouveaux districts ont été touchés par la maladie.

Les activités de confirmation des cas par la PCR ont régressé du fait du manque de matériel adéquat pour les prélèvements et le transport des échantillons ; le type de prélèvement le plus utilisé est la méthode par écouvillonnage.

La prise en charge chirurgicale rencontre encore des pesanteurs dans les départements du Kouilou et du Niari et la prise en charge en kinésithérapie/rééducation est encore timide.

Les contraintes rencontrées sont surtout liées à l'insuffisance des moyens financiers.

En 2011 pour optimiser les activités du programme, il faudrait :

- Renforcer la supervision des agents de santé responsables de la prise en charge.
- Renforcer la sensibilisation des communautés, et dans les écoles.
- Renforcer le dépistage dans les centres de santé, à la base des secteurs opérationnels des départements endémiques et par les relais communautaires.
- Réaliser systématiquement les prélèvements de tous les cas d'UB pour examen PCR et meilleure organisation du réseau de laboratoire.
- Améliorer l'organisation et le fonctionnement du volet prise en charge chirurgicale et kinésithérapie/rééducation.
- Acquérir du matériel pour les prélèvements et six (6) appareils photo numériques au programme pour permettre aux structures chargées de la lutte de recueillir des données iconographiques de tous les cas et phénomènes survenant au cours des missions de terrain.

Ulcère de Buruli en Australie en 2010

Présentateur: Paul Johnson

Auteurs : Paul Johnson,^{1,2} Caroline Lavender,² Lynne Brown³, Maria Globan,² Janet Fyfe.²

1. Department of Infectious Diseases, Austin Health & University of Melbourne (Australie)
2. Victorian Infectious Diseases Reference Laboratory, et Centre collaborateur de l’OMS pour *Mycobacterium ulcerans*, Melbourne, Victoria (Australie)
3. Tuberculosis Program, Department of Health, Victoria (Australie)

En 2010, il y a eu 33 nouveaux cas d’ulcère de Buruli diagnostiqués chez l’homme dans l’État de Victoria et 7 cas au Queensland.* Il n’y a eu aucune autre notification dans d’autres États, mais un homme de 69 ans s’est présenté dans l’État de Victoria avec une infection probablement contractée dans le Territoire du Nord, si on se réfère à ses antécédents de voyages et au profil VNTR de l’isolement (Tableau 1). Six nouveaux cas ont été diagnostiqués chez l’animal dans l’État de Victoria et on notera en particulier que 3 d’entre eux ont été des chiens domestiques provenant de la Péninsule de Bellarine (Tableau 2). Jusqu’à présent, on n’a pas trouvé de cas chez l’animal en dehors de l’État de Victoria. Dans leur majorité, les cas dans cet État ont été de nouveau liés à des expositions sur les péninsules de Bellarine et de Mornington (Figure 2). La Figure 3 montre la répartition des cas dans l’État de Victoria selon l’âge/sexes et le statut visiteur/résident.

Tableau 1. Ulcère de Buruli : cas humains confirmés en laboratoire (Australie)

	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Victoria	25	41	61	17	35	29	32
Queensland	7	6	4	1	4	6	7*
Territoire du Nord	2	-	-	-	1	-	1†
Nouvelle-Galles du Sud	-	-	1	-	-	-	-
Australie-Méridionale	-	-	-	-	-	-	-
Australie-Occidentale	-	-	-	-	-	-	-
Tasmanie	-	-	-	-	-	-	-
Total	34	47	66	18	40	35	40*

* Donnée du Queensland au 6 octobre 2010.

† Diagnostiqué dans l’État de Victoria, mais les antécédents et le profil VNTR font penser à une infection contractée à Darwin.

Table 2. Ulcère de Buruli : cas chez l’animal confirmés en laboratoire (Victoria)

	Phalanger à queue annelée	Phalanger-renard	Koala	Chien
Victoria 2009	7*	1*	1	1
Victoria 2010	1*	-	2	3
Total, 2 dernières années	8*	1*	3	4

* Par détection active des cas à Point Lonsdale (il y a eu moins de nuits de piégeage en 2010 par rapport à 2009).

Figure 1. Localisation probable des expositions : cas humains d'ulcère de Buruli confirmés en laboratoire (Victoria, 2010) (superposition sur Google Map).

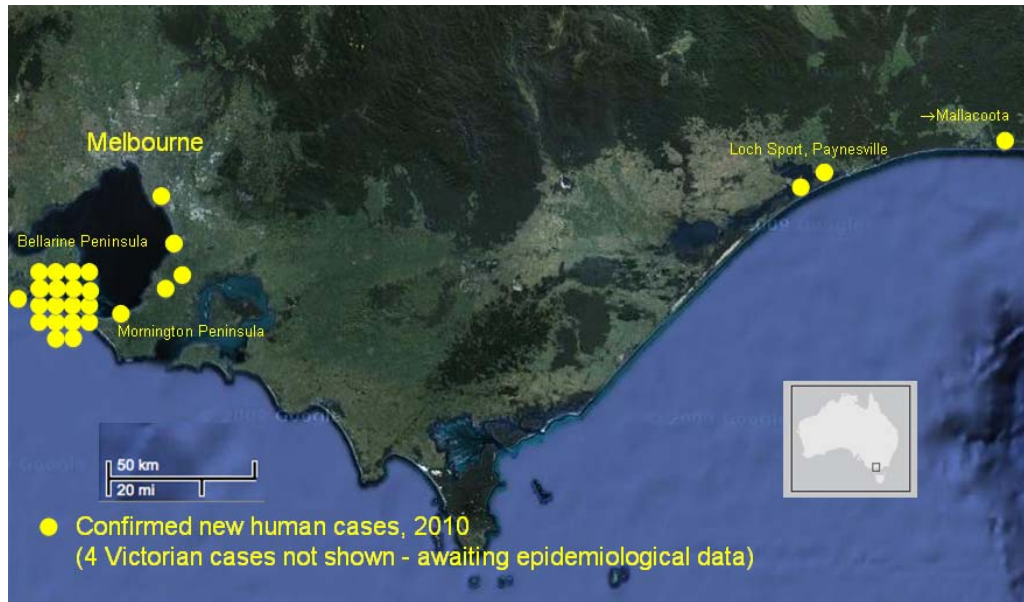


Figure 2. Localisation probable des expositions : cas humains d'ulcère de Buruli confirmés en laboratoire sur les péninsules de Bellarine et de Mornington (superposition sur Google Map).

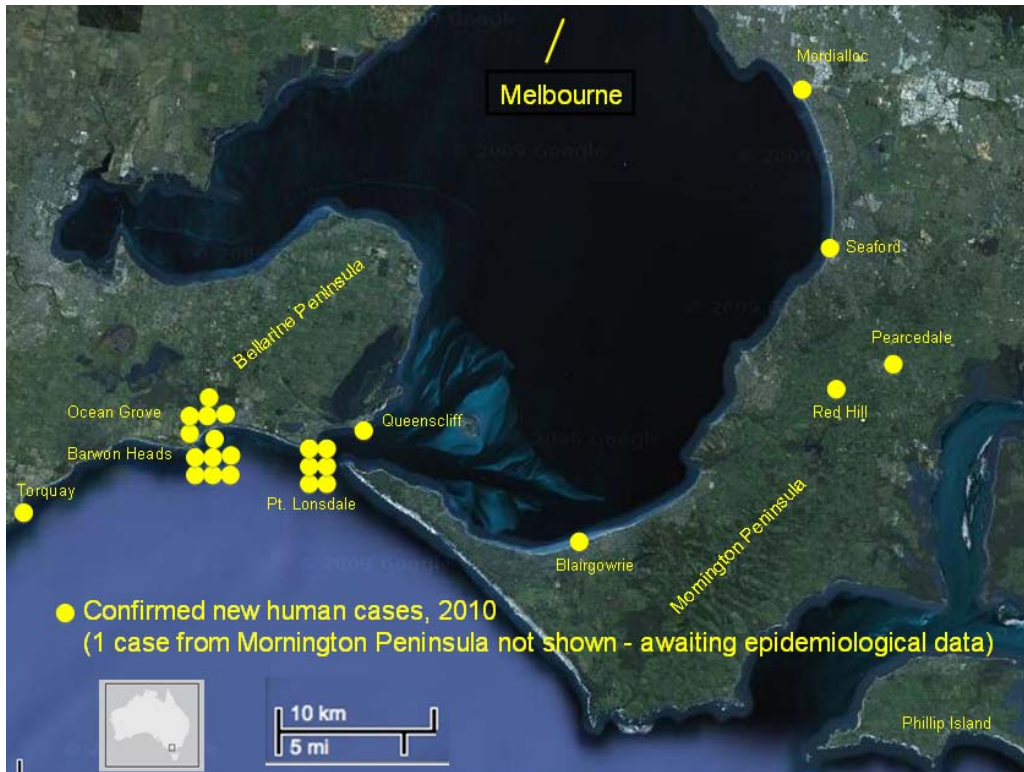
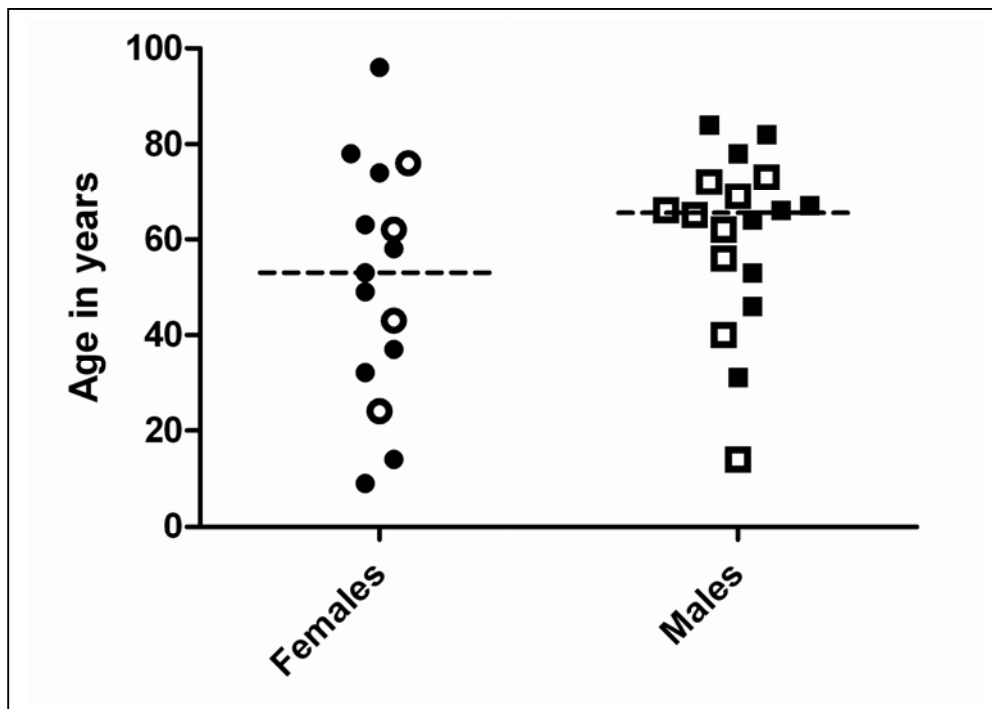


Figure 3. Ulcère de Buruli diagnostiqué dans l'État de Victoria en 2010. Répartition selon l'âge/sexe et selon le statut visiteur/résident (visiteurs dans les zones d'endémie : symboles évidés ; résidents dans les zones d'endémies : symboles pleins).



L'infection à *Mycobacterium ulcerans* (Ulcère de Buruli) en Guyane Française en 2010.

Présentateur: Pierre Couppié

Service de Dermatologie, Centre Hospitalier de Cayenne, Guyane Française.

Pendant l'année 2010, nous avons répertorié 7 nouveaux cas d'infection à *Mycobacterium ulcerans* en Guyane. Les 7 patients ont été vus dans le service de dermatologie. Quatre des patients étaient de sexe féminin et 3 de sexe masculin. On notait 1 seul enfant de moins de 15 ans. La moyenne d'âge était de 22 ans. On notait 3 cas groupés issus du même village (bourg de Javouhey) de l'ouest de la Guyane. Cette zone géographique est un foyer classique de l'UB en Guyane. Les lésions cutanées étaient à type de plaque chez 3 patients (dont 2 ulcérées) et d'ulcère chez 4 patients. Les localisations étaient classiques (membres inférieurs 5 fois, membres supérieurs 2 fois). Les nombres de patients selon les catégories étaient respectivement de 4 pour la catégorie I et de 3 pour la catégorie II. La coloration de Ziehl était positive chez 4/7 patients, la PCR chez 4/6 et la culture chez 1/5. Le traitement comportait la mise sous antibiothérapie associant Rifampicine et Clarithromycine chez les 7 patients. Aucun patient n'a nécessité de recours à la chirurgie.

Depuis 2003, en Guyane, 20 patients ont bénéficié comme traitement de 1ère intention d'une antibiothérapie associant Rifampicine et Clarithromycine. Cette association est dans notre expérience généralement bien tolérée et efficace.

Programme National de lutte contre l'ulcère de Buruli au GHANA en 2010

Présentateur: Edwin Ampadu

Introduction

Malgré les interventions, le Ghana reste l'un des principaux pays d'endémie de l'ulcère de Buruli en Afrique de l'Ouest. En moyenne, 1000 cas sont notifiés chaque année depuis 2005. Actuellement, 62 districts sur les 170 du pays notifient la maladie dans diverses régions du territoire.

Mission essentielle

Pour limiter le plus possible la morbidité et les incapacités associées à l'ulcère de Buruli, le programme national s'est fixé les objectifs suivants :

- Renforcer encore la détection et la prise en charge des cas dans 6 grands districts d'endémie
- Fournir un soutien logistique à tous les centres de traitement
- Offrir au programme davantage de services de surveillance de la qualité et d'évaluation
- Collaborer avec des centres de recherche dans les domaines du diagnostic et de la prise en charge

Principaux domaines d'intervention

1. Détection des cas dans les communautés et prise en charge
2. Soutien logistique trimestriel à tous les centres de traitement [46]
3. Collaboration étroite pour les travaux de recherche – Projet Stop Buruli, travaux soutenus par l'OMS, Tewa, Ashanti
4. Visites de contrôle et de supervision dans les centres de traitement

Collaboration avec les ONG locales et les instituts de recherche

Objectif

Soutenir le programme national pour la confirmation et le traitement des cas. Également, développement des ressources humaines pendant qu'on dispose du matériel et des échantillons pour de nouveaux travaux de recherche sur la maladie.

Organismes participants : **Health Foundation Ghana, WVI, MAP international, Rotary Club Sunyani central**

Domaines de collaboration : Détecter et confirmer les cas pour les centres de traitements, faciliter la collecte des échantillons, développer les capacités pour les agents sur le terrain et la motivation pour ceux en première ligne dans la prise en charge et la lutte contre l'ulcère de Buruli. [Fourniture de bicyclettes, bottes et formation]

Renforcement des capacités – Prévention des incapacités

Soixante (60) agents de santé ont été formés pour prévoir et détecter des déformations possibles en association avec les lésions présentes et des mesures ont été prises pour prévoir les restrictions de mouvements ou les incapacités éventuelles. Les régions bénéficiaires ont été Brong Ahafo, Ashanti, Centrale, Grand Accra et Orientale
Action soutenue par MAP international

Renforcement des établissements de santé

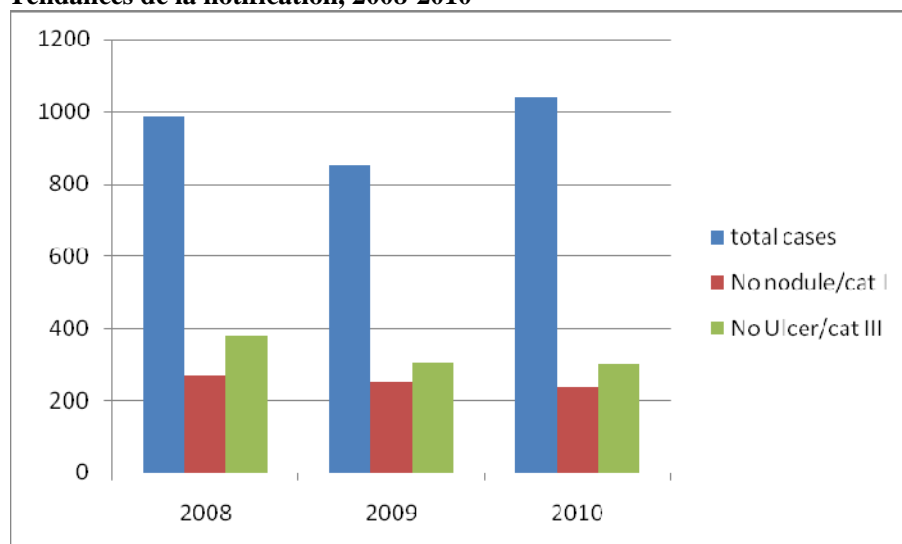
Le soutien à la plupart des centres de traitement a comporté la fourniture de pansements et d'antibiotiques.

Des services chirurgicaux de proximité ont été organisés pour 4 grands centres [Amasaman, Tapa, Jacobu et Bekwai hospital]

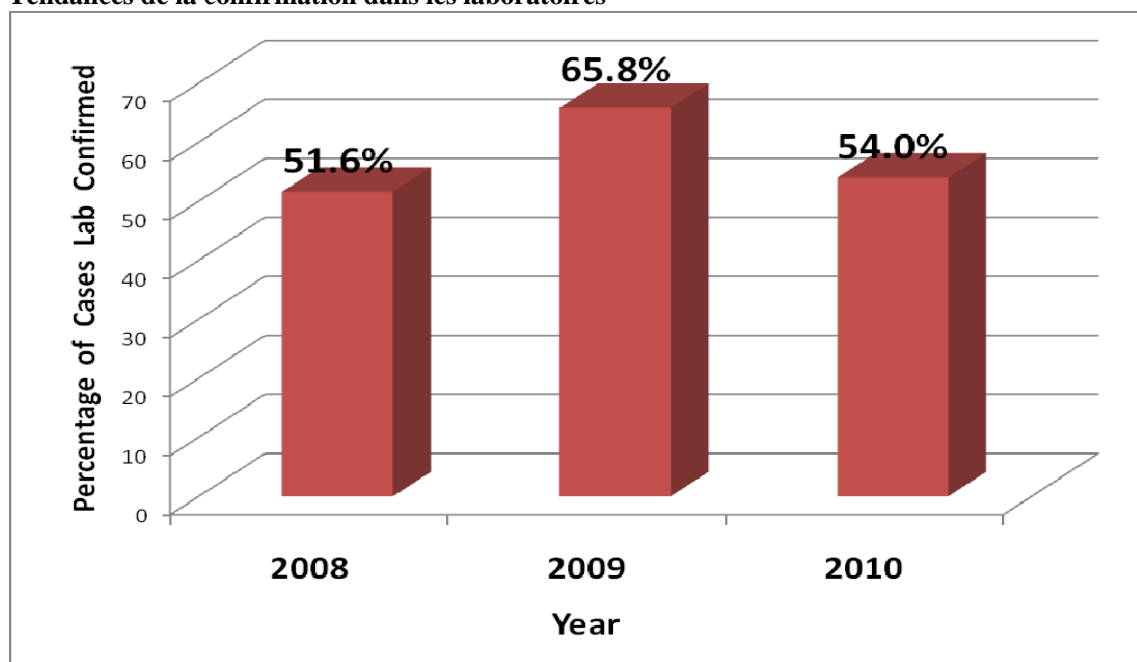
Surveillance des établissements de santé

Cinq visites ont eu lieu dans 8 grands centres de traitement, dans les régions d'Ashanti, de Brong Ahafo et du Grand Accra

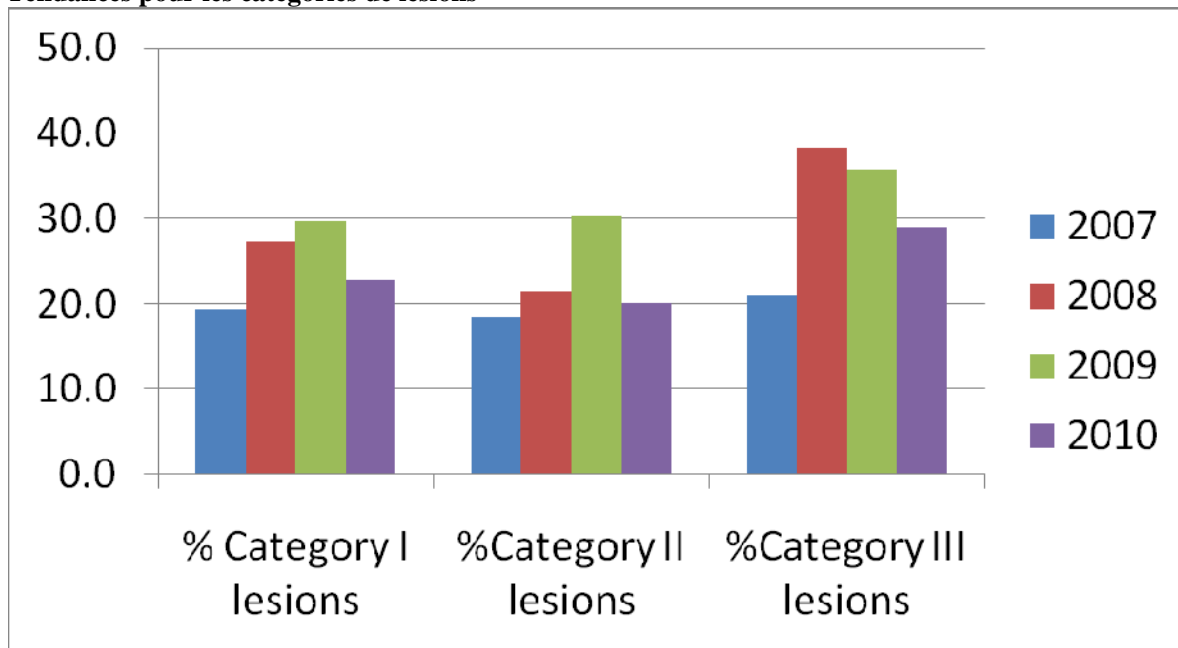
Tendances de la notification, 2008-2010



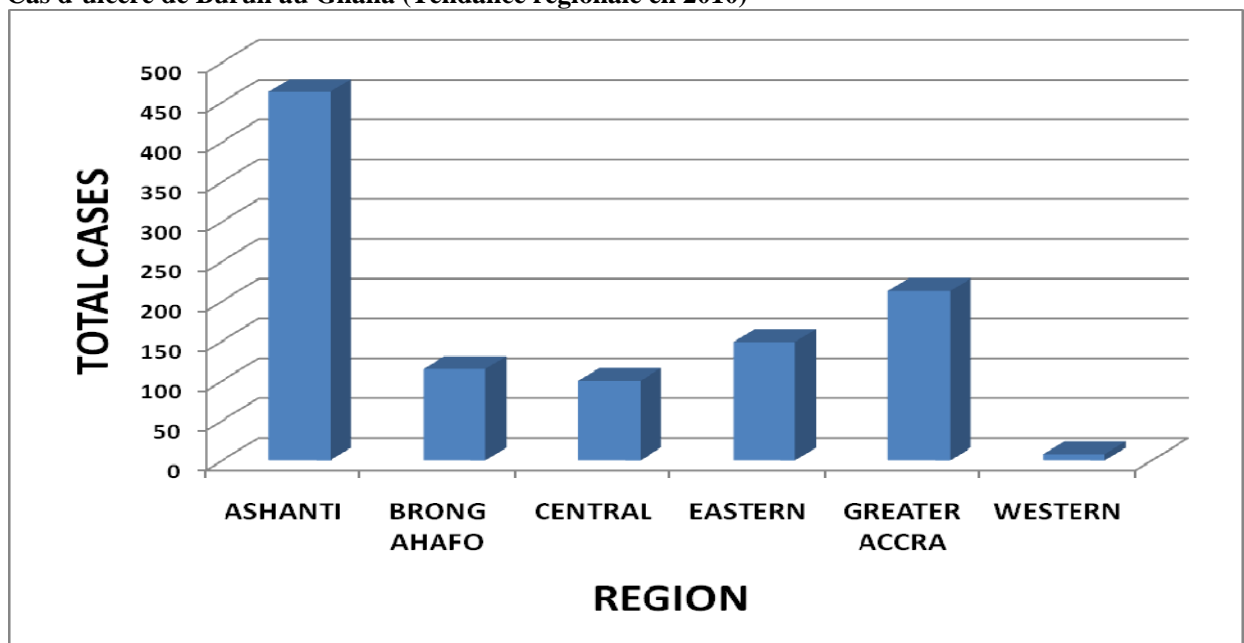
Tendances de la confirmation dans les laboratoires



Tendances pour les catégories de lésions



Cas d'ulcère de Buruli au Ghana (Tendance régionale en 2010)



Défis

Logistique : La logistique pour les pansements et le matériel chirurgical n'a jamais été suffisante, bien que le Gouvernement aide les établissements par le biais du programme [bandes, compresses, cotons]. En 2010, le Gouvernement a dépensé GHC50 000 [US\$45 000] pour les pansements.

Personnel : On observe de nombreux départs du personnel au niveau périphérique et cela a des répercussions sur une partie du fonctionnement au niveau des districts. Nous pensons qu'en poursuivant la dotation des établissements en matériel de base, le personnel trouvera la motivation nécessaire pour rester et poursuivre le travail.

Médicaments : Avec l'accroissement du nombre des cas au stade des lésions très précoces, il y a une forte demande en antibiotiques et nous aurons besoin d'une augmentation des quantités de 27 % en 2011 par rapport à 2010.

Fonds pour le fonctionnement du bureau national et du programme

Le bureau national a pour mission essentielle de veiller à une lutte efficace contre la maladie à tous les niveaux. Il est nécessaire de développer les activités de suivi pour couvrir toutes les zones où la maladie est présente. Il faut d'urgence trouver un financement pour mener à bien cette action.

En 2010, le bureau a reçu GHC20 000 pour toute les activités du programme [fonctionnement du bureau, suivi, entretien des véhicules].

Équipement

La plupart des outils chirurgicaux de base pour le traitement sont en quantités insuffisantes. Les visites de suivi ont révélé que 8 centres dans des zones de très forte endémie ne disposent pas de l'équipement complet, par exemple des dermatomes manuels ou électriques, des ampligreffes, des appareils de diathermie, des « dermarcarriers », etc.

2011

Principale activité : mise en œuvre de la recherche sur les traitements de l'UB par voie orale – comparaison de SR8 et CR8. Projet parrainé par Abbott (États-Unis d'Amérique) ; Fondation Raoul Follereau (France) ; ALM (États-Unis d'Amérique) ; Sanofi Aventis (France) [don de Rifampicine] et 7^{ème} Programme-Cadre de l'Union européenne ; projet Burulivac

Fondation Raoul Follereau (France), 1995-2010 : 15 ans de partenariat dans la lutte contre l'Ulcère de Buruli

Présentatrice : Bénédicte de Charrette

La Fondation Raoul Follereau, fidèle aux idéaux de son fondateur, joue un rôle majeur dans le combat contre la lèpre, sa principale activité.

Fidèle à sa vocation de lutter contre la lèpre et toutes les lèpres, la FRF est très présente sur le terrain et reste à l'écoute des besoins exprimés par les responsables sanitaires des pays où elle intervient.

C'est ainsi que dès 1995, elle a été sollicitée par le Bénin et la Côte d'Ivoire pour soutenir des projets nationaux de prise en charge des malades de l'Ulcère de Buruli. Face à l'ampleur, la gravité et aux souffrances des patients atteints par cette maladie, la FRF a décidé de répondre favorablement à cet appel et s'est engagée dans la lutte contre cette endémie aux côtés de l'OMS et des pays touchés.

En 1998, elle contribue à l'organisation et au financement de la **Conférence de Yamoussoukro** et fait partie des signataires de la déclaration finale, acte fondateur des initiatives qui suivront.

Malgré une forte détermination politique, les données du problème sanitaire étaient encore incertaines. L'expertise de cette maladie « réémergente » était très limitée et *Mycobacterium ulcerans* mal connu.

La Fondation Raoul Follereau et sa Commission Scientifique et Médicale décident alors d'une stratégie claire et pragmatique visant trois axes complémentaires : l'appui à la prise en charge des malades, le soutien à la recherche et la sensibilisation.

Son aide opérationnelle est principalement concentrée sur trois pays, partenaires de longues dates, **le Bénin, la Côte d'Ivoire et le Congo Brazzaville**, où elle soutient selon les circonstances des centres privés ou publics.

Au **Bénin**, dès 1995 et régulièrement depuis 15 ans, la FRF apporte son appui au Centre de Gbémontin dans le Zou, en fournissant des médicaments et des consommables médicaux. Ce centre, dirigé par Sœur Julia, fut le premier à soigner les malades de l'Ulcère de Buruli au Bénin. Il prend en charge environ 200 malades UB chaque année.

Le Centre de Dépistage et de Traitement de l'Ulcère de Buruli «Madeleine et Raoul Follereau» a été inauguré officiellement à Pobè en Avril 2004. Cet important projet constitue la réponse à une demande du Ministère de la santé publique et s'inscrit dans la stratégie développée par le Programme national de lutte contre l'UB. Le Centre, après des travaux d'extension achevés fin 2010, comprend désormais 8 salles d'hospitalisation (50 lits), une salle de consultations externes, un bloc chirurgical, une salle de kinésithérapie et un laboratoire. Outre les constructions, la FRF a assuré son équipement complet et prend en charge la totalité du fonctionnement. La direction est confiée au Docteur Annick Chauty, à l'oeuvre à Pobè depuis le début de l'année 2003. Prise en charge d'environ 150 malades UB par an.

La FRF dans son projet d'extension a financé et mis en place un laboratoire pour la confirmation des cas par PCR à Pobè répondant ainsi aux recommandations de l'OMS lors des précédentes réunions relatives à la confirmation des cas.

Depuis le 1^{er} Janvier 2005, à la demande du Ministère de la santé publique béninois, la FRF contribue aux frais de fonctionnement du CDTUB de Lalo situé dans le Mono Couffo. Celui-ci est équipé de 40 lits d'hospitalisation et soigne environ 200 à 250 malades chaque année.

En **Côte d'Ivoire**, l'aide de la FRF vient principalement en appui du Programme National de lutte contre l'ulcère de Buruli par le financement des activités de formation et la fourniture des médicaments spécifiques (streptomycine et rifampicine) et non spécifiques ainsi que les consommables.

Il était prévu de construire en 2010 une unité médico-chirurgicale pour la prise en charge des malades de l'ulcère de Buruli au CHR de Divo, situé dans un district hyper-endémique. Mais le lancement des travaux a été différé compte tenu de la crise qui affecte la Côte d'Ivoire depuis Novembre 2010.

Au **Congo**, la FRF, partenaire du Programme National de lutte contre la lèpre depuis longtemps, soutient depuis 2005 les activités du Programme National de Lutte contre l'Ulcer de Buruli. En 2008, la Fondation a réhabilité un pavillon d'hospitalisation, le laboratoire et le bloc opératoire pour la prise en charge des malades d'ulcère de Buruli au Centre de santé de Madingo Kayes, dans le département du Kouilou.

Au total la FRF alloue annuellement un budget d'environ 550 000 € pour le soutien à la lutte contre l'UB dans les trois pays où elle intervient.

Le soutien aux programmes de recherche constitue le deuxième axe prioritaire : depuis 1995, les projets sélectionnés visent, par une meilleure connaissance de *Mycobacterium ulcerans*, à la prévention et au traitement de la maladie. Ainsi les « Etudes sur l'écologie de *M. ulcerans* » et « L'Essai thérapeutique des lésions cliniques des infections à *M. ulcerans* par l'association aminoside-rifampicine » conduites par le Pr Carboneille et Laurent Marsollier à la Faculté de Médecine d'Angers (2002-2003). « L'Analyse du Génome de *M. ulcerans* » par le Pr Stewart Cole à l'Institut Pasteur de Paris. « L'essai clinique pilote pour le traitement de l'ulcère de Buruli par une combinaison Rifampicine / Clarithromycine au CDTUB de Pobè », conduit par le Prof. Baohong Ji et le Dr Annick Chauty...

Les budgets de recherche représentent environ 200 000 €/an.

La diffusion de l'information et la sensibilisation : ce volet complémentaire de la stratégie retenue vise à faire connaître cette maladie « mystérieuse » au grand public et à mettre à disposition des agents de santé les informations utiles. Dans cette perspective, la FRF a financé les versions françaises de plusieurs publications : « Diagnostic de l'infection à *M. ulcerans* » « Prise en charge de l'infection à *M. ulcerans* » Une vidéo a été financée conjointement avec l'OMS « La maladie mystérieuse ». En outre, depuis 10 ans, Raoul-Follereau informe et sensibilise le public français et francophone : ses publications et ses Congrès sont l'occasion de diffuser des messages relayés par les médias. Le « Bulletin de l'Association des léprologues de langue française » ALLF, qu'elle finance, a ouvert ses colonnes aux publications concernant *M. ulcerans*. Ces efforts conjugués ont incontestablement contribué à une prise de conscience, nationale et internationale, et permis une meilleure connaissance de l'infection à *Mycobacterium ulcerans*.

En Mars-Avril 2009, le Gouvernement du Bénin, en collaboration avec l'OMS et quelques organisations internationales, dont la FRF, a organisé une réunion de haut niveau sur la lutte et la recherche sur l'ulcère de Buruli, à l'issue de laquelle plusieurs chefs d'état ou leurs représentants ont signé la Déclaration de Cotonou, s'engageant ainsi à promouvoir la lutte et la recherche sur l'ulcère de Buruli dans leur pays.

Ainsi, **c'est une somme globale de plus de 3 500 000 € qui a été investie depuis 1995** témoignant de l'engagement de **Raoul-Follereau** dans la lutte contre l'Ulcer de Buruli en Afrique.

La Fondation Raoul Follereau saisit l'opportunité de cette tribune pour réitérer son engagement à œuvrer aux côtés des pays touchés pour la recherche et la lutte contre cette importante endémie.

Approche intégrée pour les aides à l'éducation en Afrique de l'Ouest

Présentateur: Yuki Shimomura

Auteurs : Y. Shimomura¹, T. Niiyama², K. Fukunishi³, Hi Koeda,⁴ S. Naruse,⁵ T. Fujikura⁶

Notre rapport se compose de deux parties. Premièrement, nous traiterons de la mise en œuvre de l'assistance en matière d'éducation au Bénin et au Togo. Ensuite, j'évoquerai la possibilité de faire entrer notre programme, qui dure depuis 10 ans, dans une nouvelle phase, l'assistance à la formation en physiothérapie.

Depuis 2009, le Projet SCOBU de l'Université internationale de Kobe a, avec la DAHW, mis en œuvre un programme « d'enseignement à l'hôpital », à l'hôpital central de Tsvie, un centre médical régional dans le district Maritime au Togo. En lui-même, ce programme ressemble au programme pilote que nous avons soutenu au Bénin ces 5 dernières années. L'une des principales fonctions des fonds pour l'éducation du Projet SCOBU est de subventionner la mise en œuvre d'un programme pilote et d'assurer l'enseignement de base pour les enfants atteints de l'UB au cours de leur hospitalisation. En évitant l'interruption de leur scolarité, on peut influencer sur le cours ultérieur de leur existence.

Beaucoup des enfants guéris n'ont pas pu retourner à l'école. Les principaux facteurs responsables de cette injustice, notamment dans la perspective des droits fondamentaux de la personne, sont les suivants :

1. frais hospitaliers et médicaux grevant lourdement le budget familial ;
2. manque d'informations pertinentes sur la maladie, entraînant souvent des préjudices et des discriminations à l'encontre des patients présentant des incapacités dues aux séquelles de l'UB ou aux interventions chirurgicales.

Ces facteurs empêchent les enfants qui ont eu l'UB de revenir à l'école et, plus généralement, les anciens patients de reprendre leur place dans la société.

Reconnaissant la réussite continuelle des programmes « d'enseignement à l'hôpital » au Bénin et au Togo, le travail effectué sur le terrain par le Projet SCOBU en 2010 permet d'envisager la possibilité d'une action commune avec d'autres ONG pour renforcer nos services éducatifs à l'intention des enfants qui en ont besoin. Dans le cas du Bénin, les grands centres médicaux régionaux disposent d'une structure de réadaptation suffisamment bien équipée, avec le matériel de base. Mais, dans certains cas, l'équipement nécessaire a été fourni par les mains créatives des personnels hospitaliers et des artisans locaux, qui ont utilisé tout ce qu'ils avaient à leur disposition dans la région. La pénurie de physiologistes pourrait également requérir une attention immédiate. Il n'y a qu'une poignée de ces spécialistes, dotés de tout le matériel nécessaire, et de nombreux programmes de réadaptation dépendent fortement d'assistants capables, mais moins bien formés. On observe les mêmes tendances au Togo.

¹ Professor, School of Economics, Kobe International University

² Research Fellow of the Japan Society for the Promotion of Science

³ Lecturer, School of Economics, Kobe International University

⁴ Associate Professor, School of Rehabilitation, Kobe International University

⁵ Associate Professor, School of Rehabilitation, Kobe International University

⁶ Associate Professor, School of Economics, Kobe International University

Le Project SCOBUS souhaite renforcer ses programmes éducatifs dans le domaine de la physiothérapie avec l'école de réadaptation en deux ans à l'Université internationale de Kobe. En ayant établi un programme éducatif pilote au Bénin et au Togo au cours des cinq dernières années, le projet caresse l'idée d'introduire un programme éducatif intégré en physiothérapie avec les ONG déjà présentes dans la région. Les buts envisagés sont les suivants :

1. transmettre les techniques et technologies fondamentales du domaine au moyen d'un programme court de formation continue à l'intention du personnel local
2. (2) renforcer les programmes de réadaptation existants pour former davantage de spécialistes dans le domaine de la physiothérapie
3. (3) donner en permanence des orientations sur les différents traitements et aider à organiser les services hospitaliers sur le terrain.

L'action sur le terrain en 2010 et les premiers travaux de recherche au Togo et au Bénin en 2011 avec deux physiothérapeutes avaient pour vocation d'être le premier pas dans la réalisation du programme prévu. Après 10 ans d'activités pour les enfants victimes de l'UB en Afrique de l'Ouest, le projet se félicite de cette nouvelle évolution. Nous espérons concrétiser cette idée en étroite collaboration avec les ONG présentes dans la région.

Enfin, le Projet SCOBUS reconnaît le rôle indispensable joué par les agents de santé dans la mise en œuvre des programmes de lutte contre l'UB dans les régions d'endémie. En plus de son programme « d'enseignement à l'hôpital », le projet a remis en place son fonds auxiliaire pour contribuer aux fonctions essentielles des agents sur le terrain au Togo. De 2004 à 2007, le fonds a soutenu un programme de détection précoce à l'Hôpital général de Wewak en Papouasie-Nouvelle-Guinée pendant trois ans. L'équipe du projet espère joindre sa voix à celles de ses collègues.

Stop Buruli – progrès, enseignements et perspectives

Présentatrice : Susanna Hausmann-Muela

Il y a près de quatre ans, l'UBS Optimus Foundation a invité un groupe de chercheurs à élaborer une proposition à la suite d'un programme général de recherche, dans le but de mobiliser la recherche sur l'ulcère de Buruli et d'ouvrir la voie à un progrès décisif dans la lutte contre cette maladie.

Un consortium de recherche, composé de huit grandes institutions partenaires réparties sur quatre continents, a mené depuis deux ans et demi des travaux coordonnés sur la transmission, le diagnostic et les aspects cliniques et sociaux. De grands progrès ont été accomplis dans le développement de technologies de base, en épidémiologie moléculaire et dans les diagnostics. Des recherches à but formateur, amenant la réalisation d'études de mise en œuvre fondées sur des bases factuelles, sont en cours.

Le consortium Stop Buruli va bientôt entrer dans son second cycle de financement. L'expérience des deux années et demi écoulées a été très satisfaisante. Les enseignements importants qui en découlent aideront et orienteront la planification pour l'avenir :

1. L'approche transdisciplinaire du consortium est extrêmement enrichissante, va à l'encontre de la fragmentation de la recherche biomédicale et répond à la nécessité de comprendre les maladies en situation réelle. Parallèlement, il faut du temps et du respect pour qu'un dialogue mutuel s'instaure entre les différents domaines d'expertise, avec les concepts, approches et langages spécialisés qui sont propres à chacun d'eux. Ce processus commence seulement à arriver à maturité, après plus de deux ans.
2. Depuis le début, nous avons eu la ferme intention d'aligner le programme de recherche de Stop Buruli sur les priorités de la lutte de l'OMS contre les maladies. Là encore, il a fallu du temps et des efforts pour optimiser la communication et parvenir à une compréhension mutuelle. Pour la seconde phase, l'alignement des buts généraux de la recherche avec les nécessités de la lutte contre les maladies se met en place, en étroite consultation avec l'OMS, dès le premier stade de l'élaboration de l'éventail des recherches.
3. Le consortium dispose d'une expertise cumulée impressionnante dans les différents domaines des sciences biomédicales et, dans la première phase, elle a été très profitable aux travaux de recherche qu'il a entrepris. Dans la seconde phase, nous allons vivement encourager d'autres groupes de recherche à tirer parti de cette expertise concentrée, qui sera pour eux un centre de ressources.
4. Le renforcement des capacités fait partie intégrante du consortium de recherche. Il faut de nouveaux concepts pour favoriser l'éducation et le développement de la carrière de jeunes chercheurs et personnels techniques africains talentueux. Dans la seconde phase, le consortium va intensifier son action pour le renforcement des capacités au moyen de la création de réseaux et de l'enseignement transdisciplinaire pour aller à l'encontre de la fragmentation de la recherche dans le domaine de la santé, de la fuite des cerveaux et de la déconnexion avec les besoins des pays d'endémie.

Le consortium Stop Buruli est maintenant en train de définir le nouvel éventail de recherche pour la seconde phase. Sur la base des développements de la recherche et des enseignements qu'il en tire, il proposera une nouvelle série de projets novateurs, transdisciplinaires et interconnectés à faire financer par l'UBS Optimus Foundation.

Traitement antibiotique

Réponse clinique et bactériologique de cas ghanéens d'ulcère de Buruli au traitement rifampicine-streptomycine 7 jours par semaine pendant 8 semaines, par rapport au traitement rifampicine-streptomycine pendant 2 semaines, puis rifampicine- clarithromycine pendant 6 semaines

Présentateur: Richard Phillips

Auteurs : Phillips R O.^{1,2}, Sarfo FS¹, Nana Bobi⁴, Abass KM⁵, Opape W³, Amoako Y¹, Adentwe E⁴, Fleischer B⁶, O Adjei^{1,2}, Asiedu K⁸, Wansbrough-Jones M⁷
Komfo Anokye Teaching Hospital, Kumasi¹
School of Medical Sciences, KNUST, Kumasi,²
National Buruli ulcer Control Programme³
Tepa Government Hospital, Ahafo Ano North District, Tepa⁴
Agogo Hospital, Ashanti Akim North District Agogo (Ghana)⁵
Bernhard Nocht Institute for Tropical Medicine (Allemagne)⁶
St George's, University of London, Londres⁷
OMS, Genève (Suisse)⁸

Introduction

Dans le cadre d'un programme pour mettre au point une antibiothérapie par voie orale pour le traitement de l'ulcère de Buruli, un petit essai contrôlé randomisé, mais pas en aveugle, est en cours pour comparer la réponse clinique et microbiologique au traitement standard rifampicine/streptomycine pendant 8 semaines (RS8) avec celle au traitement rifampicine/streptomycine pendant 2 semaines suivies de rifampicine/clarithromycine pendant 6 semaines (RS2RC6) chez les patients présentant de petites lésions de l'ulcère de Buruli. Cette étude déterminera aussi si la diminution de la mycolactone dans les lésions est en corrélation avec le développement de la réponse immunitaire. Ceci est une analyse provisoire portant sur 83 patients recrutés pour l'étude.

Méthodes

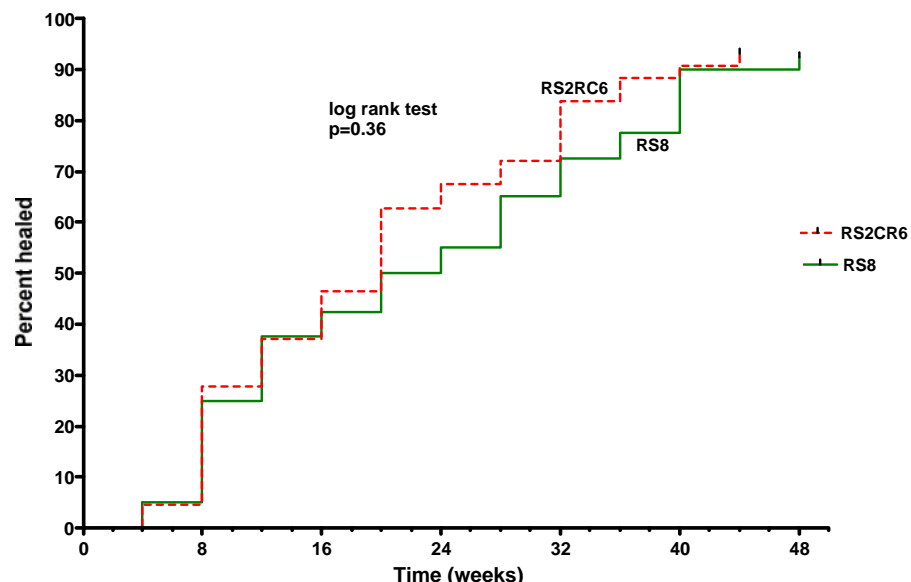
De juillet 2009 à janvier 2010, des patients ont été recrutés dans les districts d'Ahafo Ano North, Atwima et Asante Akim North au Ghana et le diagnostic d'infection évolutive à Mu a été posé par recherche des BAAR au microscope, culture de *M. ulcerans* (Mu) et PCR sur des biopsies de 4 mm, des biopsies à l'aiguille fine ou des écouvillons. Les sujets présentant des lésions < 15 cm de diamètre ont été répartis de façon aléatoire pour être traités soit par RS8, soit par RS2RC6. Deux autres biopsies ont été prélevées, une à la semaine 6 et une à la semaine 12, pour voir si la lésion était encore ulcéreuse. Mu a été recherché sur l'une des biopsies par culture semi-quantitative et l'autre biopsie a été conservée pour titrer la concentration en mycolactone. Du sang total a été prélevé aux mêmes moments pour faire une stimulation avec les antigènes Mu et quantifier la libération de cytokine IFN γ . La réponse clinique a été évaluée toutes les deux semaines en mesurant la surface des lésions jusqu'à guérison complète. Les sujets ont eu ensuite un contrôle mensuel pendant 12 mois après le traitement.

Résultats

Le traitement RS8 a été attribué par randomisation à 40 des 83 patients recrutés et Mu-positifs à la PCR et les 43 autres ont eu RS2RC6. Il y avait une bonne correspondance démographique entre les deux groupes. Toutes les lésions avaient un diamètre < 15 cm, mais 4 dans le groupe RS2RC6 et 1 seulement dans le groupe RS avaient des lésions multiples, classées dans la catégorie III. Actuellement, les 83 patients ont terminé leur traitement antibiotique et leur suivi de 12 mois ?. Il n'y a pas eu de différence dans la proportion de patients guéris dans chaque groupe après 4, 8, 12, 16, 20, 24 et

jusqu'à 48 semaines. Il n'y a pas eu de rechutes à ce jour, mais 4 (3 agrandissements et 1 nouvelle lésion) ont développé des réactions paradoxales dans le groupe RSRC6, contre 3 (agrandissements) dans le groupe RS8. Deux ont été perdus de vue dans chacun des bras de l'essai. Le taux de succès a été de 93 % dans chaque groupe.

Dans le groupe RS, 11 cultures sur 16 (69 %) ont été positives après 6 semaines et 3 sur 5 (60 %) après 12 semaines, contre 10 sur 16 (63 %) et 3 sur 7 (43 %) à 6 et 12 semaines respectivement dans le groupe RS2RC6. Il n'y a pas eu de différence dans le nombre des bactéries mises en culture à différents moments.



% healed on RS8	5	25	38	43	50	55	65	73	78	90	90	93
% healed on RS2RC6	5	28	37	47	63	67	72	84	88	91	93	93

Conclusions

Il n'y a pas eu de différence au niveau de la guérison ou de la viabilité de *M. ulcerans* des petites lésions de l'ulcère de Buruli si on administre RS8 ou RS2RC6. Aucune rechute n'a été observée après 12 mois de suivi.

Remerciements : Nous remercions avec gratitude l'EFINTD pour son appui.

Résultats probants de l'utilisation des fluoroquinolones per os dans le traitement antibiotique de *Mycobacterium ulcerans*.

Présentateur: Daniel O'Brien

Auteurs : O'Brien DP, McDonald A, Callan P, Robson M, Hughes A, Friedman ND, Walton A, Athan E.

Introduction

La prise en charge de l'infection à *Mycobacterium ulcerans* a évolué rapidement, le traitement se fondant désormais avant tout sur l'association d'antibiotiques. Malgré des preuves de leur efficacité in vitro contre *Mycobacterium ulcerans*, on manque de données cliniques sur l'utilisation des fluoroquinolones. Par ailleurs, on observe depuis 1998 une épidémie d'infections à *Mycobacterium ulcerans* dans la Péninsule de Bellarine, sur la côte Sud-Est de l'Australie.

Méthodes

Une analyse rétrospective du traitement des infections initiales à *Mycobacterium ulcerans* dans la Péninsule de Bellarine a été faite sur une période de 12 ans, de 1998 à 2010. Le traitement médical a été défini comme l'administration d'antibiotiques pendant plus de 7 jours, le traitement chirurgical correspondant à l'excision chirurgicale d'une lésion. Le succès thérapeutique a été défini comme la guérison complète de la lésion sans rechute au bout de 12 mois de suivi. Une complication a été définie comme un événement indésirable attribué à un antibiotique et nécessitant son interruption.

Résultats

Au total, 132 patients avec 136 lésions ont été étudiés. L'âge médian était de 61,5 ans (3-94 ans) avec 67 hommes (52 %). Les lésions ont été à 84 % des ulcères, 8 % des nodules et 7 % des œdèmes. Il y a eu 46 patients (34%) traités par chirurgie seulement et 90 (66 %) par chirurgie associée à un traitement médical. Il a fallu faire une greffe dermo-épidermique pour 64 d'entre eux (48 %) et une greffe d'un lambeau vascularisé pour 16 (12 %). L'association ciprofloxacine-rifampicine a constitué 60 %, l'association rifampicine-clarithromycine 23 % et l'association ciprofloxacine-clarithromycine 4% des traitements antibiotiques de première intention respectivement.

Parmi les patients traités par chirurgie seulement, 13/46 (28 %) ont eu un échec thérapeutique contre 0/90 (0 %) de ceux traités en associant la chirurgie et le traitement médical. ($p < 0,0001$). On n'a pas observé de différence dans le taux de succès thérapeutique entre les associations contenant une fluoroquinolone (61/61 cas ; 100%) et celles sans fluoroquinolone (29/29 cas ; 100 %). Les taux de complications ont été semblables pour les schémas ciprofloxacine-rifampicine (31 %) et rifampicine-clarithromycine (33 %) (OR 0,89, IC à 95% 0,27-2,99).

Conclusions

Le traitement médical fait baisser sensiblement le nombre des échecs thérapeutiques dans le traitement des infections à *Mycobacterium ulcerans* et les associations antibiotiques avec une fluoroquinolone peuvent constituer une option sûre et efficace de traitement par voie orale.

Traitement antibiotique : Évaluation à 12 mois de suivi après traitement d'une cohorte de patients au Cameroun.

Présentateur: Alphonse Um Boock

Auteurs : Dr Alphonse Um Boock , Dr Earnest Njih Tabba

Informations générales

L'OMS a récemment introduit de nouvelles lignes directrices provisoires pour le traitement antibiotique de l'UB après le succès d'une étude pilote au Ghana, qui a confirmé la possibilité de stériliser les lésions chez l'homme au moyen des antibiotiques (Etuaful *et al*, 2005). Le protocole de l'OMS a conduit à adopter une nouvelle approche thérapeutique pouvant réduire les coûts, permettre l'administration des soins plus près du domicile des patients et les inciter à se présenter plus tôt en dissipant les craintes d'interventions chirurgicales lourdes. Ces excellents résultats démontrent que le processus de guérison peut se poursuivre pendant plusieurs mois après la fin du traitement. Il faut prendre en compte cette observation pour évaluer le succès général du traitement antibiotique et définir « l'échec thérapeutique ».

Objectif

Nous avons conçu une étude prospective de cohorte pour confirmer ces excellents résultats, pour instaurer la confiance dans cette nouvelle stratégie thérapeutique au niveau local et pour analyser la ou les raisons pour lesquelles le traitement échoue occasionnellement.

Méthode et matériel

En routine, le diagnostic de l'ulcère de Buruli au CDT (Centre de diagnostic et de traitement) est fait par examen des frottis (BAAR) et PCR.

On considère comme des nouveaux cas les patients ayant pour la première fois un ulcère de Buruli confirmé, sans antécédents d'infection à *M. ulcerans*. « Récurrence locale » : nouvelle lésion après guérison apparente, confirmée par histologie et PCR comme étant l'UB.

Une lésion survenant au même endroit après des antécédents apparents d'UB est considéré comme un cas de rechute.

Le traitement antibiotique de streptomycine/rifampicine a été administré à tous les nouveaux patients pendant 8 semaines au CDT.

À leur sortie, ces patients sont suivis en ambulatoire pendant 12 mois.

Recrutement des cas

Le dépistage a été fait pour 150 cas cliniques : 72 ont été positifs à la coloration des frottis par Ziehl Neelsen et à la PCR, 104 ont été confirmés par PCR positive, 46 avaient des lésions cliniques typiques de l'ulcère de Buruli, mais ont donné des résultats négatifs à la fois à la coloration ZN et à la PCR. Ils ont tout de même été traités comme des cas d'ulcère de Buruli.

Sérologie du VIH : 4 patients positifs à la PCR se sont avérés également séropositifs pour le VIH.

Traitement

À 4 semaines :

Seize patients ont été éliminés de cette analyse : 10 ont opté, après confirmation par PCR, pour la thérapie au lieu des antibiotiques et 6 cas ont été perdus de vue.

L'évolution du traitement à la fin des 4 semaines fait apparaître un lien significatif avec le type et la catégorie de la lésion. En revanche, elle ne varie pas sensiblement selon les caractéristiques démographiques des patients (sexe et âge).

Il n'y a pas de différences selon les centres de traitement, ce qui signifie que les soins sont standardisés.

Pour ce qui est de la comparaison de l'évolution du traitement à 4 semaines entre les cas positifs et négatifs à la PCR, il n'y a pas de différence sensible selon le résultat du test ($P = 0,3$)

À 8 semaines :

À 8 semaines, il apparaît des variations sensibles de l'évolution selon le centre de traitement. Cette différence est particulièrement marquée entre Ayos et Bankim. On observe en effet la cicatrisation pour 72,6 % des patients d'Ayos, mais pour seulement 46,8 % des patients de Bankim.

En revanche, plus de la moitié des patients de Bankim ont présenté des lésions « prêtes pour la greffe », contre seulement 27,4 % à Ayos. Cette tendance ne confirme pas les résultats à quatre semaines et semble indiquer qu'il faille faire une analyse multivariée plus approfondie pour mieux contrôler les facteurs d'erreur et ce sur un plus grand échantillonnage.

Suivi après le traitement

Tous les patients ont guéri après 8 semaines de traitement.

Aucune nouvelle lésion n'est apparue pendant les 12 mois de suivi après les 8 semaines de traitement, même chez les patients séropositifs pour le VIH.

Toutefois, nous avons observé la survenue de la lèpre chez l'un des patients à 12 mois de suivi. Il s'est présenté avec des mains en griffe, signe d'une longue évolution de la lèpre à bas bruit. Ce patient, séronégatif pour le VIH, est actuellement soigné pour la lèpre et sera suivi jusqu'à la fin de ce traitement.

Il y eu aussi une réaction paradoxale (qui sera détaillée).

Dans notre échantillonnage, la prévalence du VIH a été de 2 % ($n=4$). Tous les patients avaient une numération des CD4 supérieure à 200 et ont bien réagi au traitement de l'ulcère de Buruli. Il n'y a pas de réaction après 12 mois.

Influence du statut immunologique sur l'évolution de l'ulcère de Buruli chez les patients co-infectés par le VIH et sur le traitement

Présentatrice : Vanessa Christinet

1- Mise en œuvre

Au cours de la première consultation en vue de l'inclusion dans le programme, après la confirmation du diagnostic d'ulcère de Buruli, le patient bénéficie d'un examen médical complet au cours duquel on procède à la classification de la (des) lésion(s) en appliquant les catégories de l'OMS et on enregistre des données photographiques et anthropométriques. On établit aussi le protocole de soins et on fait une évaluation fonctionnelle pour la physiothérapie.

Au cours de cet examen, deux tests de dépistage du VIH sont proposés (Determine & UniGold). En cas de résultat positif, la classification OMS est établie et des échantillons de sang sont prélevés pour connaître la numération des CD4.

Les patients sont ensuite envoyés à Yaoundé pour des radiographies de la poitrine et de la (des) zone(s) concernées.

2- Résultats

Dans le cadre du projet Buruli de MSF à Akonolinga au Cameroun, 100 patients sont sortis en 2010 après avoir terminé complètement leur traitement et eu une numération des CD4 (en cas de séropositivité). Sur ces 100 patients, 86 n'étaient pas co-infectés par le VIH et ont eu une durée moyenne de séjour (DMS) de 150 jours ; 14 étaient co-infectés avec une DMS de 266 jours.

En tenant compte de la classification de l'OMS en fonction des CD4, 7 avaient < 500 CD4 et ont eu une DMS de 402 jours ; les 7 autres avaient > 500 CD4 et ont eu une DMS de 131 jours. Il est intéressant de remarquer que dans le groupe < 500 CD4, 86 % (6/7) se sont présentés avec une lésion de catégorie 3, tandis que dans le groupe > 500 CD4, 71 % (5/7) avaient une lésion de catégorie 1 et 14 % (2/7) une lésion de catégorie 2 ou 3.

En général, en cas de co-infection VIH/UB, les patients restent plus longtemps. Toutefois, s'il n'y a pas d'immunodéficience (> 500 CD4) les patients restent 19 jours de moins que ceux qui ne sont pas co-infectés (131 jours au lieu de 150).

Il en résulte donc qu'en cas d'immunodéficience (< 500 CD4) la durée de séjour moyenne des patients est environ 3 fois plus longue que celle des patients >500 CD4 et 2,7 fois plus longue que celle des patients qui n'ont que l'UB.

Il est intéressant de noter que la majorité des patients ayant une immunodéficience présentent des lésions compliquées au moment de leur inclusion dans l'étude, alors que ceux à > 500 CD4 ont des lésions de catégorie 1

Au total, en 2010, on a observé des différences importantes pour l'évolution des lésions entre les patients co-infectés (Buruli + VIH/sida) et les autres, avec une durée de traitement plus longue pour les premiers, en raison du statut immunologique influant sur le degré de complication des lésions au moment de leur inclusion.

3- Difficultés

La principale difficulté est de trouver des patients répondant aux critères de sélection. De fait, plusieurs n'ont pas pu être retenus pour l'analyse des données à cause de leur abandon, de leur décès ou de leur refus de connaître leur statut vis-à-vis du VIH.

De plus, le fait que MSF ne soit pas l'exécutant direct des activités pour le VIH complique la collecte de données complètes.

4- Solutions

Plusieurs stratégies ont été conçues pour résoudre ces problèmes et il a été décidé d'augmenter les ressources pour mettre davantage l'accent sur le soutien, l'éducation, le conseil, la prise en charge des patients co-infectés, ainsi que sur la collaboration avec le partenaire s'occupant des patients séropositifs dans cette région.

Co-infections UB-HIV : à propos de 12 cas pris en charge au CDTUB d'Allada et Lalo au Bénin

Présentateur : Yves Barogui

Auteurs : Ghislain E. Sopoh, Ange D. Dossou, Yves Barogui, Jean Gabin Houezo, Didier Agossadou Johnson, Roch Christian

Introduction

L'ulcère de Buruli (UB) est la maladie mycobactérienne la plus répandue dans le monde après la tuberculose et la lèpre. Cette maladie émergente est présente dans plus de 30 pays. Sa prévalence et son impact dans les pays endémiques ne sont pas bien connus. En effet, la documentation disponible pour évaluer l'ampleur et la gravité de l'UB est très fragmentée et les facteurs de risque ne sont pas bien connus.

Récemment, une association entre l'UB et le VIH a été démontrée. En outre, il a été montré que les porteurs de virus de l'immunodéficience humaine étaient plus susceptibles de présenter des formes disséminées. Peu de données sont disponibles sur les co-infections du VIH et de l'UB, et depuis la mise en œuvre du traitement médical pour les BU, les issues thérapeutiques des co-infections du VIH et de l'UB n'ont jamais été évaluées.

Nous rapportons ici les aspects cliniques et l'évolution de douze cas de co-infection VIH-BU, traités dans le centre de traitement de la BU d'Allada et de Lalo au Bénin.

Méthode

Il s'agit d'une étude rétrospective basée sur les données disponibles sur les patients co-infectés VIH-UB, traités dans CDTUB d'Allada et de Lalo entre 2005 et 2009. Un test volontaire du VIH est systématiquement proposé aux patients suspects d'UB à l'admission. En cas de résultat positif, ils sont pris en charge pour le VIH et l'UB.

12 cas d'UB, confirmée par Ziehl Neelsen et PCR (IS 2404 souche) et co-infectés par le VIH ont été pris en compte. Les données de ces patients ont été compilées dans excel et analysées avec épiinfo 3.5.1

Résultat

Sur le plan épidémiologique et clinique

- 12 cas d'UB, confirmée par Ziehl Neelsen et PCR (IS 2404 souche) et co-infectés par le VIH ont été pris en compte.
- L'âge médian des patients est de 31.5 (30;34.5)
- 7 patients sur 12 sont de sexe féminin
- 7 patients proviennent des zones de forte endémicité d'UB et 5 proviennent des zones de faible endémicité d'UB.
- La majorité des patients co-infectés ont des lésions ulcérées (11 patients sur 12) et sont de catégorie 3 (9 patients sur 12)
- 3 patients présentaient des lésions disséminées

Sur le plan biologique,

- 9 patients étaient anémiés dont 1 présentait une anémie sévère.
- La numération blanche est normale chez 9 patients et 3 avaient une hyperleucocytose.
- La numération des CD4 était inférieure à 200 cellules/ μ L chez 4 patients.

Sur le plan thérapeutique,

- Tous les patients ont été mis sous streptomycine et Rifampicine et tous ont bénéficié de chirurgie pour la prise en charge de l'UB
- 5 patients sont mis sous antirétroviraux.

Sur le plan évolutif :

- Deux patients sont décédés
- Deux sont guéris avec séquelles
- Huit sont guéris sans séquelles

Conclusion

Ces résultats rapportés chez ces patients co-infectés avec l'UB et le VIH sont assez encourageants. Il nous semble que, lorsque ces patient co infectés sont convenablement mis sous antirétroviraux et la streptomycine et Rifampicine les issues thérapeutiques sont assez prometteuses.

Réponse microbiologique, histologique, immunologique et production de toxine pendant le traitement antibiotique dans le modèle d'infection à *M. ulcerans* chez la souris

Présentateur : Paul J. Converse

Auteurs : Paul J. Converse, Deepak V. Almeida, Opokua Amoabeng, et Jacques H. Grosset
Johns Hopkins University Center for Tuberculosis Research, Baltimore, MD (États-Unis d'Amérique)

Informations générales

L'infection à *Mycobacterium ulcerans* (*Mu*) entraîne lentement un œdème chez l'homme et chez l'animal de laboratoire. Une partie du processus pathogène est dû à la production par *Mu* d'une toxine ayant un effet immunodépresseur, la mycolactone (ML). On ne sait ni quand la production de cette toxine démarre après l'infection (1), ni quand elle cesse sous l'effet du traitement antibiotique. Nous avons évalué l'évolution de l'infection à *Mu* (*Mu*1615, souche malaisienne) sur le modèle du coussinet plantaire de la souris en nous intéressant non seulement à la numération des UFC, mais aussi à la production de ML, aux réponses immunitaires et à l'histopathologie à différents moments après l'infection et après le démarrage de l'antibiothérapie.

Matériels et méthodes

Des souris BALB/c ont été infectées par 10^5 *Mu* dans le coussinet plantaire de la patte droite, entraînant la détection de $\approx 10^3$ organismes au jour 3. Les coussinets plantaires ont été prélevés sur 9 souris (3 pour les UFC, 3 pour la détection de la ML et 3 pour l'histopathologie) à différents moments après l'infection jusqu'à un œdème \geq degré 3. Après l'apparition de l'œdème, le traitement à la rifampicine (R, 10 mg/kg) et à la streptomycine (S, 15 mg/kg) a commencé à raison de 5 jours/semaine pendant huit semaines. La réponse au traitement a été suivie au moyen d'analyses histopathologiques, bactériologiques et toxicologiques. Les UFC ont été comptées sur milieu solide Middlebrook 7H11 agar. La détection de la ML a été tentée par la méthode de Kishi-Jackson avec l'acide boronique (2, 3). Pour l'histopathologie, on a utilisé l'hématoxyline et l'éosine (H&E) ainsi que la coloration acido-résistante. Les rates ont été prélevées pour évaluer par ELISA multiplexe la réponse aux protéines de filtrat de culture (CFP) mycobactérienne.

Résultats

Chez certaines souris, l'œdème du coussinet est apparu 3 semaines après l'infection et était en moyenne de degré 1 peu après l'initiation du traitement, 4 semaines après l'infection, moment auquel on a compté environ $6 \log_{10}$ UFC par coussinet. L'œdème a continué de se développer les trois semaines suivantes chez les souris non traitées, tandis que la numération des UFC n'a pas changé. En revanche, on a observé une diminution marquée de l'œdème et de la numération des UFC chez les souris sous RS. Du point de vue histologique, il y a eu une corrélation entre la hausse du nombre des BAAR et l'augmentation de l'œdème chez les souris non traitées, les signes étant évidents au départ dans le derme, puis dans les zones sous-épidermiques et l'épiderme avec l'apparition d'une ulcération. Les infiltrations de cellules inflammatoires ont semblé se maintenir dans les souris sous RS, mais elles ont été perturbées puis progressivement désorganisées chez les souris témoins non traitées. Les BAAR ont continué d'être décelables, mais avec un aspect perlé pendant le traitement et même après avoir achevé celui-ci. Trois mois après la fin du traitement, il était possible de déceler des bacilles, mais pas de les mettre en culture. En général, la production de cytokines et de chimiokines par les splénocytes en réponse aux protéines de filtrat de culture avait diminué chez les souris traitées par rapport aux autres. On attend les résultats concernant la production de la toxine avant et après le traitement.

Conclusions

Nos résultats montrent que le traitement RS de l'infection expérimentale à *Mu* entraîne non seulement une diminution ou l'élimination des bacilles viables, mais aussi une amélioration clinique et histopathologique des lésions. La réponse inflammatoire subit aussi une régulation négative avec une baisse de la production de cytokines telles que la TNF-alpha.

1. Silva, M. T., F. Portaels, and J. Pedrosa. 2009. Pathogenetic mechanisms of the intracellular parasite *Mycobacterium ulcerans* leading to Buruli ulcer. *Lancet Infect Dis* 9:699-710.
2. Spangenberg, T., and Y. Kishi. 2010. Highly sensitive, operationally simple, cost/time effective detection of the mycolactones from the human pathogen *Mycobacterium ulcerans*. *Chem Commun (Camb)* 46:1410-2.
3. Jackson, K. 2010. personal communication, Knoxville, TN.

Rôle de la lumière en tant que traitement d'appoint pour la guérison de l'ulcère de Buruli

Présentateur : Alvar Grönberg

Auteurs : Alvar Grönberg, Desiree Wiegleb Edström, Richard E Lee, Lydia Mosi, Fred Stephen Sarfo, Pamela Small et Sven Britton
Dept Medicine, Karolinska Institutet, Stockholm (Suède), Health Sciences, University of Tennessee, Memphis, (États-Unis d'Amérique), Noguchi Institute for medical Research, Accra (Ghana), Komfo Anokye Teaching Hospital, Kumasi (Ghana).

Nos études des effets de la mycolactone sur les kératinocytes humains, qui jouent un rôle essentiel dans la guérison des lésions, ont montré qu'elle était hautement cytotoxique pour ces cellules et que la production de métabolites d'oxygène réactif est un mécanisme central dans ce processus. On peut inhiber complètement la cytotoxicité en ajoutant des antioxydants, comme la déféroxamine, mais aussi en exposant la mycolactone à la lumière avant de l'ajouter aux cellules. Une brève exposition de la mycolactone aux UVA et aux UVB, correspondant à 30 minutes de rayonnement solaire, a suffi à inactiver son effet cytotoxique. En outre, l'exposition à une lumière solaire dont les UVA et les UVB ont été filtrés, a également inactivé la mycolactone. Une exposition de seulement 15 minutes au rayonnement solaire filtré a suffi à réduire l'activité de plus de 50 %, tandis qu'une exposition de 30 minutes a supprimé complètement la cytotoxicité. L'analyse par spectroscopie de masse de la mycolactone traitée à la lumière a révélé une diminution du poids moléculaire de départ. Ces résultats montrent que la mycolactone est extrêmement photosensible et qu'une brève exposition au rayonnement visible entraîne sa dégradation et son inactivation. Nous voulons établir les implications de ces observations pour le traitement de l'UB.

Nous procéderons à une répartition aléatoire des lésions pour administrer le traitement standardisé avec ou sans exposition à la lumière au moment des pansements, pendant le traitement antibiotique de huit semaines, lorsque la vitesse de guérison est normalement lente, puis nous compareront le temps pour obtenir la guérison complète.

Traitement antibiotique combinant rifampicine et clarithromycine (R/C) dans le projet MSF – Akonolinga, Cameroun

Présentateur : Dr Serge M. Kaboré

Auteurs : Dr Serge M. Kaboré, Christine Kabanda, Dr Eric Comte, Abanda Meva'a et Dr Pablo Diaz Badial

1. Mise en œuvre :

La sélection des patients se fait selon des critères médicaux précis :

- Plaies de catégorie 1 sans complication (VIH, TB, ou une autre maladie concomitante et des patients qui n'ont pas besoin de la kinésithérapie),
- Enfants accompagnés d'un adulte responsable, dans une aire de santé du district d'Akonolinga. Ils habitent non loin d'un Centre de Santé Intégré dans lequel MSF a implémenté son programme de décentralisation. Si les patients sont mineurs, ils doivent être accompagnés d'un adulte (parent ou tuteur légal).
- Au niveau hospitalier, le protocole Rifampicine + Clarithromycine (R/C) est utilisé pour des patients avec contre indication à l'utilisation de la Streptomycine

La décision de mettre un patient sous le régime R/C pendant 12 semaines se fait lors de la consultation d'inclusion effectuée par le médecin et le physiothérapeute, après que le patient ait été confirmé Buruli (ZN, PCR, Culture, forte suspicion clinique).

Le suivi des patients :

- Au niveau hospitalier, le suivi des patients sous R/C est fait de façon journalière.
- Au niveau de la décentralisation, leur suivi se fait 2 fois par semaine par un infirmier du MoH détaché à MSF.

Il descend sur chacun des 3 centres décentralisés chaque semaine. La R/C est donnée pour 4 jours et ensuite pour une semaine si le patient est adhérent.

Durant la consultation de suivi du patient sont vérifiés : la quantité de comprimé restante, l'évaluation des complications/effets secondaires au traitement, et ensuite l'évaluation de la plaie et son évolution sous pansements.

2. Résultats :

Depuis juin 2008, 50 patients (26 durant l'année 2010) ont été mis sous traitement R/C et 2 ont abandonné.

30 (60 %) étaient des femmes et la tranche d'âge de 2 et 38 ans était de 43(86%).

Sur ces 50 patients 33 (66%) présentent des plaies de catégorie I et 12 (24%) de catégorie III.

26 (79%) patients sur 33 sont en décentralisation. Le taux de co infection du vih était de 29% (10).

Sur les 50 patients mis sous traitement R/C, 42 avaient des prélèvements positifs (soit 84% de confirmation).

Sur les 48 patients qui ont fini leur traitement avec la R/C, 41 sont sortis et 7 ont leur plaie non encore guérie.

A la fin 2010, 37 patients étaient sortis guéris, soit un taux de guérison de 90% et parmi les 37 un patient était guéri avec séquelle (une rétraction).

9(22%) étaient sorties dans les 3 mois, tandis que 27(73%) ont mis entre 3 mois et 1 an pour sortir dont 43% entre 3 et 6 mois.

Une patiente a eu une rechute (nodule sur même membre) 8 mois après l'arrêt de la R/C et un mois après être sortie du programme (2009).

Le nombre patient ayant prit correctement les antibiotiques avec maximum de 3 jours d'arrêt est de 92% (44/48).

3. Contraintes :

- Suivi de l'adhérence des patients au traitement antibiotique
- Transfert de compétences vers les centres périphériques.
- L'arrêt de l'utilisation de la Clarithromycine depuis le mois d'août 2010 dans les centres de santé périphérique

4. Solutions :

- Mise en place de pilulier individuel de distribution des médicaments pour améliorer l'adhérence.
- Formation régulière des infirmiers des CSI
- Les partenaires internationaux œuvrant dans le domaine de cette maladie doivent travailler ensemble à la mise en œuvre d'essais cliniques.

Dépistage précoce, surveillance et décentralisation

Intensifier la détection et le traitement précoces pour faire baisser la morbidité due à l'ulcère de Buruli dans le district d'Asante Akim North au Ghana.

Présentateur : Anthony Ablordey

Auteurs : Ablordey, A¹., D. Amissah¹, W. Thompson², A. Gyabaah², K. Abass² et F. Portaels³.
¹Noguchi Memorial Institute for Medical Research, ²Agogo Presbyterian Hospital, ³Institut de Médecine tropicale, Anvers.

Informations générales

La détection précoce des cas et le démarrage rapide de la chimiothérapie constituent un élément important de la lutte contre l'ulcère de Buruli (UB). Cette stratégie permet de réduire ou d'éviter les complications à l'origine des incapacités associées aux stades tardifs de la maladie et elle entraîne une meilleure intégration des activités de lutte dans le système des soins de santé primaires, ainsi qu'une baisse des coûts directs et indirects du traitement. Le projet sur trois ans, financé par l'EFINTD (initiative de la Fondation européenne pour les maladies tropicales négligées) et l'IANPHI (Association internationale des instituts nationaux de santé publique) est mis en œuvre dans 28 communautés où sévit l'endémie dans le district d'Asante Akim North, le deuxième district le plus touché au Ghana.

Objectif

Ce projet a pour objectif général d'appliquer des stratégies pour développer la participation active des communautés à la détection précoce des cas et à un recours rapide aux services de traitement, ainsi que de soutenir les centres de santé pour la confirmation et la prise en charge des cas.

Activités exécutées

Les stratégies appliquées pour renforcer les activités au niveau des communautés et des établissements de santé sont les suivantes :

- (i) Formation de volontaires pour la surveillance au niveau communautaire et d'agents de santé pour identifier les lésions précoces de l'UB et assurer le lien entre les victimes, leurs familles et les centres de traitement.
- (ii) Recherche active des cas (volontaires, sensibilisation de la communauté, dépistage par les agents de santé).
- (iii) Mise en place d'un laboratoire pour le diagnostic de l'UB à l'hôpital de district (PCR et examen des frottis).
- (iv) Contrôle de la qualité : évaluation des résultats du laboratoire de l'hôpital de district par le laboratoire de référence de l'Institut Noguchi (NMIMR).

Résultats

- (i) Quarante volontaires ont été formés pour trouver les cas présumés et les adresser aux services de santé et 40 agents de santé ont été formés à la prise en charge de la maladie. Des activités de sensibilisation et de dépistage ont eu lieu dans 4 communautés.
- (ii) Le laboratoire de l'hôpital de district a été équipé et deux techniciens ont été formés au diagnostic de l'UB par PCR. La formation pour l'examen des frottis au microscope est en cours.
- (iii) De septembre 2010 à janvier 2011, 72 cas ont été signalés, 54 d'entre eux étant positifs et 18 négatifs. Parmi ces cas, 69 (96%) ont été adressés par les volontaires et trois se sont présentés spontanément. Il y a eu 50 lésions pré-ulcéreuses et 22 ulcères (cat.I-10, Cat.II-8 et Cat.III-4).
- (iv) Sur l'ensemble des cas présumés, le taux de positivité à la PCR a été de 75%.

Conclusions et perspectives

Dans la majorité des cas présumés, l'UB a été confirmé. On voit ainsi le rôle important joué par les volontaires dans la recherche active des cas, ainsi que leur compétence pour trouver les cas présumés. La mise en place d'un centre de diagnostic permet de confirmer les cas en deux jours et, par conséquent, le délai pour instaurer le traitement est passé de deux semaines à deux jours. Nous escomptons une identification de 80 % des cas au stade pré-ulcéreux, ce qui entraînera une baisse sensible de la morbidité due à cette maladie dans le district. Nous prévoyons également d'étendre la campagne de détection précoce et les services de diagnostic aux communautés d'endémie dans les districts limitrophes.

Contribution Agents de santé et Relais communautaires de la province du Moyen Ogooué (Lambaréné) dans la sensibilisation contre l'ulcère de Buruli

Présentateur: Louis Bayonne Manou

Introduction

L'Ulcer de Buruli est devenu un problème de santé publique au Gabon depuis 2005 lors de la découverte d'un nombre élevé de cas dans la province du Moyen Ogooué, seul foyer identifié pour l'instant avec une moyenne 50 cas par année.

Cette découverte a suscité des formations, aux agents de santé pour une prise en charge adaptée et aux relais communautaires pour une sensibilisation des populations cibles.

But

Dépistage précoce au niveau communautaire et Référence à la structure sanitaire du district.

Méthode et matériel

L'équipe de la Direction du Programme National de lutte contre l'Ulcer de Buruli a été dans la province du Moyen Ogooué une fois par trimestre pour suivre les activités.

L'implication des agents de santé et des Relais Communautaires dans la lutte contre l'ulcère de Buruli s'est faite par:

- la formation, en leur donnant des informations sur les signes cliniques et le contexte épidémiologique de l'Ulcer de Buruli ;
- l'utilisation des supports d'Information d'Education et de Communication (boite à images, dépliants et affiches).

Dans les villages, ces relais communautaires formés ont planifié des séances de sensibilisation en demandant à toute personne ayant une lésion cutanée non traumatique de s'y rendre à la structure sanitaire la plus proche

Les indicateurs

- le nombre élevé des nouveaux cas enregistrés (Voir Tableau n°1)
- la réduction des lésions très étendues classées catégorie 3 (≥ 15 centimètres)(Voir Tableau n° 2)

Résultats

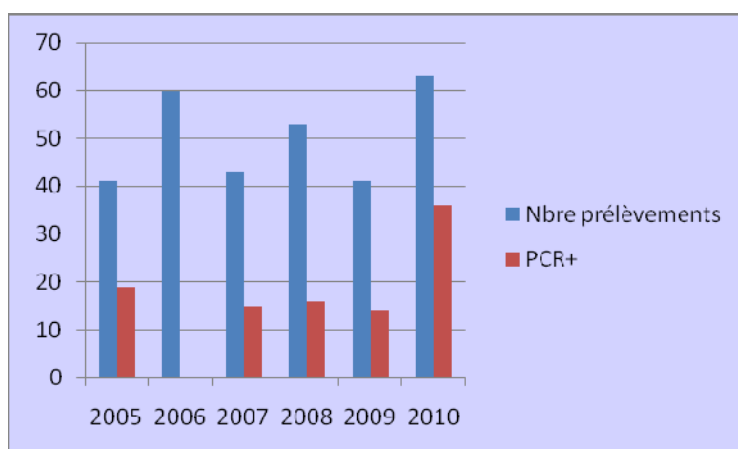
Tableau n°1

Provinces	Nombre de cas notifiés	PCR +	ZN+	Pourcentage PCR
Ogooué Ivindo	2	0	0	0
Ogooué LoLo	9	0	0	0
Ogooué Maritime	3	0	0	0
Moyen Ogooué(Lambarené	48	35	37	72,91
Nyanga	1	0	0	0
Libreville	2	0	0	0
Total	65	35	37	53 ,84

Tableau n°2

Provinces	Catégorie 1	Catégorie 2	Catégorie 3
Ogooué Ivindo	0	2	0
Ogooué LoLo	2	5	2
Ogooué Maritime	0	3	0
Moyen Ogooué(Lambarené	25	23	0
Nyanga	0	0	1
Libreville	0	2	0
Total	27	35	3

Tableau n°3 Nombre de cas notifiés depuis 2005



Points faibles

- Retard dans l'acheminement des prélèvements à Libreville,
- Difficulté de déplacement surtout dans l'axe fluvial,
- Absence des relais dans certain regroupement des villages,
- Absence de motivation financière de la part des élus locaux.
- Croyances à la sorcellerie dans certaine communauté .

Points forts

- La communauté villageoise connaît tous les signes de la maladie et cela permet une consultation précoce et une réduction des lésions très étendues,
- L'implication des tradi praticiens,
- La création d'une petite unité de prise en charge des cas de l'Ulcère de Buruli dans un centre de santé urbain de Lambaréné par un agent de santé.

Conclusion

Dans l'attente d'un vaccin, la mobilisation des relais communautaires au près des populations cibles par des campagnes de sensibilisation demeure le seul moyen pour la détection des nouveaux cas. La pérennisation de cette activité permettra de réduire les lésions très étendues d'une part et toutes les conséquences socio - économiques liées à cette endémie d'autre part.

Rôle des relais communautaires dans la lutte contre l'ulcère de Buruli au Bénin

Présentateur : Yves Barogui

Auteurs : Yves Barogui, Ghislain E. Sopoh, Ange D. Dossou, Jean Gabin Houezo, Julia Aguiar, Annick Chauty, Didier Agossadou, Roch Christian Johnson

Dans la lutte contre l'ulcère de Buruli, le Bénin a mis en place depuis 2003 une équipe de dépistage à base communautaire constituée de relais communautaires, d'enseignants et d'agents de santé. Le rôle joué par chacun de ces acteurs n'a jamais été évalué de façon formelle.

A travers une analyse du support BU01 de l'OMS, nous avons essayé de faire ressortir le rôle des relais communautaires au sein de cette équipe.

Au terme de cette analyse, il ressort que :

- 31% des patients sont référés par les relais communautaires, contre 21,5% par les anciens patients et 20% par les agents de santé.
- Trois sur quatre (74%) des patients référés par les relais communautaires n'ont pas eu recours à la médecine traditionnelle avant leur admission
- 90% des malades référés par les relais n'ont pas de limitation articulaire à l'admission
- 70% des patients référés par ces relais sont des catégories 1 et 2 et 39% de ces patients ont des lésions non ulcérées.
- 58% des malades envoyés par les relais ont leurs lésions localisées au membre inférieur, 30% au membre supérieur
- 43% des patients envoyés par les relais ont une bacilloscopie positive et plus de 6 patients sur 10 (64%) ont une PCR positive.

Au total, les relais communautaire jouent un rôle prépondérant dans la lutte contre l'ulcère de Buruli au Bénin, de part la quantité du travail qu'ils accomplissent (ils réfèrent le plus fort pourcentage de malades) mais aussi la qualité de ce travail (taux de confirmation biologique élevé de même que la précocité du dépistage)

Contribution des agents en première ligne à la détection précoce de l'ulcère de Buruli : expérience du district d'Amansie West

Présentateur : Joseph Adomako

Informations générales

La prise en charge de l'ulcère de Buruli et la lutte contre celui-ci ont représenté l'un des plus grands défis pour les interventions de la santé publique dans le district d'Amansie West avant 2003. C'était le district le plus touché du Ghana avec un taux brut de prévalence de 150,8/100 000, contre 20,7/100,000 en moyenne nationale (recherche des cas au niveau national en 1999).

Des stratégies d'interventions communautaires ont été mises en œuvre avec grand succès entre 1993 et 2000 et sont bien documentées (Amofa et al 1993 ; Phillips et al 2000), mais elles n'étaient pas pérennes, du fait qu'elles étaient centrées sur les « agents de santé » et que ceux-ci sortaient des établissements pour aller dans les communautés, rechercher les cas et les traiter. L'engagement des agents de santé et des volontaires basés dans les communautés était minimal et leur rôle se limitait à mobiliser leur communauté pour les exercices de dépistage.

Toutefois, depuis 2003, la Direction de la Santé du district d'Amansie West a collaboré, avec l'appui d'une ONG locale et d'une ONG internationale (la Health Foundation of Ghana et la Fondation ANESVAD d'Espagne respectivement), avec les agents basés dans les communautés sur un projet pour améliorer la détection précoce de la maladie, le but étant de diminuer la gravité et les complications, en particulier pour les enfants du district.

Conception du projet

Le projet a été axé principalement sur la communauté, avec l'instauration d'une collaboration étroite avec les volontaires pour la surveillance au niveau local, les accoucheuses traditionnelles (sages-femmes des villages), les revendeurs de médicaments (« pharmaciens de village ») et les enseignants. Ensemble ces personnes forment le groupe des agents basés dans les communautés pour la détection de l'UB, mais aussi d'autres affections cutanées, comme le pian.

La mise en œuvre du projet a impliqué la formation des agents communautaires au dépistage, à la détection, à la documentation et au transfert des cas vers les établissements de santé, ainsi qu'aux soins et pansements des petits ulcères et au suivi des cas. Équipés de fiches illustrées, les volontaires font du porte à porte dans leur communauté pour informer la population de la maladie et dépister les personnes présentant des lésions suspectes. Les revendeurs de médicaments et les accoucheuses traditionnelles vérifient si les personnes se présentant à eux ont des lésions suspectes. Les enseignants examinent aussi les enfants pour détecter, documenter les lésions suspectes et orienter les cas vers les services compétents. Leur participation vise également à améliorer la connaissance de la maladie, à dissiper les craintes quant à la contagiosité des lésions guéries et à faire disparaître les phénomènes de stigmatisation dans la population.

Le système de santé, qui doit recevoir les cas et les prendre correctement en charge, n'est pas pour autant mis de côté. L'accent a été mis cependant sur les établissements périphériques, ce qui suppose d'améliorer les connaissances des personnels de santé qui y travaillent (dans le privé comme dans le public) pour recevoir les cas adressés par les agents communautaires, prendre en charge les cas les plus simples et transférer les plus compliqués à l'hôpital de district. Ils soutiennent et supervisent aussi les activités au niveau des écoles et des communautés dans leurs zones respectives.

Résultats

La connaissance de la maladie s'est améliorée dans le grand public, ce qui a entraîné une détection et une présentation précoces des cas pour le traitement et grandement limité le recours aux plantes médicinales. De plus, il y a eu un progrès remarquable des connaissances et des compétences des agents de santé dans les établissements périphériques pour la prise en charge de la maladie. En conséquence, il y a eu non seulement une augmentation de la détection précoce des cas (qui est passée de seulement 20 % en 2003 à 63 % en 2010), mais aussi une diminution sensible du nombre des cas détectés (de 230 en 2000 à 32 en 2010).

Conclusion

Comme pour toutes les interventions de santé publique, l'amélioration de la prise en charge de l'ulcère de Buruli et la lutte contre celui-ci ne doivent pas rester exclusivement aux mains des agents de santé. Elles supposent un effort concerté de la part de tous, agents de santé et agents communautaires.

Leçons apprises de l'expérience de la décentralisation de la lutte contre l'ulcère de Buruli en Côte d'Ivoire : cas du projet Irish-One.

Présentateur . Julien Aké

Auteurs : Julien AKE, Aubin YAO, Konan NGUESSAN
MAP International –Bureau Cote d'Ivoire

Contexte

L'Ulçère de Buruli est un problème de santé publique dans la plupart des pays de la zone intertropicale humide.

Les premières actions de lutte ont été menées par des structures spécialisées, privées pour la plus part ; ce qui ne permettait pas d'assurer une bonne couverture géographique en offre de soins d'une part et de connaître l'ampleur réelle de la maladie d'autre part. Les patients étaient pour la plus part pris en charge dans ces structures au stade tardif de la maladie et cicatrisaient avec des séquelles invalidantes.

L'intégration de la lutte contre l'ulcère de Buruli au système de santé publique en vue d'améliorer la couverture en action de lutte apparait alors, à la fois comme une solution et un défi.

Plusieurs organisations en appui aux Programmes Nationaux de Lutte contre l'Ulçère de Buruli ont entrepris d'expérimenter la décentralisation. C'est le cas de MAP International Côte d'Ivoire qui, depuis 2007, en collaboration avec le Programme National de Lutte contre l'Ulçère de Buruli (PNLUB) a mis en œuvre un projet en vue d'expérimenter l'intégration des actions de lutte contre l'ulcère de Buruli dans le système de santé public.

L'objectif du projet est d'améliorer les actions de lutte contre l'ulcère de Buruli dans huit districts sanitaires.

Les activités du projet ont porté sur trois axes majeurs qui sont :

- Le renforcement des capacités organisationnelles des districts sanitaires ;
- La formation des professionnels de la santé et des relais communautaires ;
- L'équipement en matériel roulant, informatique et médical des établissements sanitaires.
- Après 3 ans de mise en œuvre, des leçons ont été tirées et font l'objet de cette présentation.

Leçons apprises du projet Irish One

Elles ressortent des forces, faiblesses ; des opportunités et des menaces à la décentralisation de la lutte contre l'ulcère de Buruli.

1. Les forces de la décentralisation

- Une meilleure coordination des activités de lutte : Mise en place d'une coordination à chaque niveau de la pyramide sanitaire (niveau district, régional et central).
- **Une meilleure couverture en action de lutte :**
 - i. 656 professionnels de la santé et 2145 relais communautaires formés pour une population d'environ 2 millions d'habitants, soit 1 professionnel de la santé pour 3 000 habitants et 1 relais communautaire pour 900 habitants

- ii. Accroissement du nombre des cas détectés dans les districts (nombre de cas avant la formation des professionnels et relais communautaire a été multiplié par 4)
- **Un meilleur ratio coût/résultat** : les ressources humaines, matérielles et logistiques appartenant à l'Etat sont mises à la disposition du projet.

2. Les faiblesses de la décentralisation

- La politique de gratuité proclamée par les chefs d'Etat à la naissance de l'initiative mondiale de lutte contre l'ulcère de Buruli se heurte à la politique de recouvrement des coûts dans les structures publiques.
- Non diffusion de politique et de directive claires

3. Les opportunités de la décentralisation

- Existence de structures décentralisées de l'Etat capable de soutenir financièrement et matériellement la lutte contre l'ulcère de Buruli,
- Existence d'ONG locales et d'organisation à base communautaire capable de prendre une part active dans la lutte contre l'ulcère de Buruli.

4. Les menaces de la décentralisation

- Rupture fréquente dans l'approvisionnement en médicaments entraînant une démotivation des acteurs en périphérie,
- Forte dépendance vis-à-vis du système de santé publique : Toute perturbation du système affecte considérablement la lutte à tous les niveaux.

Conclusion

La décentralisation de la lutte contre l'ulcère de Buruli en Côte d'Ivoire est aujourd'hui une réalité dans plusieurs districts sanitaires. Le projet Irish One a été un apport important dans cette approche car il a permis aux districts sanitaires de s'approprier la détection et la prise en charge médicale des cas d'ulcère de Buruli. Pour pérenniser les acquis de cette initiative, le Programme National de Lutte contre l'Ulcère de Buruli et MAP International effectuent des supervisions des différents acteurs impliqués dans la lutte.

Place et rôle des guides et relais communautaires dans un processus de Promotion de la santé pour le contrôle de l'ulcère de Buruli (UB) dans la zone sanitaire d'Allada/Zè/Toffo (ZS AZT) au sud du Bénin

Activités des bénévoles lors des enquêtes de prévalence de janvier 2011 de l'étude "Blue Hope".

Présentatrice : Yolande Goudoté

Auteurs : Goudoté Y. Paule ⁽¹⁾, Houéto David ⁽²⁾, Fond-Harmant Laurence ⁽³⁾, Deccache Alain ⁽⁴⁾.

1 UCL /IRSS/ RESO, Éducation santé et patient, Institut de Recherche Santé et Société, Bruxelles, Belgique, **2** Agence de Médecine Préventive, Cotonou, Bénin, **3** Fondation Follereau Luxembourg, **4** UCL /IRSS/ RESO, Éducation santé et patient, Institut de Recherche Santé et Société, Bruxelles, Belgique.

Résumé

L'étude "Blue Hope" est un projet d'intervention et de participation communautaire qui se déroule dans le cadre d'un PhD en Promotion de la santé et dont l'objectif vise à améliorer la prise en charge précoce et à diminuer la prévalence de l'UB dans les villages de Houédota et Azonmé au Sud du Bénin.

La PS confère aux individus les moyens de maîtriser leur propre santé et de l'améliorer en agissant sur les déterminants sociaux de la santé.

Elle accorde ainsi une place considérable au travail des bénévoles car dans une perspective de durabilité, elle suppose la participation volontaire, appropriative et "l'empowerment" des communautés affectées par l'UB, maladie de la pauvreté. À chaque étape du processus, les communautés motivées doivent accomplir des actions sans obligation.

La démarche méthodologique de "Blue Hope" inclut une analyse de la situation épidémiologique, clinique, psychosociale et environnementale de l'UB, ainsi qu'une intervention en PS. Ainsi, 4 études de prévalence de l'UB ont été menées dans les villages de l'étude avec l'appui d'équipes de bénévoles issus de ces villages. La présente communication décrit leur rôle important au cours de ces enquêtes.

Mise en œuvre

Planifié sur 4 ans (2009-2013), le projet est une étude cas-témoins qui a sélectionné 4 villages : 2 pilotes (Houédota et Azonmé; zone sanitaire d'Allada/Zè/Toffo AZT) et 2 témoins (Adoukandji Centre et Yamontou; zone sanitaire de Klouékanmè-Toviklin-Lalo KTL).

Afin de réaliser un état des lieux épidémiologique et clinique de la maladie, une enquête de prévalence de l'UB a été menée dans chaque village de l'étude.

Outre le chercheur principal, les équipes d'enquêteurs étaient constituées de bénévoles désignés par les communautés villageoises ou nommés (relais communautaires) par les Centres de Traitement de l'UB (CDTUB) référents de chaque zone sanitaire.

Résultats

Les enquêtes de prévalence étaient de type recensement.

11 bénévoles ont participé à la collecte des données sur l'UB. Tous étaient de sexe masculin. 4 étaient des relais communautaires désignés par les CDTUB référents de leur zone sanitaire. 7 étaient des guides choisis par les communautés villageoises pour appuyer le chercheur principal dans la collecte.

Leur rôle : mise en relation avec le conseil des notables et les autorités administratives et sanitaires de leur localité, orientation, guidage dans les villages, facilitation du contact et de la collaboration avec les familles enquêtées.

Défis

La prise de conscience par les bénévoles de leur capacité à prendre en main leur propre développement et celui de leurs communautés;
L'appropriation d'une démarche Promotion de la santé dans l'approche des communautés enquêtées;
La collecte des données par les bénévoles selon une logique communautaire où ils dénombrent des cas d'UB mais rentrent également dans les préoccupations des habitants.

Solutions proposées

Le renforcement des capacités en Promotion de la santé des bénévoles impliqués afin d'être capables de rendre les communautés pilotes autonomes.
La mobilisation de nouveaux bénévoles pour participer à l'action de "Blue Hope", notamment les femmes.

Mots clés : ulcère de Buruli, Promotion de la santé, recherche-action, bénévoles, relais communautaires, participation, empowerment communautaire, enquête de prévalence.

Efficacité des soutiens de la communauté et du système de santé pour la détection et le traitement des cas d'UB : étude de cas dans le sous-district d'Obom au Ghana

Présentateur : Collins S. K. Ahorlu

Auteurs : Collins S.K. Ahorlu¹, Dorothy Yeboah-Manu¹, Eric Koka¹, Edwin Ampadu², Isaac Lamptey³, Susana Hausmann-Muela⁴ et Mark Nitcher⁵

¹Noguchi memorial Institute for medical Research, University of Ghana, ²National BU control Programme, Ghana health service, ³Obom Health centre, Ghana Health Service, ⁴Optimus Foundation of UBS, Suisse et ⁵University of Arizona, USA

Comme ailleurs en Afrique, l'instauration de mesures de lutte contre l'ulcère de Buruli au Ghana se heurte à la compréhension insuffisante de nombreux aspects de cette maladie. Toutefois, le succès obtenu avec l'introduction récente de l'antibiothérapie a ouvert de nouvelles portes mais aussi créé de nouveaux défis pour les programmes de lutte. L'un des plus importants est de trouver comment mettre rapidement les patients sous traitement, comment les aider à aller au bout du schéma thérapeutique de 56 jours et comment continuer à soigner les plaies qui n'ont pas encore guéri à la fin du traitement antibiotique. Par ailleurs, un certain nombre de facteurs sociaux, culturels et économiques influent sur la structure à laquelle les sujets affectés par l'UB et leur famille s'adressent pour se faire soigner, aspect qui nécessite des interventions au niveau communautaire pour améliorer la détection et la présentation des cas dans les dispensaires. Il faut également renforcer les établissements de santé pour qu'ils assurent des services de prise en charge de qualité. Il est nécessaire de mettre à la disposition des patients les outils disponibles actuellement. Nous mettons en place des programmes de proximité et de dépistage dans les communautés, nous fournissons le transport aux cas confirmés afin qu'ils se rendent au dispensaire pour le traitement et nous servons le petit-déjeuner aux enfants avant de les emmener à l'école. Le dispensaire bénéficie de l'appui d'un laboratoire pour confirmer les cas avant d'entreprendre le traitement. Les résultats préliminaires montrent une augmentation du nombre des patients sous traitement au dispensaire et une plus grande proportion de traitements achevés. Le nombre des présentations précoces au dispensaire (stades un ou deux) a aussi augmenté. Cela indique que l'on pourrait en faire plus avec les outils disponibles de lutte contre l'UB en étant attentif aux soutiens que la communauté et le dispensaire peuvent apporter.

Surveillance de l'ulcère de Buruli au Ghana : sites sentinelles, fluctuations saisonnières et définition des zones d'endémie.

Présentateur : Lance A. Waller

Auteurs :

Lance A. Waller, Ellen Whitney, Julie Clennon, Shannon McClintock, Sara Vrabec, et Marian Honu ; Rollins School of Public Health, Emory University
Edwin Ampadu, William Opare ; Ghana Health Services National Buruli ulcer Control Programme
Kingsley Asiedu ; Organisation mondiale de la Santé

La surveillance continue de l'incidence et de la prévalence de l'ulcère de Buruli (UB) au Ghana comporte des développements dans le rôle de communautés sentinelles. Celles-ci fournissent au niveau local des rapports plus détaillés, dans le cadre des efforts de surveillance au niveau des districts et au niveau national qui, à leur tour, fournissent des données de meilleure qualité à la fois pour la lutte contre la maladie et pour la recherche. En collaboration avec le Programme de lutte contre l'ulcère de Buruli des Services de Santé du Ghana, nous avons examiné les données de la surveillance provenant d'un site sentinelle au Ghana. Celles-ci déterminent des caractéristiques spatiales, temporelles et saisonnières de la notification de l'UB et illustrent les capacités renforcées par rapport à la surveillance passive. Ensuite, nous remettons les efforts locaux, dans les districts et au niveau national dans un contexte plus large, avec la tâche difficile d'identifier les zones à risque endémique élevé. Nous examinons les définitions existantes des zones d'endémie pour des maladies à prévalence (relativement) élevée, comme le paludisme et le choléra, et nous mettons en contraste ces définitions avec les lignes directrices à l'étude pour les maladies tropicales négligées en général et pour l'ulcère de Buruli en particulier.

En résumé, nous examinons à la fois les éléments locaux et globaux de la surveillance et de la notification pour mettre en lumière les multiples facettes, déterminer les composantes communes et renforcer la collaboration à la confluence de la surveillance de l'UB et des réseaux de recherche.

La confirmation de l'ulcère de Buruli dans le contexte de la décentralisation : Expérience du Projet Ulcère de Buruli de l'IME/Kimpese

Présentateur : Delphin Phanzu

Auteurs : Phanzu MD, Imposo BBD, Lukanu NP, Minuku MJB, Kayinua M, Muyembe TJJ, Kiabanzawoko NO, Mundabi B, Nkuku L, Vandelannoote K, Eddyani M, de Jong B, Portaels F.

Introduction

La confirmation diagnostique de l'ulcère de Buruli revêt de plus en plus un caractère crucial depuis l'avènement de l'antibiothérapie spécifique. Son usage basé sur une bonne confirmation des cas au laboratoire permettra d'éviter au maximum le traitement abusif des patients qui ne souffrent pas d'ulcère de Buruli.

En novembre 2009, un atelier national sur l'organisation de la lutte contre l'ulcère de Buruli (UB) en République Démocratique du Congo (RDC), tenu à Kinshasa, avait réuni le Secrétaire Général à la Santé Publique, les Directeurs des programmes nationaux de lutte contre la lèpre, la tuberculose et l'ulcère de Buruli, de l'Institut National de Recherche Biomédicale, les experts internationaux de l'Institut de Médecine Tropicale d'Anvers et de l'Organisation Mondiale de la Santé, ainsi que les experts, chercheurs et acteurs nationaux sur l'UB.

L'une des résolutions clé était la mise en place d'un réseau national de confirmation des cas d'UB en RDC, dont la phase pilote devrait être menée dans la province du Bas-Congo dans le contexte de décentralisation de la prise en charge (Table 2) et l'expérience acquise progressivement étendue dans d'autres foyers endémiques du pays. Ce réseau était constitué de quatre niveaux de compétence :

- i.** Local : les laboratoires périphériques dans les Centres de dépistage et de traitement (CDT), le laboratoire de l'Hôpital Général de Référence (HGR) Nsona Mpangu, pour la collecte des échantillons et la réalisation des premiers examens (Microscopie).
- ii.** Régional : le laboratoire régional de l'HGR IME/Kimpese (Microscopie, culture et histopathologie).
- iii.** National : le Laboratoire National de Référence de l'UB (LNRUB), pour la confirmation par PCR
- iv.** Supranational : l'Unité de Mycobactériologie de l'IMT/Anvers pour le contrôle de qualité externe.

En outre, il était recommandé de prélever 3 échantillons par lésion, dont le premier à analyser localement après étalement direct (CDT), un autre à placer dans un milieu de transport pour le laboratoire de l'IME et un dernier à placer également dans un milieu de transport pour le LNRUB.

L'objectif de cette étude est d'évaluer les résultats obtenus en 2010 à l'aide de la méthode FFOM afin de formuler quelques recommandations.

Résultats

Au total, 51 patients ont été confirmés sur 123 patients notifiés, soit 41,5% de cas.

- I.** Laboratoires du réseau tuberculose (excepté l'Hôpital Général de Référence IME/Kimpese)

Sur 67 échantillons analysés à ce niveau par la méthode de Ziehl-Neelsen (ZN), 26 étaient positifs (38,8%) :

- Laboratoire de l'Hôpital Général de Référence de Nsona-Mpangu : 10 échantillons examinés dont 8 positifs ;

- Laboratoire du Centre de Santé de Référence Songololo : 30 échantillons examinés dont 13 positifs ;
- Laboratoire du Centre de Santé de Référence Songa : 14 échantillons examinés dont 3 positifs ;
- Laboratoire du Centre de Santé de Référence Kasi : 13 échantillons examinés dont 2 positifs.

II. Laboratoire Régional de l'ulcère de Buruli (Hôpital IME/Kimpese)

Sur 103 échantillons examinés, 40 étaient positifs par ZN (38,8%).

III. Laboratoire National de Référence de l'Ulçère de Buruli (LNRUB/Kinshasa)

Sur 262 échantillons examinés, 96 étaient positifs par PCR (36,6%)

IV. Laboratoire de l'Unité de Mycobactériologie de l'IMT/Anvers

Tableau 1 : Contrôle de qualité externe de l'IMT sur 82 échantillons

PCR	ITM		
	-	+	Total
LNRUB	-	+	Total
-	19	12	31
+	7	27	34
NT	10	7	17
Total	36	46	82

CZN	ITM		
	-	+	Total
IME	-	+	Total
-	28	11	39
+	8	24	32
(blank)	5	6	11
Grand Total	36	41	82

Tableau 2 : Décentralisation de la prise en charge de l'ulcère de Buruli dans la province du Bas-Congo

MANAGEMENT	PRIMAIRE	SECOND AIRE	TERTIAIRE OU CENTRE DE REFERENCE

					UB
	PS	CS	CSR	HGR	CHU/INRB
Catégories de lésions	I	I & II	I & II	II & III	III and séquelles
Suspicion clinique/diagnostic	+	+	+	+	+
Ecouvillon	+	+	+	+	+
AAF	-	+	+	+	+
Biopsie	-	-	+	+	+
CZN	-	-	+	+	+
PCR	-	-	-	-	+
HIS	-	-	-	+	+
CUL	-	-	-	+	+
Pansements	+	+	+	+	+
Administration antibiotiques	+	+	+	+	+
Chirurgie	-	-	+	+	+
POD	+	+	+	+	+
Documentation	+	+	+	+	+

PS: Poste de Santé; **CS:** Centre de Santé; **CSR:** Centre de Santé de Référence; **HGR:** Hôpital Général de Référence; **CHU:** Centre Hospitalier Universitaire; **INRB:** Institut National de Recherche Bio-Médicale; **AAF:** Aspiration à l'Aiguille Fine; **CZN:** Coloration de Ziehl-Neelsen, **PCR:** Polymerase Chain Reaction; **HIS:** Histopathologie; **CUL:** Culture; **POD:** Prevention of Disability

Forces

1. Réseau diagnostique mis en place et fonctionnel
2. Tests diagnostiques disponibles et gratuits
3. Disponibilité d'intrants (tige coton, lames, milieux de transport, etc)
4. Disponibilité de supports d'information (UB 01, UB 02 et UB 03)

Faiblesses

1. Faible taux de confirmation de cas
2. Non respect du circuit de confirmation de cas établi

3. Non respect des directives relatives à la confirmation de cas
4. Inadéquation entre le nombre de suspects et le nombre d'échantillons analysés dans les laboratoires périphériques
5. Retard de feed-back

Opportunités

1. Renforcement de partenariat national (INRB, Coordination provinciale Lèpre-Tuberculose, Zones de santé, IME,...)
2. Renforcement de partenariat international (ALM, IMT, OMS, Burulivac, ...)
3. Réseau de laboratoires existants du programme Tuberculose avec laborantins formés et minimum d'équipements et matériels
4. Plan provincial de développement sanitaire

Menaces

1. Sous-rémunération des acteurs de terrain (instabilité du personnel soignant formé)
2. dépendance du financement extérieur

Recommandations

1. Recycler les acteurs de terrain sur le dépistage de cas et les prélèvements des échantillons
2. Renforcer les supervisions formatives
3. Améliorer la communication entre les différents niveaux par l'usage de nouvelles technologies (téléphonie mobile, internet)
4. Respecter strictement le circuit établi et les directives relatives à la confirmation de cas
5. Plaider pour l'implication effective de l'équipe cadre provinciale et de l'équipe cadre de district

Partenariat et appui sur la lutte contre l'ulcère de Buruli à l'Institut Médical Evangélique (IME) de Kimpese, en République Démocratique du Congo (RDC) : Bilan et Perspectives

Présentateur : Désiré Imposo

Auteurs : D.H. Imposo¹, D.M. Phanzu¹, J. Kongawi², A.Kibadi³, P Lukanu⁴, J.B. Minuku⁵, J. Oehrig⁶, P. Saunderson⁶, L. Lehman⁶, P. Suykerbuyk⁷, F. Portaels⁷

¹Hôpital Général de Référence(HGR), IME/Kimpese, Bas-Congo, RDC

²American Leprosy Mission, Equateur Nord, Gemena, RDC

³Département de Chirurgie, Cliniques Universitaires de Kinshasa, RDC

⁴Zone de Santé Rurale de Kimpese, Bas-Congo, RDC

⁵Zone de Santé Rurale de Nsona-Mpangu, Bas-Congo, RDC

⁶American Leprosy Mission, Greenville, USA

⁷Institut de Médecine Tropical/Anvers Belgique

Notre programme de lutte vient de totaliser 10 ans cette année. Son parcours réussi jusqu'à ce jour est le fruit d'une coopération agissante avec des partenaires nationaux et internationaux. Débuté en 2001 avec peu de ressources, le programme s'est progressivement développé grâce à l'appui déterminant de nombreux partenaires internationaux.

A partir de 2002, l'IMT/ Anvers a commencé à appuyer le programme. Il est intervenu et intervient encore dans la formation de notre personnel et dans l'équipement de laboratoire en rapport avec le diagnostic de l'UB. C'est grâce à son soutien qu'un médecin et un laborantin ont effectué un stage à l'unité de mycobactériologie de cet institut. Du point de vu équipement, notre hôpital a bénéficié de l'installation d'un laboratoire de culture de mycobactérie. A travers l'IMT, l'IME a été introduit dans un projet de recherche sur le Mycobacterium Ulcerans appuyé par l'Union Européenne (BURULICO dans sa 1^{ère} phase et BURULIVAC dans sa phase actuelle), par lequel nous avons acquis d'autres équipements. Un des médecins de notre Institut y a été copté comme chercheur. Le laboratoire de PCR installé à l'Institut National de Recherche Biologique (INRB) par ce projet analysera désormais nos échantillons ; tandis que l'IMT/Anvers restera notre laboratoire de référence pour le contrôle de qualité.

American Leprosy Mission a rejoint notre programme en 2004. Son soutien financier s'est révélé d'une importance capitale pour la prise en charge des patients, les activités de lutte à base communautaire, ainsi que pour le renforcement des capacités de notre personnel à travers les séminaires et les trainings. Cet ONG a permis à notre programme d'obtenir les équipements et matériel nécessaires pour les supervisions, l'IEC et la prise en charge des patients :

- un véhicule tout terrain
- 2 motos
- 60 bicyclettes
- un équipement audiovisuel
- des cameras
- des mégaphones
- un équipement de bureau : un ordinateur, une imprimante
- des consommables

L'OMS a beaucoup contribué dans renforcement de nos capacités à travers l'organisation des réunions et séminaires, les recommandations et la documentation. En plus elle nous a fourni les antibiotiques spécifiques, nécessaires pour la décentralisation du traitement.

Les autres partenaires tels que : le Programme National de Lutte contre l'Ulcère de Buruli (PNLUB), Programme National de lutte contre la Tuberculose(PNLT), la Fondation Damien, Médecins Sans Vacances(MSV), les deux Zones de Santé de Kimpese et Nsona-Mpangu, etc...) ont aussi, selon leur compétence, apporté leur pierre dans l'édifice.

Ce soutien important s'est traduit par une évolution dans le programme de lutte :

- De 2001 à 2004 notre équipe a soigné 220 cas suspects de l'UB uniquement à l'hôpital
- De 2005 à 2008 il y a eu augmentation progressive des cas pris en charge à l'hôpital ; en même temps certains cas étaient pris en charge dans la communauté. A partir du 3ème trimestre 2008, avec la décentralisation des activités au niveau communautaire un grand nombre des patients (plus de 120/an) est détecté précocement et la majorité pris en charge dans la communauté. Cette décentralisation devrait être poursuivie avec le concours de tous les partenaires afin que le programme de lutte soit bien intégré dans les communautés de base.

Le partenariat qui a soutenu notre programme jusque là est donc la pierre angulaire de la lutte contre l'UB dans notre région. Il est important, au stade actuel, que celui-ci se poursuive, se diversifie et accroisse même son rayon d'action en RDC, dans la mesure du possible, pour toucher les autres zones endémiques de notre pays non encore couvertes par un programme de lutte.

Sensibilisation communautaire sur l'ulcère de Buruli en Côte d'Ivoire : L'intervention de l'ONG AFRISOL -Côte d'Ivoire en partenariat avec l'Institut Pasteur de Côte d'Ivoire

Présentatrice : Marie Constance Kadio

L'ulcère de Buruli constitue un grave problème de santé publique en Côte d'Ivoire où plus de 30.000 cas ont été recensés de 1978 à 2009. Environ 2.500 cas nouveaux viennent chaque année gonfler les statistiques. Les enfants de 0 à 15 ans qui sont les plus touchés constituent plus de 75% de la population malade dont 62,8% présentent des formes ulcérées.

Les conséquences de cette maladie sur la population sont nombreuses. En effet, l'UB provoque des souffrances et des incapacités considérables, notamment chez l'enfant, entraînant des retards scolaires, un coût élevé de traitement et des pertes de productivité au sein des populations affectées. Ces conséquences néfastes aggravent la pauvreté dans les communautés atteintes.

En 2007, après la visite d'un centre de prise en charge de plus de 100 malades atteints d'ulcère de Buruli, l'ONG AFRISOL-Côte d'Ivoire, sensible aux réalités constatées face à la souffrance et aux handicaps liés à la maladie, a inscrit l'UB dans ses priorités afin de combattre la maladie au stade précoce.

Cette décision s'accorde avec les objectifs fixés par l'ONG de lutter contre la pauvreté et d'améliorer les conditions de vie des populations.

Ainsi, en 2010, AFRISOL-CI a élaboré un programme d'interventions axées sur la sensibilisation communautaire et le dépistage précoce.

Avec des moyens très limités provenant des ses membres, AFRISOL-CI a visité en 2010 - en partenariat avec l'Institut Pasteur de Côte d'Ivoire - 6 villages de 4 régions de la Côte d'Ivoire identifiées comme zones endémiques.

Dans chaque village visité, AFRISOL-CI organise une campagne de sensibilisation comportant :

- Une semaine avant l'arrivée de son équipe, la prospection de la zone de sensibilisation par l'agent de terrain de l'ONG qui, avec l'agent de santé public et des volontaires locaux annoncent son arrivée et identifient les cas suspects de la région.
- Puis, le premier jour de son intervention, l'ONG organise des séances de sensibilisation et de dépistage précoce avec le soir, la projection d'un film sur l'UB suivie d'un débat.
- Le deuxième jour est consacré à une sensibilisation de masse sur la place publique, avec les villages voisins. Les agents de l'Institut Pasteur donnent des informations sur l'agent causal (M.U) et l'effet de l'environnement sur la maladie. Nous diffusons un maximum d'informations sur la maladie (définition, diagnostic, traitement, prévention) et procédons ensuite à une séance de questions-réponses suivie d'une distribution de gadgets, de prospectus et éventuellement, lorsque l'ONG a pu les faire acheminer, de vêtements récupérés en France. Nous procédons finalement dans le centre de santé local au dépistage actif dans le centre de santé local en faisant, sur chaque malade suspect, des prélèvements qui seront confiés à l'Institut Pasteur pour confirmation des cas.

- Au terme de son intervention, l'ONG fait don de médicaments et de matériel de soins à l'infirmier de la localité qui participe au dépistage, pour le suivi des malades. Les cas compliqués sont dirigés - aux frais d'AFRISOL-CI - soit vers le Centre Hospitalier de Treichville-Abidjan, soit vers l'institut Raoul Follereau d'Adzopé (léproserie).
- Deux semaines plus tard, les malades reçoivent la visite de l'équipe médicale de l'ONG pour une nouvelle évaluation.

Au terme de nos interventions,

- Plus de 5000 personnes ont été sensibilisées sur l'UB. Elles ont été informées des précautions à prendre pour éviter d'être affecté par la maladie et pour arrêter son évolution par un traitement précoce.
- Le mode de transmission, l'influence de l'environnement sur la maladie et l'agent causal de l'UB ont été mieux expliqués aux populations avec la présence de l'Institut Pasteur.
- 28 prélèvements ont été pratiqués pendant les séances de dépistage et 26 cas d'UB ont été confirmés par l'Institut Pasteur.
- L'ONG a pris en charge ces 26 nouveaux malades dont certains cas compliqués ont été dirigés vers le Centre Hospitalier de Treichville-Abidjan, ou vers la léproserie Raoul Follereau d'Adzopé.
- Les malades ont reçu sur place les premiers soins et du matériel de pansement.
- 6 infirmeries ont obtenu des dotations en médicaments, en matériel médical et en matériel de pansement.
- 26 cas d'ulcères étendus - différents de l'ulcère de Buruli - tels que les fasciites nécrosantes post-érysipèles, ont été diagnostiqués et également pris en charge par l'ONG à l'instar des cas d'UB.
-

Toutefois, il est urgent de signaler que :

- La maladie poursuit son extension notamment dans les villages de la région des lagunes proches d'Abidjan
- Les populations ont toujours besoin d'information pour mieux lutter contre l'ulcère de Buruli.
- La prise en charge initiale de l'ulcère de Buruli par les tradipraticiens s'observe de plus en plus dans les villages et donne souvent satisfaction en début de traitement aux malades qui considèrent l'UB comme une malédiction.
- Les populations ont besoin de médicaments surtout de consommables de soins qui sont souvent en rupture.

Pour 2011, AFRISOL-CI s'est fixé comme objectifs

1. D'élargir ses interventions à autres régions.
2. De poursuivre sa coopération avec l'Institut Pasteur de Côte d'Ivoire.
3. De rechercher des partenaires financiers pour soutenir et développer son activité en faveur de la lutte contre l'UB.
4. D'établir une collaboration avec les tradipraticiens dans le but de vérifier scientifiquement, d'authentifier et de reconnaître l'efficacité de leurs traitements ainsi que de promouvoir leurs interventions avec entre autre l'objectif de faciliter l'accès aux soins et de réduire les coûts de traitement.

Les dispositions à prendre pour vaincre l'UB sont réellement considérables et toutes les initiatives, tous les efforts œuvrant dans ce sens doivent être soutenus et encouragés car beaucoup reste à faire face à cette terrible affection qui gagne davantage de terrain en Côte d'Ivoire, pays déjà meurtri depuis plusieurs années par une crise politico-militaire.

Nul ne l'ignore, nous avons tous droit à la santé, au bien-être physique, mental et social quelque soit notre lieu de résidence.

Et c'est plus particulièrement le cas des enfants (les plus touchés par l'UB) qui représentent l'avenir du monde et dont nous avons la responsabilité tant de leur développement que de leur protection.

Prévention des incapacités et chirurgie

Les séquelles de l'ulcère de Buruli aux membres inférieurs et supérieurs : tableaux cliniques, prévention et principes de traitement

Présentateur : Henri Assé

Auteurs : Henri Assé, Patrick Meredith, A Kouakou- Adonis, A. Yao, N. Assie

L'Ulçère de Buruli (UB) se localise de manière préférentielle aux membres inférieurs et supérieurs. Dans sa forme ulcéreuse la localisation de l'UB à l'appareil locomoteur et à l'organe de préhension constitue d'emblée un facteur de morbidité indéniable. Au cours de l'évolution de la maladie les phénomènes de remaniement tissulaires dominés par la fibrose et les rétractions qui en résultent aboutissent à des modifications profondes de la morphologie et de la fonction des membres. Ces infirmités réalisent divers tableaux cliniques dont la conséquence commune est de provoquer des invalidités majeures.

Si la prise en charge de l'UB ne peut se concevoir actuellement sans la prévention des invalidités, force est de constater que de nombreux malades sont laissés pour compte en raison de l'absence d'un véritable plan de prévention des invalidités dans la majorité des programmes nationaux de lutte contre l'UB.

Aussi la demande de prise en charge des séquelles invalidantes des membres dues à l'UB devient de plus en plus forte et tend à s'imposer comme un nouveau défi. La réparation de ces séquelles qui tire ses fondements dans les principes de la chirurgie plastique reconstructive et de la chirurgie de la main comprend essentiellement trois temps correspondant à la réparation plan par plan des tissus lésés initialement ou secondairement par la maladie.

La connaissance des mécanismes de constitution de ces séquelles, leurs principes de prévention et de traitement doivent être enseignés aux intervenants médicaux et chirurgicaux pour une meilleure prise en charge de l'UB.

Tendance des incapacités fonctionnelles dues à l'ulcère de Buruli dans la municipalité d'Ejisu-Juaben au Ghana

Présentateur : Pius Agbenorku

Auteurs : ¹Agbenorku P, ²Agbenorku M, ³Edusei A, ⁴Diby T, ⁵Nyador E

¹Reconstructive Plastic Surgery & Burns Unit, Komfo Anokye Teaching Hospital, School of Medical Sciences, Kwame Nkrumah University of Science & Technology, Kumasi, Ghana

²Health Education Unit, Global Evangelical Mission Hospital, Apromase-Ashanti, Ghana

³Center for Disabilities Studies, Department of Community Health, School of Medical Sciences, Kwame Nkrumah University of Science & Technology, Kumasi, Ghana

⁴Research Unit, Global Evangelical Mission Hospital, Apromase-Ashanti, Ghana

⁵Center for Disabilities Studies, Department of Community Health, School of Medical Sciences

Informations générales

On a très peu d'informations sur les tendances actuelles pour les incapacités fonctionnelles dues à l'ulcère de Buruli (UB) dans la zone centrale du Ghana.

But

Cette étude rétrospective a été faite pour décrire les tendances et les catégories des incapacités fonctionnelles dues à l'UB, ainsi que les zones du corps les plus fréquemment touchées.

Méthodes

On a utilisé pour l'étude les informations sur les patients atteints d'UB au Global Evangelical Mission Hospital à Apromase. Les données ont été extraites à partir du registre des formulaires BUI de l'OMS, du registre du bloc opératoire et du registre de l'hôpital sur les patients atteints d'UB. Nous avons ainsi obtenu des données sur les caractéristiques démographiques des patients, ainsi que sur la catégorie et la localisation des lésions. Ces données ont été enregistrées et mises sous forme de tableaux et graphiques à l'aide de la version 16.0 de SPSS.

Résultats

Au total 336 cas [hommes (53,9 %, N = 181) ; femmes (46,1 %, N = 155)] ont été recensés pour la période étudiée. Pour 113 d'entre eux (33,6 %), on a identifié des incapacités fonctionnelles. Les incapacités touchaient des patients dans tous les groupes d'âge (avec un âge moyen de 52,5 ans), mais le plus grand nombre d'entre eux avaient de 60 à 74 ans. Pour ce qui est des tendances, c'est en 2009 qu'on a enregistré le plus grand nombre d'incapacités (30,1 %, N = 34). Les lésions se situaient la plupart du temps sur les membres inférieurs (57,5 %, N = 65), mais quelques-unes (6,2 %, N = 7) au niveau de la tête et du cou. Dans la majorité des cas, il s'agissait de lésions de diamètre > 15 cm, en général multiples, ou situées sur des zones critiques comme les articulations, ou des cas d'ostéomyélite.

Conclusion

La tendance révèle un accroissement proportionnel des incapacités fonctionnelles avec l'âge. Des amplitudes de mouvements limitées en raison de rétractions au niveau des genoux ou des chevilles ont constitué le plus grand nombre d'incapacités fonctionnelles enregistrées. La détection précoce de la maladie, favorisée par des campagnes d'éducation sanitaire intensives, permettrait d'éviter les difficultés de prise en charge et les incapacités dues à l'UB.

Etude multicentrique des incapacités dues à l'ulcère de Buruli au niveau de la tête et du cou

Présentateur : Pius Agbenorku

Reconstructive Plastic Surgery & Burns Unit, Komfo Anokye Teaching Hospital, School of Medical Sciences, Kwame Nkrumah University of Science & Technology, Kumasi, Ghana

Objectif

Identifier les diverses incapacités provoquées par l'ulcère de Buruli au niveau de la tête et du cou et proposer des moyens pour surmonter les complications qu'elles entraînent.

Méthodes

L'étude a porté sur six établissements hospitaliers dans le centre du Ghana de 2004 à 2009. Les registres des interventions et les observations sur les patients ont servi de sources d'information.

Résultats

Les 38 patients étaient âgés de 0 à 56 ans. La plupart (76,3%, N = 29) ont eu des ulcères bénins à graves situés au niveau de la tête et du cou. Pour ce qui est des déformations, la plupart (55,3 %, N = 21) avaient de profondes cicatrices au niveau de l'œil, du cou, de la joue et du front. Quelques-uns (13,2 %, N = 5) ont perdu un œil.

Conclusion

Les formes courantes d'incapacité ont été les troubles visuels et les effets psychologiques dus aux cicatrices faciales. La détection précoce de la maladie et la formation des professionnels de santé au niveau des districts permettraient d'éviter de nombreuses incapacités et difficultés dans la prise en charge de l'UB.

Mise en œuvre de la prévention des incapacités au centre de dépistage et de traitement de l'ulcère de Buruli d'Allada: organisation et résultats de 2005 à 2009

Présentateur: Jean Gabin Houezo

Auteurs : Capo Chichi JM (1), Houézo JG(1), Sopoh GE(1), Dossou DA (1), Agossadou D (2) Johnson RC(3)

1 Centre de Dépistage et de Traitement de l'Ulçère de Buruli Allada BP :03 Allada Bénin

2 Programme National de Lutte contre la Lèpre et l'Ulçère de Buruli 06 BP : 2672 Cotonou Bénin

3 Fondation Raoul Follereau. 31 Rue de Dantzig 75015 Paris France

I. Introduction

L'ulcère de Buruli est une affection cutanée provoquée par *Mycobacterium ulcerans*, bactérie de la même famille que celles responsables de la tuberculose et de la lèpre. Très peu d'informations sont actuellement disponibles sur le volet prévention des incapacités. Malgré ce constat, ce volet apparaît de plus en plus comme une composante importante dans le processus de prise en charge. En effet, il est important pour le patient non seulement d'avoir une bonne cicatrisation mais également il lui est nécessaire de conserver une bonne fonction en fin de traitement. La kinésithérapie, qui est « l'art de guérir qui utilise toutes les techniques du mouvement » fait partie d'un ensemble de moyens thérapeutiques visant à prévenir ou à réduire les problèmes fonctionnels auxquels sont exposés les patients. L'ensemble de ces moyens formant le volet Prévention Des Incapacités (PDI).

Nous rapportons ici l'expérience du CDTUB d'Allada dans la mise en œuvre de cette composante essentielle de la prise en charge des patients.

II. Cadre et méthode

La prévention des incapacités se réalise dans divers secteurs d'activités du CDTUB à savoir la salle de kinésithérapie, en hospitalisation, aux pansements ainsi qu'au bloc opératoire.

A l'admission : une évaluation initiale de l'état du patient est réalisée. Cette évaluation comporte un ensemble de bilans notamment le bilan de la douleur de même que les bilans articulaire, musculaire, cutanéotrophique et fonctionnel. Une fiche de suivi est ainsi remplie. A l'issue de cet exercice, un programme thérapeutique est prescrit pour chaque patient. A cette étape du processus, il est très important d'organiser un entretien avec le patient et son accompagnant. L'objectif de cet entretien est d'obtenir l'adhésion du patient au traitement. Pour ce faire, il lui est expliqué en termes simples les constats des différents bilans effectués de même que les différentes étapes du processus de prise en charge. L'accent est mis sur la nécessité pour lui de suivre le traitement jusqu'au bout afin d'éviter les séquelles fonctionnelles en fin de traitement.

Pendant le processus de prise en charge : les activités de prise en charge proprement dites varient en fonction du poste de soins à savoir la salle de kinésithérapie, la salle de pansement, le bloc opératoire et enfin l'hospitalisation.

Le paquet minimum d'activités proposé comporte : les mobilisations articulaires, les postures articulaires associées à des étirements musculo-tendineux progressifs grâce aux attelles confectionnées sur place, les bandages compressifs pour faire résorber les œdèmes, les renforcements musculaires, de la proprioception pour remettre les articulations dans les conditions de contraintes, le massage doux des cicatrices au beurre de karité permet de nourrir la peau, de la rendre souple et de la protéger.

A la sortie du patient : Une évaluation finale est faite reprenant les différents bilans qui ont été réalisés avant le début du processus et pour apprécier les écarts. A l'issue de cette évaluation de sortie, une fiche d'évaluation est également remplie.

Suivi de contrôle : Après la sortie du patient, un programme de suivi lui est proposé en vue de réaliser des bilans périodiques en vue d'apprécier l'évolution de l'état fonctionnel du patient. La périodicité de ce suivi est fonction des lésions présentées par le patient.

III. Résultats

Tableau 1 : Evolution comparative des taux de problèmes fonctionnels à l'entrée de 2005 à 2009

Année	2005 (%)	2006 (%)	2007 (%)	2008 (%)	2009 (%)	TOTAL (%)
Entrés avec des problèmes fonctionnels	102 (90,3)	112 (81,8)	44 (72,1)	11 (61,1)	44 (66,67)	313 (79,2)
Entrés sans des problèmes fonctionnels	11 (09,7)	25 (18,2)	17 (27,9)	07 (38,9)	22 (33,33)	82 (20,8)

Tableau 2 : Evolution comparative des taux des patients sortis sans séquelles de 2005 à 2009

Année	2005 (%)	2006 (%)	2007 (%)	2008 (%)	2009 (%)
Sortie sans séquelles fonctionnels	27 (62,8)	51 (85)	23 (88,5)	13 (76,5)	46 (90,2)
Sorties avec séquelles fonctionnels	16 (37,2)	09 (15)	03 (11,5)	04 (23,5)	05 (09,8)

Du 1^{er} janvier 2005 au 31 décembre 2009, le service de kinésithérapie a pris en charge 313 nouveaux cas d'UB avec une prédominance du sexe masculin (56%) et des enfants de moins de 15 ans (45%). Le taux des patients admis en traitement avec des problèmes fonctionnels (raideur, rétraction, déformation et autres) représente environ 79% des patients admis au total pendant cette période. Le taux de patients sortis sans séquelles fonctionnelles est le plus élevé en 2009 soit 90,2%.

IV. Discussions

Depuis sa mise en place en 2004, la PDI a connu une amélioration progressive. Etant la dernière composante de la prise en charge mise en œuvre dans les CDTUB, la réussite de la PDI nécessite la participation effective de tous les secteurs. De ce fait, son intégration dans les habitudes des agents de santé s'est faite avec difficultés. Progressivement les différents postes de soins à savoir le bloc opératoire, les postes de pansements, l'hospitalisation travaillent en étroite collaboration avec le poste de kinésithérapie.

L'analyse des résultats comparatifs, d'une année à l'autre, montre une amélioration des indicateurs aussi bien à l'admission qu'à la sortie traduisant une amélioration progressive de la qualité de la prise en charge globale.

Le premier volet de la PDI est le dépistage précoce en ce sens qu'il permet une réduction des incapacités à l'entrée. Au CDTUB, les patients sont dépistés de plus en plus précocement et donc admis avec moins d'incapacité au dépistage.

Plusieurs facteurs ont contribué à ce résultat. Au nombre des plus significatifs, on peut citer la formation du personnel, la mise aux normes des locaux matériels et équipements et l'amélioration progressive du circuit de prise en charge.

Conclusion

L'ulcère de Buruli, créant plus d'invalidités que de mortalités, la Prévention des incapacités est devenu au fil du temps un maillon important dans la prise en charge des patients au CDTUB d'Allada. Ainsi, le renforcement des infrastructures, la formation du personnel mais surtout l'amélioration de l'organisation du circuit de traitement et du travail en équipe ont permis de réduire avec le temps le taux de problèmes fonctionnels à l'entrée comme à la sortie des patients.

La problématique de la prise en charge des patients ayant souffert de l'Ulcère de Buruli et vivant dans la communauté avec handicaps

Présentateur : Désiré Imposo

Auteurs : D.H. Imposo*, D.M. Phanzu*, E Luzolo*, A. Kibadi**

*Hôpital Général de Référence de l'Institut Médical Evangélique(IME) de Kimpese, RDC ;

**Département de Chirurgie, Cliniques Universitaires de Kinshasa, RDC.

La prise en charge des patients avec séquelles de l'UB ne constitue pas un problème actif dans notre programme de lutte et peut être aussi pour d'autres pays endémiques. Pourtant jusqu'à présent, environ 25% des patients guérissent avec des séquelles invalidantes. Quel serait leur sort dans la communauté ?

Du point de vue social, ceux qui présentent des handicaps mineurs peuvent s'intégrer plus ou moins dans la communauté ; par contre ceux qui ont des handicaps plus graves ne le peuvent pas et deviennent un fardeau pour leur famille. Souvent on les considère comme victimes des attaques mystiques des sorciers. Parfois eux-mêmes sont traités de sorciers, d'où la stigmatisation. Les enfants ne peuvent pas poursuivre les études.

Du point de vue médical, ces patients attendent de nous une solution à leur problème. Nous les rencontrons lors des supervisions, des campagnes de sensibilisation ; mais le temps passe et il n'y a toujours pas de solution à leur problème. Pourtant, certaines séquelles sont réparables par la chirurgie plastique et reconstructive. Celle-ci exige certaines conditions qui ne sont pas toujours disponibles (l'équipe de chirurgiens, les fonds nécessaires, la logistique, etc.).

Du point de vue financier, ces personnes sont démunies et ne peuvent pas se prendre en charge. Notre programme de lutte ne dispose pas de fonds ni pour la prise en charge chirurgicale de ces patients ni pour leur réhabilitation socio-économique ni encore pour la scolarisation des enfants.

Les séquelles :

La détection précoce, la prise en charge précoce et une bonne pratique de la POD permettent de les éviter ou les réduire. Cependant, elles ne sont pas toujours le résultat d'une prise en charge inadéquate. Certaines sont quasi inévitables. C'est le cas des lésions étendues d'emblée, à localisation multiples, les lésions ostéo-articulaires. Au cours des cinq dernières années nous avons dénombré plus de 44 cas de séquelles post UB, de gravité différente, ayant été traités dans notre hôpital. D'autres cas existent dans la communauté où ils y ont été soignés. Quelques cas graves ont retenu particulièrement notre attention et nécessiteraient une prise en charge appropriée, dans la mesure du possible :

Face :

- un cas de perte de substance de l'hémiface gauche
- perte d'un œil, occlusion imparfaite des paupières de l'œil restant

Membre supérieur :

- des cas de contracture du coude

Membre inférieur :

- -des cas de contracture du genou
- des amputations des jambes

Nous saisissons cette opportunité pour solliciter auprès de l'OMS, des ONG et de toute personne de bonne volonté, un engagement, une résolution ou des recommandations pratiques faisant de la réhabilitation physique et socio-économique une réalité, pour la prise charge intégrale de cette catégorie des victimes de l'UB, souvent oubliées.

De la prévention des incapacités liées à l'UB à la Réadaptation à base communautaire (RBC)

Présentatrice : Valérie Simonet

Les réponses à la question de l'approche institutionnelle dans le cadre de l'ulcère de Buruli

Dans presque tous les pays, la prévention des incapacités liées à l'UB a fait son chemin en partant d'une approche institutionnelle et en tendant vers une approche de plus en plus communautaire.

Au Cameroun également, il a été réalisé très vite que la prise en charge institutionnelle par un hôpital de référence posait un problème d'accès, de coûts et de durabilité. Le développement du volet rééducation de la prévention s'est donc développé dans la direction suivante : décentralisation, prise en charge à base familiale, implication des relais communautaires et mise en place d'un circuit d'information pour remplacer la stratégie avancée.

Cette stratégie porte ses fruits de diverses manières. Les interventions de rééducation sont rapprochées de la population-cible, une rééducation de base à domicile est rendue souvent possible sur la durée, les activités de suivi tendent à être intégrées dans les activités de routine du système de santé, depuis les relais jusqu'au district.

Aller plus loin : sortir de l'approche verticale.

On pourrait s'arrêter là ; pourtant FAIRMED a désiré considérer les choses de plus haut et examiner la cohérence de ces interventions en regardant l'ulcère de Buruli (et la lèpre également) non plus dans le cadre étroit d'un programme vertical, mais depuis une perspective plus large l'intégrant dans les multiples conditions physiques invalidantes.

Depuis cette « vue d'hélicoptère » qui considère le contexte global des actions de prévention des incapacités, on relève plusieurs faiblesses de la présente stratégie :

- Malgré la décentralisation et l'implication des familles et des relais, cette approche reste encore largement institutionnelle, et donc repose sous une autre forme les questions de coûts, d'accès, de durabilité, et également d'équité.
- La décentralisation ne garantit pas une proximité suffisante pour que les professionnels soient capables de dispenser eux-mêmes une rééducation à une fréquence appropriée pendant le temps nécessaire après hospitalisation.
- En soutenant un programme vertical, les efforts financiers, organisationnels et de formation sont axés sur une seule maladie. C'est coûteux, donc difficile à soutenir par le gouvernement et mène à la question de la durabilité. Cela soulève également la question de l'équité entre les personnes qui sont soutenues par le programme et celles qui n'ont pas « la chance » d'avoir un ulcère de Buruli, mais une autre condition physique invalidante pour laquelle il n'existe aucune forme de soutien.
- Les interventions sont axées sur un modèle bio-médical où la priorité est de « réparer » physiquement du mieux qu'on peut les personnes concernées avant de les renvoyer dans leur communauté. L'approche psycho-sociale et réadaptative est peu investie.
- Bien que les relais soient impliqués, la participation communautaire reste faible, dans le sens où la communauté elle-même ne porte pas la problématique de la rééducation ou de la réadaptation des personnes touchées par l'UB. Il est en effet très difficile de mobiliser une communauté pour un problème marginal dont la prise en charge est d'ailleurs déjà organisée par un programme. Or, l'investissement communautaire est l'un des piliers d'une action durable.

Dépasser le cadre de l'ulcère de Buruli : un projet de prévention des incapacités et réadaptation intégrées

Afin d'élargir l'approche de la prévention des incapacités liées à l'UB, le développement d'un projet tripartite FAIRMED – Ministère des Affaires Sociales - Ministère de la Santé a été amorcé lors d'un atelier en septembre 2010 favorisant largement l'approche participative. La question posée était celle-ci : pourquoi l'accès de la population à un système de prévention des incapacités solide et de qualité est difficile ?

Le plan opérationnel issu des réflexions sur cette question vise entre autre le développement d'une stratégie nationale de prévention des incapacités et de réadaptation qui s'appuiera sur deux expériences pilotes :

1. Le développement d'un réseau de structures concernées par la prévention des incapacités au niveau d'une province
2. La mise en place d'un premier district de réadaptation à base communautaire.

Ces approches réunies répondraient de façon appropriées aux préoccupations de proximité et plus largement d'accès aux interventions, d'équité, de coût et d'implication communautaire. L'approche institutionnelle, biomédicale, verticale glisserait vers une approche communautaire, prenant en compte les questions psycho-sociales et de réadaptation. C'est au creux de ce changement que peut se développer la durabilité des actions de prévention des incapacités et de réadaptation.

Fiabilité de l'évaluation de la limitation des mouvements

Présentatrice : Linda Lehman

Auteurs : Linda Lehman, Paul Saunderson

Brève introduction (informations générales)

La notification standardisée des nouveaux cas d'ulcère de Buruli, au moyen du formulaire WHO-BU1, comporte la question « Limitation des mouvements d'une articulation – oui/non ? ». L'objectif est de comprendre le plus simplement possible, pour les nouveaux cas, le degré d'incapacité qui existe déjà et qui est lié au temps écoulé jusqu'au dépistage. Il faut de nouveau mesurer la limitation des mouvements à la fin du traitement pour indiquer clairement la réussite de la prise en charge de l'incapacité pendant l'antibiothérapie et la nécessité éventuelle de poursuivre les soins. En raison de l'usage important de ces résultats, il est crucial que ces mesures soient fiables. Bien que cette question semble simple, la fiabilité de ces données n'a jamais été étudiée.

Mise en œuvre

Au début des sessions de formation à la prévention des incapacités et pendant la supervision, nous avons demandé aux agents de santé d'évaluer la limitation des mouvements chez des patients atteints d'UB. Les résultats ont été comparés à une référence.

Résultats

Dans de nombreuses situations de formation ou de supervision, il arrive que 22 – 25% des personnes ayant une limitation des mouvements ne soient pas identifiées. De plus, les personnels ont du mal à savoir comment enregistrer les limitations des mouvements qui concernent l'œil ou la bouche et n'entrent donc pas dans le cadre des « articulations ».

Défis pour la mise en œuvre

L'évaluation de la limitation des mouvements n'est pas très fiable sur le terrain et peut passer à côté de 20-25 % des nouveaux cas. Il est important d'identifier les cas de limitation modérée que l'on peut facilement corriger au moyen d'interventions simples mais qui, si un traitement n'est pas instauré rapidement, peuvent ensuite aboutir à des incapacités chroniques. Afin de rendre l'évaluation plus fiable et les données notifiées à l'OMS plus utiles, le défi consiste à élaborer des directives simples pour standardiser ces procédures.

Solutions proposées pour relever ces défis

On peut établir des règles pour examiner la limitation des mouvements dans les cas d'UB. On peut demander aux agents de santé d'observer le membre ou d'autres parties de l'organisme du côté touché par la maladie et du côté indemne, de façon à voir si les mouvements sont identiques ou différents. Dès lors qu'ils sont réduits sur le côté affecté par rapport au côté indemne, on a identifié une limitation des mouvements, qu'il s'agisse d'une articulation ou d'une autre structure, comme l'œil ou la bouche.

– Conclusions

Il arrive que les programmes de lutte contre l'UB n'identifient pas la limitation des mouvements dans 20-25 % des nouveaux cas sur le terrain. Pour améliorer l'exactitude de ces évaluations, nous proposons d'appliquer certaines directives simples et de les pratiquer pendant les activités de formation ou de supervision. Au cours de cette présentation, les participants pourront voir des exemples de limitations des mouvements qui n'ont pas été repérées.

Recherche

Environnement et transmission

Faits marquants et rétrospective de la recherche sur la transmission de l'ulcère de Buruli et les sujets connexes en 2010

Présentatrice : Richard W. Merritt

Auteurs : Richard W. Merritt¹, Janet A. M. Fyfe², Pam L. C. Small³, John R. Wallace⁴, Mark E. Benbow⁵, et autres membres du sous-groupe de travail de l'OMS sur la transmission

¹Dept. of Entomology, Michigan State University (États-Unis d'Amérique)

²Victorian Infectious Disease Reference Laboratory, North Melbourne, Victoria (Australie)

³Department of Microbiology, University of Tennessee, Knoxville, Tennessee (États-Unis d'Amérique)

⁴Department of Biology, Millersville University, Millersville, Pennsylvania (États-Unis d'Amérique)

⁵Department of Biology, University of Dayton, Dayton, Ohio (États-Unis d'Amérique)

Nous allons présenter ici brièvement un aperçu général des travaux de recherche publiés ou en cours sur la transmission de l'ulcère de Buruli, ainsi que les faits marquants de l'année 2010. Plusieurs domaines de recherche sont abordés, parmi lesquels : a) les facteurs de risque associés à l'infection à *M. ulcerans* dans le monde ; b) les études de laboratoire sur les interactions entre *Mycobacterium ulcerans* et certaines espèces de moustiques, avec leurs implications pour la transmission et les relations trophiques ; 3) le rôle des mammifères (principalement arboricoles folivores) et des moustiques dans l'écologie et la transmission potentielle de l'infection à *M. ulcerans* en Australie ; 4) la dynamique saisonnière et régionale de la transmission *M. ulcerans* et le décryptage du rôle des hémiptères aquatiques en tant qu'hôtes ou vecteurs au Cameroun ; 5) les techniques spécifiques de modélisation pour évaluer les caractéristiques des sites, leur climat et les activités humaines afin de comprendre la dynamique de l'UB dans le Sud-Est de l'Australie ; 6) l'évaluation des composantes démographiques, environnementales et socioculturelles intervenant dans la transmission de *M. ulcerans* de l'environnement à l'être humain au Bénin ; 7) un cadre intellectuel impliquant certains organismes vivants comme des réservoirs biologiques importants et/ou des vecteurs de l'agent pathogène pour la transmission de la maladie ; 8) les orientations recommandées pour la recherche sur la transmission de l'ulcère de Buruli.

Études de laboratoire sur le pouvoir infectieux de *Mycobacterium ulcerans* par les lésions ouvertes

Présentatrice : Heather R. Williamson

Auteurs : Heather R. Williamson¹, Maha Aqqad¹, Lydia Mosi^{1,2}, et Pamela Small¹

¹University of Tennessee, Knoxville, Tennessee, (Etats-Unis d'Amérique); ²Noguchi Memorial Institute for Medical Research, Accra (Ghana)

Une des hypothèses faites sur la transmission de *Mycobacterium ulcerans* est que cette bactérie puisse pénétrer dans l'organisme par l'intermédiaire d'une lésion existante à partir d'une source dans l'environnement. Bien que plusieurs études cas-témoins aient révélé un risque accru d'ulcère de Buruli pour ceux qui se baignent ou marchent régulièrement dans l'eau, aucune étude expérimentale n'a été faite pour corroborer cette hypothèse. Pour répondre à cette question, un modèle expérimental a été mis au point avec des cobayes glabres «Harley». L'ulcère de Buruli a été induit expérimentalement chez les cobayes par inoculation intradermique, méthode produisant des manifestations et une pathologie cliniques semblables à celles observées avec la peau humaine. Pour cette expérience, des écorchures ont été faites sur les dos de cobayes glabres Harley, puis les animaux ont été exposés par voie locale à *M. ulcerans*. De plus, *M. ulcerans* a été injecté par voie intradermique pour avoir un témoin positif. Des lésions sont apparues sur le site d'injection pour 5 des 7 cobayes dans les deux semaines qui ont suivi l'infection et pour l'ensemble des 7 cobayes dans les trois mois. L'histopathologie des lésions a révélé une grande zone de nécrose remplie de bacilles acido-alcoolrésistants extracellulaires. Les sites d'injection ont donné des résultats positifs à la PCR quantitative avec un nombre élevé de copies d'unités génomiques et l'on a récupéré *M. ulcerans* en culture.

En revanche, toutes les écorchures infectées ont guéri dans les 7 jours, sans signes cliniques d'infection pendant les trois mois de l'étude. Aucune lésion visible n'a été observée sur les sites des écorchures et l'examen histopathologique de ces sites au microscope a donné des résultats identiques à celui de la peau saine. Toutes les écorchures ont été négatives à la culture et la PCR quantitative est en cours. Les résultats de ces études semblent indiquer que l'injection de *M. ulcerans* facilite la production de l'ulcère de Buruli et suscitent des questions quant à la voie de transmission dans l'environnement.

« Micro-géographie » de *Mycobacterium ulcerans* et épidémiologie de l'ulcère de Buruli au village de Tandji au Bénin.

Présentatrice : Pamela Small

Auteurs : Pamela L. C. Small¹, Heather Williamson¹, Ghislain Sopoh², Yves Barogui², Charlie Darr², Rich Merritt³, Eric Benbow⁴, John Wallace⁵, Julie Clennan⁶, Lance Waller⁶ et Christian Johnson².

¹University of Tennessee ; ²Lutte contre l'ulcère de Buruli au Bénin ; ³Michigan State University ; ⁴Dayton University ; ⁵Millersville State University ; ⁶Emory University

Ces trois dernières années, nous avons étudié la démographie de *M. ulcerans* et de l'ulcère de Buruli au village de Tandji, dans la commune de Lalo (Bénin) en nous servant des données de la surveillance active, de la cartographie des cas porte-à-porte et d'un échantillonnage standard de l'environnement dans le village et les espaces périphériques d'activité. Pour cette étude, nous avons fait une analyse de la répartition de *M. ulcerans* et des cas d'UB basée sur un système d'information à référence spatiale afin de déterminer les environnements à haut risque. Notre principal site d'étude, le village de Tandji, compte 1288 habitants répartis sur 5 hameaux. Une cartographie porte-à-porte des cas d'UB a confirmé les données fournies par le centre de santé de Lalo et montré que la prévalence était 5 fois plus élevée dans le hameau le plus touché par rapport au hameau le moins affecté. L'analyse spatiale des sites dans chaque hameau n'a pas révélé de regroupements positifs des cas d'UB mais, dans l'un des plus grands hameaux, on a identifié un regroupement négatif : alors que, pour celui-ci, le nombre attendu de cas était de 16, le nombre observé a été de 3 (valeur de P = ,019). Nous avons étudié les données relatives à l'âge dans les villages de Tchi-Ahomadegbe et Tandji. Dans les deux, plus de 50 % des cas concernaient des enfants âgés de 4 à 12 ans, avec une diminution de 50 % dans le groupe des 13-15 ans. Toutefois, ces données n'ont pas été normalisées en fonction de la structure démographique des villages étudiés.

La répartition de *M. ulcerans* a été examinée en analysant par PCR quantitative des échantillons standards provenant de sources d'eau, de sols agricoles et d'invertébrés. Les résultats de ces analyses ont identifié deux « points chauds » dans les espaces d'activité autour des villages, où l'on a retrouvé *M. ulcerans* dans les échantillons d'eau, d'invertébrés, de sol et de macrophytes. Il s'agissait d'une rizière et d'une zone de baignade pour les femmes. Certains des échantillons de ces sites contenaient plus de 100 000 équivalents-génomés de *M. ulcerans*. Les données longitudinales d'une rizière ont attesté la présence de *M. ulcerans* sur une période de trois ans dans des échantillons prélevés au cours de trois saisons. En revanche, les sites à l'intérieur des villages ont été négatifs pour la présence d'ADN de *M. ulcerans*, à l'exception d'un échantillon d'invertébré contenant moins de 1000 équivalents-génomés de *M. ulcerans*. Plus de 40 échantillons de sol prélevés sur un quadrillage dans deux champs de maïs ont été aussi négatifs pour *M. ulcerans*.

En résumé, la répartition de *M. ulcerans* et de l'ulcère de Buruli Ulcer n'est pas aléatoire, même dans une petite zone géographique de moins de 20 km². Ces informations peuvent être utiles pour aider la lutte contre l'ulcère de Buruli à concentrer ses efforts d'éducation et de surveillance. L'identification d'un groupe d'âge à haut risque, les enfants entre 4 et 12 ans, semble indiquer que la détermination des espaces d'activité communs à ces enfants et à *M. ulcerans* pourrait être importante pour l'identification des voies de transmission et l'élaboration des interventions.

Étude des espèces d'insectes aquatiques à Bankim, nouvelle zone d'endémie au Cameroun

Présentatrice : Solange Meyin

Auteurs : Solange Meyin^{1,2}, Sara Eyangoh¹, Estelle Marion³, Laurent Marsollier³, Philippe Legall²

¹: Service de Mycobactériologie, Centre Pasteur du Cameroun

²: IRD, Institut de Recherche pour le Développement, UR 072 Yaoundé Cameroun.

³: Groupe d'Étude interaction Hôte pathogène- Université d'Angers

Le district de Bankim, situé dans le nord du Cameroun (région d'Adamaoua : N 06°04'05" E 10°27'37"), a été récemment décrit comme un nouveau site d'endémie dans ce pays. Cette région a bénéficié de la construction d'un barrage qui a modifié considérablement l'environnement. Des insectes aquatiques collectés précédemment dans cette région s'étaient déjà révélés positifs pour *M. ulcerans*, mais leur biodiversité et leur biologie restent méconnues. C'est dans ce contexte que la présente étude a été menée pour identifier la faune des insectes aquatiques courants, de taille moyenne ou grande, et établir leur abondance relative selon les types de masses d'eau et en faisant une comparaison avec ceux capturés la nuit au moyen de pièges lumineux.

Les insectes ont été collectés chaque jour du 1^{er} au 30 juin 2010 dans les mares formées autour de la zone d'inondation du barrage, dans des ruisseaux et une rivière. Les pièges lumineux ont été constitués d'une ampoule de 250 W connectée à un générateur électrique en face d'un drap blanc et ils ont été installés de 18 heures à 23 heures pendant un cycle lunaire sur trois sites (près du barrage, près des habitations et dans la forêt), également au mois de juin.

Sur les différentes masses d'eau, nous avons collecté 338 insectes aquatiques appartenant à 6 familles. Les Belostomatidae ont constitué le groupe le plus nombreux, avec 33,13 % du total des insectes aquatiques, suivis des Naucoridae et des Ranatridae (27,81 %, 18,63 %). Les autres familles identifiées ont été les Nepidae, les Notonectidae et les Gerridae, représentant respectivement 9,46 %, 5,91 % et 5,02 %. On a retrouvé toutes les familles dans les ruisseaux et les mares, mais seulement deux familles (Ranatridae et Nepidae) dans la rivière ; sur les 338 insectes aquatiques, 59,17 % (200) ont été collectés dans les ruisseaux, 38,16 % (129) dans les mares et seulement 9 (2,66 %) dans la rivière.

Les pièges lumineux n'ont permis d'identifier que 2 familles pour les 390 insectes aquatiques capturés au total, avec une prédominance de Belostomatidae à 80,51 % et 19,49 % de Notonectidae. Ces derniers ont été capturés tout au long du mois, y compris à la pleine lune, alors qu'il n'y a pas eu de Belostomatidae à la pleine lune. Selon le site de collecte, nous avons obtenu 25,64 % de Belostomatidae (100) et 11,94 % de Notonectidae (46) près du barrage ; 21,53 % de Belostomatidae (84) et 2,56 % de Notonectidae (10) près des habitations et 33,33 % de Belostomatidae (130) et 5,12 % de Notonectidae (20) dans la forêt.

Cette étude entomologique préliminaire révèle la diversité variable des insectes aquatiques en fonction des types de masses d'eau dans la même région d'endémie, de l'attraction vers la lumière et des phases de la lune.

Investigations entomologiques menées de 2002 à 2010 sur l'implication des punaises d'eau (*Heteroptera - Hemiptera*) dans la transmission de *Mycobacterium ulcerans* à l'homme en Côte d'Ivoire (Afrique de l'Ouest)

Présentateur : Julien Doannio

Auteurs : Doannio Julien M.C. ⁽¹⁾, Konan Kouassi. L. ⁽¹⁾, Dosso-Fadiga N. ⁽¹⁾, Fofana Diakaridia ⁽²⁾, Koné A. Blaise ⁽²⁾, Konan Yao L. ⁽²⁾, Ekaza Euloge ⁽³⁾, Coulibaly N. David ⁽³⁾, Gnagne Akpa P. ⁽¹⁾, Assé Henri ⁽⁴⁾, Kouassi Dinard ⁽¹⁾, Dosso Mireille. ⁽³⁾, Marion Estelle ⁽⁵⁾, Marsollier Laurent ⁽⁵⁾, Aubry Jacques ⁽⁶⁾

⁽¹⁾ Unité de Recherche sur les « Maladies à transmission Vectorielle et les Maladies Tropicales » Institut National de Santé Publique BPV 47 Abidjan - Côte d'Ivoire

⁽²⁾ Service de Lutte Antivectorielle et d'Hygiène Générale - Institut National d'Hygiène Publique BPV 14 Abidjan- Côte d'Ivoire

⁽³⁾ Laboratoire de Bactériologie - Institut Pasteur de Côte d'Ivoire 01 BP 490 Abidjan - Côte d'Ivoire

⁽⁴⁾ Direction de Coordination du Programme National de Lutte contre l'Ulcère de Buruli BP Abidjan - Côte d'Ivoire

⁽⁵⁾ Groupe d'Etudes des Interactions Hôtes -Parasites (GEIHP), Centre Hospitalier Universitaire, Université d'Angers, Angers France 8

⁽⁶⁾ Faculté de Pharmacie - Université de Nantes, INSERM U.892, Nantes, France

L'ulcère de Buruli est une maladie causée par une mycobactérie environnementale : *Mycobacterium ulcerans*. Cette maladie infectieuse sévit surtout dans les régions tropicales humides en particulier en Afrique de l'Ouest où elle est endémique. C'est la troisième mycobactériose humaine après la lèpre et la tuberculose, mais, dans certaines zones rurales de plusieurs pays (Bénin, Côte d'Ivoire, Ghana), le taux de prévalence de l'ulcère de Buruli est supérieur à celui de la lèpre et de la tuberculose. C'est ce qui a amené l'OMS à agir, et en 1998, à déclarer l'ulcère de Buruli « maladie émergente » et également reconnue comme maladie tropicale négligée. Elle se développe de façon inquiétante en Côte d'Ivoire, pays le plus touché au monde avec 30 000 cas cumulés et plus 2000 cas dépistés chaque année. Elle touche particulièrement les enfants habitant dans des zones rurales isolées et centrées sur des nappes d'eau stagnante ou s'écoulant lentement. Pour combattre la maladie, il est primordial de bien comprendre son épidémiologie. Ainsi, plusieurs hypothèses ont été émises sur le mode de transmission de *M. ulcerans* à l'homme. Depuis 1999, l'implication d'insectes aquatiques de l'ordre des hémiptères a été invoquée par Portaels. En 2002, cette hypothèse a été confirmée par Marsollier *et al.* chez les insectes aquatiques du genre *Naucoris* prélevés dans la région endémique de Daloa en Côte d'Ivoire. En 2008, Portaels a été également mis en évidence *M. ulcerans* dans des échantillons environnementaux (Gerridae) prélevés au Ghana. En 2007, des études sur la diversité spécifique, la biologie, l'écologie, l'éthologie et le rôle des Hétéroptères aquatiques dans la transmission de *M. ulcerans* à l'homme ont été initiées en Côte d'Ivoire. Des prélèvements des échantillons des hétéroptères aquatiques ont été mensuellement récoltés dans différents milieux aquatiques dans des zones endémiques de Côte d'Ivoire. L'identification de ces insectes a été faite au niveau de la famille, du genre et parfois de l'espèce. Leur répartition, et la dynamique des populations et leur écodistribution dans les points d'eau prospectés ont été corrélées aux activités humaines. Des lots monospécifiques de punaises aquatiques ont été régulièrement constitués pour la recherche des signatures moléculaires de *M. ulcerans* par la technique de PCR au Laboratoire de Bactériologie de l'Institut Pasteur de Côte d'Ivoire et au Laboratoire de Bactériologie du Groupe d'Etudes des Interactions Hôtes-Pathogènes du Centre Hospitalier Universitaire d'Angers-France. Dix huit (18) espèces appartenant à 8 familles ont été identifiées. Après identification des insectes aquatiques récoltés, 283 lots monospécifiques ont été formés et transmis à l'Institut Pasteur de Côte d'Ivoire (IPCI) pour la réalisation de la PCR. Vingt quatre (24) lots sur les 283 comprenant soit 8,5% ; 14 de

Diplonychus sp, 2 de *Naucoris sp*, 3 de *Micronecta sp*, 2 de *Ranatra fusca*, 2 de *Anisops sp* et 1 de *Laccotrephes ater*, appartenant respectivement à la famille des Belostomatidae, Naucoridae, Corixidae, Ranatridae et Nepidae ont été positifs à la PCR. Trente cinq (35) échantillons de salives ont été recueillis chez des spécimens du genre *Diplonychus*. La PCR a été positive pour 6 de ces échantillons (soit 17%). Sur cent neuf (109) autres lots monospécifiques envoyés au Laboratoire d'Angers (France), 33 ont été positifs à la PCR, soit 30%. Ce sont : 11 lots de *Diplonychus sp* (Belostomatidae), 8 lots de *Micronecta sp* (Corixidae), 2 lots de *Laccocoris sp* (Naucoridae), 4 lots de *Ranatra fusca* (Ranatridae), 3 lots de *Anisops sp*, 1 lot de *Anisops sardea* et 1 lot de *Enithares sp* (Notonectidae), 2 lots de *Plea pullula* (Pleidae) et 1 lot de *Laccotrephes sp* (Nepidae). Il apparaît clairement que *Diplonychus sp* est non seulement le genre le plus rencontré mais également le plus affecté par *M. ulcerans*. C'est cela qui justifie l'élevage au laboratoire de ce genre depuis 2008, avec pour objectifs une meilleure connaissance de sa biologie, de son éthologie, une standardisation des paramètres physique et chimiques en vue de la détermination des conditions optimales d'élevage de cet insecte qui constituerait un modèle animal pour la réalisation des infections expérimentales. Aujourd'hui, nous avons obtenu au laboratoire 6 générations successives. En conclusion, nous pouvons retenir que si certains hétéroptères aquatiques sont strictement phytophages, mais hôtes de *M. ulcerans* (exemple des Corixidae), la grande majorité de ces punaises d'eau est constituée de prédateurs carnivores qui sont hôtes et vecteurs de *M. ulcerans*. L'inexistence d'une bonne clé de détermination des familles, genres et espèces d'Afrique Centrale et de l'Afrique de l'Occidentale, nous a conduit à élaborer un catalogue iconographique qui pourra être utilisé pour la détermination taxonomique de ces insectes.

Méthode des systèmes complexes pour étudier l'ulcère de Buruli dans le centre du Ghana

Présentatrice : Heidi Hausermann

Dans la région centrale du Ghana, les zones de forte incidence de l'ulcère de Buruli correspondent largement à des paysages abimés par l'extraction de l'or et la déforestation. Nous pensons que ces perturbations des sols s'associent aux inondations pour créer des sites d'eau stagnante, propices à la présence et au développement de *Mycobacterium ulcerans*. Nous émettons aussi l'hypothèse que le degré d'exposition des individus à *Mycobacterium ulcerans* varie en fonction de leur participation à des activités quotidiennes, comme la baignade, la collecte de l'eau ou l'agriculture. Nous avons recours à une collaboration interdisciplinaire et au cadre scientifique des systèmes complexes pour comprendre les relations dynamiques entre les caractéristiques environnementales de ces zones d'endémie (par exemple la modification de la couverture des sols et la qualité de l'eau), les activités quotidiennes des individus et le lieu où ils les accomplissent. Dans cet article, nous présentons un aperçu d'un projet sur cinq ans, en soulignant comment nous avons associé plusieurs méthodes, allant de l'échantillonnage des sols à des enquêtes, pour essayer de mieux comprendre les liens socio-écologiques en relation avec les flambées d'ulcère de Buruli. À l'échelle régionale par exemple, la télédétection par imagerie satellite nous permet de suivre dans l'espace et dans le temps la modification de la couverture terrestre et les inondations. Nous avons recours à la cartographie participative au niveau communautaire pour nous informer des changements d'utilisation des sols, ainsi que de la répartition géographique saisonnière des nappes d'eau stagnantes et des perceptions de la contamination. Ces cartes nous aident à définir un habitat possible de *Mycobacterium ulcerans* et les zones à risque pour l'ulcère de Buruli. Elles nous servent aussi de base pour élaborer des plans d'échantillonnage, afin de tester la qualité de l'eau et des sols. À l'échelle des ménages et des individus, nous faisons des enquêtes sur des cas de Buruli et des cas témoins pour comprendre comment différents comportements et modes d'activité peuvent influencer sur l'infection. Nous présentons aussi les résultats préliminaires à partir de données d'enquête, qui font écho aux théories existantes laissant entendre que l'accroissement du risque infectieux va de pair avec une exposition non protégée à des eaux stagnantes. Enfin, nous abordons aussi les éléments du projet portant sur l'éducation et les actions de proximité.

Mots clefs : ulcère de Buruli, Ghana central, science des systèmes complexes, méthodes mixtes

Déterminer les liens entre des types de comportements et l'UB dans l'espoir de mieux expliquer les modes de transmission.

Présentateur : Gyasi Samuel

Informations générales

L'infection à *Mycobacterium ulcerans*, ou ulcère de Buruli (UB), est une infection nécrosante, évoluant lentement, de la peau, des tissus sous-cutanés et, à l'occasion, des os. Après la lèpre et la tuberculose, c'est la troisième mycobactériose la plus courante dans le monde et elle se caractérise par une nécrose des tissus sous-cutanés qui entraîne la formation d'ulcères chroniques évolutifs. Le principal facteur de risque associé à l'UB est la proximité de nappes d'eau à débit lent ou de terres marécageuses.

Méthodologie/ principales observations

Ce travail est le prélude au corps de recherche principal pour établir la répartition de *M. ulcerans* dans l'environnement de certaines communautés du district d'Amansie west (Ghana), en relation avec certains métaux lourds, de même qu'avec des types de comportements, dans l'espoir de mieux expliquer les modes de transmission. Pour le présent article, nous avons sélectionné de manière aléatoire 400 personnes dans six communautés retenues systématiquement sur la base de l'endémicité de l'UB. Avec des questionnaires, nous avons collecté des données dans le cadre de discussions en groupes. L'analyse statistique sur les données démographiques des sujets interrogés a révélé que la population étudiée se stratifiait en fonction de l'âge et de l'endémicité. La proportion des sujets appartenant à la tranche d'âge des 16-20 ans a été sensiblement plus élevée ($p = 0,0017$) dans la zone d'endémie (15 %) qu'ailleurs (5,5 %). En revanche, la population adulte > 50 ans a été plus représentée dans la zone exempte d'endémie que dans celle d'endémie. Une proportion sensiblement plus élevée de sujets interrogés dans les communautés d'endémie (29,0 %) pensent que l'eau est un mode de transmission possible par rapport aux sujets vivant dans les communautés exemptes de l'endémie (13,5%) ($p=0,0002$), soit plus du double d'une population à l'autre. L'évaluation de la situation socio-économique a révélé qu'une grande proportion des participants à l'étude dans les zones d'endémie (43,5 %) se rendent pieds-nus à leurs champs. C'est également le cas pour une plus grande proportion d'enfants dans la population des zones d'endémie (43,5%), par rapport à leurs homologues dans la zone exempte d'endémie (8,5%) et cette différence est sensible ($p=0,0001$). La comparaison de l'hygiène domestique, basée sur ce que portent les enfants de la population étudiée pour aller chercher l'eau, a montré qu'environ deux fois plus d'enfants dans les zones d'endémie (45,5%) vont chercher l'eau pieds-nus par rapports aux enfants dans les zones exemptes d'endémie (24,5%) (OR = 2,6 ; $p = 0,0001$) et que davantage de femmes des zones d'endémie (9,0%) exécutent à l'occasion leurs tâches domestiques dans leur maison pieds-nus que dans les zones exemptes d'endémie (6.5%).

Conclusion

Les résultats de ces travaux semblent indiquer que les personnes à faible statut socio-économique vivant dans des communautés d'endémie pourraient être exposées au risque d'infection. Ces résultats corroborent des rapports précédents concluant que l'UB est une maladie des populations rurales démunies et le fait que la démographie locale et les habitudes humaines en relation avec l'eau pourraient jouer un rôle majeur dans la transmission de l'ulcère de Buruli.

Diagnostic et pathogénie

Utilisation des VNTR pour la détection de *M. ulcerans* : quel intérêt pour le diagnostic biologique de l'ulcère du Buruli

Présentateur : David Coulibaly

Auteurs : M.- D. G. COULIBALY-N'GOLO^{1ab*}, S. KACOU- N'GAZOA^{1b}, S. VAKOU^{1b}, B. COULIBALY^{1c}, B. COULIBALY^{1c}, N. AKA^{1c}, K. R. N'GUESSAN^{1c}, E. EKAZA^{1a,b}, M. DOSSO^{1a,b,c}

(1) Institut Pasteur de Côte d'Ivoire, Abidjan, COTE D'IVOIRE. 01 BP 490 Abidjan 01(a)- Département de Bactériologie- virologie, Unité de microbiologie moléculaire (UMM), (b)- Département Technique et technologique, Plateforme de biologie moléculaire (PjBM), (c)- Département de Bactériologie- virologie, Unité des mycobactérie tuberculeuses et atypiques(UMTA),

Introduction

L'ulcère du Buruli est une affection cutanée endémique en Afrique. La confirmation des cas de la maladie et de la présence de cette mycobactérie revêt une importance capitale pour une prise en charge précoce des patients et la lutte par la mise en évidence du réservoir notamment dans les pays à faibles revenus qui commencent à mettre en place des laboratoires de biologie moléculaire et qui sont les pays les plus touchés par la maladie. Une ou plusieurs cibles sont employées dans la détection moléculaire du germe responsable de la maladie. Ce sont entre autre les séquences d'insertion, les minisatellites, ou encore les gènes codant pour la toxine produite par *M. ulcerans*. Afin d'évaluer l'intérêt de l'utilisation des minisatellites comme cible pour la confirmation biologique des cas d'ulcère du Buruli au laboratoire, une étude a été entreprise.

Matériel et Méthodologie

Cette étude préliminaire a été réalisée sur un total de 29 échantillons dont 9 souches isolées à l'Unité des Mycobactéries Tuberculeuses et Atypiques de l'Institut Pasteur de Côte d'Ivoire et 20 échantillons cliniques. Les échantillons ont été analysés par PCR conventionnelle.

Les cibles utilisées pour la détection de la mycobactérie étaient les séquences d'insertion IS2404 et IS2606 communément employées dans le diagnostic clinique et environnementale de la mycobactérie et 3 marqueurs génétiques : VNTR1, ST1 et VNTR19 utilisés pour le typage moléculaire de la bactérie. A cause de leur grande sensibilité et spécificité, ces marqueurs ont été précédemment employés dans la détection de *M. ulcerans* à partir d'échantillons environnementaux.

Les échantillons positifs à la fois pour les cibles IS2404 et IS2606 ont été comparés aux résultats obtenus avec les marqueurs minisatellites.

Résultats

Sur les 29 échantillons analysés 24(9 souches et 15 échantillons cliniques) soit 83% des échantillons ont été positifs à la fois pour les cibles IS2404 et IS2606. Au niveau des marqueurs minisatellites, toutes les souches contenaient simultanément les marqueurs ST1 et VNTR19 tandis que une seule souche était porteuse du marqueur VNTR1. Ce marqueur VNTR1 n'a pas pu être amplifié à partir des échantillons cliniques et 5 (25%) de ces derniers contenaient simultanément les marqueurs ST1 et VNTR19.

Conclusions

Cette étude préliminaire montre que les séquences d'insertion IS2404 et IS2606 demeurent les cibles de choix pour la détection moléculaire de *M. ulcerans*. L'utilisation des marqueurs minisatellites ST1 et VNTR19 pourraient être employés comme des tests additifs complémentaires dans la confirmation biologique de la présence de *M. ulcerans* dans un échantillon quelque soit sa nature.

Key words : Ulcère du Buruli - *Mycobacterium ulcerans*- diagnostic moléculaire- minisatellites- Côte d'Ivoire.

Rapport sur le second programme d'évaluation de la qualité de la détection moléculaire de *M. ulcerans* dans les échantillons de l'environnement

Présentatrice : Caroline Lavender

Auteurs : Caroline Lavender,^{1,2} Paul Johnson,^{1,2,3} Janet Fyfe^{1,2}

¹ Centre collaborateur de l'OMS pour *Mycobacterium ulcerans*, Victoria (Australie)

² Victorian Infectious Diseases Reference Laboratory, Victoria (Australie)

³ Infectious Diseases Department, Austin Hospital, Victoria (Australie)

Informations générales

Les programmes d'évaluation de la qualité (PEQ) sont exécutés pour aider les laboratoires à maintenir des normes élevées. Ils permettent aux participants de vérifier que les échantillons sont traités correctement, que les résultats sont enregistrés dans les règles et de s'assurer de la précision et de la reproductibilité des essais et des résultats. En 2008, le Centre collaborateur de l'OMS pour *Mycobacterium ulcerans* à Melbourne (Australie) a coordonné le premier PEQ pour la détection de *M. ulcerans* dans les échantillons de l'environnement et nous présentons ici les résultats du second PEQ, réalisé en 2010.

Objectifs

Le programme avait pour objectif de permettre à chaque laboratoire participant :

- D'évaluer ses résultats pour la détection de *M. ulcerans* dans les échantillons de l'environnement ;
- De déterminer les problèmes au niveau des protocoles d'extraction de l'ADN et des essais par PCR ;
- D'élaborer et de maintenir des stratégies pour améliorer et préserver la qualité des tests ;
- De participer à un réseau pour l'échange des informations, la résolution des problèmes, etc.

Aperçu général du programme

Huit laboratoires en Belgique, au Cameroun, en Côte d'Ivoire, aux États-Unis, en France, au Ghana, en Guyane française et en Suisse y ont pris part. Cinq d'entre eux avaient déjà participé au premier programme en 2008 et les trois autres étaient nouveaux. Les participants ont reçu 10 échantillons de l'environnement stérilisés (sol, eau de mare, algue de mare et déjections d'animaux) et six extraits d'ADN. Ils ont analysé les échantillons au moyen de l'extraction d'ADN et/ou des méthodes de PCR qu'ils utilisent habituellement pour les échantillons de l'environnement dans leurs établissements.

Résultats

Au moment où nous rédigeons ce texte, sept laboratoires ont transmis leurs résultats. Il y a eu une concordance modérée entre les résultats attendus et ceux des participants pour les échantillons de l'environnement (tableau 1). Parmi les laboratoires ayant obtenu des résultats incorrects, davantage ont transmis des faux-négatifs (évoqueurs d'une mauvaise efficacité de l'extraction de l'ADN, d'une faible sensibilité de la PCR et/ou d'une inhibition de la PCR) que des faux positifs (évoqueurs de contaminations croisées). Il ne semble pas qu'il y ait eu de corrélation entre les résultats des

participants et le type d'échantillon, la méthode d'extraction de l'ADN, la méthode ou la cible de la PCR, le type de laboratoire ou le nombre d'échantillons analysés chaque année.

Pour ce qui est des résultats dans le temps pour les laboratoires ayant aussi participé au programme de 2008, trois ont eu des scores identiques ou meilleurs par rapport à la fois précédente et un a notifié un plus grand nombre de faux positifs en 2010. Un laboratoire n'a analysé aucun échantillon en 2010, de sorte qu'aucune comparaison n'a pu être faite.

Les résultats des extraits d'ADN ont été exclus de l'analyse, car il semble qu'il y ait eu une dégradation de l'ADN pendant le transport.

Conclusion

Les résultats de ce PEQ indiquent qu'il faut poursuivre le travail pour garantir la sensibilité et la spécificité de la détection moléculaire de *M. ulcerans* dans les échantillons de l'environnement.

Tableau 1. Résultats par laboratoire du PEQ 2010 pour les échantillons de l'environnement

Id. du la bo	Résultats corrects/ échantillons analysés	Nombre de faux positifs	Nombre de faux négatifs	Type de laboratoi re	Nombre d'échantillons de l'environnement analysés chaque année
A	10/10 (100%)	0 (0 %)	0 (0 %)	Référence	Moins de 100
B	0 échantillon analysé	SO	SO	Other	Aucun
C	5/10 (50%)	1 (10 %)	4 (40 %)	Référence	Moins de 100
D	10/10 (100%)	0 (0 %)	0 (0 %)	Recherche	100 à 500
E	10/10 (100%)	0 (0 %)	0 (0 %)	Recherche	Moins de 100
F	8/10 (80%)	2 (20 %)	0 (0 %)	Recherche	Moins de 100
G	7/10 (70%)	0 (0 %)	3 (30 %)	Référence	Moins de 100
H	Tests en cours	SO	SO	Hôpital	100 à 500

Examens de laboratoire pour l'ulcère de Buruli au Japon

Présentatrice : Kazue Nakanaga

Auteurs : Kazue Nakanaga¹, Rie Roselyne Yotsu², Yoshihiko Hoshino¹, Norihisa Ishii¹.

¹Leprosy Research Center, National Institute of Infectious Diseases, Tokyo (Japon)

² Department of Dermatology, National Center for Global Health and Medicine, Tokyo (Japon)

Informations générales

Le premier cas d'ulcère de Buruli au Japon a été notifié en 1980 et concernait une jeune Japonaise de 19 ans qui n'était jamais allée à l'étranger. L'agent causal n'était pas tout à fait équivalent à *Mycobacterium ulcerans*, tout en étant étroitement apparenté à « *Mycobacterium ulcerans*, sous-esp. *Shinhshuense* ». Depuis lors, le nombre des cas notifiés au Japon a augmenté progressivement pour atteindre un total de 19 en décembre 2010. Malheureusement, le diagnostic de l'ulcère de Buruli risque d'être tardif au Japon du fait que les dermatologues et chirurgiens japonais ordinaires ne connaissent pas l'ulcère de Buruli ou pensent que c'est une maladie tropicale. Pour que le diagnostic soit plus précoce à l'avenir, nous avons fait une étude de validation portant sur les examens de laboratoire pour le diagnostic différentiel avec ces 19 cas et des cas cliniques comparables.

Matériels et méthodes

Tous les sujets ont été reçus au Centre de recherche sur la lèpre de 2006 à décembre 2010. 1. Échantillons cliniques de cas présumés d'ulcère de Buruli : 15 biopsies cutanées congelées ou réfrigérées (provenant de 13 cas) et 10 coupes fines fixées au formol et incluses dans la paraffine (provenant de 10 cas). 2. Isolements : Au nombre de dix, provenant de cas d'ulcère de Buruli au Japon et 5 souches supplémentaires de mycobactéries isolées à partir de cas présumés.

Les tests de laboratoire ont été les suivants : 1. Isolement bactérien (avec les biopsies cutanées ou réfrigérées), 2. PCR ciblant IS2404 (154 paires de bases), 3. séquençage du gène de l'ARNr 16S, 4. uréase, 5. DDH (test disponible dans le commerce pour l'identification de 19 mycobactéries par hybridation ADN-ADN).

Résultats et discussion

L'isolement bactérien a réussi dans 11 cas (11/19, 58 %). Sa durée a été variable (de 4 semaines pour le plus court à 11 mois pour le plus long, valeur médiane de 6 semaines). Bien qu'il soit important pour les tests de sensibilité aux médicaments et pour des recherches ultérieures, l'isolement bactérien ne convient pas au diagnostic précoce à cause de son faible taux de réussite et du temps qu'il prend. La PCR ciblant IS2404 a été positive pour les biopsies cutanées congelées ou réfrigérées dans 11 cas (11/15, dont les 10 cas d'ulcère de Buruli, taux de positivité de 100 %). On considère que c'est le test le plus important pour le diagnostic précoce. Le même essai par PCR a été positif pour 8 biopsies cutanées fixées au formol et incluses dans la paraffine (8/10, dont 8 cas d'ulcère de Buruli, taux de positivité de 100 %). Ce test s'avère donc très utile pour les analyses rétrospectives. Les 10 isolements ont donné la même séquence génique pour l'ARNr 16S, pratiquement semblable à celle de *M. ulcerans*. Les seuls sites différents étaient 492, 1288, 1449-1451 (positions *E. coli*), les nucléotides sur ces positions étaient A, C, TTT pour *M. ulcerans* (souche africaine) et G, G, --- pour « *M. ulcerans* sous-esp. *Shinshuense* ». Les 10 isolements ont une activité apparente de l'uréase, bien qu'elle ne soit pas détectée avec *M. ulcerans*. Pour les 5 autres souches de mycobactéries, une a été identifiée comme étant *M. peregrinum* et les 4 autres *M. marinum*. Les résultats des tests DDH ont été *M. marinum* pour les 9 isolements analysés. Ni « *M. ulcerans* sous-esp. *Shinshuense* », ni *M. ulcerans* ne faisaient partie des 19 espèces définies pour le test DDH et une erreur de diagnostic a pu se produire avec cet essai clinique.

Conclusion

On considère que la PCR ciblant IS2404 est le test le plus important pour le diagnostic précoce, mais aussi pour l'analyse rétrospective. Si, cependant, nous n'arrivons pas à résoudre le problème de la méconnaissance de l'ulcère de Buruli par les dermatologues ordinaires au Japon, il sera impossible d'obtenir des diagnostics précoces.

Rapport inaugural du Groupe de travail du réseau de laboratoires de l'OMS sur l'UB

Présentatrice : François Portaels

Auteurs : Miriam Eddyani¹, Caroline Lavender², Françoise Portaels¹

¹ Institut de Médecine tropicale, Anvers (Belgique)

² Victorian Infectious Diseases Reference Laboratory, Melbourne (Australie)

Informations générales

En mars 2010, l'Initiative mondiale de l'OMS contre l'ulcère de Buruli a mis en place six groupes de travail pour faire progresser les travaux dans les domaines prioritaires pour l'ulcère de Buruli (UB). Le Groupe de travail du réseau de laboratoires a été formé pour renforcer l'action sur la confirmation des cas en laboratoire, notamment par le renforcement des capacités, le contrôle de la qualité et les activités de notification.

But

Servir de plateforme de coordination et de communication entre tous les laboratoires participant au diagnostic de l'UB, afin de faire progresser les travaux en matière de confirmation des cas et les activités connexes.

Mandat

1. Apporter un appui aux programmes nationaux de lutte pour confirmer les cas cliniques et aux études impliquant la détection de *M. ulcerans* en laboratoire ;
2. Donner des orientations politiques mondiales sur les techniques de laboratoire appropriées et les meilleures pratiques ;
3. Aider au renforcement des capacités des laboratoires, y compris au niveau de la formation ;
4. Coordonner les programmes annuels de contrôle de la qualité des laboratoires pour les échantillons cliniques ;
5. Coordonner la notification standardisée à l'OMS des activités relatives à la confirmation des cas d'UB ;
6. Surveiller la résistance aux médicaments ;
7. Assurer la liaison avec les autres groupes de travail pour garantir la cohérence des activités.

Membres

Pays	Laboratoire	Représentant(s)
Allemagne	University Hospital, Ludwig-Maximilians University, Munich	Marcus Beissner Gisela Bretzel
Australie	Victorian Infectious Diseases Reference Laboratory (VIDRL), Melbourne	Janet Fyfe Caroline Lavender
Australie	Queensland Mycobacterium Reference Laboratory (QMRL), Brisbane	Jim Psaltis
Belgique	Institut de Médecine tropicale, Anvers	Miriam Eddyani Françoise Portaels

Pays	Laboratoire	Représentant(s)
Bénin	Laboratoire de référence des Mycobactéries, Cotonou	Bouke de Jong Dissou Affolabi
Cameroun	Institut Pasteur, Yaoundé	Sara Eyangoh
Côte d'Ivoire	Institut Pasteur, Abidjan	Solange Kakou Ngazoa
France	Université d'Angers, Angers	Laurent Marsollier
Ghana	Noguchi Memorial Institute for Medical Research (NMIMR), Accra	Anthony Ablordey Diana Ackon Amissah
Ghana	Noguchi Memorial Institute for Medical Research (NMIMR), Accra	Dorothy Yeboah-Manu
Ghana	Kumasi Centre for Collaborative Research in Tropical Medicine (KCCR), Kumasi	Nana Yaa Awua-Boateng
Ghana	Komfo Anokye Teaching Hospital (KATH), Kumasi	Richard Phillips
Guyane française	Institut Pasteur de la Guyane, Cayenne	Anne-Sophie Drogoul
Japon	Leprosy Research Centre, National Institute of Infectious Diseases, Tokyo	Kazue Nakanaga
RDC	Institut National de Recherche Biomédicale (INRB)	Anatole Kibadi Kapay Léontine Nkuku
République centrafricaine	Institut Pasteur, Bangui	Fanny Minime-Lingoupou

Activités

Au cours de la première année, le groupe s'est orienté sur l'élaboration d'un formulaire de notification standardisée pour enregistrer les informations sur les méthodes de laboratoire utilisées (PCR, examen direct de frottis, culture, histologie par exemple) et sur le nombre et le type des échantillons diagnostiques soumis à l'analyse (biopsies à l'aiguille fine, écouvillons, tissus, etc.).

Au moment où nous rédigeons ce texte, les membres ont terminé de remplir le formulaire pour les échantillons analysés dans leur laboratoire au premier semestre 2010 (janvier à juin) et sont en train de remplir les formulaires pour les échantillons analysés au cours du second semestre (juillet à décembre). Nous donnons ci-dessous une compilation des résultats de tous les laboratoires pour le premier semestre 2010. Il convient de noter cependant la grande variation des taux de positivité avec toutes les méthodes entre les laboratoires.

- 1010/2241 (**45 %**) échantillons étaient **positifs à la PCR**
- 499/1916 (**26 %**) échantillons étaient **positifs à l'examen de frottis**
- 142/900 (**16 %**) échantillons étaient **positifs à la culture**
- 794/1609 (**49 %**) patients* étaient **positifs à la PCR**
- 416/1454 (**29 %**) patients* étaient **positifs à l'examen de frottis**

* Par patient, on entend toute personne sur laquelle on a prélevé un échantillon pour la recherche de l'UB au laboratoire, quel que soit le degré de présomption clinique.

Le texte intégral du rapport pour 2010, avec une analyse et une discussion des résultats, sera disponible à la réunion du mars et des exemplaires pourront être obtenus à partir du site Web de l'OMS.

Le groupe se réunira en mars pour discuter des activités en 2011 et de leur planification. Il pourrait s'agir de sessions de formation, de plans pour la décentralisation des examens au microscope et d'une nouvelle opération d'assurance qualité externe (AQE) pour la PCR.

Rapport des activités 2010 du Laboratoire National de Référence d'Ulcère de Buruli en République Démocratique du Congo

Présentateur : Anatole Kibadi Kapay

Auteurs : KIBADI Kapay ; MUNDABI Pemba PEMBA Bibiche, NKUKU Léontine, koen, NKWEMBE Edith, MBALA Placide, LUNGUYA Octavie, PHANZU Delphin, IMPOSO Desiré, KINZOZOLO Mungindu, SINGA Jackie, TIENDREBEOGO Alexandre, PORTAELS Françoise, MUYEMBE Tamfum

L'Unité d'Ulcère de Buruli ou le *Laboratoire National de Référence de l'Ulcère de Buruli* (LNRUB) a été mis en place à l'Institut National de Recherche Biomédicale (INRB) en 2005 à la suite des recommandations du 1^{er} congrès national sur la politique de lutte contre l'ulcère de Buruli (UB) en RDC organisé à Kinshasa du 27 au 29 septembre 2004 par le Ministère de la Santé et l'OMS. En 2010, le LNRUB a reçu 347 échantillons dont 109 (**31,4 %**) ont été confirmés infection à *Mycobacterium ulcerans* par PCR. Voici le tableau récapitulatif des résultats des analyses:

LIBELLE	PROVINCE D'ORIGINE DES ECHANTILLONS	NOMBRE D'ECHANTILLONS	TAUX
Echantillons reçus par province : Total : 347	1.- Bas Congo	260	74,92 %
	2.- Maniema	63	18,15 %
	3.- Kinshasa	23	6,62 %
	4.- Equateur	1	0,28 %
Résultats positifs par PCR par province Total : 109 (31,4 %)	1.- Bas Congo	100	91,74 %
	2.- Maniema	8	7,33 %
	3.- Kinshasa	1	0,91 %
	4.- Equateur	-	-
Répartition des résultats PCR positive par sexe		Sexe féminin (58)	53,31 %
		Sexe masculin (51)	46,78 %
Répartition des résultats PCR positive par tranche d'âge	< 6 ans	12	11 %
	6-15 ans	34	31,19 %
	> 15 ans	62	56,88 %
	Cas indéterminé	1	0,91 %

Activités de recherches, de formations

- 1) Un séminaire sur l'UB a été organisé à l'Hôpital IME-Kimpese en collaboration avec l'INRB
- 2) Deux séminaires (« training ») sur la PCR ont été organisés à l'INRB par l'IMT Anvers en collaboration avec l'INRB
- 3) Une mission sur la confirmation des cas d'UB a été menée dans la province du Maniema en collaboration avec le PNLUB, l'OMS et l'INRB
- 4) Formations

Confirmation des cas par le Diagnostic moléculaire à L'Institut Pasteur de Côte d'Ivoire (IPCI) en 2010

Présentatrice : Solange Kakou-Ngazoa

Auteurs : KAKOU-NGAZOA E. SOLANGE, AKA NGUETTA, NGOLO COULIBALY DAVID, SANGARE FLANY, MAMBE PERPETUE, AOUSSI S, DOSSO M.

L'infection cutanée à *Mycobacterium ulcerans* responsable de l'ulcère de buruli a été découverte en Australie par Mac Callum en 1948 (1). Les premières observations en Côte d'Ivoire, date de 1978 ou Perraudin rapporte le premier cas ivoirien chez un jeune français ayant séjourné en Côte d'Ivoire. A partir de 1989, la maladie prend des allures d'épidémie au point que les autorités politiques et sanitaires mettent en place, en 1995, le programme national de lutte contre les ulcères à Mycobactéries (PNUM). L'ulcère de buruli demeure un problème de santé en Cote d'Ivoire malgré la mise au point d'un programme national de lutte et les efforts d'éradication de l'Organisation Mondiale de la Santé. En 2009 plus de 2000 cas ont été diagnostiqués et confirmés par la méthode PCR à L'IPCI selon la recommandation de l'OMS de confirmer 50% des cas par la dite méthode.

Afin de répondre à cet objectif de l'OMS dans la confirmation de 50% des cas de buruli, l'IPCI comme laboratoire national de référence a reçu par la collaboration des partenaires (ONG Afrisol, Guinée) multiples échantillons provenant des ulcères de malades à suspicion d'ulcère de buruli.

Matériels et méthodes

La méthode PCR permet de détecter la présence d'ADN à *M. ulcerans* dans les échantillons cliniques avec les cibles IS2404, IS2606 et Kétoreductase (KR). 74 écouvillons de patients (28 pour la Cote d'Ivoire et 46 pour la Guinée) provenant des prélèvements sur les ulcères pendant les périodes de campagne ont été acheminés au laboratoire de la Plateforme de biologie moléculaire. Après extraction d'acides nucléiques par le Kit Nuclisens (Biomérieux), 5 µl ADN ont été testés dans les différents panels de PCR. Il s'agissait de 4 tests PCR : PCR classique nested IS2404, IS2606 et PCR temps réel IS2404 et KR (2-4).

Résultats et Conclusion

Un échantillon est déclaré positif si au moins 2 des 4 tests PCR sont positifs. Pour la CI, 78.5% (22/28) des échantillons provenant de la collecte de campagne et de sensibilisation de l'ONG Afrisol ont été positifs. Par contre pour la Guinée, 30.4 % (14/46) ont été positifs, et 70% sont suspects.

En résumé pour l'année 2010, 48.6% des échantillons envoyés à l'IPCI ont été positifs par la méthode PCR pour la confirmation des cas. L'implication des personnes bénévoles par les ONG permet la confirmation des cas de buruli en CI et en Guinée. Contrairement aux années précédentes, les échantillons pour la confirmation des cas en 2010 par le programme national de lutte contre l'ulcère de buruli ne sont pas encore acheminés à l'IPCI malgré la mise en place du diagnostic biologique par PCR et les capacités nécessaires. Pour la confirmation des cas en Guinée, le transport des prélèvements est à améliorer pour un diagnostic biologique de qualité. Les campagnes de sensibilisation à l'ulcère de buruli sont des efforts nécessaires complémentaires pour lutter et éradiquer l'infection à *M. ulcerans* en Afrique.

Analyse de la confirmation biologique de l'ulcère de Buruli au Bénin en 2010

Présentateur : Ghislain Sopoh

Auteurs : Ghislain E. Sopoh, Ange D. Dossou, Roch C. Johnson, Jean G Houezo, Yves T. Barogui, Dissou Affolabi, Luc V Brun, Miriam Eddyani, Didier Agossadou, Françoise Portaels

Introduction

Le diagnostic de l'ulcère de Buruli (UB) est basé sur des éléments cliniques et biologiques. La confirmation biologique est nécessaire du fait du large éventail d'affections pouvant être pris à tort pour de l'UB. Elle nécessite un prélèvement, en vue d'examen biologiques tels que l'examen direct après coloration au ZN, la culture, la PCR et l'histopathologie.

Différentes techniques de prélèvement sont disponibles, avec chacune leurs avantages ainsi que leurs inconvénients. De même, les différents tests disponibles ont leurs avantages ainsi que leurs inconvénients.

La confirmation biologique n'étant pas toujours disponible en zone d'endémie, l'OMS recommande d'initier le traitement spécifique sur la base des critères cliniques et épidémiologiques rappelés dans le guide provisoire pour l'usage des antibiotiques.

Au Bénin, la prise en charge de l'UB est assurée par les centres de dépistage et de traitement de l'ulcère de Buruli (CDTUB) qui utilisent du personnel formé.

Au CDTUB d'Allada, le diagnostic clinique de l'UB est posé après un examen réalisé par trois agents formés, y compris un médecin.

A l'issue de ce diagnostic clinique le traitement est institué et les prélèvements sont faits et acheminés au laboratoire pour la confirmation par PCR qui intervient dans un délai moyen de 2 semaines.

La confrontation des résultats du laboratoire avec les renseignements cliniques nous permet de constater que, malgré la forte présomption clinique, certains malades restent négatifs à la PCR après plusieurs prélèvements (en moyenne 3 prélèvements par malade, à des périodes différentes)

D'où la présente analyse qui nous a permis de rechercher les facteurs influençant les résultats de la PCR et proposer un algorithme de diagnostic de l'UB.

Méthode

Nous avons ajouté au BU 02 une colonne dans laquelle nous avons reporté les résultats de chaque patient. Les patients ayant au moins un test PCR positif sont considérés comme positifs. Les patients ayant au moins trois tests négatifs sont considérés PCR négatifs. Pour les patients PCR négatifs, nous avons réalisé une étude histopathologique

Nous avons procédé à l'analyse univariée, puis multivariée de ce BU02 modifié, en considérant le résultat de la PCR comme variable dépendante et les autres paramètres (Age, sexe, type de lésion, localisation, catégorie) comme variables explicatives.

L'analyse a été effectuée à l'aide d'épiinfo 3.5.1

Résultats

Sur 591 patients porteurs de lésions actives, admis et traités de 2005 à 2010, 457 patients (77%) ont bénéficié d'un prélèvement en vue de la confirmation biologique dont 281 positifs (62%) et 176 négatifs (38%).

Pour la plupart des 176 malades PCR négatifs, les lésions ne sont pas compatibles avec un diagnostic d'UB à l'histopathologie.

L'analyse des facteurs épidémiologiques et cliniques influençant le résultat de la PCR révèle que :

- Le sexe n'influence pas les résultats de la PCR
- La PCR est plus souvent positive (67%) chez les enfants de moins de 15 ans que chez les patients âgés de 15 ans ou plus (54%) ($p=0,007$)
- Bien qu'étant au seuil de signification, le type de lésion ainsi que le délai avant consultation semblent influencer le résultat de la PCR. Ainsi, les lésions non ulcérées semblent être plus souvent positives (68%) que les lésions ulcérées (58%) ($p=0,04$) et les patients ayant consulté tardivement (après 60 jours ou plus) ont une PCR plus souvent positive (66%) que ceux ayant consulté avant 60 jours (56%) ($p=0,03$).
- Les lésions aux membres supérieurs (76%) ainsi que celles sur les autres parties du corps (y compris les lésions multiples) (62%), sont plus souvent positives que les lésions aux membres inférieurs (54%) ($p=0,003$).
- Les lésions de catégorie 3 (69%) ainsi que celles de catégorie 2 (64%) sont plus souvent positives que les lésions de catégorie 1 (45%) ($p=0,0006$)

En ajustant les paramètres, les uns par rapport aux autres, trois variables restent associées à la positivité de la PCR.

- L'âge : les patients âgés de 15 ans ou plus ont moins de risque d'avoir une PCR positive ($OR = 0,54$; $p=0,003$).
- La Localisation : les lésions aux membres supérieurs plus de risque d'être positives ($OR = 2,48$; $p=0,003$)
- La catégorie : les lésions de catégories 2 et 3 ont plus de risque d'être positives ($OR = 2,54$ et $2,83$ respectivement ; $p=0,0003$)

Commentaires

Nos résultats, préliminaires, nous permettent de déduire que les problèmes de diagnostic différentiel se posent avec beaucoup plus d'acuité pour les lésions siégeant aux membres inférieurs chez les adultes. Le type de lésion n'influence pas les résultats de la PCR, preuve que le respect de la définition de cas des formes cliniques contribue à la précision du diagnostic. Nous suggérons de rechercher un diagnostic différentiel en présence de lésions aux membres inférieurs chez des personnes adultes, même en zone d'endémie

Aussi avons-nous proposé des algorithmes pour le diagnostic et la prise en charge de l'UB.

Conclusion

La mise en application de cet algorithme permettra certainement de réduire les traitements par excès, préciser, lorsque la logistique le permet, le véritable diagnostic des lésions PCR négatifs, et d'appliquer un traitement plus approprié à ces cas.

Diagnostic chez l'homme par détection chimique directe de la mycolactone

Présentatrice : Pamela Small

Auteurs : Pamela Small, Thomas Spangenberg, Kate Jackson, Yoshito Kishi, Dorothy Yeboah-Manu, Lydia Mosi et Fred Sarfo.

Résumé : Un atelier a été organisé à l'Institut Noguchi des Sciences médicales pour évaluer une nouvelle méthode de diagnostic de l'ulcère de Buruli basée sur la détection chimique de la mycolactone dans les prélèvements des patients. Neuf participants du Bénin, de la Côte d'Ivoire et du Ghana ont apporté à l'atelier des échantillons : 49 écouvillons, 39 écouvillons dans du milieu de transport, 14 échantillons dans l'éthanol, 15 biopsies à l'aiguille fine et 29 échantillons tissulaires. Nombre de ces échantillons provenaient cependant de patients traités. Des culots bactériens de *M. ulcerans*, des tissus humains non infectés mais additionnés de mycolactone et des spécimens de biopsie humaine non infectés ont été pris comme témoins. Les résultats de cet atelier montrent qu'on a pu facilement enseigner la technique aux 9 participants qui ont réussi à isoler la mycolactone dans les tissus humains où elle avait été additionnée.

Des échantillons très variés ont été soumis à l'analyse, 37 au cours de l'atelier. La mycolactone n'a pas été détectée dans 26 de ces 37 échantillons. Parmi les échantillons négatifs, 13 provenaient de patients traités et les autres de patients non traités. Sous réserve de confirmation, la mycolactone a été identifiée dans 11 des 37 prélèvements. Neuf de ces échantillons positifs provenaient de patients non traités, 1 d'un patient traité pendant 12 jours et l'on ne connaissait pas le statut du dernier patient. Six des échantillons positifs se sont présentés sous forme d'écouvillons. Sur les 13 écouvillons provenant de patients non traités, 6 ont été positifs. L'extraction de la mycolactone à partir des écouvillons secs a été particulièrement efficace. La mycolactone a été également détectée dans deux biopsies à l'aiguille fine, dans de très petits volumes, et deux biopsies simples. Les échantillons témoins ont été aussi analysés avec succès : la mycolactone n'a pas été détectée dans la peau normale, alors qu'elle l'a été avec une grande réussite dans la peau additionnée de mycolactone.

Pour ce qui est des échantillons humains, la mycolactone a été détectée plus souvent dans des échantillons contenant également de nombreux autres lipides alors que les extraits « propres » étaient en général dépourvus non seulement de mycolactone, mais aussi d'autres lipides.

Les écouvillons secs et le matériel de biopsie conservé dans l'éthanol se sont avérés les meilleurs types d'échantillons pour cette méthode. L'utilisation d'un milieu de transport a entraîné des problèmes techniques et ce type d'échantillons n'est donc pas idéal pour l'extraction de la mycolactone.

Cet atelier a démontré la faisabilité du diagnostic de *M. ulcerans* par détection directe de la mycolactone dans les tissus humains. Il faudra faire de nouveaux travaux pour établir la répartition de la mycolactone dans les tissus, afin de mettre au point des méthodes optimales d'obtention des échantillons pour sa détection. De plus, on pourrait s'appuyer sur la mise au point de méthodes biochimiques pour améliorer la sensibilité de la procédure et la rendre plus efficace. Participants à l'atelier : Ange Dissou, Centre de dépistage et de traitement de l'Ulcer de Buruli, Allada (Bénin) ; Henri Assi, Ministère de la Santé de Côte d'Ivoire ; Emmanuel Kacou, Centre de Santé St Michel de Zoukougbeu (Côte d'Ivoire) ; Pierre Marie Akochy, Institut Pasteur de Côte d'Ivoire ; Enoch Aninagyei, Amasaman District Hospital (Ghana) ; Henry Awusu, Agogo Presbyterian Hospital (Ghana) ; Fred Steven Sarfo, KCCR, Kumasi (Ghana) ; Nana Yaa Awua-Boteng, KCCR, Kumasi (Ghana) ; Michael Erimpong, KRRC, Kumasi (Ghana) ; Edwin Ampadu, Ministère de la Santé ; Tony Ablordey, Diana Amissah Ackon, Phyllis Addo, Alfred, Dodoo, Charles Quaye, Amelia Danso, Daniel Boakye, Zand Zulichatu Nokobu, Noguchi Memorial Institute of Medical Science, Accra (Ghana) :

Séroréactivité à la petite protéine de choc thermique de 18KDa de *M. ulcerans* : est-ce une indication de l'endémicité de l'UB ?

Présentatrice : Dorothy Yeboah-Manu

Auteurs : D. Yeboah-Manu¹, K. Roeltgen², W. Opare³, K. Asan-Ampah¹, A. Asante-Poku¹, Z. Nakubo¹, E. Ampadu³, K. Koram¹, C. Ahorlu¹ et G. Pluschke².

¹Noguchi Memorial Institute for Medical Research, University of Ghana, Legon, ²Institut Tropical et de Santé Publique Suisse et Université de Bâle, ³National Buruli ulcer Control Programme, Disease Control Unit - GHS, Accra, Ghana

Des analyses antérieures de sérums d'un nombre limité de patients atteints d'ulcère de Buruli (UB), de contacts familiaux et de sujets vivant dans des régions où l'UB n'est pas endémique ont indiqué qu'une réponse des anticorps à la petite protéine de choc thermique de 18 KDa (shsp pour *small heat shock protein*) traduit une exposition à *M. ulcerans* (Diaz et al., 2006). Pour approfondir la question, nous avons testé les sérums de 482 personnes âgées de 5 à 90 ans et vivant dans des communautés d'endémie ou de non-endémie de l'UB le long de la Densu, un cours d'eau du Ghana. Nous avons recherché dans ces sérums une réponse des anticorps à la shsp de 18 KDa au moyen de tests Western Blot et ELISA. Par ailleurs, nous avons analysé 99 sérums de personnes vivant dans la région de la Volta au Ghana, où l'UB n'est pas endémique, et 20 sérums de témoins européens.

Les sérums ont été positifs pour les IgG anti-shsp pour 0 % des témoins européens (0/20) et 12 % des personnes vivant dans la région de la Volta (12/99). En revanche, le taux de positivité pour les personnes vivant dans le bassin de la Densu a été sensiblement plus élevé, mais sans qu'il y ait de différence entre les villages d'endémie et les autres (33 % contre 30 % respectivement). En général, le taux de positivité était plus élevé chez les enfants que chez les adultes.

Il reste à établir si les réponses immunitaires retrouvées chez les sujets vivant dans la région de la Volta, où l'UB n'est pas endémique, sont dues à une exposition à des mycobactéries de l'environnement autres que *M. ulcerans*. La constatation que les taux de positivité dans les communautés d'endémie et de non-endémie dans la vallée de la Densu étaient d'un niveau élevé comparable pourrait laisser penser à une exposition à des souches provoquant des réactions immunologiques croisées, mais avec une virulence différente, ou à des facteurs connexes renforçant la sensibilité à la maladie dans les villages d'endémie.

Diaz D; Döbeli H; Yeboah-Manu D; Mensah-Quainoo E; Friedlein A; Soder N; Rondini S; Bodmer T; Pluschke G. Use of the immunodominant 18-kiloDalton small heat shock protein as a serological marker for exposure to Mycobacterium ulcerans. Clinical and Vaccine Immunology: 2006;13: 1314-21.

Génomique comparée de *Mycobacterium ulcerans* : de petites modifications avec de grandes conséquences

Présentateur : Tim Stinear

Auteurs : Sacha J. Pidot¹, Ken Doig¹, Torsten Seemann² et Tim Stinear¹

¹Department of Microbiology and Immunology, University of Melbourne, Parkville, Australia.

²Victorian Bioinformatics Consortium, Monash University, Clayton, Australia

Pour en savoir plus sur l'évolution de la pathogénie de *M. ulcerans* et pour étudier les priorités essentielles de la recherche que sont la compréhension de la transmission et la mise au point de nouveaux outils de diagnostic pour l'ulcère de Buruli, nous avons maintenant séquencé 24 *M. ulcerans* (y compris des mycobactéries récemment décrites qui produisent des mycolactones) et cinq souches de *M. marinum* venant du monde entier. En concentrant notre analyse sur des groupes de souches provenant de régions locales d'endémie de l'UB, nous avons pu identifier des polymorphismes mononucléotidiques (SNP) pour le typage moléculaire à haute résolution qui lie *M. ulcerans* chez l'homme à un réservoir animal terrestre potentiel. Nous avons également mis au point une méthode novatrice de comparaison des séquences qui nous a permis d'identifier objectivement les séquences d'ADN que l'on trouve dans toutes les souches de *M. ulcerans*, mais sans relation étroite avec les souches de *M. marinum*. Nous avons utilisé ces données pour trouver des gènes codant des antigènes spécifiques potentiels et pour démontrer leur application en séro-épidémiologie de l'UB. L'un des résultats les plus intéressants de notre approche comparative sur de multiples souches a été d'en déduire un ancêtre commun, le plus récent, de toutes les souches de *M. ulcerans*, ce qui a mis en lumière un ensemble relativement limité de modifications chromosomiques qui distinguent *M. ulcerans* de *M. marinum*. Notre raisonnement a été que ces modifications sont probablement importantes pour la pathogénie spécifique de *M. ulcerans*. De fait, des expériences pour mettre à l'épreuve les hypothèses ressortant de ces comparaisons ont montré que l'acquisition de gènes comme des mutations ponctuelles ont entraîné la pathogénie distincte de *M. ulcerans*. Par exemple, des mutations ponctuelles dans la région promotrice du gène codant pour la protéine antigénique de choc thermique de 18 kDa entraîne l'expression constitutive de cette protéine dans toutes les souches de *M. ulcerans* et leur confère un phénotype sensiblement renforcé de formation des biofilms. La génomique comparative sur de multiples souches donne des perspectives profondes sur la façon dont *M. ulcerans* évolue et provoque la maladie.

La mycolactone cible le contrôle des cellules épithéliales sur l'adhésion et la mobilité

Présentatrice : Caroline Demangel

Auteurs : Laure Guenin-Macé¹, Romain Veyron-Churlet¹, Fabien Le Chevalier¹, Nicolas Blanchard², Anne-Caroline Chany², Virginie Casarotto², Hui Hong³, Peter L. Leadlay³, Timothy P. Stinear⁴, Marie-France Carlier⁵ and Caroline Demangel¹

¹ *Institut Pasteur, Pathogénomique Mycobactérienne Intégrée, Paris, France*

² *ENSCMu, CNRS, Université de Haute-Alsace, France*

³ *University of Cambridge, Department of Biochemistry, 80 Tennis Court Road, Cambridge CB2 1QW, UK*

⁴ *University of Melbourne, Microbiology and Immunology, Victoria 3010, Australia*

⁵ *Cytoskeleton Dynamics and Motility, Centre National de la Recherche Scientifique, Gif-sur-Yvette, France*

Nous avons examiné ici l'impact et la base moléculaire de l'action de la mycolactone sur le cytosquelette de la cellule épithéliale. Dans des cellules HeLa, la mycolactone a entraîné la formation de micro-pointes et a perturbé la capacité d'adhésion et de migration de la cellule, ce qui indique une interférence possible avec la voie de transmission du signal de la Cdc42/Rac GTPase. On a envisagé des protéines de la famille protéique du Syndrome de Wiskott Aldrich (WASp), car elles sont un médiateur des signaux Cdc42 vers le cytosquelette d'actine par le biais de leurs domaines de liaison interactive Cdc42/Rac (CRIB). Il faut noter que la mycolactone a été capable de se lier significativement et avec une forte affinité au domaine CRIB de la N-WASp, pour moduler son activité de polymérisation de l'actine. Des variantes structurelles de la mycolactone et des domaines recombinants de la protéine ciblée nous ont permis de délimiter les domaines d'interaction pour chacun des partenaires. Bien que s'exprimant dans toutes les cellules de mammifères, la N-WASp assume des fonctions essentielles dans les tissus cutanés et une carence de celle-ci provoque des ulcérations spontanées. Nos données semblent fortement indiquer que la mycolactone cible la N-WASp *in vivo*, et que cela a des conséquences sur la cohésion et la réparation des tissus cutanés.

La mycolactone circule dans le sang périphérique des patients atteints d'ulcère de Buruli - Conséquences pour le diagnostic et le suivi de la maladie

Présentatrice : Laure Guenin- Macé

Auteurs : Fred S. Sarfo¹, Fabien Le Chevalier², Richard Phillips¹, Ivo Boneca³, Pascal Lenormand⁴, Abdelkader Namane⁴, Romain Veyron-Churlet², Laure Guenin-Macé², et Caroline Demangel²

¹ *Komfo Anokye Teaching Hospital, Kumasi, Ghana.*

² *Institut Pasteur, Pathogénomique Mycobactérienne Intégrée, Paris, France*

³ *Institut Pasteur, Biologie et Génétique de la paroi bactérienne, Paris, France*

⁴ *Institut Pasteur, Plateforme Protéomique, Paris, France*

Pour pouvoir traiter l'ulcère de Buruli (UB) au niveau local et à moindre coût, on a besoin de tests de diagnostic simples et applicables sur le terrain. De plus, l'optimisation des traitements antibiotiques serait grandement facilitée si l'on identifiait des marqueurs biologiques de l'infection. La question posée ici est de savoir si l'on pourrait détecter la mycolactone dans le sang périphérique et les exsudats ulcéreux des patients, ce qui constituerait une base intéressante pour l'élaboration d'approches novatrices du diagnostic et pour le suivi de l'évolution de la maladie. Des échantillons ont été prélevés au début, au milieu ou à la fin du traitement antibiotique chez des patients vivant dans deux pays d'endémie, à savoir le Ghana et la Côte d'Ivoire. Au moyen d'un solvant, les lipides ont été extraits du sérum, des culots leucocytaires, érythrocytaires ou des exsudats ulcéreux, puis analysés en parallèle en appliquant deux approches quantitatives. La première a été dérivée d'une méthode récemment publiée et utilisant la migration par CCM suivie du couplage à l'acide 2-naphthylboronique et de la détection par fluorescence. La seconde a été adaptée de nos études antérieures sur des modèles animaux et elle se fonde sur la CLHP-SM/SM. Nous avons trouvé de la mycolactone structurellement intacte dans les exsudats comme dans le sang périphérique et donc apporté la preuve qu'on peut appliquer le concept d'essais basés sur la détection de la mycolactone dans le sang périphérique pour diagnostiquer l'UB. Point important, on a trouvé que la mycolactone persistait au niveau local et systémique après la fin du traitement antibiotique, ce qui semble indiquer que la molécule est produite sous la pression des antibiotiques et/ou mal éliminée par les hôtes infectés.

Inhibition de la synthèse de la protéine inflammatoire par la mycolactone

Présentatrice : Rachel Simmonds

Division of Microbial Sciences, University of Surrey, Guildford, UK, GU2 7HX

Les études *in vitro* comme *in vivo* ont démontré que l'un des mécanismes importants de l'immunosuppression par la mycolactone était l'inhibition de la production du médiateur inflammatoire. Il s'agit d'un processus strictement régulé comportant plusieurs étapes : 1) une induction rapide et puissante de la transcription génique ; 2) la stabilisation de ces ARNm qui, autrement, se dégradent rapidement ; 3) la dérépression des blocs, faute de quoi la synthèse protéique ne pourrait pas avoir lieu (dans certains cas) ; 4) le traitement ultérieur des polypeptides pour faciliter l'exportation/l'activité. Plusieurs sources de données concordent sur le fait que la mycolactone agit après la transcription et mes travaux antérieurs sur les monocytes humains primaires ont montré qu'elle cible sélectivement l'étape de la traduction. La sélectivité de la mycolactone signifie qu'elle ne touche pas l'ensemble de la traduction protéique, mais seulement celle d'une classe de médiateurs inflammatoires induits, parmi lesquels TNF, IL-6 et COX-2.

Ces études ont été désormais étendues et montrent que la mycolactone est un inhibiteur sélectif de la traduction dans de nombreux types de cellules. Cela a facilité la mise au point d'un système *in vitro* modèle pour étudier cette fonction. Comme dans les cellules à vocation immunitaire, la mycolactone inhibe aussi sélectivement la traduction d'IL-6, IL-8 et COX-2 dans les lignées cellulaires fibroblastiques HeLa et HEK293 à des doses immunosuppressives et indépendantes des effets cytotoxiques. On applique désormais des approches moléculaires détaillées pour comprendre le mécanisme sous-jacent à cette activité et, en particulier, pour identifier ce qui confère leur sensibilité à certains transcrits d'ARNm. De plus, on fait appel au profilage global de la traduction pour examiner la gamme complète des transcrits sensibles à la mycolactone. Ces études nous permettront de mieux comprendre la pathogénie de l'UB, mais aussi le mécanisme de la dérépression dans l'inflammation.

Cinétique de la sécrétion de gamma-interféron au cours de l'antibiothérapie contre l'infection à *Mycobacterium ulcerans*.

Présentateur : Stephen Sarfo

Auteurs , Sarfo FS¹, Phillips RO^{1, 2}, Amoako YA¹, Frimpong M³, Adentwe E⁴, Fleischer B⁵, Wansbrough-Jones M⁶

¹Komfo Anokye Teaching Hospital, Kumasi (Ghana).

²School of Medical Sciences, KNUST, Kumasi (Ghana).

³Kumasi Centre for Collaborative Research, Kumasi (Ghana).

⁴Tepa Government Hospital, Ahafo Ano North District, Tepa (Ghana)

⁵Bernhard-Nocht-Institute for Tropical Medicine, Hamburg (Allemagne)

⁶St George's University of London, Londres (Royaume-Uni)

Introduction

Nous avons récemment montré que la sécrétion de gamma-interféron (IFN- γ) en réponse au lysat de Mu obtenu par sonication augmente au cours de l'antibiothérapie pour traiter l'ulcère de Buruli.¹ Nous avons continué d'examiner la sécrétion d'IFN- γ dans une étude secondaire portant sur un essai contrôlé randomisé comparant l'efficacité de SR2CR6 et SR8. Le but de cette étude était d'établir la cinétique de la sécrétion d'IFN- γ au cours de la réponse clinique normale ou paradoxale au traitement antibiotique.

Méthodes

On a recruté 83 patients atteints d'infection à Mu dans les villages près de Tepa, Agogo et Nkawie au Ghana. Le diagnostic a été confirmé par PCR de la séquence IS2404 sur une biopsie de 4 mm. Les patients ont été répartis par randomisation dans deux groupes de traitement, soit rifampicine 10 mg/kg par voie orale et streptomycine 15 mg/kg en IM tous les jours pendant 8 semaines (RS8), soit rifampicine 10 mg/kg et streptomycine 15 mg/kg pendant 2 semaines, suivies de clarithromycine 7,5 mg/kg et rifampicine tous les jours pendant 6 semaines (RS2CR6). Le sang total a été prélevé sur les patients aux semaines 0, 6, 12 et 32 et exposé à un lysat de Mu obtenu par sonication et PHA comme cela a déjà été décrit¹. La réponse clinique au traitement antibiotique a été évaluée lors de visites de contrôle tous les 15 jours et le délai pour obtenir la guérison complète a été noté. La survenue d'une réaction paradoxale a été jugée en appliquant des critères standardisés. La réponse paradoxale a été définie comme étant une nouvelle atteinte inflammatoire dans un ulcère de Buruli ou à proximité, entraînant une extension de la lésion existante ou une nouvelle ulcération, en général avec formation de pus. Nous avons utilisé le test U de Mann-Whitney pour comparer les titres médians d'IFN- γ sérique à chaque à chaque moment mesuré.

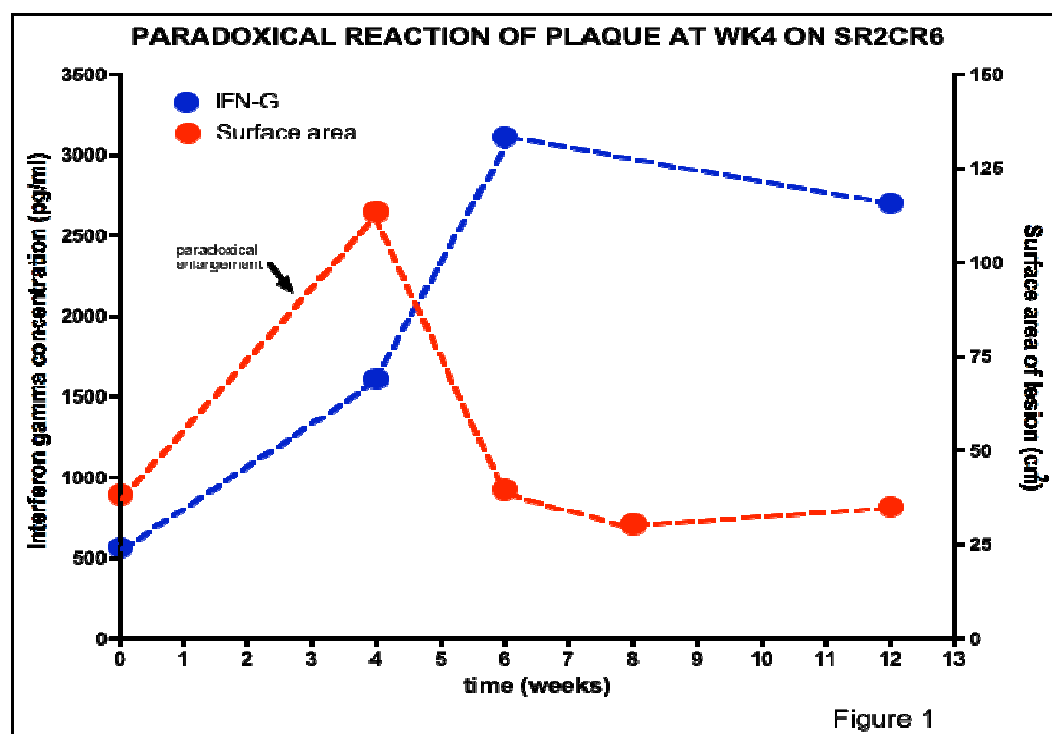
Résultats

La valeur de base de la sécrétion médiane d'IFN- γ a été sensiblement plus élevée dans les œdèmes 1770 (1238 – 2669 pg/ml) et les ulcères 753 (88 – 2377 pg/ml) par rapport aux nodules précoces 355 (56-1736 pg/ml) et aux plaques 390 (136 – 2384 pg/ml). En combinant tous les types de lésions, il y a eu une augmentation sensible de la sécrétion d'IFN- γ , d'une valeur médiane de 573 (56 – 2669 pg/ml) au départ à 1071 (50 – 3114 pg/ml) à 6 semaines, puis 1986 (247 – 2881 pg/ml) à 12 semaines, avant de retomber à 1411 (103 – 3716 pg/ml) à 32 semaines. Il n'y a pas eu de différence significative entre les deux bras de l'étude. On a observé une sécrétion d'IFN- γ sensiblement plus élevée avec les lésions qui n'avaient pas guéri à 6 et 32 semaines par rapport à celles qui avaient complètement guéri. Il y a

eu un agrandissement paradoxal pour six lésions et pour quatre d'entre elles au moins 2 titrages d'IFN- γ ont été faits, révélant une tendance à l'augmentation de la concentration en IFN- γ pendant la réaction paradoxale (Figure 1).

Discussion

Comme cela a été observé auparavant, la guérison clinique des lésions de l'UB au cours de l'antibiothérapie s'est accompagnée d'une récupération de la sécrétion d'IFN- γ en réponse à l'exposition au lysat de Mu obtenu par sonication, sans différence significative entre les deux bras de l'essai. La réponse s'est maintenue plus longtemps pour les lésions ayant une guérison tardive, ce qui pourrait être en relation avec une présence persistante des gènes de Mu au niveau cutané. La guérison de l'UB se caractérise par l'apparition de granulomes dans les lésions, ce qui correspond à une réponse immunitaire de type Th-1. La réaction paradoxale pourrait résulter d'une réponse exubérante de type Th-1 aux antigènes de Mu, à l'instar de ce que l'on observe avec d'autres infections mycobactériennes². De nouvelles études seront nécessaires pour rechercher le potentiel prédictif par rapport aux réactions paradoxales et les raisons du retard de la guérison dans certains cas d'UB sous antibiothérapie.



Références

1. Sarfo FS, Phillips R, Ampadu E, Sarpong F, Adentwe E, Wansbrough-Jones M. 2009. Dynamics of the cytokine response to *M. ulcerans* during antibiotic treatment for human *M. ulcerans* disease (Buruli ulcer). Clin Vaccine Immunol 16: 61-5.
2. Bezuidenhout J, Roberts T, Muller L, van Helden P, Walzl G (2009) Pleural Tuberculosis in Patients with Early HIV Infection Is Associated with Increased TNF-Alpha Expression and Necrosis in Granulomas. PLoS ONE 4(1): e4228. doi:10.1371/journal.pone.0004228

Ulcère de Buruli : apoptose et traitement antibiotique.

Présentatrice : Elisa Zavattaro

Auteurs : Zavattaro E¹, Boccafoschi F², Colombo E¹, Clemente C⁴, Poggio F⁵, Dossou AD⁶, Sopoh GE⁶, Johnson RC⁷, Valente G³ et Leigheb G¹

¹Dermatology Unit, ²Human Anatomy, ³Pathology Unit, Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Piemonte Orientale “A. Avogadro”, Novara, Italy; ⁴Pathology and Cytopathology Division, S. Pio X Hospital, Milano, Italy; ⁵Scientific Committee on Buruli Ulcer Program, Rotary Club Milano Aquileia, Rotary International, Milano, Italy; ⁶Centre de Dépistage et de Traitement de l’Ulcère de Buruli (CDTUB), Allada, Benin; ⁷Programme National de Lutte contre l’Ulcère de Buruli et la Lèpre, Ministère de la Santé Publique, Cotonou, Benin.

Une étude histologique et immuno-histochimique a été faite sur 45 biopsies cutanées prélevées sur des patients béninois atteints de l’ulcère de Buruli (UB) à différentes phases cliniques et thérapeutiques. Les principales modifications observées dans la première phase de la maladie ont été un œdème, une nécrose étendue et une infiltration granulocytaire, ces manifestations diminuant ensuite sensiblement au cours du traitement. En revanche, à un stade avancé de la maladie à la fin du traitement, on a observé surtout une sclérose dermique et sous-cutanée, une infiltration lymphocytaire et plasmocytaire et des granulomes non nécrosants. De plus, après le traitement, on a noté des modifications régressives et l’inflammation des faisceaux nerveux profonds. Pour faire la lumière sur l’intervention hypothétique d’un mécanisme d’apoptose dans la pathogénie et le maintien du processus, nous avons recherché la présence et le nombre de corps apoptotiques à l’aide du test de marquage TUNEL (Terminal Deoxynucleotidyl Transferase dUTP Nick End Labeling) : le nombre des corps positifs a augmenté sensiblement du début de la maladie aux stades avancés avec, en parallèle, une diminution de la nécrose et ils ont été aussi détectés à l’intérieur et autour des nerfs. Nous avons également recherché, avec un outil immuno-histochimique, l’expression des caspases 3 et 8 et de Bax, trois molécules participant directement au processus d’apoptose et nous avons constaté qu’elles subissaient systématiquement une régulation négative après le traitement.

Nos résultats pourraient confirmer que l’apoptose, à l’évidence déclenchée par l’action de la mycolactone, joue un rôle qui n’est pas secondaire dans le développement et l’évolution de l’UB. De plus, la détection des corps apoptotiques dans les faisceaux nerveux pourrait rendre compte de l’anesthésie bien connue que l’on observe cliniquement dans certaines phases de l’UB.

Caractéristiques histopathologiques à l'admission, des lésions suspectes d'ulcère de Buruli

Présentateur : Luc Brun

Auteurs : Brun LV^{1*}, Sopoh GE², Dossou AD², Yarou Mousse K¹, Houezo JG², Affolabi D³, Anagonou S³, Akélé Akpo MT⁴, Eddyani M⁵, Portaels F⁵.

¹Laboratoire d'Anatomie et Cytologie Pathologiques, CHUD Borgou, Parakou (Bénin)

²Centre de Dépistage et de Traitement de l'Ulcère de Buruli d'Allada (Bénin)

³Laboratoire de Référence des Mycobactéries, Cotonou (Benin)

⁴Laboratoire d'Anatomie et Cytologie Pathologiques, Faculté des Sciences de la Santé, Université d'Abomey-Calavi (Bénin)

⁵Unité de Mycobactériologie, Institut de Médecine Tropicale, Anvers (Belgique)

Le diagnostic de l'ulcère de Buruli (UB) repose sur la confirmation par un ou plusieurs examens de laboratoires dont la PCR et l'examen histopathologique. La valeur diagnostique de l'examen histopathologique est majeure lorsqu'on observe des bacilles acido-alcoolo résistants (BAAR) sur coupe histologique associé à la nécrose de coagulation après coloration au Ziehl-Neelsen. La question se pose de savoir la place réelle de l'histopathologie dans le diagnostic de l'UB à l'admission lorsqu'aucun BAAR n'est mis en évidence sur coupe histologique.

Objectif

La présente étude vise à identifier les lésions histopathologiques pouvant être considérées comme étant pathognomoniques d'un UB sur des prélèvements tissulaires effectués à l'admission chez des patients au CDTUB d'Allada (Bénin).

Méthodologie

Il s'agit d'une étude analytique, rétrospective réalisée sur 37 patients admis dans la période du 23 janvier 2008 au 10 mai 2010 au centre de dépistage et de traitement de l'UB d'Allada. 37 prélèvements tissulaires ont été effectués à l'admission. La PCR et l'examen anatomopathologique après coloration à l'Hématoxyline éosine et au Ziehl-Neelsen ont été réalisés sur chacun des prélèvements tissulaires.

Résultat

Des 37 patients évalués, 28 étaient âgés de moins de 15 ans (75,7%). Le sexe ratio (M/F) était de 0,95. Les lésions ulcérées constituaient 40,5%. La PCR est revenue positive pour 24 patients (soit 64,8%) .

L'analyse des lésions selon les résultats de la PCR à l'admission, révèle que l'hyperplasie psoriasiforme ($p=0,01$) et la nécrose du tissu sous cutané ($p=0,01$) et des parois vasculaires ($p=0,00$) étaient significativement plus élevée lorsque la PCR était positive.

En revanche, nous n'avons pas trouvé de différence significative en ce qui concerne l'inflammation des parois vasculaires et la thrombose vasculaire du derme et de l'hypoderme.

La présence de BAAR a été observée au niveau du derme pour 1/23 échantillons dont la PCR est positive et pour 1/10 échantillons dont la PCR est négative. Au niveau du tissu sous- cutané, les BAAR étaient retrouvés dans 1/24 échantillons dont la PCR est positive et 2/11 échantillons dont la PCR est négative.

En conclusion, cette étude permet :

1. de mettre l'accent sur deux problèmes rencontrés lors du diagnostic de l'UB :
 - i. celui du diagnostic différentiel de l'UB (les lésions PCR négatives pour lesquelles des BAAR ont été mis en évidence par l'histopathologie sont elles dues à d'autres mycobactérioses ?)
 - ii. la nécessité de définir des critères de diagnostic d'UB à l'histopathologie (nous avons montré ici que l'absence de BAAR ne permet pas d'éliminer un UB à l'histopathologie)
2. de souligner l'importance de l'histopathologie dans le diagnostic de l'UB qui, combinée aux autres examens bactériologiques, permet un diagnostic plus précis des lésions PCR négatives

Mots clés : Ulcère de Buruli, BAAR, Histopathologie, PCR.

Analyse multiplexe sur une famille établissant un lien entre une transmission mendélienne et une forme grave de l'ulcère de Buruli

Présentateur : Quentin Vincent

Auteurs : Quentin Vincent, MD¹, Annick Chauty, MD², Marie-Françoise Ardant, MD², Hugues Dokponou, MD², Jacques Gnossike, MD², Hugues Kousssemou², Laurent Marsollier, PhD³, Jean-Laurent Casanova, MD, PhD^{1,4}, Laurent Abel, MD, PhD^{1,4}, Alexandre Alcaïs, MD, PhD^{1,4}

(1) Laboratory of Human Genetics of Infectious Diseases, Necker Branch, Institut National de la Recherche Médicale U980 (INSERM), Université Paris-Descartes, 156 rue de Vaugirard, 75015 Paris, France

(2) Centre de Détection et de Traitement de l'Ulçère de Buruli (CDTUB), BP 191, Pobe, Benin

(3) Groupe d'Étude des Interactions Hôte-Pathogène, Université d'Angers, Angers, France

(4) Saint-Giles Laboratory of Human Genetics of Infectious Diseases, Rockefeller Branch, The Rockefeller University, 1230 York Avenue, Box 163, New York, NY 10065, USA

Après la lèpre et la tuberculose, l'ulcère de Buruli (UB), dû à *Mycobacterium ulcerans*, est la troisième mycobactériose la plus fréquente dans le monde et il a été désigné en 1998 par l'Organisation mondiale de la Santé comme une maladie infectieuse émergente négligée. La physiopathologie de l'infection à *Mycobacterium ulcerans* implique en premier lieu la mycolactone, une toxine lipidique, caractéristique unique dans le groupe des mycobactéries. Les ulcères cutanés étendus et/ou l'ostéomyélite qui en résultent provoquent des cicatrices pathologiques à l'origine d'incapacités fonctionnelles sévères et définitives dans la population affectée, composée avant tout d'enfants de moins de 15 ans. L'ulcère de Buruli sévit avant tout en Afrique subsaharienne de l'Ouest mais des cas ont été notifiés dans plus d'une trentaine de pays. L'une des caractéristiques communes dans les pays d'endémie tient à l'extrême regroupement des cas dans des familles vivant à proximité de nappes d'eau stagnante ou à débit lent dans les zones rurales. Pourtant, l'ulcère de Buruli n'apparaît que chez une fraction de ces personnes fortement exposées, ce qui nous a conduit à envisager l'hypothèse d'une étiologie génétique pour rendre compte de cette variabilité.

Pour nous attaquer à ce problème, nous avons adopté une stratégie du phénotype extrême, consistant à recruter les cas d'UB les plus sévères parmi plus de 1500 cas diagnostiqués et traités au cours des 7 dernières années au Centre de Détection et de Traitement de l'Ulçère de Buruli à Pobe (Bénin). Nous rendons compte ici de l'analyse d'une famille consanguine très riche en informations, dans laquelle deux sœurs ont été atteintes d'un UB exceptionnellement grave confirmé par PCR. Le cas indicateur a présenté une forme œdémateuse multifocale qui s'est disséminée pendant le traitement aux quatre membres et a fini par nécessiter l'amputation pour obtenir la guérison. Sa sœur a été atteinte d'une forme œdémateuse couvrant le bras droit de l'épaule aux doigts.

Nous avons prélevé du sang sur les deux parents, les deux enfants touchés et trois enfants indemnes. Nous avons soumis l'ADN au génotypage de > 900,000 polymorphismes mononucléotidiques (SNP) par biopuce Affymetrix Genome-Wide 6.0. Après les procédures de contrôle de la qualité, 120 156 SNP indépendants ont été utilisés pour l'analyse des liens par cartographie de l'homozygotie. On a établi une relation selon un mode récessif de transmission mendélienne entre trois régions, sur les chromosomes 5 et 8, et le fait d'être affecté par la maladie, c'est-à-dire que les deux sœurs touchées sont homozygotes et qu'elles ont hérité ce statut de leurs parents, mais pas les trois autres frères et sœurs indemnes (LOD score maximal avec patrimoine génétique). Le séquençage des gènes dans ces régions est en cours et donne des résultats prometteurs. La première description d'une étiologie génétique de l'UB extrêmement sévère aura des implications médicales et biologiques de grande portée.

Cytotoxicité de la mycolactone produite par *M. ulcerans*

Présentateur : Masamichi Goto

Auteurs : Masamichi Goto,^{1,2} Junichiro En,^{1,2}

¹Department of Human Pathology, Kagoshima University, Kagoshima (Japon)

²National Sanatorium Hoshizuka-Keiaien, Kagoshima (Japon)

L'ulcère de Buruli se caractérise par la nature indolore de la lésion. Nous avons étudié le mécanisme pathologique de ce phénomène et découvert que les nerfs locaux sont envahis et lésés par *M. ulcerans*. Sur le modèle murin, l'injection de mycolactone entraîne des altérations similaires. Dans les deux cas, on observe une dégénération vacuolaire des cellules de Schwann.

Pour mieux comprendre le mécanisme de l'atteinte nerveuse au cours de l'ulcère de Buruli, nous avons testé l'effet cytotoxique de la mycolactone sur les cellules de Schwann en culture. Comme on sait que la mycolactone provoque la mort cellulaire et l'apoptose des fibroblastes, des macrophages, des adipocytes et des kératinocytes, il est nécessaire de comparer le processus cytopathique provoqué par la mycolactone sur les cellules de Schwann par rapport aux autres cellules. De plus, pour évaluer le fonctionnement de la mycolactone seule, nous avons utilisé pour cette étude de la mycolactone de synthèse.

Dans la première étude, nous avons mis en culture pendant 24 heures des fibroblastes L929 de souris (ATCC CCL1) et des macrophages J774A.1 de souris (ATCC TIB 67). La mycolactone A/B de synthèse (fournie par le professeur Yoshito Kishi de l'Université de Harvard aux États-Unis) a été tout d'abord diluée dans l'éthanol puis dans le tampon phosphate salin (PBS). Aux concentrations finales de 30 µg /ml, 3 µg/ml, 300 ng/ml, 30 ng/ml, 3 ng/ml, 300 pg/ml, la mycolactone a été ajoutée aux puits de la plaque de culture et mise en incubation pendant 24 et 60 heures. Pour le témoin négatif, on a utilisé de l'éthanol à 100 % à la même dilution dans le PBS. Il y a eu mort cellulaire des fibroblastes et des macrophages (détachement de la plupart des cellules adhérentes) 24 heures après l'addition de mycolactone aux concentrations de 30 µg /ml, 3 µg/ml et 300 ng/ml. À 30 ng/ml, il y a eu un détachement partiel et à 3 ng/ml et 300 pg/ml, on n'a observé aucune cellule flottante, comme avec le témoin négatif. À 60 heures, le nombre des cellules flottantes a augmenté, mais il n'y en avait pas aux concentrations de 3 ng/ml et 300 pg/ml. Ces résultats sont semblables à ceux de l'étude de George KM et al. (2000), qui ont observé cependant une mort massive des fibroblastes au jour 3 à 3 ng/ml, soit environ le 1/10 de la concentration en mycolactone de notre étude.

Dans la seconde étude, nous avons mis en culture des cellules de Schwann SW10 de souris (ATCC CRL-2766), des cellules L929 et des cellules J774A.1. De la mycolactone A/B de synthèse aux concentrations finales de 300 ng/ml, 30 ng/ml, 3 ng/ml et 300 pg/ml a été ajoutée aux puits de la plaque de culture puis mise à incuber. On a observé la mort cellulaire des fibroblastes comme des macrophages (rétrécissement et détachement) 24 heures après l'addition de mycolactone à 300 ng/ml et 30 ng/ml mais, à 3 ng/ml et 300 pg/ml, il n'y a pas eu de modifications morphologiques. Il y a eu également mort des cellules de Schwann 24 heures après l'addition de mycolactone à 300 ng/ml, détachement partiel à 30 ng/ml, mais aucune modification morphologique à 3 ng/ml et à 300 pg/ml. À 48 heures, il y a eu des cellules flottantes à 30 ng/ml. Pour les cellules de Schwann, la concentration cytotoxique de mycolactone a été environ 10 fois plus élevée que pour les fibroblastes et les macrophages.

Cette étude nous a permis de démontrer la cytotoxicité de la mycolactone A/B de synthèse pour les fibroblastes, les macrophages et les cellules de Schwann des souris. Contrairement à nos attentes, les cellules de Schwann, bien qu'altérées par la mycolactone, se sont avérées relativement résistantes au cours de cette étude. L'analyse quantitative des cellules mortes et de l'apoptose est en cours.

Les infections à *Mycobacterium ulcerans* induisent une atrophie et un dysfonctionnement progressifs du muscle et la mycolactone altère la multiplication des cellules satellites.

Présentateur : Jérôme Frenette

Auteurs : Germain Mabèrou HOUNGBÉDJI¹ Patrice BOUCHARD² et Jérôme FRENETTE^{1,2,1} Centre de Recherche du Centre Hospitalier de l'Université Laval, 2705 boulevard Laurier, T-R-93, Ville de Québec, Québec, Canada G1V 4G2² Département de Réadaptation, Faculté de Médecine, Université Laval, Ville de Québec, Québec, Canada G1V 0A6

Introduction

Les observations cliniques sur les patients atteints d'ulcère de Buruli (UB) en Afrique de l'Ouest laissent penser que les infections sévères à *Mycobacterium ulcerans* (*M. ulcerans*) peuvent provoquer des rétractions des muscles squelettiques et une atrophie à l'origine de troubles fonctionnels importants.

Matériel et méthodes

Pour la présente étude, on a injecté à des souris mâles C57BL/6 par voie sous-cutanée *M. ulcerans* à proximité du biceps droit, en évitant tout contact physique direct entre l'agent infectieux et le muscle. On a ensuite évalué les propriétés histologiques, morphologiques et fonctionnelles des muscles à différents moments après l'injection.

Résultats

Au jour 42 après l'injection, la force isométrique tétanique et la zone transversale des fibres musculaires avaient diminué de 31 % et 29 % respectivement dans les muscles proches de l'infection par rapport aux muscles témoins. Les zones nécrosées dans les muscles proches du point d'infection couvraient 7 % de la surface totale au jour 42 après l'injection. En revanche, le nombre de fibres nucléées centrales et de facteurs de régulation myogène (MyoD et myogénine) est resté stable et faible. En outre, l'expression du facteur Pax-7 n'a pas augmenté sensiblement dans les muscles où la mycolactone a été injectée, ce qui indique que la toxine suspend la multiplication des cellules satellites. De plus, la zone fibreuse a augmenté progressivement pendant l'infection. Enfin, deux ubiquitines ligases E3 spécifiques du muscle (muscle-specific RING finger protein 1 (MuRF-1) et atrogin-1/muscle atrophy F-box protein (atrogen-1/MAFbx), ont eu une régulation positive en présence de *M. ulcerans*.

Conclusion

Ces observations confirment que, dans notre modèle, le muscle squelettique est affecté par une infection sous-cutanée à *M. ulcerans* et qu'il est essentiel de mieux comprendre les rétractions et les faiblesses musculaires pour mettre au point une thérapie susceptible de réduire au maximum la perte de fonction et de favoriser l'autonomie des patients atteints d'UB.