

RAPPORT DE LA 6ème REUNION DU GROUPE
CONSULTATIF SPECIAL DE L'OMS SUR
L'ULCERE DE BURULI

10 au13 MARS 2003

SIEGE DE L'OMS, GENEVE, SUISSE



Organisation mondiale de la Santé
Genève

© **Organisation mondiale de la Santé 2004**

Tous droits réservés.

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 n'implique 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 ne garantit pas l'exhaustivité et l'exactitude des informations contenues dans la présente publication et ne saurait être tenue responsable de tout préjudice subi à la suite de leur utilisation.

RAPPORT DE LA 6ème REUNION DU GROUPE
CONSULTATIF SPECIAL DE L'OMS SUR
L'ULCERE DE BURULI

10 au 13 MARS 2003

SIEGE DE L'OMS, GENEVE, SUISSE



Organisation mondiale de la Santé
Genève

| | |
|--|-----------|
| Introduction | 1 |
| Groupes de travail: comptes rendus et recommandations | 3 |
| Groupe de travail sur les activités de lutte | 5 |
| Groupe de travail: ONG et infection à <i>Mycobacterium ulcerans</i> – Mise en place d’un système de coordination de l’information..... | 8 |
| Groupe de travail sur l’antibiothérapie..... | 10 |
| Groupe de travail sur la recherche | 12 |
| Présentations: activités des pays, activités des organisations non gouvernementales, activités sur la recherche | 15 |
| Résumé du plan d’action du Bénin pour 2003 | 17 |
| Point de lutte contre l’ulcère de Buruli au Bénin | 18 |
| Le point sur la situation de l’ulcère de Buruli au Cameroun | 19 |
| Situation de l’ulcère de Buruli au Congo – Brazzaville en 2002..... | 21 |
| Dépistage précoce de l’ulcère de Buruli à base communautaire | 26 |
| Lutte contre l’ulcère de Buruli en situation de conflit - cas de la Côte d’Ivoire | 27 |
| Le point sur l’ulcère de Buruli dans la province du Bas-Congo..... | 31 |
| Activités contre l’ulcère de Buruli au Ghana en 2002 | 32 |
| Programme national de lutte contre l’ulcère de Buruli, République de Guinée, Ministère de la Santé publique, Direction nationale de la Santé publique | 35 |
| Rapport de situation : prévalence de l’ulcère de Buruli dans le district Ougandais de Nakasongola | 39 |
| Première confirmation de cas d’ulcère de Buruli (<i>Mycobacterium ulcerans</i>) flambée épidémique au sud du Soudan, juillet 2002..... | 40 |
| L’infection à <i>Mycobacterium ulcerans</i> en Guyane Française..... | 43 |
| L’ulcère de Buruli en Papouasie-Nouvelle-Guinee en 2002..... | 44 |
| Cas d’ulcère de Buruli en Australie..... | 48 |
| Acción sanitaria y desarrollo social (ANESVAD)..... | 49 |
| Contributions de MAP International à la lutte contre l’ulcère de Buruli | 51 |
| Prévention des déficiences et des incapacités | 54 |
| Health Foundation of Ghana (HFG)..... | 56 |
| Institut de chirurgie plastique de l’Utah – HART (Humanitarian Aid Relief Team) | 57 |
| Soutien de l’AIFO au Ghana dans la lutte contre l’ulcère de Buruli – Domaine d’intervention : le district rural de Ga..... | 60 |

| | |
|---|-----|
| Oxygénothérapie hyperbare | 63 |
| Présentation de la délégation de la Fondation Luxembourgeoise Raoul Follereau (FFL)..... | 64 |
| Place des associations humanitaires dans l'action Buruli..... | 65 |
| Essai d'écopathologie : ulcère tropical par monts et par vaux..... | 66 |
| Association Française Raoul Follereau (AFRF) | 67 |
| Médecins Sans Frontières (Bénin), centre de soins de la sous-prefecture de Lalo..... | 70 |
| Connaissances, attitudes et pratiques des populations des districts de santé d'Ayos et d'Akonolinga vis-à-vis de l'ulcère de Buruli | 72 |
| Activités réalisées en 2002 dans le cadre de la prise en charge de l'ulcère de Buruli au Cameroun | 78 |
| Fonds pour la recherche sur l'ulcère de Buruli | 80 |
| Résumé d'orientation – protocole d'étude de l'effet protecteur d'une seconde dose de BCG sur l'incidence et la gravité de l'ulcère de Buruli..... | 81 |
| Les atteintes osseuses dans l'ulcère de Buruli : à propos de 79 cas..... | 83 |
| Ecologie et mode de transmission de <i>Mycobacterium ulcerans</i> , agent étiologique de l'ulcère de Buruli..... | 85 |
| Approches pour le développement de nouveaux moyens de dépistage et de caractérisation de <i>Mycobacterium ulcerans</i> | 86 |
| Le point sur la sérologie comme outil potentiel de diagnostic de l'ulcère de Buruli..... | 87 |
| Mise en œuvre dans les laboratoires d'une méthode de PCR à sec pour confirmer le diagnostic clinique de l'infection à <i>M. ulcerans</i> au Ghana | 91 |
| En l'absence de BAAR (<i>Mycobacterium ulcerans</i>), immunoréactivité des substances du type phenolglycolipide-1 (PGL-1) dans les échantillons histopathologiques typiques de l'ulcère de Buruli | 93 |
| Examen des besoins de la recherche et des possibilités de développement de médicaments pour traiter l'ulcère de Buruli | 94 |
| Effets antimicrobiens in vitro de l'acidification des nitrites sur <i>Mycobacterium ulcerans</i> | 95 |
| Traitement de l'infection à <i>M. ulcerans</i> (ulcère de Buruli) par application locale d'oxydes d'azote – essai randomisé en double aveugle..... | 97 |
| Essai de traitement médical de l'ulcère de Buruli en Côte d'Ivoire..... | 98 |
| Action bactéricide de la rifampicine et de la streptomycine sur les lésions précoces de l'infection à <i>Mycobacterium ulcerans</i> chez l'homme..... | 100 |
| Prise en charge de l'ulcère de Buruli par l'application locale de poudre de phénytoïne | 102 |
| Différences de production de l'IFN- γ et de l'IL-10 au niveau général et dans les lésions entre les formes nodulaires et ulcéraives du Buruli | 109 |
| Résultats inattendus après inoculation de <i>Mycobacterium ulcerans</i> dans le coussinet plantaire de la souris – gangrène, amputations et métastases..... | 110 |

| | |
|--|------------|
| Etudes sur la répartition des punaises aquatiques, notamment de la famille des naucoridae (hémiptères), impliquées dans la transmission de <i>Mycobacterium ulcerans</i> et détermination du mode d'infection | 112 |
| Elaboration d'un système génétique applicable à <i>M. ulcerans</i> : identification des gènes requis pour la biosynthèse de la mycolactone..... | 113 |
| Analyse séquentielle du génome de <i>Mycobacterium ulcerans</i> | 115 |
| Mise au point d'un questionnaire pour évaluer le handicap fonctionnel induit par l'ulcère de Buruli | 116 |
| Etudes pilote pour estimer le coût de l'ulcère de Buruli pour les ménages dans les régions du centre et d'Ashanti au Ghana | 117 |
| Evaluation du coût direct du traitement de la prise en charge de l'ulcère de Buruli dans les établissements des soins et hors institutions au Ghana | 119 |
| Annexes | 123 |
| Annexe 1 – 6ème Réunion du groupe consultatif spécial de l'OMS sur l'ulcère de Buruli, 10 au 13 mars 2003, Siège de l'OMS, Genève | 125 |
| Annexe 2 – Liste des participants – 6ème Réunion du groupe consultatif spécial de l'OMS sur l'ulcère de Buruli, 10 au 13 mars 2003, Siège de l'OMS, Genève..... | 129 |
| Annexe 3 – Proposition pour la recherche sur l'ulcère de Buruli – Projet..... | 132 |
| Annexe 4 – Plan pour accélérer le renforcement des capacités de prise en charge de l'ulcère de Buruli (2003–2007) – Projet..... | 141 |

INTRODUCTION

L'ulcère de Buruli, provoqué par *Mycobacterium ulcerans*, est dans la plupart des pays une maladie orpheline frappant les populations pauvres dans les zones rurales isolées. Elle est pourtant devenue dans les années 1980 une cause importante de morbidité chez l'homme. Néanmoins, le milieu médical, comme le grand public, la méconnaît et elle est donc souvent mal identifiée et sous-notifiée. On a signalé ou l'on soupçonne la présence de cette maladie dans plus d'une trentaine de pays. Actuellement, l'Afrique de l'Ouest semble être la région la plus touchée. Environ 70 % des sujets atteints sont des enfants de moins de 15 ans.

En 1988, l'OMS a mis en place l'Initiative mondiale contre l'ulcère de Buruli (GBUI : Global Buruli ulcer Initiative), avec l'aide financière de la Fondation Nippone, pour lutter contre l'impact croissant de cette maladie. La même année, l'OMS a créé le groupe consultatif de 18 membres pour orienter ses activités dans ce domaine. Le groupe se réunit tous les mois de mars à Genève et il rassemble certains des plus grands spécialistes mondiaux de la maladie dans les domaines de la lutte, de la prise en charge et de la recherche.

Au cours des dernières années, cette réunion a élargi son champ d'action en permettant à certains agents de santé travaillant sur le terrain dans les pays d'endémie, aux chercheurs et à certaines des ONG (organisation non gouvernementale) engagées dans la lutte contre l'ulcère de Buruli de participer et de présenter leurs travaux. Cette réunion joue un rôle très important dans les efforts de plaidoyer au niveau mondial ; elle est un élément indispensable pour : i) sensibiliser et susciter l'intérêt pour cette maladie méconnue ; ii) partager et diffuser l'information ; iii) coordonner les efforts entre les pays d'endémie, les chercheurs et les ONG.

Grâce au soutien permanent de la Fondation Nippone, de l'ANESVAD et d'autres ONG, au dévouement des chercheurs et des agents de santé sur le terrain, à l'engagement d'un nombre croissant de pays contre l'ulcère de Buruli, de nombreux progrès ont pu être accomplis au cours des cinq dernières années dans les domaines de la sensibilisation, de la lutte et de la recherche. Mais il reste encore beaucoup de travail et de nombreuses difficultés à surmonter pour trouver de meilleurs moyens de diagnostic, de traitement et de prévention.

La réunion de 2003 vise à faire le point sur les expériences et les faits connus à ce jour pour intensifier la lutte au niveau des pays et accélérer les travaux de recherche prioritaires.

Objectifs de la réunion

1. Convenir d'une stratégie commune pour intensifier la lutte contre l'ulcère de Buruli dans certains pays prioritaires et renforcer celle-ci en développant des synergies avec les programmes de lutte contre d'autres maladies ;
2. Examiner les plans d'action nationaux pour intensifier la lutte ;
3. Examiner les moyens grâce auxquels les activités de lutte contre l'ulcère de Buruli contribueront à améliorer la prestation des services de santé ;
4. Mettre en œuvre les travaux de recherche prioritaires sur l'ulcère de Buruli ;
5. Renforcer la collaboration et la coordination entre les ONG ; prendre contact avec de nouvelles ONG ;
6. Etudier des mécanismes permettant d'améliorer la collecte des fonds pour la réalisation des objectifs ci-dessus.

Remarques liminaires

Le Dr David Heymann, Directeur exécutif, Maladies transmissibles, a ouvert la réunion. Il a décrit la nouvelle approche de l’OMS pour les maladies négligées, dont l’ulcère de Buruli fait partie. Le Dr Kingsley Asiedu a ensuite présenté les objectifs et les résultats escomptés de la réunion ainsi qu’un rapport sur l’Initiative depuis 1998. Bien que des progrès aient été réalisés en peu de temps pour une maladie jusque-là pratiquement inconnue, il reste beaucoup à faire dans les domaines du dépistage précoce, du traitement et de la recherche.

Organisation de la réunion

La réunion, présidée par le professeur Jacques Grosset, s’est déroulée en anglais et en français avec des services d’interprétation. Des exposés et des discussions sur la lutte au niveau des pays, sur les activités des ONG et sur la recherche ont eu lieu les deux premiers jours. Le troisième a été consacré à travailler en groupes sur la lutte, la recherche, l’antibiothérapie et les ONG. Les rapports et les recommandations des groupes ont été présentés en plénière le quatrième jour et suivis de discussions. Le Dr Kingsley Asiedu et le Dr Nevio Zagaria ont conclu la réunion.

GROUPES DE TRAVAIL
COMPTES RENDUS ET RECOMMANDATIONS

GROUPE DE TRAVAIL SUR LES ACTIVITÉS DE LUTTE – RÉSUMÉ DES DISCUSSIONS ET DES POINTS D’ACTION

Dépistage précoce des cas

Il est nécessaire pour les pays d’instaurer un système de dépistage précoce des cas. Les stratégies pour améliorer le dépistage précoce doivent s’adapter aux pays, bien que certaines méthodes semblent faire l’unanimité.

1. Recours à des relais/bénévoles dans les communautés en insistant sur les campagnes de sensibilisation à ce niveau : éducation des élèves et des enseignants, dépistage des élèves, formation des bénévoles dans les villages, dispositions pour motiver ces bénévoles et inscrire leur activité dans la durée (réunions régulières, formation avec une indemnité journalière, distribution de T-shirts, etc.)
2. Examen de la participation des leaders d’opinion et d’autres groupes sociaux
3. Lorsque c’est faisable, les programmes de lutte contre l’ulcère de Buruli doivent rechercher les possibilités de collaboration avec d’autres actions (par exemple la lutte contre la lèpre ou la dracunculose)

Prise en charge des cas

1. Services de santé :
 - Evaluation des besoins des services de santé qui peuvent prendre en charge les cas dans les régions d’endémie
 - Mise en place de services pouvant confirmer les cas et donner des informations fiables sur la maladie. Bien que la confirmation des cas ne soit pas obligatoire pour prendre en charge les cas, il faut tout de même prélever des échantillons et prévoir ensuite la confirmation. Nous encourageons les programmes à mettre en œuvre cette mesure
2. Fourniture de matériel à ces services (par exemple des dermatomes et l’appareillage pour les greffes en filet) :
 - Le matériel à la disposition des services devra être amélioré en fonction des normes adoptées.
 - On pourrait organiser un petit groupe de travail avec le Dr Prioli pour rédiger un document préliminaire sur les normes. Les kits proposés dans la publication de l’OMS pourraient servir de modèle.
 - Les médecins et les infirmiers devront être, à tous les niveaux du système de santé, formés à la prise en charge de l’ulcère de Buruli.
3. Approvisionnement en fournitures médicales pour les soins des patients. Les ONG pourraient apporter leur contribution sur ce point.

Réadaptation

La prise en charge des patients doit comprendre une physiothérapie de base. C’est un élément important.

1. Les initiatives du type de celles en cours au Bénin pourraient servir de modèles dans d’autres pays. Le Bénin a enseigné au personnel infirmier dans les services de prise en charge la pratique de mouvements simples. On peut ainsi obtenir de bons résultats à peu de frais.
2. Il faut également étudier la possibilité de mettre en place dans les pays des services de réadaptation bien équipés.
3. Collaboration entre les services existants de réadaptation au niveau national et local.

4. Certaines ONG comme les American Leprosy Missions (Etats-Unis d'Amérique) et l'AIFO (Italie) pourraient être intéressées dans ce domaine.
5. Il est conseillé aux pays d'endémie de prendre contact avec d'autres ONG, comme Handicap International.

Surveillance

1. Nécessité de mettre en place un dispositif efficace pour améliorer l'enregistrement et la notification des données à l'aide des formulaires OMS BU01 et BU02. Le Bénin a mis sur pied un registre à fiches détachables qui fournit des données de qualité. Il pourrait servir dans d'autres pays. L'OMS met également au point un logiciel de cartographie pour faciliter le travail au niveau des pays. Une mission pourrait être organisée pour former les responsables de programme à l'utilisation de ce logiciel. Néanmoins, pour que cela soit possible, les pays doivent disposer au préalable de données de qualité. Il leur a été demandé de faire, à l'instar du Bénin et du Ghana, des registres à partir du formulaire BU02.
2. Pour les administrateurs de programmes, l'OMS organisera une formation sur la surveillance et l'utilisation de HealthMap.

Renforcement des capacités

1. Le groupe se réfère aux recommandations formulées lors de l'atelier de Cotonou en octobre 2002 ;
2. Il a adopté le document sur l'accélération du renforcement des capacités. Une section sur la confirmation des cas en laboratoire va être ajoutée. Les pays d'endémie doivent se servir de ce projet de plan pour orienter leurs actions dans ce domaine.
3. Comme l'indique le projet de renforcement des capacités, les pays doivent sélectionner un ou deux établissements de santé pouvant servir de centres de formation des personnels de santé. Les noms de ces établissements devraient être proposés à l'OMS d'ici la fin de mars 2003.
4. Le groupe a recommandé à l'OMS d'organiser un atelier régional ou sous-régional sur le diagnostic en laboratoire à l'intention du personnel scientifique des laboratoires (microbiologistes, pathologistes).

Gestion du programme national

1. Il est conseillé à tous les pays d'endémie qui n'ont pas un plan stratégique sur le moyen terme d'en établir un avant la fin de juin 2003 ; sans ce plan, les activités de plaidoyer et la mobilisation des ressources poseront problème.
2. L'OMS continuera de fournir le matériel de base et la logistique pour renforcer les programmes nationaux de lutte.
3. Il a été conseillé aux ONG travaillant dans les pays de contribuer à certaines activités de coordination des programmes nationaux.
4. Les ressources humaines constituent un élément important. Les programmes nationaux doivent faire appel à des experts dans d'autres disciplines (anesthésistes, physiothérapeutes, etc.).
5. Il faut également procéder à des examens du programme pour évaluer les performances.

Sensibilisation, mobilisation sociale, ressources

1. Le besoin de données fiables pour étayer les activités de plaidoyer a été largement discuté.
2. La nécessité d'améliorer la sensibilisation au niveau des pays a été soulignée. Il a été conseillé aux programmes nationaux de travailler en étroite collaboration avec les médias pour attirer l'attention de la population et des responsables politiques sur les problèmes socio-économiques engendrés par l'ulcère de Buruli. Ils pourraient ainsi négocier des diffusions semestrielles à la radio et à la télévision pour attirer l'attention du grand public et des responsables politiques sur la maladie, en soulignant sa gravité et ses conséquences socio-économiques.
3. Des réunions nationales et régionales régulières des acteurs et des ONG engagées dans la lutte contre l'ulcère de Buruli peuvent s'avérer un moyen efficace de sensibiliser de futurs partenaires et de faire pression sur eux pour qu'ils se joignent au mouvement.
4. Elles permettront par ailleurs à chacun des partenaires de mieux connaître leurs activités respectives et d'échanger des informations.
5. L'OMS va aider les partenaires nationaux à se rencontrer en 2003 pour mettre en œuvre le point 2 ci-dessus dans les pays d'endémie retenus.

Les initiatives doivent être prises par les pays eux-mêmes. L'OMS fera tout son possible pour les encourager et les soutenir.

Recherche

1. Le groupe conseille aux programmes nationaux de prendre les mesures qui s'imposent pour soutenir la collecte de données de qualité et documenter soigneusement les cas. Ces informations auront une utilité précieuse pour comprendre clairement la maladie et améliorer la lutte.
2. Les étudiants en médecine devraient être incités à consacrer leur dernière année d'étude à cette maladie, par exemple en bénéficiant d'une réduction des frais pour rédiger leur thèse. L'OMS pourrait encourager et soutenir de telles initiatives.

GROUPE DE TRAVAIL

ONG ET INFECTION A *MYCOBACTERIUM ULCERANS*

MISE EN PLACE D'UN SYSTEME DE COORDINATION DE L'INFORMATION

A la lumière des différents exposés présentés à la sixième réunion du groupe consultatif spécial de l'OMS sur l'ulcère de Buruli à Genève, il apparaît que plusieurs ONG travaillent dans les pays d'endémie. C'est pourquoi l'OMS a demandé aux ONG présentes d'étudier la possibilité de mettre en place un système de coordination de l'information. Le groupe de travail formé à cet effet s'est penché sur les questions suivantes :

1. Y a-t-il besoin d'un système de coordination de l'information ?

La réponse à cette question est clairement OUI. Au Ghana par exemple, un grand nombre d'ONG, nationales et internationales, travaillent sur différents aspects de l'infection à *Mycobacterium ulcerans*. Certaines ONG locales n'ont connaissance d'autres ONG que par les journaux. Si elles avaient eu connaissance plus tôt de ces informations, elles auraient pu associer leurs efforts pour donner à leur activités un plus grand impact. Cela suppose bien sûr que les ONG se fassent connaître au Programme national et que celui-ci ait une idée précise des activités des ONG dans le pays. Il est donc très important de savoir qui travaille dans le pays et où.

2. Pourquoi doit-il y avoir un système ?

Il y a plusieurs raisons, les plus pertinentes étant :

- d'éviter la duplication des financements
- d'éviter la duplication des efforts
- d'utiliser les fonds le plus efficacement possible

Le système a pour but d'assurer la complémentarité des différents acteurs (Programme national, ONG, instituts de recherche, etc.)

3. Quelles sont les informations devant être partagées ?

Il est clair que de nombreuses informations sont disponibles, mais s'il y en a trop, les renseignements les plus intéressants se perdent. Il y a donc un minimum d'informations à partager. Ce minimum pourrait être couvert par le questionnaire sur les ONG préparé par l'OMS. On pourrait cependant y ajouter une brève description de l'ONG, ses objectifs généraux, ceux en relation directe avec l'ulcère de Buruli, un calendrier des activités, les besoins ou les possibilités d'assistance, les coordonnées de la personne à contacter, etc. Les ONG pourraient également se communiquer leurs expériences.

4. Où et comment partager l'information ?

Les informations doivent circuler à plusieurs niveaux.

Au niveau national

A court terme, les ONG doivent se réunir et décider de la création d'un réseau, d'un forum ou de toute autre structure, afin de mieux se connaître et de désigner l'une d'entre elles comme interlocutrice du Programme national. Cette ONG aura le mandat de discuter avec le programme et de communiquer toutes les informations intéressantes. La communication doit aller dans les deux sens (des ONG au programme national et inversement). Au Bénin par exemple, tous les acteurs se réunissent une fois par an (situation actuelle) au sein d'un Comité de suivi mis en place dans les débuts du Programme national.

Niveau régional

En Afrique, l’OMS invite les programmes nationaux et les ONG à une réunion régionale. Celles-ci pourraient alors être représentées par l’ONG qui est l’interlocutrice du programme national.

Niveau international

A un niveau plus élevé, le premier des systèmes pourrait être une liste d’adresses électroniques, gérée par une personne (ou une ONG), en étroite collaboration avec l’OMS. Cette personne assurerait la coordination pour obtenir et diffuser toutes les informations disponibles. A plus long terme, un site Web pourrait voir le jour.

5. Prochaines étapes et recommandations

Les déclarations ci-dessus ont abouti aux mesures suivantes :

1. Au Ghana, en Côte d’Ivoire, au Cameroun et dans les autres pays d’endémie, une ONG doit faire le premier pas et organiser une réunion avec toutes les autres ONG travaillant sur l’infection à *Mycobacterium ulcerans*
2. Une liste d’adresse électronique doit être compilée le plus rapidement possible. Robert Kohll s’en chargera et toutes les informations doivent lui être envoyées à : robert.kohll@ffl.lu.
3. Une troisième mesure consiste à concevoir le site Web qui présentera les activités des ONG sur l’ulcère de Buruli. C’est à nouveau Robert Kohll qui s’en chargera mais il est ouvert aux idées et suggestions de chacun.
4. Les participants ont recommandé que le serveur de l’OMS héberge le site des ONG, le site de GBUI existant déjà et l’OMS voulant avoir un regard sur ce qui se publie. Le Dr Kingsley Asiedu sera la personne à contacter

6. Recommandations générales à l’OMS

Le groupe de travail des ONG fait des recommandations d’ordre général à l’OMS :

1. Assurer un suivi attentif des recommandations énoncées à la réunion annuelle de mars à Genève, faire régulièrement le point de la situation et transmettre ces informations à toutes les parties concernées.
2. Ce point de la situation sera donné aux porte-parole du groupe de travail au cours de réunions ou par courrier électronique. La fréquence n’est pas encore déterminée.
3. L’OMS, et le Dr Asiedu plus précisément, devraient faire campagne dans l’Organisation. De fait, il s’avère que peu de personnes au sein de l’OMS ont entendu parler de l’ulcère de Buruli.

GROUPE DE TRAVAIL SUR L'ANTIBIOTHERAPIE

Le groupe a étudié l'état actuel des connaissances sur les traitements antibiotiques de l'infection à *M. ulcerans* à la lumière des exposés présentés à la réunion. L'analyse préliminaire des résultats de l'essai parrainé par l'OMS (étude I) a montré que le traitement à la rifampicine et la streptomycine réussissait à rendre les cultures négatives en 4 à 12 semaines, mais pas au bout de 2 semaines. Pendant la période d'observation avant l'excision, la plupart des lésions ont diminué en taille et l'on a donc des raisons de penser que le traitement clinique par les seuls antibiotiques est possible même si l'essai ne suffit pas pour le démontrer. D'autres informations encourageantes ont été apportées par le professeur Kanga avec son étude ouverte en Côte d'Ivoire comparant les effets du traitement par la rifampicine, l'amikacine et l'héparine avec l'absence de traitement. L'état de certains patients s'est beaucoup amélioré avec l'antibiothérapie sans que l'on puisse dire si l'héparine a eu une influence sur le résultat. Enfin, le Dr Asiedu et le Dr Etuaful ont traité à la rifampicine et à la streptomycine un petit groupe de patients présentant une forme œdémateuse de la maladie et ont obtenu une diminution de l'œdème permettant une plus petite excision. Tous ces résultats ont été obtenus sans effet toxique des antibiotiques.

Le groupe a convenu à l'unanimité que les prochains objectifs devaient être d'établir si les antibiotiques pouvaient guérir les lésions sans recourir à la chirurgie et de comparer les différentes durées de traitement. Une ébauche de protocole a été établie pour un essai de la rifampicine et de la streptomycine chez des sujets présentant des lésions précoces (nodules, plaques et ulcères jusqu'à 5 cm de diamètre). Après avoir calculé le nombre de sujets nécessaires pour faire la distinction entre les groupes de traitement avec une puissance de 85 % et dans les limites d'un intervalle de confiance de 95 %, il a été décidé de comparer des durées de traitement de 4 semaines (déterminée par l'étude I) et de 8 semaines (durée arbitraire). Pour obtenir la résolution complète de la lésion chez 25 % des patients traités pendant 4 semaines et 75 % de ceux traités pendant 8 semaines, il faudra mettre dans chaque groupe 30 sujets. Des nombres identiques seront nécessaires pour avoir 50 % et 95 % de résolution des lésions dans les deux groupes. Il a été admis que la résolution complète signifiait la disparition ou la stabilisation de la lésion en laissant par exemple une cicatrice ou un nodule à la palpation. Le taux de rechute pourra être un autre moyen d'évaluer les résultats, mais celui-ci étant probablement en dessous de 20 %, il ne pourra servir à calculer le nombre de sujets à incorporer dans chaque groupe.

ETUDE II

But : Etablir la durée minimale de l'antibiothérapie pour guérir les lésions précoces de l'infection à *M. ulcerans*

Structure : Etude comparative ouverte de deux groupes de 40 sujets présentant des lésions précoces (nodules, plaques et ulcères jusqu'à 5 cm de diamètre). Traitement à la rifampicine, 10 mg/kg, et à la streptomycine, 15 mg/kg, pendant 4 à 8 semaines.

- Diagnostic à l'aide de biopsie des lésions avant le traitement. Histologie, culture et PCR (réaction sur la chaîne de polymérase) sur les prélèvements.
- Suivi de 6 mois pour évaluer la guérison et de 12 mois pour les rechutes.
- Excision des lésions récurrentes pour examen histologique et mise en culture. La recherche des BAAR et la PCR pourraient ne pas être utiles en cas de récurrence.

Logistique : Il sera nécessaire d'engager au moins deux centres de recrutement et le Ghana et le Bénin ont manifesté leur intérêt. Après discussion entre tous les groupes de la réunion, le Dr Asiedu accepte d'organiser une réunion séparée pour établir le protocole de cette étude.

Autres études à entreprendre dans le futur

Les participants ont reconnu qu'il ne serait peut-être pas possible d'extrapoler les résultats des études I et II au traitement des patients présentant des ulcères déclarés et ont beaucoup discuté des questions d'éthique relatives aux études pour ces patients si l'on doit inclure un groupe qui ne reçoit pas l'antibiothérapie. Lorsque le moment sera venu de planifier ces essais, l'étude II aura donné des informations et la situation devra être alors réévaluée. Toutefois, dans l'état actuel de nos connaissances, les participants ont admis qu'il était légitime de réaliser un essai avec trois groupes de traitement :

- Groupe 1 : Large excision des lésions suivies d'une greffe, pas d'antibiotique (traitement standard actuel)
- Groupe 2 : Débridement (et pas une large excision) et couverture antibiotique, par exemple rifampicine et streptomycine pendant 4 semaines et greffe au moment approprié.
- Groupe 3 : Rifampicine et streptomycine pendant 4 semaines, puis évaluation pour décider de la poursuite de l'antibiothérapie seule ou intervention chirurgicale immédiate/débridement et greffe.

Plusieurs autres domaines de la recherche sur les traitements ont été abordés. Les participants ont pris note des résultats intéressants obtenus avec les crèmes appliquées localement et produisant des oxydes d'azote et ont demandé la poursuite des études. Le Dr Klutse a rapporté les résultats préliminaires d'un essai contrôlé de l'application locale de poudre de phénytoïne qui a eu un effet curatif encourageant. L'assistance a manifesté son intérêt pour de nouvelles études associant ces traitements à la chirurgie ou à l'antibiothérapie. L'utilisation d'une association d'antibiotiques prise par voie orale a été envisagée et l'on a évoqué la possibilité de remplacer l'aminoglycoside par un macrolide après une période initiale de traitement antibiotique. C'est encore là un domaine de la recherche fructueux à explorer après avoir terminé l'étude II.

Principes pour l'utilisation des antibiotiques dans la prise en charge de l'infection à *M. ulcerans*

Les participants ont reconnu que les résultats de l'étude I allaient encourager de nombreux cliniciens prenant en charge les patients souffrant d'infection à *M. ulcerans* à avoir recours aux antibiotiques en attendant des résultats complémentaires. Le groupe de travail estime qu'il est raisonnable d'utiliser l'association de rifampicine et d'un aminoglycoside (streptomycine/amikacine) pendant 4 semaines pour traiter tout patient chez qui on suspecte fortement une infection à *M. ulcerans* lorsque les circonstances permettent un encadrement convenable du traitement. Après les 4 premières semaines, ils doivent évaluer l'état du malade pour décider de la poursuite de l'antibiothérapie ou d'une intervention chirurgicale. Si la lésion est stabilisée ou si elle a diminué, la poursuite de l'antibiothérapie, au lieu d'une intervention immédiate, pourra se justifier mais il faut toujours garder à l'esprit la possibilité d'un autre diagnostic. En revanche, lorsque la lésion s'étend davantage pendant l'antibiothérapie, il faudra probablement l'exciser et tenter d'obtenir si possible un diagnostic histologique.

Les participants ont la conviction que les patients présentant une **infection disséminée** ou une **ostéomyélite**, y compris ceux présentant une **infection à VIH** (virus d'immunodéficience humaine) **concomitante**, doivent être mis sous antibiothérapie pendant au moins deux semaines avant l'intervention. Le traitement doit se poursuivre le jour de l'intervention et pendant deux semaines supplémentaires. L'antibiothérapie est également fortement recommandée pour les patients présentant un **œdème ou une plaque**, ce traitement étant susceptible de diminuer l'étendue de l'excision requise ou même de supprimer le besoin d'une intervention chirurgicale.

Il est demandé à tous les cliniciens qui décident de recourir aux antibiotiques pour traiter l'infection à *M. ulcerans* de documenter soigneusement la réaction du malade au traitement et de notifier les résultats lors d'une prochaine réunion du groupe.

GROUPE DE TRAVAIL SUR LA RECHERCHE

Transmission

Situation

- Réalisation d'enquêtes de longue durée sur l'environnement pour corréler l'incidence environnementale et les données des patients (Portaels et al., King et al., Ofori-Adjei et al.)
- Modélisation de biofilms, de plantes aquatiques, d'hôtes passifs, d'insectes piqueurs pour déterminer s'ils jouent un rôle dans l'écologie naturelle de *M. ulcerans* (Johnson PDR et al., Carbonelle et al.)

Recommandations d'études à entreprendre

- Etudier la prévalence de *M. ulcerans* dans l'environnement et établir la relation entre sa présence dans l'environnement et l'incidence de la maladie dans les zones d'endémie
 - pluridisciplinaire : microbiologistes, entomologistes, épidémiologistes
 - utilisation des technologies de pointe (par ex. la PCR quantitative)

Diagnostic précoce

Situation

- Sérodiagnostic par les IgG et les IgM en cours (King et al.)
- Identification de nouveaux antigènes spécifiques de *M. ulcerans* (King et al., Pluschke et al.)
- Anticorps et antitoxines contre la mycolactone (Small, Pluschke et al.)

Recommandations d'études à entreprendre :

- Mise au point d'un test rapide de diagnostic sur le terrain pour dépister la maladie à un stade précoce, ex. :
 - Identification des protéines spécifiques de *M. ulcerans* dans les lésions et l'urine
 - Identification de la toxine (mycolactone) dans les lésions
 - Identification d'anticorps spécifiques dans le sang
 - Présence de glucides (PGL-1 par ex.) dans les liquides organiques

Vaccination

Situation

- Mise au point d'un protocole de vaccination par le BCG (Bacille Calmette-Guérin) (Johnson PDR et al.)
- Etude de l'efficacité protectrice de deux doses de BCG chez la souris (Demanger et Johnson PDR et al.)
- Etude de l'antigène 85 (Huygen et al.)
- Etude du potentiel de mutants bien définis de *M. ulcerans* comme vaccins candidats (Small et al.)

Recommandations d'études à entreprendre

- Evaluer le rôle potentiel d'une ou de deux doses de BCG en prévention de l'ulcère de Buruli dans une population où il est endémique. Etudier l'adjonction d'un élément immunologique à l'étude sur le BCG, avant et après (marqueurs de « l'échec du vaccin » ou « corrélation de protection »)
- Développer un vaccin conjugué avec l'anatoxine
- Rechercher et évaluer les vaccins candidats sous-unités/à base protéique
- Etudier le potentiel de mutants bien définis de *M. ulcerans* comme vaccins candidats

Aspects socio-économiques

Situation

- Etude de l'économie des ménages (Mumma et al.)
- Coût des traitements en institution et en ambulatoire (Dadzie et al.)

Recommandations d'études à entreprendre (Voir pages 11 et 12 du projet de proposition)

- Priorité : mesurer les **dépenses véritables imputables** à l'ulcère de Buruli
 - Etudes de prévalence
- D'autres études recommandées restent importantes

Epidémiologie

Situation

Etudes cas-témoins pour déterminer les facteurs de risque, le BCG et autres maladies tropicales liés à une sensibilisation potentielle (Portaels et al., Stienstra et al., Raghunattan et al., Johnson PDR, Hayman et al., Tonglet et al.)

Etudes sur l'aspect culturel

Situation

- Croyances et attitudes (Aujoulat et al., Stienstra et al., Johnson C et al.)

Recommandations d'études à entreprendre

- D'autres études recommandées restent importantes

Recommandations thérapeutiques (autres que les antibiotiques)

- Mise au point de traitements antitoxiniques
- Etudes pour valider les résultats encourageants observés avec des traitements locaux.
 - Phénytoïnes
 - Oxydes d'azote
 - Argile

Catégories manquantes

- Modèles animaux pour la pathogénie de *M. ulcerans* (Ofori-Adjei et al.)
- Epidémiologie
- Immunologie

PRESENTATIONS

ACTIVITES DES PAYS

ACTIVITES DES ORGANISATIONS NON GOUVERNEMENTALES

ACTIVITES SUR LA RECHERCHE

RESUME DU PLAN D'ACTION DU BENIN POUR 2003

Dr Christian Johnson

Dépistage précoce des cas

- Poursuite des tournées de dépistage précoce dans les villages endémiques.
- Formation des relais communautaires sur la suspicion et la référence des cas.
- Formation des enseignants dans les écoles et sensibilisation dans les écoles avec distribution des bandes dessinées de l'OMS.

Amélioration de la prise en charge

- Construction et lancement du CDT UB (Centre de dépistage et de traitement de l'ulcère de Buruli) de Pobé.
- Renforcement de la capacité opératoire des centres de Lalo et de Allada.

Généralisation des moyens de surveillance

- Mise en place des registres à souches détachables dans les différentes communes endémiques .
- Supervision régulière des activités d'enregistrement et de notification des cas .

Renforcement des capacités/Formation

- Formation des chirurgiens et médecins des régions endémiques sur la prise en charge chirurgicale.
- Organisation d'une réunion semestrielle d'échange entre les différents acteurs de la prise en charge chirurgicale.
- Supervision formatrice des agents impliqués dans la rééducation fonctionnelle des patients.

Stratégie de sensibilisation et de mobilisation sociale

- Réalisation de film d'information sur l'ulcère de Buruli.

POINT DE LUTTE CONTRE L'ULCERE DE BURULI AU BENIN

Dr Christian Johnson

Activités réalisées en 2002

Dépistage et traitement des cas

Cinq cent soixante-cinq patients au total ont été dépistés et soignés dans les structures de prise en charge au Bénin répartis comme suit : 98 cas à Lalo, 394 cas à Zagnanado, 31 cas à Allada, 42 cas à Zinvié. Parmi ces cas on enregistre 25 récurrences soit 4.4 %. Les formes non ulcérées représentent 35.5 % des cas. Sur les 565 patients traités, 437 ont guéris sans séquelles soit 77.3 %. Ces différents cas ont été traités dans les différentes structures de prise en charge dont Allada qui a été construit et lancé en 2002.

Activités de formations

Plusieurs formations ont été réalisées durant l'année 2002. Il s'agit essentiellement de la formation de 9 médecins et de 180 infirmiers sur le diagnostic et la référence des cas. Les infirmiers des structures endémiques ont également bénéficié d'une formation de 11 jours sur la rééducation fonctionnelle.

Du 7 au 11 octobre 2002 a eu lieu à Cotonou l'atelier international sur la prise en charge chirurgicale.

Activités de recherche

Le laboratoire de référence des mycobactéries a été renforcé pour la confirmation des cas par le Zhiel et la culture ; des études cas-témoins sont en cours avec l'UCL et l'IMT (Institut de médecine tropicale) sur le BCG la co-infection avec le VIH et la drépanocytose.

Perspectives pour 2003

En 2003 le programme compte renforcer les acquis du programme à travers la formation des relais communautaires et des enseignants des écoles pour le dépistage précoce, la formation des chirurgiens pour l'amélioration de la prise en charge et la mise en œuvre des projets de recherche.

LE POINT SUR LA SITUATION DE L'ULCERE DE BURULI AU CAMEROUN

Dr Charles Nsom Mba

Introduction

Informations Générales sur le Cameroun :

- population : 15 millions d'habitants.
- superficie : 475 000 km².
- dix provinces administratives.
- système de santé avec trois niveaux : central (Ministère de la Santé publique avec pour rôle la définition de la politique sanitaire du pays et ses orientations), intermédiaire (Délégation provinciale de la santé publique avec pour rôle l'appui à la mise en œuvre de la politique sanitaire au niveau opérationnel) et périphérique (districts et aires de santé avec pour rôle la mise en œuvre de la politique sanitaire).
- depuis 1995 le pays compte environ 150 districts de santé.
- géographique : c'est l'Afrique en miniature.
- frontières dans le sens des aiguilles d'une montre en débutant à 10 heures, le Nigéria, le Tchad, la République centrafricaine, le Congo, le Gabon et la Guinée équatoriale.

La maladie proprement dite

La maladie existe bien au Cameroun dans la province du Centre et dans deux districts de santé à savoir le district de santé d'Ayos et le district de santé d'Akonolinga. Les activités de lutte contre la maladie y ont démarré depuis bientôt trois ans à la suite d'une enquête ciblée menée par ALES (Association pour la lèpre Emmaüs – Suisse).

- La situation de la maladie dans le reste du pays reste à déterminer et se fera au cours des prochains jours.

Depuis la mise en évidence des cas dans les deux districts mentionnés plus haut, nous avons noté une volonté manifeste et une très grande implication des partenaires ALES et MSF-CH (Médecins sans frontières – Suisse) avec lesquels les activités ont pu démarrer.

Activités menées depuis la dernière réunion du Groupe consultatif spécial de l'OMS

Prise en charge des cas

- Détection : elle est passive au cours des activités de santé.
- Prise en charge des cas : ce sont des soins médicaux et chirurgicaux en milieu hospitalier et suivant la forme de la maladie.
- Chiffres : ils sont en nette augmentation depuis la dernière réunion, soit 132 nouveaux cas répartis comme suit : 66 cas à Ayos et 66 cas à Akonolinga.
- Collecte des données : mise en place des supports de collecte de données.
- Aménagement des infrastructures au niveau des deux sites par les partenaires (voir présentation des partenaires impliqués dans la lutte au Cameroun).
- Formations du personnel sur le tas au niveau des deux sites sur la prise en charge des cas.

Perspectives

- Suivant les résultats de l'enquête la poursuite des activités dans les nouveaux sites.
- Elaboration et mise en œuvre d'un plan stratégique d'élimination avec pour toile de fonds. l'intégration des activités dans le paquet minimum du niveau opérationnel.

Conclusion

Le Cameroun n'est pas épargné par l'ulcère de Buruli. Les données actuelles ne situent pas exactement l'ampleur du problème mais tout porte à croire que la maladie existe au delà des limites actuelles et elle constitue une menace réelle et sérieuse sur la santé des populations et mérite une attention particulière de la part de la haute hiérarchie ainsi que des partenaires.

SITUATION DE L'ULCERE DE BURULI AU CONGO – BRAZZAVILLE EN 2002

Docteur Hilaire Bassakouaou

Introduction

Le Programme national de lutte contre l'ulcère de Buruli au Congo est un jeune bébé qui apprend à marcher à quatre pattes car il y a de cela 9 mois qu'il a véritablement vu le jour. Malgré cela quelques activités ont pu être menées au cours de l'année 2002 grâce à l'appui financier de l'OMS-Genève. Parmi les activités menées :

- la sensibilisation des communautés des 10 villages du département du Kouilou touchés par l'ulcère de Buruli.
- le dépistage et traitement des malades
- la supervision
- la formation

Généralités sur le Congo

Le Congo est situé en Afrique centrale à cheval sur l'équateur. Une nation de 342 000 km² pour une population d'environ 3 000 000 habitants dont 51 % des femmes et 50 % de sa population est jeune. Les ¾ de sa superficie sont occupés par l'eau et la forêt.

Problèmes prioritaires de santé : le paludisme, le VIH, la tuberculose et l'ulcère de Buruli.

Superficie : 342 000 km²

Population : 2 813 205 habitants (2000)

Population cible : 20 % de la population totale 562 641 enfants de moins de cinq ans.

Frontières :

- Nord : République centrafricaine et Cameroun.
- Est : République démocratique du Congo.
- Sud : Angola.
- Ouest : Gabon.

Situation de l'ulcère de Buruli en 2002

| Départements | | | | | | Total |
|--------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|
| Kouilou | | Niari | | Bouenza | | |
| Localités | Cas | Localités | Cas | Localités | Cas | Cas |
| Loaka | 27 | Ntsimba | 3 | Madingou | 3 | 33 |
| Magne | 15 | Makabana | 6 | Mouyonzi | 1 | 22 |
| Sexo | 3 | Kimongo | 2 | N'kayi | 3 | 8 |
| Boungolo | 1 | | | Loudima | 4 | 5 |
| N'Kamba | 3 | | | Mouindi | 6 | 9 |
| Kakamoeka | 3 | | | Diessé | 8 | 11 |
| Wollo | 3 | | | | | 3 |
| Mbouyou | 2 | | | | | 2 |
| Tchisseka | 1 | | | | | 1 |
| Mboukoumassi | 4 | | | | | 4 |
| N'dinga | 3 | | | | | 3 |
| Yembo | 1 | | | | | 1 |
| Total | 66 | | 11 | | 25 | 102 |

Activités réalisées

Activités de sensibilisation

Les communautés des 10 villages touchés par l'ulcère de Buruli ont été sensibilisées sur la maladie. Il s'agit des villages de Boungolo, Kamba, Loaka, Magne, M'boukoumassi, M'bouyou, N'dinga, Sexo, Tchisseka, Wollo.

Activités de dépistage et traitement

Le dépistage est passif, le mode actif pour l'heure n'est pas utilisé compte tenu des structures de prise en charge qui ne sont pas encore opérationnelles. Les malades des trois Départements sont pour la plupart traités par les tradithérapeutes et bien sûr dans les centres de santé existants.

La supervision

Au total 4 supervisions ont été réalisées dans les districts de Kakamoeka et Madingo-Kayes (département du Kouilou), ce grâce au moyen roulant du Projet PFA.

Cette supervision a consisté à observer les malades sous traitement dans les Centres de santé et chez les tradithérapeutes, les sites possibles de contamination, l'évolution de la maladie dans le temps et l'espace et l'encadrement technique des agents de santé sur le terrain.

La formation

Le Coordonnateur des activités de lutte contre l'ulcère de Buruli a bénéficié d'un voyage d'étude de 14 jours au Bénin dont le terme de référence avait porté sur l'Organisation structurelle et fonctionnelle d'un programme de lutte contre l'ulcère de Buruli avec l'encadrement technique du Dr Augustin Guédénon, Coordonnateur du PNLUB (Programme national de lutte contre l'ulcère de Buruli) du Bénin.

Activités de recherche : Etude des Cas

PREMIER CAS D'ETUDE

Ulcère de Buruli chez 5 membres d'une même famille dans le village de Loaka (District de Kakamoeka). Par cette étude nous avons voulu comprendre la possibilité de transmission inter-humaine de l'ulcère de Buruli. Il s'agit de l'histoire d'une famille (une grand-mère et ses 4 petits fils) dans la localité de Loaka, village endémique de l'ulcère de Buruli dans le district de Kakamoeka.

Au tour des années 90, la grand-mère a contracté l'ulcère de Buruli qu'elle a développé de façon récidivante jusqu'à ce jour. En 1998 le plus grand des petits fils âgé de 15 ans actuellement, va contracter la maladie, suivi en 1999 du second petit fils âgé de 13 ans pour qu'en 2000 et 2001 les 2 derniers âgés respectivement de 11 et 9 ans soient atteints à leur tour.

L'enquête épidémiologique menée autour de ces 5 cas a révélé ce qui suit :

- après la séparation avec leur mère, à tour de rôle chaque petit fils se partageait le même lit avec la grand mère malade (notion de promiscuité).
- à l'interrogatoire la famille s'est plaint **d'un prurit au long cours** avec présence **des bestioles** dans les lits.
- l'équipe de santé a donc examiné l'environnement domiciliaire (chambres et literie) et a trouvé de **très nombreuses punaises** (petits insectes hématophages) dans les lits.
- question : les punaises retrouvées dans la literie seraient-elles à l'origine de la transmission de l'ulcère de Buruli dans cette famille ?

DEUXIEME CAS D'ETUDE

Ulcère de Buruli chez 2 patients de Magne (district de Kakamoeka) après piqûre d'insecte.

L'objectif poursuivi par cette étude était de :

1. montrer la probabilité de transmission de l'ulcère de Buruli par la piqûre d'insecte.
2. prévenir la dissémination hémotogène du *Mycobacterium ulcerans* (voir localisation des lésions) par l'usage de la trithérapie antituberculeuse (Rif-Dex-Inh).
3. éviter les séquelles invalidantes dues à l'ulcère de Buruli (cécité et désarticulation de l'épaule) chez ces 2 jeunes patients.

Il s'agit d'un jeune garçon de 9 ans scolarisé et d'une jeune femme de 32 ans ménagère tous deux habitant le village de Magne (cité ouvrière d'une société de bois, endémique de l'ulcère de Buruli) qui avaient été piqué par une mouche connue des populations respectivement à la paupière supérieure de l'œil droit et au deltoïde de l'épaule gauche quelques jours avant l'arrivée de l'équipe de supervision. Apparition d'une rougeur au site de la piqûre quelques heures plu tard et suivie d'un nodule. Compte tenu de la localisation anatomique des lésions, et du manque de formation sur la pratique chirurgicale de l'ulcère de Buruli, nous avons proposé l'administration d'un traitement triple antituberculeux fait de Rif-Dex-Inh à raison de 10mg kg poids/ jour pour la Rif et de 25 mg kg poids pour le Dex-Inh en 2 mois de traitement d'attaque (Rif-Dex-Inh) puis 6 mois de traitement d'entretien au Dex-Inh.

Résultats Obtenus

Deux mois après administration de la trithérapie antituberculeuse chez les 2 malades, l'évolution de la maladie a respecté les différentes étapes habituelles (œdème, fistulisation puis ulcération) mais de façon précipitée et modérée (voir diapo) contrairement aux malades non traités sous ATB spécifiques. Après ulcération des pansements humides au Dakin ont été appliqués. Et au terme du 6^{ème} mois la cicatrisation était complète sans séquelles vicieuses (voir diapo).

Discussions

La transmission de la maladie par les insectes nous avait toujours été signalée par les populations depuis les années 80 sauf qu'on avait jamais été en face de cette réalité. Le mode de transmission qui jusqu'alors est demeuré un mystère dans notre environnement commence au fur à mesure à être élucidé. Cette hypothèse pourrait être appuyée d'avantage en utilisant des tests comme la réaction sur la chaîne de polymérase (PCR) qui mettrait en évidence les antigènes du *M. ulcerans* dans les glandes salivaires de l'insecte. Cette réaction ne peut être pratiquée dans nos laboratoires sinon à l'étranger par le manque de matériels appropriés. On s'interroge comment l'insecte pourrait il héberger la mycobactérie dans ses glandes salivaires et comment se ferait la multiplication de celle-ci. Autant de questions qui jusque là demeurent obscures.

L'association Rif-Dex-Inh a freiné la propagation de l'infection la preuve nous avons obtenu une très courte durée de guérison sans séquelles contrairement à ce que nous observons chez les patients non soumis sous ATB spécifiques. Notre échantillon n'étant pas représentatif nous nous réservons de tout commentaire. Une étude avec échantillon représentatif serait souhaitable surtout si les malades pouvaient être dépistés très tôt (stade nodulaire). Il faut beaucoup de patience et de persévérance.

Suggestions/ Perspectives

Afin d'améliorer la prise en charge des malades dans les trois départements touchés par l'ulcère de Buruli nous souhaiterions:

- à l'instar de la République du Bénin, obtenir l'appui des associations et ONG pour aider le Congo à faire asseoir son programme National de Lutte contre l'ulcère de Buruli.
- l'appui de deux consultants (un chirurgien et un coordonnateur de programme Buruli) pour l'encadrement de 6 médecins généralistes et de 12 infirmiers des hôpitaux des trois départements affectés par l'ulcère de Buruli.
- former les médecins et agents de santé des trois départements sur la sensibilisation des communautés, le dépistage et la prise en charge précoces des malades atteints d'ulcère de Buruli.
- réhabiliter les centres de santé de Kakamoeka (Département du Kouilou), Makabana (Département du Niari), et de la Mouindi (Département de la Bouenza), en vue de leur transformation en CDTUB.
- doter ces futurs CDTUB en matériels médico-techniques et en consommables.
- doter la coordination des activités de lutte contre l'ulcère de Buruli de matériels de sensibilisation et de mobilisation (mégaphone, camera, appareil photo, appareil de projection de films, etc.).
- doter la coordination de lutte contre l'ulcère de Buruli d'un moyen roulant pour la supervision et la recherche opérationnelle.
- identifier un ou deux laboratoires pour la confirmation des diagnostics.
- dans le cadre de la recherche, sollicitons l'encouragement des échanges Inter-Etats.

Conclusion

Les activités de lutte contre l'ulcère de Buruli au Congo sont encore à une étape embryonnaire. La volonté des techniciens sur le terrain existe mais ils sont confrontés aux problèmes de logistique pour la mise en œuvre des activités. Ce qui nous a particulièrement marqué au cours de cette année 2002, c'est l'implication probable des insectes dans la transmission de la maladie au vue de ces deux modestes études que nous avons pu réaliser. La prise en charge des malades n'est pas encore très bien structurée et nous pensons qu'avec le concours de tous nos partenaires et l'engagement de nos décideurs politiques, celle-ci serait plus efficace.

Remerciements

Liste des participants à la rédaction du présent rapport : Docteur Louis Ngoma, Directeur, Départemental de la Santé du Kouilou ; Docteur Hilaire Bassakouaou, Coordonnateur des activités de lutte contre l'ulcère de Buruli au Congo ; Docteur Eugenio Malfati, Médecin-Chef du CMSO – Agip Congo ; Mme Alice-Evelyne Backouma, TSSP Chargée de la Surveillance épidémiologique ; M. René Mbouangui –Ndouma, ASSP Superviseur Régional Buruli Département du Kouilou ; Mme Antoinette Ognongo-Ibiaho, Secrétaire Comptable du SEGE- Kouilou ; M. Gaston Mampinga, Chauffeur OMS Kouilou.

DEPISTAGE PRECOCE DE L'ULCERE DE BURULI A BASE COMMUNAUTAIRE

Professeur Kanga J-M, Docteur Kacou DE, Docteur Yao KJ, Docteur Kouamé K, Docteur Avoaka L

En Afrique, l'observation fréquente de formes ulcérées et de cas d'invalidités d'ulcère de Buruli constitue un problème dans la prise en charge de cette affection. C'est pourquoi le dépistage précoce des cas fait partie des domaines stratégiques prioritaires de lutte contre l'ulcère de Buruli. En Côte d'Ivoire, cette stratégie est mise en œuvre depuis 1998, après la Conférence internationale sur l'ulcère de Buruli tenue dans ce pays.

L'objectif général est de réduire les proportions de formes ulcérées et les cas d'invalidités résiduelles.

Les cibles sont :

- d'une part, les cas de papules, de nodules et d'ulcérations inférieures ou égales à 2 cm de diamètre, relevant d'une excision-suture réalisable sur le terrain.
- d'autre part, tous les autres cas nécessitant un transfert dans un centre pour une chirurgie plastique.

L'approche stratégique comporte une campagne initiale de dépistage actif de masse, réalisée par une équipe mixte de médecins du niveau central et d'agents du district (agents de santé communautaire, infirmiers et médecins). Puis, le relais de cette campagne de masse est assuré par les agents du district, sous forme d'activités de dépistage à petite échelle (détection passive et systématique dans les centres de santé, détective active dans les communautés).

Les actions de dépistage ont commencé par la sous-préfecture de Zoukougbeu qui est la zone pilote. Tous les villages y ont été couverts. A partir de 2001, cinq autres zones sont couvertes : Yamoussoukro, Sakassou, Tanda, Duékoué et Danané.

Les résultats, obtenus à Zoukougbeu après quatre années d'intervention, montrent un impact positif, avec une augmentation de la détection des formes nodulaires et parallèlement, une réduction des cas d'ulcérations.

Par ailleurs, une augmentation des consultations précoces et un renforcement des capacités techniques ont été obtenus grâce à ces interventions.

Les campagnes de dépistage de masse, relayées par des actions de dépistage à petite échelle, constituent un moyen stratégique efficace de lutte contre l'ulcère de Buruli. Leur vulgarisation pourrait contribuer à un meilleur contrôle de la prévalence des formes compliquées et des invalidités.

LUTTE CONTRE L'ULCERE DE BURULI EN SITUATION DE CONFLIT - CAS DE LA COTE D'IVOIRE

Professeur Henri Assé

Introduction

Depuis le 19 septembre 2002, un conflit armé déchire la Côte d'Ivoire, perturbant profondément le programme de lutte contre l'ulcère de Buruli. Les conséquences de ce conflit qui dure depuis 6 mois sont ressenties à tous les niveaux de la pyramide des soins. La recherche d'une stratégie globale en vue de la reconstruction rapide du circuit de soins doit être aujourd'hui l'objectif primordial de tous ceux qui sont engagés dans la lutte contre l'ulcère de Buruli en Côte d'Ivoire.

I. Situation de la lutte contre l'ulcère de Buruli avant le conflit

L'effort de la Côte d'Ivoire dans la lutte contre l'ulcère de Buruli est indéniable. En effet, depuis une décennie, nous avons participé à toutes les grandes rencontres qui ont permis d'élaborer et mettre en œuvre les modalités de la lutte sur le terrain. Le Programme National de Lutte contre les Ulcères à Mycobactéries a réussi à mobiliser de nombreuses ressources pour augmenter les capacités opérationnelles des centres de prise en charge périphériques. Ainsi, de nombreux dispensaires ont été équipés en bloc opératoire et les équipes chirurgicales ambulantes ont permis de traiter la plupart des malades dans des centres périphériques.

L'Institut Raoul Follereau de Côte d'Ivoire s'est orienté résolument vers le traitement chirurgical de formes évolutives et des séquelles de l'Ulcère de Buruli.

Ces 2 établissements d'Adzopé et de Manikro grâce à leur grande capacité d'hospitalisation et à leur expertise en chirurgie réparatrice sont devenus des centres de référence incontournables dans le système de prise en charge.

Parallèlement, des programmes de recherche fondamentales et opérationnelles ont été menés à bien, aussi bien à l'Institut qu'au niveau du programme national.

Des programmes de formation mis en œuvre ces 5 dernières années ont permis de doter de nombreux infirmiers et médecins des connaissances nécessaires au diagnostic, et à la prise en charge précoce des malades. Nous n'étions pas dans le meilleur des mondes mais nous étions en train d'améliorer d'année en année les performances de notre programme grâce à nos partenaires que sont :

- l'Association Française Raoul Follereau.
- ANESVAD.
- l'OMS.

et bien d'autres anonymes qui travaillant inlassablement dans l'ombre nous ont aidés à créer un réseau et un circuit de prise en charge à peu près correct.

II. Les conséquences actuelles du conflit armé

Depuis le 19 septembre 2002 tel un coup de tonnerre dans un ciel serein un conflit armé a éclaté. Des rebelles en une nuit ont occupé une partie du pays englobant toutes les zones d'endémie de l'ulcère de Buruli.

Depuis ce jour, le pays est réparti en plusieurs zones :

1) La zone libre

Située au sud, il comprend :

- 2 centres de référence :
 - Institut Raoul Follereau (Adzopé).

- Le service de dermatologie du CHU (Centre Hospitalier Universitaire) de Treichville (Abidjan).
- 1 centre spécialisé périphérique à Kongouanou qui ne peut plus bénéficier de missions chirurgicales.

2) La zone occupée

Elle est séparée de la zone libre par une bande horizontale passant au sud de Bouaké. Cette zone englobe :

- a) les grands foyers d'ulcère de Buruli de la vallée du Bandama et de la région des Grands Lacs,
- b) un vaste foyer occidental qui se prolonge en Guinée et au Libéria : il comprend :
 - Au centre
Un centre de référence : l'Institut Raoul Follereau de Manikro autour duquel gravite une multitude de dispensaires périphériques résolument engagé dans la prise en charge de l'Ulçère de Buruli (exemple : le dispensaire de Sakassou).
 - A l'ouest
Un centre spécialisé (centre anti-buruli de zouan-hounien) très bien équipé pour les interventions chirurgicales.

Actuellement Manikro est fermé et le centre de Zouan-Hounien ne reçoit plus de missions chirurgicales.

3) La zone tampon

Constitue une bande d'environ 50 km entre Bouaké et Yamoussoukro où sont stationnées les forces internationales. Mais cette zone n'en demeure pas moins une zone de combat. Elle comprend de nombreux villages endémiques actuellement enclavés.

4) La zone libérée

Il s'agit de zones occupées puis libérées après d'intenses combats. Elle se situe autour de Daloa siège du plus ancien foyer d'ulcère de Buruli de Côte d'Ivoire.

Elle comprend 1 centre spécialisé dans le traitement de l'ulcère de Buruli situé à Zoukougbeu.

Ainsi la majorité des malades et des centres de premier contact sont actuellement en zones sensibles.

Les conséquences de ce conflit sur la lutte contre l'ulcère de Buruli ont donc été immédiates.

Il s'agit notamment :

- du déplacement massif et brutal des populations et du personnel de santé.
- de l'abandon des malades dans certaines structures sanitaires avec rupture de la prise en charge sanitaire.
- de la rupture du circuit de référence des malades.
- de l'apparition de nouvelles priorités sanitaires reléguant à un second plan l'ulcère de Buruli.
- de la surcharge des structures sanitaires encore fonctionnelles.
- du pillage et de la destruction de l'équipement.

Le déplacement massif des populations

Fuyant le centre, le nord et l'ouest, les populations se sont concentrées au sud du pays (zone libre). Actuellement environ 80 % de la population est concentrée sur 40 % du territoire. Ces mouvements de populations intéressent aussi bien les malades que le personnel soignant dont un certain nombre séjourne encore dans des camps de réfugiés en Guinée ou au Mali.

L'abandon des malades dans les structures sanitaires

Le cas le plus édifiant est celui du centre de Manikro. Manikro constitue avec Adzopé, l'Institut Raoul Follereau de Côte d'Ivoire situé en pleine zone d'endémie et ayant une capacité d'hospitalisation de 156 lits, ce centre de référence draine toute la région des lacs, région connue pour sa forte prévalence en ulcère de Buruli. En raison de sa localisation à proximité de Bouaké

(2^{ème} ville de Côte d'Ivoire et aujourd'hui capitale de la rébellion). Manikro a été paralysée dès le 19 septembre 2002. Ainsi du jour au lendemain, le personnel a dû abandonner le centre laissant plus de 100 malades hospitalisés dont la majorité opérés ou immobilisés par des appareils plâtrés. Le Docteur SICA qui était resté seul dans le centre a été contraint de partir 5 jours plus tard pour obéir à un ordre d'évacuation systématique de cette zone de guerre.

A partir de cet instant, nous n'étions plus dans une logique de soins curatifs mais plutôt dans une situation humanitaire que seuls la Croix Rouge, Médecins sans frontières et le PAM (Programme alimentaire mondiale) pouvaient gérer.

Comme dans tous les conflits intenses, l'obtention d'un couloir humanitaire est toujours difficile et précaire.

L'action gouvernementale n'étant pas en mesure de prendre en compte la situation particulière de Manikro. Il a fallu utiliser le réseau des missionnaires pour assurer la survie des malades ainsi que des soins primaires en attendant d'organiser un système d'évacuation sanitaire.

Finalement tous les malades de Manikro ont été évacués à Adzopé. Aujourd'hui, il n'y a plus de malades à Manikro et le centre dont une grande partie est construite sous forme de bunker est devenu un arrière camp pour les Rebelles.

La rupture du circuit de référence des malades

En pratique, nous avons l'impression de vivre dans 2 pays différents situés de part et d'autre d'une ligne horizontale passant par Bouaké. Dans la partie occupée, la circulation des personnes est restreinte ou interdite. A cela s'ajoute l'absence ou la pénurie de moyen de transport. Aucune route ou piste rurale n'étant véritablement sécurisée, le système de référence se trouve complètement paralysé. Par ailleurs, toutes les missions chirurgicales ont été arrêtées en raison de l'insécurité, mais aussi de la désorganisation des équipes et de la perte d'une grande partie de la logistique.

Apparition de nouvelles priorités sanitaires

La situation humanitaire provoquée par les déplacements massifs de populations relègue l'ulcère de Buruli à un second plan, même dans les centres qui ont gardé une activité.

Ainsi, le centre anti-buruli de Zouan-Hounien actuellement situé dans une région occupée est la seule structure encore fonctionnelle dans une région où de lourds combats ont eu lieu et où de nombreux massacres de populations sont perpétrés. Nul ne peut douter du fait que la priorité ne sera pas laissée aux Ulcères de Buruli.

La surcharge des structures sanitaires fonctionnelles

Il est à noter qu'en zone occupée, seules les structures tenues par des missionnaires sont encore ouvertes. Mais ces structures souffrent de l'isolement et du manque de contact avec les centres de référence restés en zone libre. Il s'en suit un engorgement chronique. Ces structures périphériques aujourd'hui ne peuvent plus bénéficier des missions chirurgicales ni transférer aisément les cas graves. Les centres de référence en raison de la fermeture de Manikro ont également un taux d'occupation très élevé. Par ailleurs, les malades après guérison ne veulent pas quitter l'hôpital pour des raisons à la fois sécuritaire et humanitaire. Cette surcharge engendre inévitablement une baisse de la qualité des soins dans l'ensemble du système.

Le pillage et la destruction de l'équipement

Nous étions habitués aux braquages de véhicules. Toutes les équipes engagées dans la lutte contre l'ulcère de Buruli en ont été victimes. Mais aujourd'hui, la situation s'est empirée. Il s'agit d'une véritable razzia et le parc automobiles des combattants en zone occupée est majoritairement constituée de véhicules des services de santé. Le stock de médicaments sont également la cible privilégiée de ces combattants, la violence des actes de vandalisme qui accompagne ce conflit nécessitera sûrement de gros budgets pour remettre à niveau certains centres.

Conclusion

Malgré ces profondes perturbations constatées dans la lutte contre l'ulcère de Buruli, nous gardons l'espoir d'une reconstruction rapide de notre circuit de prise en charge car les ressources humaines bien que dispersées sont encore heureusement bien préservées.

Pour l'heure, il s'agit donc en majorité de perturbation fonctionnelles. Il faudrait cependant, s'attendre à une forte augmentation de la morbidité et à une recrudescence du taux d'infirmité dû à l'ulcère de Buruli en raison de la mauvaise maîtrise du traitement imposé par la situation de conflit.

Par ailleurs, nous sommes certains qu'au sortir de cette crise de nombreuses priorités humanitaires viendront prendre le pas sur l'ulcère de Buruli. Et peut être que pour une longue période, nos gouvernants prêteront difficilement une oreille attentive à nos préoccupations.

C'est pourquoi, je voudrais tout en remerciant encore nos partenaires, lancer un appel pour leur dire que n'avons pas baissé les bras et qu'il faut continuer de nous soutenir afin que notre guerre contre l'ulcère de Buruli nous conduise à une totale victoire.

LE POINT SUR L'ULCÈRE DE BURULI DANS LA PROVINCE DU BAS-CONGO

Dr Eric Bafende

Nous allons décrire dans le présent rapport la situation dans la région du Bas-Congo (République démocratique du Congo) de 1989 à 2002. Au total, l'Institut Médical Evangélique de Kimpese a traité 121 cas consécutifs. La fréquence des admissions est passée de 4,5 cas à 31 cas par an en moyenne. Seulement 14 cas ont été traités en 2002.

Le nombre des cas notifiés est en dessous de la réalité. Primo, le coût moyen du traitement se monte à US\$ 466 par patient dans notre établissement, ce qui est extrêmement élevé par rapport au revenu annuel moyen de la population rurale du Bas-Congo : moins de US\$ 200. Secundo, nous avons visité en août 2002 un des villages près de Songololo, où nous avons trouvé 20 cas en une journée. Tertio, les agents de santé comme la population en général sont très mal informés. Pour plusieurs raisons, dont le coût élevé du traitement, de nombreux patients préfèrent s'en remettre à la médecine traditionnelle locale. Dans le passé, 80 % des patients venaient de Songololo. A l'heure actuelle, le nombre de ces malades a été divisé par quatre, ce qui pourrait signifier que les gens ne viennent pas consulter. D'après nos constatations, il faudrait enquêter davantage dans la région de Songololo.

La proportion des patients de Kimpese est passée de 11 à 0 %, probablement en raison de la politique adoptée en matière d'approvisionnement en eau qui écarte les enfants des jeux et des baignades dans la rivière. La proportion des malades en provenance d'Angola, qui vivent dans deux camps de réfugiés près de Kimpese, a augmenté de 9 à 42 %. Au vu de la qualité de l'approvisionnement en eau dans ces camps, nous pensons qu'ils ont été infectés en Angola ou sur le chemin qu'ils ont parcouru pour venir. On a observé également une augmentation du nombre des patients venant de Lukala, petite ville à 11 km de Kimpese : de 0 à 16 %. Il faudra enquêter sur ce point.

Les malades ont en moyenne 24 ± 5 ans. Plus de 60 % ont moins de 15 ans et aucun moins de 4 ans. La tranche des 4–15 ans correspond à l'âge où les enfants jouent et se baignent dans les rivières et les eaux stagnantes. La plupart se présentent tardivement, observation similaire à ce que l'on a rapporté pour 96,4 % des cas au Bénin.

De 1989 à 2002, la durée d'hospitalisation est passée de 6 à 3 mois grâce à l'amélioration de la prise en charge à l'hôpital. Toutefois, la durée moyenne d'un mois et demi donnée par Zagnanado au Bénin est impressionnante. Actuellement, les patients hospitalisés restent dans notre établissement jusqu'à complète guérison des lésions. Dans le passé, environ 11 % partaient de leur propre initiative avant ce stade. Le taux de mortalité a également baissé : de 7 à 0 %.

En conclusion, il pourrait y avoir de nombreux cas d'ulcère de Buruli dans le Bas-Congo et même dans toute la République démocratique du Congo. En raison de la difficulté d'accès au traitement, les cas notifiés pourraient n'être que la partie émergée de l'iceberg.

ACTIVITES CONTRE L'ULCERE DE BURULI AU GHANA EN 2002

Dr Edwin Ampadu

Introduction

Lors du dépistage national des cas organisé en 1999, les lésions évolutives de l'ulcère de Buruli avaient une prévalence générale de 20,7/100 000 habitants mais le chiffre atteignait 150,8/100 000 dans les districts d'Amansie West et Upper Denkyira. C'est en 1972 que l'on a enregistré le premier cas. A cette époque, on a supposé l'existence probable d'autres cas le long des affluents de la Densu. Depuis lors, on a effectivement retrouvé cette maladie le long de ces cours d'eau et d'autres, comme l'Offin et la Tano, dans la bande centrale du pays.

Dépistage des cas / surveillance

En 2002, 853 (huit cent cinquante-trois) cas ont été recensés dans 20 districts d'endémie.

Répartition des cas selon la forme clinique

| Forme clinique | Nouveaux cas | Pourcentage |
|-----------------------|---------------------|--------------------|
| Nodule | 92 | 10,8 |
| Placard | 11 | 1,2 |
| Cedème | 80 | 9,4 |
| Ulcères | 652 | 76,4 |
| Ostéomyélite | 18 | 2,2 |
| Total | 853 | 100 |

Après l'introduction du nouveau schéma de surveillance de l'OMS, vingt districts sur les 60 ciblés font régulièrement des notifications. Ce nombre représente donc le tiers du plan stratégique pour les cinq prochaines années. Vingt responsables répartis dans tout le pays ont été formés à l'utilisation des formulaires. Des plans existent pour couvrir les autres districts dans les prochaines années.

Deux grandes formations ont été organisées à l'intention de 200 bénévoles dans les villages pour le dépistage précoce des cas dans quatre districts d'endémie.

Développement des moyens

Formation

Cinq sessions régionales ont été organisées dans les régions d'Ashanti et du Centre avec l'assistance de l'American Leprosy Mission et de Health Foundation of Ghana. Les médecins, les infirmières et d'autres personnels paramédicaux devaient en bénéficier. Au total, ce sont 10 médecins et 37 autres professionnels paramédicaux, dont des infirmières, qui ont été formés. Une ONG locale, Health Foundation of Ghana, a également aidé deux hôpitaux de district à former 200 bénévoles locaux au dépistage des cas et à leur transfert vers les structures adaptées.

Dépistage des cas

Pour aider à la prise en charge des cas, l'American Leprosy Mission a fourni du matériel pour les pansements chirurgicaux. Douze établissements de santé ont pu en bénéficier. Une ONG espagnole, l'ANESVAD, a fourni un bloc opératoire pour améliorer les soins donnés aux patients à l'hôpital St Martin à Agroyesum (Ashanti).

Recherche / collaborations

Une étude clinique pour évaluer l'efficacité de la streptomycine et de la rifampicine pour les lésions précoces de l'ulcère de Buruli a été menée dans l'hôpital d'un des districts d'endémie, l'hôpital St-Martin à Agroyesum. L'Organisation mondiale de la Santé a soutenu cette initiative avec l'Association Française Raoul Follereau et la Fondation Nippone (Japon). Les Centres de Lutte contre la Maladie à Atlanta (CDC – Etats-Unis d'Amérique) étudient également les conséquences économiques de l'ulcère de Buruli pour les ménages. Cette activité se déroule en collaboration avec le programme national de lutte. Le Centre de Kumasi (Kumasi Centre for Collaborative Research) travaille aussi avec le BNITM (Bernhard Nocht Institute for Tropical Medicine) de Hambourg (Allemagne) pour mettre au point une méthode de "PCR à sec" à utiliser sur le terrain pour le dépistage rapide de *M. ulcerans* au Ghana. Des travaux sont en cours sur les handicaps fonctionnels dus à l'ulcère de Buruli avec l'aide d'étudiants en médecine de l'Université de Groningen (Pays-Bas).

Au niveau du programme national

Le programme a bénéficié d'un appui considérable de la part de l'OMS et du ministère ghanéen de la santé.

Un nouveau Bureau national de la lutte contre l'ulcère de Buruli a été installé. Le programme dispose d'un véhicule pour faciliter son travail au niveau national et à celui des districts et de deux employés.

Difficultés

- Coût élevé du traitement
- La politique nationale d'exonération pour les patients atteints de l'ulcère de Buruli n'est pas appliquée correctement au niveau des établissements
- Nombre considérable de patients en attente d'une intervention chirurgicale
- Notification tardive
- Le milieu médical accorde peu de crédit à la prise en charge de cette maladie et les agents de santé ne s'y intéressent pas.

Actions en 2003

Surveillance

Développement de la surveillance dans les districts d'endémie. Formation de 20 responsables de districts à l'utilisation des formulaires.

Proposition de formation continue à l'intention des agents sur le terrain pour qu'ils utilisent correctement les formulaires de surveillance.

Présentation du matériel d'éducation sanitaire locale dans le milieu médical et le grand public

Sensibilisation

- Intensifier l'action en utilisant les médias et les programmes de télévision
- Collaborer à la recherche sur l'épidémiologie et la prise en charge des cas
- Rechercher les guérisseurs locaux, étudier leur pratique et collaborer avec eux pour le traitement de la maladie

Développement des moyens

Formation de médecins, d'infirmières et de bénévoles dans les collectivités à la prise en charge des cas et au dépistage précoce

Prise en charge des cas

Utiliser le reste des cultures tissulaires conservées à l'Institut Noguchi pour traiter autant de patients que possible.

Remerciements

Au niveau international

Le programme national remercie l'Organisation mondiale de la Santé pour son assistance financière et technique dans la mise en place du bureau national. Le programme a également bénéficié de l'aide de la Fondation commémorative Sasakawa pour la Santé pour l'essai des cultures tissulaires et la mise à la disposition du programme national du reste du matériel. Makuaka (Japon) a aidé à la réadaptation des patients. Les American Leprosy Missions et Medical Assistant Programme sont également venus en aide aux districts d'endémie en leur donnant du matériel de pansement d'une valeur totale de US\$ 500 000. Ils ont également contribué à trois sessions de formation chirurgicale dans la région d'Ashanti. L'ANESVAD (Espagne) a aidé à la création d'un bloc opératoire moderne dans l'hôpital St-Martin à Agroyesum. HART a rendu visite au programme et a organisé des services chirurgicaux de proximité avec le personnel de santé local.

Au niveau local

Le programme remercie le Noguchi Memorial Medical Research Institute pour son assistance et la série des travaux de recherche menés sur l'ulcère de Buruli. Le Ministère de la Santé nous a aussi aidé à faire fonctionner le bureau du programme. La Health Foundation of Ghana a aidé deux des districts d'endémie à instaurer le traitement de la maladie par l'application de phénytoïne. ILFO a aidé le programme national en donnant des fonds à l'équipe de prise en charge dans le district de Ga pour mener à bien ses activités de lutte.

PROGRAMME NATIONAL DE LUTTE CONTRE L'ULCERE DE BURULI, REPUBLIQUE DE GUINEE, MINISTERE DE LA SANTE PUBLIQUE, DIRECTION NATIONALE DE LA SANTE PUBLIQUE

Docteur Adama Marie Bangoura

Présentation sommaire de la Guinée

La République de Guinée est située en Afrique de l'ouest. Elle est limitée à l'est par le Mali et la Côte d'Ivoire, au sud par le Libéria et la Sierra Leone, au nord par le Sénégal et la Guinée Bissau, et à l'ouest par l'océan atlantique qui la borde sur 300 km de côtes. L'ulcère de Buruli est endémique dans la plupart des pays limitrophes de la Guinée (Côte d'Ivoire, Libéria et Sierra Leone). La superficie totale de la Guinée est de 245 857 km² et sa population est estimée à 7 842 857 habitants. Sur le plan géo-écologique, elle se subdivise en quatre régions naturelles qui sont : la Basse Guinée, la Moyenne Guinée, la Haute Guinée et la Guinée forestière. Sur le plan du découpage administratif, Conakry est la capitale de notre pays qui compte 7 régions administratives, 33 préfectures plus les 5 communes de la capitale.

Malgré la richesse de son sous-sol et les progrès enregistrés dans son développement, la Guinée figure encore parmi les pays les moins avancés du monde. Les principales activités de la population sont : l'agriculture, l'élevage, le commerce, l'artisanat, et la pêche.

Son environnement a subi de fortes dégradations ces dernières années à cause des efforts de développement (construction de barrage, aménagements agricoles, pisciculture, etc.) et de l'afflux massif de réfugiés en provenance de la Côte d'Ivoire, du Libéria, et de la Sierra Leone.

- Le système de santé est de type pyramidal à trois niveaux : national, intermédiaire et périphérique. Il offre des opportunités d'une intégration rapide des activités de lutte contre la maladie.
- Les principales maladies prédominantes sont : le paludisme, les infections respiratoires aiguës, les maladies diarrhéiques, les parasitoses intestinales, et les infections sexuellement transmissibles, y compris le SIDA (syndrome d'immuno-déficience acquise).

Outre celles-ci, on note une endémicité des maladies d'origine mycobactériennes comme la tuberculose, la lèpre et l'ulcère de Buruli.

Situation de l'ulcère de Buruli

L'ampleur de la maladie sur le plan national est mal connue. Toutefois, les données de l'enquête situationnelle sur l'ulcère de Buruli en Guinée forestière et du dépistage passif dans les formations sanitaires montrent :

Un accroissement du nombre de cas d'année en année

En effet, en dépit de la sous-notification des cas, de 4 cas en 1995, le nombre cumulatif est passé à 324 cas en 2001 et à 332 cas à ce jour, parmi lesquels 228 sont encore évolutifs. Quarante-huit pourcent des cas sont de sexe féminin et 43 % sont des enfants ; le taux de dépistage actif lors de l'enquête est de 9,8 à 155 pour 100 000 habitants dans la zone évaluée. On note par ailleurs un taux élevé de formes tardives : 87 % contre 5,42 % de formes précoces.

Une extension de la localisation géographique

Quatre-vingt quinze pourcent des malades souffrant d'ulcère de Buruli résident en Guinée forestière (seule région évaluée), où les six préfectures, y compris les camps de réfugiés, sont touchées. Cependant quelques cas rapportés des préfectures de Kindia et Forécariah (Basse

Guinée), Kankan et Siguir (Haute Guinée), Mamou et Dalaba (Moyenne Guinée) témoignent d'une distribution géographique dans toutes les régions naturelles.

Prise en charge des malades

Le problème important que pose le contrôle de cette maladie, réside dans la prise en charge des malades qui exige parfois des soins spécialisés (chirurgie plastique) au coût très élevé par rapport aux revenus des malades qui sont généralement pauvres. La prise en charge des malades se heurte à la faible information et au manque de formation du personnel de santé à la reconnaissance de la maladie et à la prise en charge des malades souffrant de l'ulcère de Buruli ; un nombre insuffisant de structures de prise en charge adéquates/adaptées (faible capacité d'accueil, sous-équipement des services de chirurgie) ; l'existence de facteurs socioculturels et le coût du traitement moderne qui limitent sérieusement l'accès aux soins.

Une sous-notification des cas

Elle est due, entre autres, à l'absence d'évaluation de la situation de la maladie dans le reste du pays, la non intégration de l'ulcère de Buruli dans le paquet minimum d'activités (PMA) des structures de soins et dans le Système National de d'Information et de Gestion Sanitaire (SNIGS) qui entravent la mise en place d'une base de données fiables et renouvelables.

Point de la lutte contre l'ulcère de Buruli

L'ulcère de Buruli est un problème majeur de santé publique contre laquelle le gouvernement guinéen a marqué sa volonté politique en créant le PNLUB en 2001. Ce programme est donc la réponse appropriée du Ministère de la Santé publique pour soulager ces populations déshéritées.

L'année 2002, constitue la première année de mise en œuvre du plan d'action quinquennal 2002-2006 du PNLUB.

Activités réalisées :

1. Amélioration des conditions de travail de la coordination du programme

Obtention d'équipements informatiques, audiovisuels, de communication et acquisition d'un véhicule.

2. Validation par le conseil de cabinet du Ministère de la Santé publique du plan d'action quinquennal et de la politique nationale de lutte contre l'ulcère de Buruli.

Ce plan est basé sur quatre axes stratégiques qui sont le plaidoyer et la mobilisation des ressources, la promotion du dépistage précoce, la prise en charge globale des cas, la promotion de la recherche.

3. Plaidoyer pour la mobilisation des ressources :

- implication de l'Etat dans le financement du PNLUB à travers le Budget National de développement 2003
- discussions en cours en vue d'un partenariat avec les ONG évoluant dans la zone d'endémie : Plan Guinée, Mission Philafricaine de Macenta, Haut Commissariat de l'ONU pour les réfugiés,
- des demandes de coopération ont été adressées aux ONG étrangères : MAP (Medical Assistance Programme) International, ANESVAD, Association Française Raoul Follereau, Fondation Nippone

4. Renforcement des connaissances et compétences des agents de santé :

Vingt-quatre techniciens de laboratoire, 50 professionnels de la santé travaillant en majorité en chirurgie, 24 responsables de district à travers 3 ateliers de formation dont un atelier national sur la prise en charge chirurgicale en novembre 2002.

5. Activités de promotion de la santé :

Elles ont été axées sur :

- la sensibilisation des autorités administratives, politiques et sanitaires, avec la distribution de matériels promotionnels (1 000 dépliant, 500 affiches et 2 000 bandes dessinées sur l'ulcère de Buruli) dans les écoles rurales de la Guinée forestière, à l'école de formation des agents de santé communautaires de N'Zérékoré et aux professionnels de la santé.
- l'implication de l'université de Conakry par l'organisation d'une conférence débats sur l'ulcère de Buruli et l'introduction d'un module sur cette maladie dans le cursus de la faculté de Médecine.

6. Activités de prise en charge des malades

Elles sont faites essentiellement au centre médical de la Mission Philafricaine de Macenta où 40 malades ont reçu des soins gratuits et où une étude sur l'évaluation du coût de traitement de l'ulcère de Buruli est en cours; 5 malades ont été traités à l'Hôpital régional de N'Zérékoré et 1 cas au CHU de Donka.

Toutefois, la mise en œuvre du plan d'action « juillet – décembre » financé par l'OMS permettra dans un bref délai la prise en charge d'un grand nombre de malades dépistés lors de l'enquête.

7. Mission et supervision

Une supervision des activités de lutte par la coordination nationale et une mission conjointe OMS-PNLUB dirigée par Madame le Représentant de l'OMS en Guinée ont été effectuées en Guinée forestière et dans les camps de réfugiés libériens et sierra léonais de Kolla, Kouankan et Nona.

8. Visite de personnalités

La coordination a reçu à son siège :

- Madame le Représentant de l'OMS en Guinée accompagnée de ses principaux collaborateurs,
- le Directeur des Affaires internationales de la Fondation Nippone,
- le coordonnateur adjoint du PNUM (Programme national de lutte contre les ulcères à mycobactéries) de Côte d'Ivoire (dans le cadre de l'élaboration du plan quinquennal et le document de politique nationale).

Elle a également rencontré à N'Zérékoré :

- le Coordonnateur du programme de lutte contre les ulcères à mycobactéries de Côte d'Ivoire,
- le Directeur du centre de traitement Raoul Follereau d'Adzopé de Côte d'Ivoire, dans le cadre de l'animation de l'atelier national sur la prise en charge chirurgicale où un accord de coopération sud-sud dans la prise en charge des cas compliqués et la formation des chirurgiens de la zone d'endémie a été évoqué et devrait être mis en œuvre dès l'arrêt des hostilités dans ce pays.

Contraintes

- Insuffisance des ressources : le PNLUB ne bénéficie que de l'appui technique, matériel et financier de l'OMS.
- Absence de prévalence nationale
- Le sous-équipement des services de chirurgie et de laboratoire des structures de prise en charge.
- Faible implication de la communauté dans la lutte contre l'ulcère de Buruli. La maladie est considérée comme un mauvais sort contre lequel seul le traitement traditionnel reste efficace.

Perspectives

- Poursuite du plaidoyer et la mobilisation des ressources.
- Evaluation de la situation de la maladie en Guinée forestière et dans au moins une région naturelle.
- Poursuite des activités de formation des agents de santé et de la prise en charge des malades.
- Sensibilisation des communautés en vue d'un changement de comportement dans les zones d'endémie.
- Renforcement de la supervision des activités de lutte.
- Construction et équipement du siège du PNLUB.
- Renforcement des équipements des structures de prise en charge en matériels de chirurgie et de laboratoire.
- Renforcement des équipements informatiques, logistiques et de communication de la coordination nationale.
- Approvisionnement des structures de prise en charge ciblées en médicaments, consommables et réactifs de laboratoire.
- Réalisation d'un voyage d'études à l'étranger pour les échanges d'expériences.

Conclusion

L'ulcère de Buruli suscite de plus en plus un intérêt et un engagement croissants de l'Etat guinéen à travers la création du PNLUB et son implication dans le financement des activités de lutte ainsi que du personnel de santé. Cependant, en dépit des efforts pour contrôler cette endémie, beaucoup reste à faire.

Il convient de noter que l'ulcère de Buruli est une maladie dont le contrôle défie nos faibles moyens et exige l'aide de la communauté internationale.

Dans le cadre de cette lutte, l'accent doit être mis sur :

- le caractère pluridisciplinaire dans la formation des agents de santé incluant toutes les disciplines et la nécessité de renforcer les équipements des structures de santé afin de permettre une application pratique des enseignements reçus.
- l'implication des guérisseurs traditionnels et la collaboration inter-pays dans le cadre des échanges d'expériences et la promotion de la recherche afin de réduire la morbidité et les conséquences liées à cette maladie.

Remerciements

Les autorités du Ministère de la santé et l'équipe de la coordination du PNLUB remercient l'équipe du PNUM de la Côte d'Ivoire pour leur appui technique de qualité lors de l'élaboration des documents de politique et du plan quinquennal ainsi que l'animation de l'atelier national de formation sur la prise en charge chirurgicale de l'ulcère de Buruli ; et l'OMS pour son appui technique, matériel et financier qu'elle ne cesse d'apporter à notre jeune programme.

Nous sollicitons le soutien des autres partenaires dans la mise en œuvre de nos activités et la collaboration avec les autres programmes de lutte et instituts de recherche dans le cadre des échanges d'expérience.

RAPPORT DE SITUATION : PREVALENCE DE L'ULCERE DE BURULI DANS LE DISTRICT OUGANDAIS DE NAKASONGOLA

Dr H. Wabinga, chercheur principal, Dr R. Najjemba, chercheur principal adjoint

But de l'étude : Déterminer les tendances actuelles de l'ulcère de Buruli dans le district de Nakasongola (anciennement Comté de Buruli), où cette maladie a été décrite pour la première fois. On rapporte qu'elle a atteint les proportions d'une épidémie en Afrique de l'Ouest.

Modalités de l'étude

Le chercheur principal s'est rendu trois fois (du 18 au 22 janvier) dans le district de Nakasongola pour expliquer aux autorités sanitaires le but de l'étude, intéresser à la base les agents de santé internationaux désireux de connaître la situation dans ce district. Plus précisément, il s'agissait de savoir si la maladie était toujours présente dans cette collectivité et si les agents de santé ne faisaient pas d'erreur de diagnostic. D'un autre côté, si la maladie avait bel et bien disparu, il s'agissait d'établir les raisons probables de cette évolution. Le chercheur principal a rencontré le Directeur des services de santé du district pour décrire les activités qui allaient être entreprises, demander l'autorisation de procéder à l'étude et demander à ses services de transmettre les informations au représentant du gouvernement dans le district. Le Directeur avait également pour mission de recruter les agents de santé pour l'exécution de l'étude.

Un programme de formation a été institué à l'intention des agents de santé devant participer à l'étude. La date a été fixée au 23 janvier et des invitations ont été envoyées dans les 18 centres de santé du district pour qu'ils envoient un agent volontaire.

Formation des agents de santé le 23 janvier 2003

Lieu de la formation : Zion Guest House, Nakasongola

Il y a eu au total 25 personnes (voir liste ci-jointe). Le Secrétaire adjoint à la Santé, représentant du Président LC 5 du District a ouvert officiellement l'atelier.

Le Directeur des Services de santé du district, après avoir accueilli les participants, a invité le Secrétaire adjoint à la Santé à représenter officiellement le CAO à la réunion. Le programme de formation (ci-joint) portait sur l'épidémiologie de la maladie, les méthodes et les outils employés, le rôle des participants et la voie à suivre.

Dix-sept agents de santé ont accepté de participer à l'étude comportant des questionnaires administratifs à remplir pour les cas suspects et des entrevues avec des informateurs clés en la personne des anciens de la collectivité. Ils avaient également la charge de conseiller les patients présentant des ulcères d'aller consulter dans les centres de santé pour leur prise en charge.

Il a été convenu que durant le mois de février 2003, les agents de santé devaient assurer le suivi des cas suspects dans la collectivité, remplir de nouveau les questionnaires et conseiller les sujets atteints pour la poursuite de la prise en charge. En plus d'encadrer étroitement les enquêteurs, un chargé de liaison a été retenu, ainsi que des dates de consultation du chercheur principal, de son adjoint et d'un chirurgien de l'hôpital de Mulago à l'intention des cas suspects devant se présenter dans les centres de santé III et IV. Le chirurgien prendra en charge les cas dans ces centres et formera les agents de santé au traitement de ces ulcères. Des tissus seront prélevés pour analyse et confirmation du diagnostic.

Les agents de santé ont également eu un questionnaire à remplir pour évaluer leurs connaissances sur l'ulcère de Buruli et savoir s'ils ont déjà vu dans le passé ce type de lésions.

PREMIERE CONFIRMATION DE CAS D'ULCERE DE BURULI (*MYCOBACTERIUM ULCERANS*) FLAMBEE EPIDEMIQUE AU SUD DU SOUDAN, JUILLET 2002

Docteur Abdouramane Sow, Docteur Ayana Yeneabat

Informations générales

En juillet 2002, un rapport sur une flambée d'ulcère tropicaux est parvenu au Bureau de liaison de l'EWARN (Early warning and response network : réseau d'alerte et d'action rapide) dans le sud du Soudan. Une équipe d'investigation a donc été envoyée sur le terrain. Elle se composait d'experts de l'OMS, du Kenya Medical Research Institute (KEMRI) et de CARE International/Soudan. Elle avait pour objectif de vérifier l'existence de la flambée, de procéder aux investigations épidémiologiques, aux analyses de laboratoire et de coordonner la surveillance et la riposte.

Le Soudan se trouve dans une situation d'urgence complexe : plus de trente ans de guerre civile ont entraîné des déplacements de populations massifs et la destruction des services de santé et de l'infrastructure. Le conflit, localisé principalement dans la partie méridionale du pays, a forcé des milliers de personnes à fuir non seulement à l'intérieur du Soudan, mais aussi dans les pays voisins, Ouganda, République centrafricaine, République démocratique du Congo, Kenya et Ethiopie. La flambée se localise à Mabilia, un camp créé en novembre 2001 pour les personnes déplacées dans leur propre pays et fuyant la guerre civile dans le sud du Soudan. Il se situe à environ 25 kilomètres au sud de Tambura dans une zone marécageuse de savane et de forêts tropicales. Selon le recensement de 2001, il compte une population estimée à 20 794 habitants. Depuis 2002, des milliers de personnes sont revenues de République centrafricaine et de République démocratique du Congo et se sont réfugiées dans des camps à proximité.

Operation Lifeline Sudan (OLS), qui coordonne l'action des ONG et des institutions des Nations Unies, fournit les soins essentiels et l'aide d'urgence. Le CICR (Comité international de la Croix-Rouge) assure les interventions chirurgicales d'urgence nécessaires pour les blessures de guerre. La prestation des soins de santé primaires est coordonnée par un comité sanitaire local. L'OMS et l'UNICEF sont les deux institutions des Nations Unies qui assurent principalement la coordination et l'aide pour les soins d'urgences et les soins primaires ainsi que pour la construction des systèmes de santé. Depuis mai 2000, l'OMS a établi, par le biais du projet UNF et en collaboration avec Care International et ses correspondants locaux un réseau d'alerte et de riposte précoces (EWARN), qui a permis de détecter, de notifier la flambée, d'enquêter et de riposter.

Matériel et méthodes

En fonction de la description clinique de l'ulcère, une définition de travail du cas a été mise au point et tous les cas y répondant ont été diagnostiqués comme des cas suspects d'ulcère de Buruli. Cette définition était la suivante : « tout enfant ou adulte résidant dans le camp de Mabilia pour les personnes déplacées et présentant une ulcération cutanée ayant commencé par un nodule ou une papule indolore sur un membre ou toute autre partie du corps ». Les dossiers des services de santé présentant cette définition et les nouveaux cas ont été enregistrés. De plus, une recherche active a été entreprise pour identifier les cas suspects. Des biopsies et des écouvillonnages ont été pratiqués sur les formes ulcératives ou non ulcératives. Pour tous les cas ayant donné des échantillons, des formulaires d'investigation clinique ont été remplis. Les données sur le sexe, l'âge et la date de la première consultation ont été extraites des registres des cliniques comme des équipes mobiles.

L'équipe chargée de l'enquête a également rendu visite aux autorités locales et à certaines familles de malades et les a interviewées. Elle a ainsi pu réunir des données sur la démographie, l'histoire du camp, les sources d'eau de boisson et l'historique de la flambée. Elle est également allée voir un cours d'eau et un petit puits creusé à la main où les familles affectées allaient chercher l'eau pour leur usage domestique. Des échantillons du fonds du puits, du lit de la rivière et du sol de la concession d'au moins une famille ont été prélevés puis envoyés pour analyse au laboratoire du KEMRI.

Les enquêtes sur le terrain, la confirmation du laboratoire et la réponse, la formation des agents de santé, la surveillance à base communautaire, l'éducation sanitaire de la communauté, les soins des plaies ont été organisés par l'intermédiaire de l'EWARN. Un certain nombre d'organisations y a participé dont l'OMS, CARE, Mediar, KEMRI, ITM, CICR et UNICEF/OLS, ainsi que le ministère national de la santé.

Synthèse des résultats

La flambée a commencé à la mi-mai 2002 et presque tous les sujets atteints venaient du camp de personnes déplacées. La maladie se présente comme un nodule indolore qui finit par s'ulcérer. La plupart des lésions se trouvent sur les membres inférieurs, même si l'on a observé dans certains cas des lésions sur l'abdomen ou les bras. Aucun décès n'a été signalé en rapport avec cette maladie. On a enregistré au total 939 cas, dont plus de 70 % d'enfants de moins de 15 ans. Le sexe masculin est fortement représenté (60 %). On constatera avec intérêt que, même en traitant séparément les données des centres de soins et des équipes mobiles, la proportion reste la même. Un suivi récent a permis d'établir l'apparition de nouveaux cas dans la communauté d'accueil et la maladie tend à se propager dans les villages voisins de la communauté autochtone. De plus, certains ulcères guéris se sont rouverts, ce qui montre le besoin d'améliorer les soins des plaies et les excisions chirurgicales.

Des analyses de laboratoire ont été effectuées en collaboration avec l'OMS, le Kenya Medical Research Institute (KEMRI) et l'Institut de Médecine tropicale d'Anvers (Belgique). Le Centre de recherche sur les virus du KEMRI a traité tous les échantillons dans des structures de sécurité biologique de niveau 2. Les échantillons et les milieux de transport ont été centrifugés à 1500 tours/minute pendant 10 minutes puis le surnageant a été éliminé. Du milieu de transport frais a été immédiatement ajouté et des parties aliquotes ont été préparées pour l'expédition au Centre de mycobactériologie d'Anvers. Les écouvillons ont été soumis à l'amplification génique (PCR). Les frottis ont été colorés à l'auramine. La PCR générale a été conçue en utilisant la souche malaisienne de Pam Small de *M. ulcerans*, le gène intéressant étant le gène 16S de l'ADN ribosomique.

Tous les échantillons ont été soumis à une PCR faisant appel à des amorces oligonucléotidiques synthétisées par Bioserve Biotechnologies. Le gène 16S rDNA est présent dans toutes les espèces de mycobactéries, avec une forte conservation dans cette population. L'ADN de *M. ulcerans* de l'Institut Pasteur-France a servi de témoin positif. Une deuxième PCR spécifique de l'espèce, avec des oligo-amorces codant pour la séquence d'insertion (IS 2404) a été effectuée pour cibler un gène que l'on ne retrouve que chez *M. ulcerans* (Portaels et al). Bioserve, Biotechnologies-US a synthétisé les amorces pour la PCR.

La coloration à l'auramine a permis d'établir la présence de bacille acido-alcoolrésistants dans l'un des échantillons testés. La recherche d'ADN ribosomique par PCR a été positive pour certains des échantillons. On s'attend à ce que le fragment ciblé mesure 1430 paires de bases sur le gel d'agarose à 1 %. (Fig. 1).

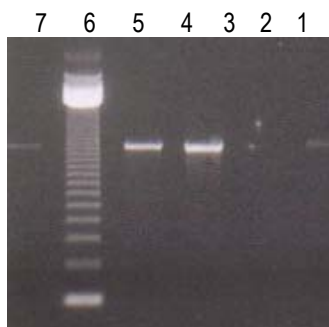


Figure 1 : échantillons lignes 1 et 7 ; témoins négatifs lignes 2 et 3 ; *M. tuberculosis* (témoin) ligne 4 ; *M. ulcerans* (témoin) ligne 5, marqueur de 123 paires de bases ligne 6.

Les résultats de la PCR pour la recherche du gène IS2404 n'ont donné qu'un échantillon positif pour *M. ulcerans*. Le produit de la réaction était faible (Fig. 2).

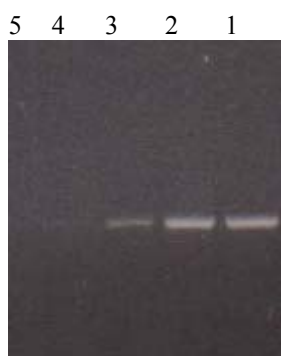


Figure 2 : témoin positif (*M. ulcerans*) ligne 1, échantillon de la ligne 2 sur la ligne 3 enrichi en ADN témoin positif, ligne 3 échantillon, ligne 4 échantillon, ligne 5 témoin négatif.

Les résultats obtenus établissent de manière évidente que *M. ulcerans* est l'agent étiologique de la flambée d'ulcères cutanés à Mabilia, au sud du Soudan.

Conclusions

Avant juillet 2002, on ne connaissait pas de cas confirmés d'ulcère de Buruli au Soudan, alors que la maladie a été notifiée en Ouganda, pays voisin, et dans de nombreux autres pays d'Afrique subsaharienne. Nous avons donc maintenant le premier cas confirmé d'ulcère de Buruli au Soudan qui montre que la maladie se propage dans les pays exempts de l'endémie jusque-là. Le nombre élevé de nouveaux cas notifiés montre que cette maladie peut potentiellement déclencher des flambées épidémiques dans les zones isolées et très peuplées.

L'ulcère de Buruli pose des difficultés à la fois au niveau du dépistage précoce et à celui de la prise en charge. C'est particulièrement le cas dans des régions comme le sud du Soudan où les services de santé sont fragiles et où le personnel qualifié est rare. Pour combler ces lacunes, l'OMS au sud du Soudan poursuivra ses efforts de formation des agents de santé, avec l'aide de l'Initiative mondiale contre l'ulcère de Buruli et des partenaires de l'EWARN, informera les communautés et intensifiera la surveillance locale pour dépister rapidement les cas et les prendre en charge. Nous avons demandé à GBUI de soutenir ses efforts et d'assurer une aide continue.

L'INFECTION A *MYCOBACTERIUM ULCERANS* EN GUYANE FRANÇAISE

Dr Roger Pradinaud

L'amélioration du diagnostic a déjà été mentionné l'année dernière, avec la mise en place à l'Institut Pasteur de Cayenne (Docteur Pascal Launois et MCU Ghislaine Prévot-Linguet). Les travaux de recherche épidémiologique pourraient également être réalisés avec le Service d'Entomologie de cet Institut Pasteur et éventuellement avec l'Institut pour la Recherche et le Développement (IRD) en ce qui concerne la pédologie, l'hydrologie et la malacologie :

- Les travaux de M. Laurent Marsollier et les équipes autour du Professeur Bernard Carbonnelle (Angers) pourraient profiter de la situation de notre département français d'Amérique comme terrain de recherche.
- Il en va de même pour l'Institut de Médecine Tropicale d'Anvers (Professeur Françoise Portaels) puisque la Guyane Française «est en Europe» et que l'Institut Guyanais de Dermatologie Tropicale s'ouvre de plus en plus sur notre vieux continent.

La tenue d'une réunion OMS à Cayenne, d'abord restreinte aux participants francophones, pourrait être envisagée dans le courant de l'année prochaine et même, s'élargir à l'ensemble des participants internationaux.

Du point de vue thérapeutique nous poursuivons l'exérèse chirurgicale des tissus nécrotiques, la physiothérapie par chauffage au «super vapozone» et en cas de doute sur une diffusion intracellulaire de la mycobactérie (surtout en cas de lésions multiples), nous complétons avec une cure de 1 à 2 mois de clarithromicine à la dose de 1 g par jour. A partir de 2002 nous avons abandonné l'association rifampycine-clofazimine.

Nos malades ont généralement été guéris dans un délai de 2 mois : nous avons observé quelques résurgences mais jamais de recontamination.

Une forme extensive faisant évoquer un érythème noueux a été constaté aux 2 membres inférieurs chez une malade infecté par le VIH : la PCR s'était révélée négative, mais la culture positive a bien confirmé le *Mycobacterium ulcerans*.

Pour tous les autres malades, nous avons été en présence de foyers à topographie unique et isolée, la constatation de lésions multiples n'existant que sur un seul membre.

Un premier cas au stade de SIDA de l'infection à VIH avait résisté à notre protocole thérapeutique et était décédé en gardant sa lésion unique du genou dans un état chronique.

Un cas très original de co-existence *M. ulcerans* et cryptococcose a été constaté chez un diabétique immunodéprimé par corticothérapie (J. Versapuech, D. Sainte Marie, F. Bissuel, Sarrouy, C. Aznar, P. Launois, R. Pradinaud. Cryptococcose cutanée et mycobactériose à *Mycobacterium ulcerans* chez un malade VIH négatif. Ann Dermatol Venereol 2001;128:3S184).

Le Service de Dermatologie comptabilise 2903 cas de leishmaniose, l'association de cette parasitose avec *M. ulcerans* a été constaté parmi 7 cas (sur les 197).

L'ULCERE DE BURULI EN PAPOUASIE-NOUVELLE-GUINEE EN 2002

Soeur Joseph

Tableau 1. Incidence annuelle moyenne de l'ulcère de Buruli en Papouasie-Nouvelle-Guinée (PNG) par rapport à 2000

| | Incidence annuelle moyenne de l'ulcère de Buruli en Papouasie-Nouvelle-Guinée | Incidence en 2000 |
|----------------|---|-------------------|
| Sepik river | 20 | 13 |
| Aitape | 3-4 | 0 |
| Vanimo | 8-10 | 3 |
| Kavieng | 1-2 | 0 |
| Port Moresby | 6 | 0 |
| Province d'Oro | 4 | 7 |
| Fly River | 2 | 1 |

L'ulcère de Buruli dans la province East Sepik en 2002

L'année précédente, tous les cas étaient des enfants. En 2002, nous avons de nouveau observé des adultes avec 1 adulte pour 2,25 enfants. Nous avons de nouveau constaté une surreprésentation du sexe féminin : 5 contre 3.

Chez l'adulte, les chiffres sont presque équivalents : Hommes 3, Femmes 2

Comme d'habitude, les jambes sont la localisation la plus courante des lésions avec 8 cas. Nous avons constaté 2 cas au coude, 2 à la main, 2 sur le sacrum et 1 à l'épaule.

Comme d'habitude nous n'avons observé ni papules, ni nodules, ni petites plaques. Il y a eu cinq grandes plaques et **8 types œdémateux**, ce qui est bien plus que les années précédentes où les œdèmes étaient rares.

Les procédures standardisées sont les suivantes :

- Frottis pour la recherche des BAAR à Wewak
- Echantillons pour la PCR et la culture : Portals
- Histopathologie à Port Moresby.

Tableau 2 . *M. ulcerans* dans la province East Sepik en 2002

| Numéro | Analyses effectués en PNG | | Analyses effectuées à l'IMT, Anvers, Belgique | | |
|--------|---------------------------|-------|---|------|---------|
| | BAAR Wewak | Histo | PCR | BAAR | Culture |
| 1 | - | + | | - | |
| 2 | + | NS | | + | |
| 3 | - | + | | - | |
| 4 | + | NS | + | + | + |
| 5 | + | NS | | | |
| 6 | + | + | | | |
| 7 | + | | + | - | - |
| 8 | + | + | | | |
| 9 | + | + | - | + | |
| 10 | - | + | + | + | + |

- Aucun échantillon n'a été prélevé pour trois patients.
- En revanche, des prélèvements ont été effectués pour les 10 autres.
- Il y a eu dix frottis dont 7 positifs.
- Pour l'histologie, il y a eu 10 prélèvements, 6 positifs, 3 non spécifiques et un perdu.
- Il y a eu 7 rapports pour les échantillons envoyés à Portaels.
- Les résultats établissent une bonne corrélation avec le laboratoire belge et tous les cas ont donné au moins un résultat positif à l'un des tests.

Ulcère de Buruli dans la province d'Oro en 2002

Sept cas observés. Tous confirmés par histologie. Plaques ou ulcères, pas d'œdèmes, de nodules ni de papules.

Table 3. **Rapport adultes-enfants et la localisation (principalement sur les jambes), Province d'Oro, 2002**

| No. | Age (années) | Sexe | Localisation |
|-----|--------------|-------|--------------|
| 1 | 36 | Homme | Jambe |
| 2 | 40 | Femme | Jambe |
| 3 | Enfant | Femme | Jambe |
| 4 | Enfant | Femme | Bras |
| 5 | Enfant | Homme | Jambe |
| 6 | Enfant | Homme | Jambe |
| 7 | Enfant | Homme | Hanche |

Ulcère de Buruli dans la province de Sandaun en 2002

Trois cas : 1 adulte, 2 enfants : abdomen 1, aisselle 1, jambe 1

Tableau 4. Incidence saisonnière de *M.ulcerans*, 1971–2002

| Year | Janv. | Fév. | Mars | Avril | Mai | Juin | Juil. | Août | Sept. | Oct. | Nov. | Déc. | Total |
|--------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|
| 1971 | – | – | – | – | – | – | 7 | 2 | 1 | 2 | 4 | 3 | 19 |
| 1972 | 5 | 3 | 8 | 2 | 2 | 3 | 2 | 3 | 2 | 2 | 0 | 2 | 34 |
| 1973 | 2 | 0 | 2 | 1 | 3 | 1 | 2 | 3 | 0 | 1 | 3 | 2 | 20 |
| 1974 | 0 | 1 | 4 | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 1 | 18 |
| 1975 | 1 | 4 | 1 | – | – | – | – | – | – | – | – | – | 6 |
| | | | | | | | | | | | | | |
| 1977 | – | – | – | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 2 | 3 | 1 | 4 | 17 |
| 1978 | 1 | 2 | 1 | 2 | 5 | 0 | 2 | 2 | 7 | 4 | 1 | 0 | 27 |
| 1979 | 3 | 7 | 7 | 4 | 4 | – | – | – | – | – | – | – | – |
| | | | | | | | | | | | | | |
| 1987 | – | – | – | 3 | 5 | 2 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 13 |
| 1988 | 0 | 0 | 2 | 2 | 1 | 0 | 0 | 2 | 2 | 3 | 8 | 5 | 25 |
| 1989 | 3 | 2 | 2 | 4 | 2 | 2 | 1 | 0 | 0 | 1 | 2 | 1 | 20 |
| 1990 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 2 | 2 | 4 | 1 | 3 | 1 | 2 | 17 |
| 1991 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 | 1 | 2 | 0 | 1 | 1 | 1 | 12 |
| 1992 | 1 | 0 | 2 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 2 | 8 |
| 1993 | 5 | 4 | 1 | 4 | 0 | 0 | 1 | 3 | 1 | 1 | 3 | 1 | 24 |
| 1994 | 2 | 6 | 3 | 2 | 1 | 1 | 3 | 0 | 3 | 1 | 3 | 1 | 26 |
| 1995 | 1 | 2 | 2 | 1 | 3 | 6 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 16 |
| 1996 | 0 | 1 | 0 | 3 | 0 | 0 | 2 | 1 | 1 | 3 | 0 | 4 | 15 |
| 1997 | 3 | 5 | 4 | 3 | 4 | 0 | 2 | 3 | 2 | 4 | 0 | 0 | 30 |
| 1998 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 4 |
| 1999 | 0 | 0 | 1 | 1 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 5 |
| 2000 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 2 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 8 |
| 2001 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 0 | 13 |
| 2002 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 2 | 1 | 2 | 2 | 3 | 13 |
| Total | 33 | 41 | 43 | 38 | 37 | 28 | 31 | 33 | 28 | 35 | 32 | 36 | 415 |

Activités en 2002

- Conférence annuelle en mars à Genève, présentation du rapport.
- Enquête en avril dans la région de la rivière Fly, Tabubil, Runginae, Matkumnae, Kiunga.
- Répétition de l'enquête dans la région de la Fly en août.
- Conférence internationale au Bénin en octobre.
- Octobre. Formation de deux internes, d'un médecin résident et d'un étudiant en médecine sur les dernières techniques en matière de chirurgie, de prise en charge et d'investigation de l'ulcère de Buruli.
- 10 et 11 novembre : visite de M. Sasakawa, présentation d'un rapport sur l'ensemble du travail accompli.
- Décembre : réunion des éditeurs pour l'actualisation de l'ulcère de Buruli dans le *Health Extension Officer's Surgical Handbook*.
- Décembre : Discours à la réunion nationale des chirurgiens sur l'ulcère de Buruli.

Réalisation des premières cultures en Papouasie-Nouvelle-Guinée.

Activités prévues pour 2003

- Mars : conférence annuelle à Genève
- Avril : Intervention au séminaire de formation de la Province d'Oro sur l'ulcère de Buruli
- Avril : Cours de formation destiné aux chirurgiens nationaux
- Mai : Visite au dispensaire d'Angoram pour mettre sur pied un programme local de surveillance.
- Tous les mois d'avril à décembre : visites dans les écoles et dispensaires d'Angoram, Kaminabit et cours moyen de la Sepik. Dispositions prises et financement acquis.
- Septembre : Présentation au Symposium national de chirurgie
- Septembre : Présentation au Symposium annuel de médecine

Bateau disposant d'un équipement multimédia et d'un laboratoire pour les frottis, en vue d'expéditions dans les villages du cours supérieur et moyen de la Sepik. Financement en partie acquis, équipes de volontaires recrutées, la construction a commencé. Travail en collaboration avec les programmes sur le SIDA, la tuberculose, la lèpre et avec les campagnes de vaccination.

Activités nationales en prévision

- Elaborer un plan national de surveillance et de formation sur l'ulcère de Buruli et plaider pour sa mise en œuvre.
- Rédiger un module pour les cours de médecine et de chirurgie. Cours pratique faisant appel à la résolution des problèmes
- Rédiger un module pour les manuels de l'enseignement secondaire.

Activités régionales

- Commencer la traduction en tok pisin de la bande dessinée béninoise pour la région de la Sepik
- Préparer des documents à distribuer dans la région de la Sepik
- Visites dans les écoles locales

CAS D'ULCERE DE BURULI EN AUSTRALIE

Dr John Hayman

Au cours des 12 derniers mois, on a enregistré 26 nouveaux cas chez l'homme dans l'Etat de Victoria, au sud-est de l'Australie. Ces cas se sont produits dans des zones d'endémie connues : Gippsland, Phillip Island, Frankston/Langwarrin (au sud-est de Melbourne et dans le centre de développement relativement récent de la péninsule de Bellarine, au sud-ouest de la ville). Quatre cas se sont produits dans le district de Mossman/Daintree, dans le nord du Queensland. Enfin, il y a eu un cas à Port Hedland, en Australie-Occidentale. Celui-ci présente un intérêt particulier : il s'agit en effet du premier cas connu dans cette région du pays et il pourrait être le signe de l'établissement d'un nouveau foyer. A Port Hedland, on utilise les eaux usées pour l'arrosage du terrain de golf, ce qui pourrait constituer le facteur ayant provoqué l'apparition de la maladie, comme cela a été le cas à Phillip Island, dans l'Etat de Victoria.

En plus des cas humains, deux cas ont été diagnostiqués chez des opossums, tous deux à Phillip Island et un cas chez un potoroo (*Potorous longipes*, petit marsupial à longue queue creusant la terre à la recherche des champignons à la base de son alimentation). Cet animal ne se trouve que dans une petite zone de l'est du Gippsland et il est classé dans les espèces menacées. Il est pratiquement certain qu'un autre animal a eu cette infection dans la même région il y a dix ans, mais le diagnostic n'a jamais été confirmé. Cliniquement, l'infection était localisée sur la queue, mais l'autopsie a mis en évidence la présence de mycobactéries dans le foie et la rate. Ce cas présente un intérêt épidémiologique dans la mesure où il n'y a ni lac, ni cours d'eau à proximité de là où l'animal vivait, mis à part un petit marigot de deux mètres de diamètre. Les cas humains se sont produits près de la côte, à environ 30 km de distance et pas à proximité immédiate, comme dans les régions où des koalas, des opossums ou des alpagas ont été infectés. Il semble donc probable que, dans ce cas précis, le mécanisme infectieux soit différent. La morsure d'un insecte pourrait alors jouer un rôle important.

ACCION SANITARIA Y DESARROLLO SOCIAL (ANESVAD)

Mlle Verónica Malda, Mr Andrés Ginés

A la fin de notre intervention l'an dernier dans ce forum, ANESVAD a réitéré son engagement de lutter contre l'ulcère de Buruli et de continuer à mettre tous les moyens possibles pour lutter dans les domaines des soins aux malades, de la recherche, de la formation du personnel et des campagnes d'information et de sensibilisation. Notre intention était aussi d'étendre nos activités à d'autres pays d'endémie.

Un an plus tard, nous pouvons confirmer qu'ANESVAD a atteint cet objectif et a exécuté plus de 20 projets de lutte contre l'ulcère de Buruli en Côte d'Ivoire, au Ghana et au Bénin, dans les domaines susmentionnés. Dans le cas de la Côte d'Ivoire, malgré la situation que le pays est en train de vivre depuis ces derniers mois, ANESVAD a continué d'appuyer les projets et espère que la paix va bientôt revenir dans le pays. L'an dernier, ANESVAD a investi environ quatre millions d'euros dans ses projets sur le terrain, la sensibilisation et l'éducation au développement.

De plus, un des objectifs d'ANESVAD étant d'identifier l'ampleur de l'ulcère de Buruli et de connaître son incidence dans d'autres pays d'endémie comme le Bénin, une équipe d'ANESVAD a effectué une visite d'identification dans ce pays au mois de juin. Accompagnés par le Dr Guédénon, Coordinateur du Programme national de Lutte contre l'ulcère de Buruli (PNLUB) au Bénin, nous avons visité les centres de santé et avons pu constater les carences et les besoins.

Après avoir évalué la situation de l'ulcère de Buruli au Bénin et constaté le besoin impératif de commencer à travailler dans ce pays, ANESVAD a mis en œuvre des projets sanitaires dans les Centres de Zagnanado et de Davougon, visant à les équiper en matériel chirurgical, à améliorer les installations existantes et aider à l'alimentation des malades.

Parmi les activités de lutte contre l'ulcère de Buruli pour cette année 2003, ANESVAD cherche à soutenir et encourager le travail des Centres et Programmes avec lesquels nous travaillons déjà en Côte d'Ivoire, au Bénin et au Ghana. En ce qui concerne la collaboration avec l'OMS, comme l'an dernier, ANESVAD cherche à appuyer les Programmes de formation du personnel sanitaire, pour le moment dans les 7 pays prioritaires.

A la demande expresse de l'Initiative mondiale contre l'ulcère de Buruli de l'OMS, nous allons vous exposer l'expérience d'ANESVAD dans les campagnes de dépistage et de traitement précoces dans les zones rurales endémiques de la Côte d'Ivoire. Les campagnes de dépistage et de traitement des cas constituent pour ANESVAD et pour le Programme national de la Côte d'Ivoire une activité majeure dans la lutte contre l'ulcère de Buruli dans ce pays.

Les objectifs principaux de ces campagnes sont d'amener les populations à consulter tôt et de prévenir les cas de formes avancées et les séquelles. Les résultats obtenus ont dépassé toutes les attentes et les campagnes ont eu un véritable succès aussi bien auprès du personnel que de la population.

En vue de ces résultats, une des activités principales de la stratégie d'ANESVAD, dans le domaine de l'ulcère de Buruli pour cette année 2003, est de poursuivre ce programme de campagnes de dépistage et de traitement précoces en Côte d'Ivoire et également de le mettre en place au Ghana et, à court-terme, au Bénin. Dans le cas du Ghana, ANESVAD est actuellement en train d'étudier les derniers détails avant de mettre ce programme en œuvre.

Dans le programme de dépistage et traitement précoces de l'an dernier en Côte d'Ivoire, 34 villages ont été visités, avec une population totale examinée de 29 430 personnes, parmi lesquelles 347 présentaient des formes d'ulcère de Buruli (72 % étant des ulcères) ; 2 198 cas d'autres maladies ont été pris en charge.

Ces campagnes sont effectuées par le personnel local du district sanitaire, renforcé par une équipe du PNUM. Avant la réalisation de chaque campagne, l'équipe organise une mission préparatoire en vue de rencontrer et de sensibiliser les autorités des villages, d'établir une date pour la campagne et

d'identifier les agents locaux (médecins, infirmiers, agents de santé communautaires) qui vont appuyer l'équipe du PNUM.

Cette mission est suivie d'un délai de 10 jours avant d'effectuer la campagne. Cela permet à un agent du district de faire le tour des villages pour les informer, d'une part, de la date de passage de l'équipe de dépistage et, d'autre part, des objectifs et le déroulement de la campagne.

Déroulement d'une campagne de dépistage : nous allons vous montrer un résumé d'un film qui a été réalisé par une équipe d'ANESVAD lors une visite de suivi d'un de nos projets en Côte d'Ivoire au mois de mai dernier. L'intégralité du film sera diffusée pendant les pauses. Des exemplaires de ce film sont disponibles.

[VIDEO]

CONTRIBUTIONS DE MAP INTERNATIONAL A LA LUTTE CONTRE L'ULCERE DE BURULI

M. Edouard Yao¹, Dr Julien Aké²

¹Directeur Régional Afrique occidentale et centrale

²Directeur des Programmes de Santé du Bureau régional Afrique Occidentale et Centrale

Introduction

L'ulcère de Buruli, maladie émergente qui entraîne des invalidités importantes, affecte les populations vivant en milieu rural, principalement les enfants de moins de 15 ans et les femmes. Les cas avancés requièrent un traitement chirurgical lourd et coûteux hors de portée des personnes atteintes et une immobilisation prolongée.

Cette maladie est méconnue par la population générale et par la plupart des professionnels de santé ; d'où son nom de «maladie mystérieuse de Daloa» en Côte-d'Ivoire. L'ulcère de Buruli est également présente dans la plupart des pays d'Afrique occidentale et centrale.

L'ampleur des conséquences socio-économiques et la cible de la maladie constituée principalement de femmes et d'enfants des milieux ruraux pauvres ont amène MAP International a s'investir dans la lutte.

Présentation de MAP Afrique occidentale et centrale

1.1. Historique

MAP est une ONG confessionnelle née dans l'État de l'Illinois aux États-Unis d'Amérique en 1954. Il compte 5 bureaux dans le monde. La contribution de MAP International à la lutte est mise en œuvre par le Bureau régional Afrique Occidentale et Centrale base à Abidjan en Côte d'Ivoire.

1.2. Vision

Un monde dans lequel les individus, les familles et les communautés ont l'espoir et la capacité de créer les conditions de leur « santé totale ». (santé totale = capacité des individus, des familles et des communautés à œuvrer ensemble pour transformer les conditions qui assurent de façon durable leur bien-être physique, psychologique, économique, social, environnemental et spirituel).

1.3. Mission

La mission de MAP International est de promouvoir la Santé totale des populations vivant dans les communautés les plus pauvres du monde, à travers l'approvisionnement en médicaments essentiels, la prévention et l'éradication de la maladie et la promotion du développement de la santé en partenariat avec les autres acteurs œuvrant dans le même sens que nous.

1.4. Domaines d'intervention

- La Promotion du développement de la santé communautaire
- L'approvisionnement en et la promotion de l'utilisation rationnelle du médicament essentiel
- La prévention et l'éradication de la maladie
- Programme de lutte contre l'ulcère de Buruli

Programme d'appui à la lutte contre l'ulcère de Buruli

MAP International et ALM (American Leprosy Missions) ont décidé, dans le cadre d'un partenariat, d'unir leurs efforts pour appuyer les programmes sur l'ulcère de Buruli de la Côte d'Ivoire, du Ghana et de la Guinée.

ALM est une ONG américaine confessionnelle qui œuvre dans la lutte contre la lèpre.

Les actions communes initiées sont mises en œuvre par MAP International Afrique Occidentale.

2.1. Objectifs

Objectif général :

Appuyer les programmes nationaux dans leurs efforts de réduire la morbidité et la mortalité liées à l'ulcère de Buruli et ses conséquences.

Objectifs spécifiques :

1. Appuyer le développement des plans stratégiques intégrés des Programmes nationaux.
2. Renforcer la capacité de prise en charge des cas par les Programmes nationaux.

2.2. Stratégies

- Appui à la mise en place d'un cadre opérationnel intégré et pluridisciplinaire.
- Renforcement des capacités.
- Recherche opérationnelle (CAP – connaissance, attitudes et pratiques – et impact socio-économique et réponses).
- Partenariat
- Fourniture de ressources matérielles et financières.

2.3. Activités réalisées en 2002

- Conduite à terme de l'élaboration du plan national stratégique de la CI : financement, organisation et pilotage.
- Réalisation d'une mission d'évaluation des laboratoires et blocs opératoires de 25 hôpitaux de référence de district en zone d'endémie UB: Recensement existant/besoins en matériel et infrastructure pour la prise en charge chirurgicale des cas.
- Projet de construction d'un pavillon d'hospitalisation pour les malades atteints de l'ulcère de Buruli au centre de dermatologie du CHU de Treichville : plan adopté, calendrier d'exécution établi, financement disponible.
- Achat de 20 kits de nodulectomie et de 10 poupinels destinés aux CSR des districts d'endémie de Yamoussoukro, de Sakassou, de Daloa et de Zouan Hounien.
- Conception et production de boîtes à images à l'usage des ASC pour l'éducation sanitaire à base communautaire
- Dotation en médicaments et consommables médicaux du Programme national du Ghana d'une valeur de US\$ 430 816,91 distribués à 12 structures de prise en charge.
- Dotation en médicaments et consommables médicaux du Programme national de Côte d'Ivoire d'une valeur de US\$ 27 445,11
- Subvention pour la prise en charge chirurgicale de 17 malades transférés de Sakassou au Centre de dermatologie du CHU-Treichville.

2.4. Perspectives

- Appuyer les Programmes nationaux à la mise en place d'un cadre opérationnel intégré et pluridisciplinaire.
- Continuer à soutenir les Programmes nationaux dans ce cadre intégré.

- Renforcer les capacités des communautés des zones d'endémie à lutter contre l'ulcère de Buruli au plan physique, socio-économique, spirituel et psychologique.

Conclusion

- Ulcère de Buruli: maladie invalidante et coûteuse si le traitement est tardif.
- Nécessité absolue de promouvoir la détection et le traitement précoces des cas.
- Communauté, clef du contrôle de la maladie car sa participation assurera de manière efficiente, la réduction de l'incidence, la détection précoce des cas et la surveillance épidémiologique.
- Plus grande efficacité des actions si elles sont conduites en synergie dans un cadre intégré pluridisciplinaire incluant les ONG, les Programmes nationaux de lutte et les communautés des zones d'endémie.

PREVENTION DES DEFICIENCES ET DES INCAPACITES

Dr Paul Saunderson, American Leprosy Missions (ALM)

Introduction

L'ALM apporte son assistance pour le dépistage et le traitement précoces de l'ulcère de Buruli (ulcère de Buruli) dans certaines régions d'endémie au Ghana et en Côte d'Ivoire. Nous avons aussi fourni au Ghana un container de matériel de pansement et nous aidons à former les médecins à la prise en charge chirurgicale de l'ulcère de Buruli dans la Région d'Ashanti.

Nous remarquons que les mesures pour limiter les incapacités associées à l'ulcère de Buruli et pour réadapter les patients n'ont pas reçu jusqu'à maintenant beaucoup d'attention. Notre expérience de la lèpre pourrait nous rendre utile dans ce domaine et l'un de nos consultants, Linda Lehman, ergothérapeute travaillant au Brésil, a passé une semaine au Ghana en octobre 2002 pour examiner la situation. Le présent rapport reprend ses constatations.

Prévention des déficiences et des incapacités

La principale constatation a été que la prise en charge chirurgicale et le pansement des plaies sont en général les seules interventions spécifiques pratiquées à un stade précoce de la maladie. Mais il est essentiel d'instaurer d'autres actions pour éviter ou réduire le plus possible les déficiences et les incapacités, en complément de la chirurgie. Ces actions doivent être entreprises à un stade **précoce** et avec **énergie**. Des mesures de prévention sont indispensables, à la fois **avant et après les interventions chirurgicales**, à l'hôpital comme dans les communautés.

Il convient de déterminer clairement les actions essentielles à mener en matière de prévention des déficiences et des incapacités. Elles devront faire l'objet d'une formation pratique « sur le tas » qu'il faut mettre au point et intégrer dans les programmes traitant l'ulcère de Buruli au niveau local, régional et national. Il faudra également développer les compétences spécifiques dans les domaines de l'évaluation et du suivi des patients.

Pour que la réadaptation et la prévention des déficiences et des incapacités secondaires plus graves donnent les meilleurs résultats possibles, la pratique quotidienne et fréquente de soins par le patient lui-même, d'exercices, d'activités, ainsi que l'utilisation correcte des attelles et des dispositifs de compression sont indispensables.

D'autres problèmes requièrent également l'attention : la charge que représente l'hospitalisation pour les patients et leurs familles, les difficultés de l'accès aux services spécialisés, les remboursements ou la dispensation du matériel thérapeutique.

Activités de base

Liste préliminaire des activités de base nécessaires dès le début du traitement pour la prévention des déficiences et des incapacités :

- **Soins de la plaie** qui favorisent la guérison, diminuent l'infection, réduisent les adhérences, la cicatrisation et facilitent les mouvements.
- **Mise en position fonctionnelle / pose d'attelle** sur le membre ou la partie du corps affectée de façon à diminuer les contractures, à favoriser la mobilité et la participation aux activités quotidiennes.
- **Lutte contre l'œdème** : mise en position, mouvements fréquents et activité, compression le cas échéant.
- **Traitement de la cicatrice** : massages, dispositifs de compression, pose d'attelles, mouvements et activités.

- **Mobilisation précoce** pour minimiser les adhérences, l'œdème et les contractures.
- **Education** des patients et de leur famille pour qu'ils apprennent à faire eux-mêmes les soins.
- **Adaptations et modifications** favorisant l'indépendance et la participation du sujet (poignées, cuillers, jeux, etc.).

Après la phase aiguë, il faut procéder à la réadaptation à long terme :

- Avoir recours à une approche pragmatique pour **empêcher au maximum toute restriction aux activités et favoriser la participation** à la vie quotidienne à l'hôpital comme à domicile.
- Déterminer le besoin de prothèses ou d'interventions plus complexes de réadaptation.
- Etudier les questions de la scolarisation ou de la réadaptation socio-économique.
- Suivi systématique

Recommandations

1. Définir les activités spécifiques (connaissances et compétences nécessaires) pour la réadaptation et la prévention des déficiences et des incapacités liées à l'ulcère de Buruli. Ceux qui pratiquent ces activités sur le terrain ou à l'hôpital doivent avoir les compétences spécifiques données par l'association de plusieurs professions.
2. Mettre sur pied une équipe d'instructeurs en réadaptation et prévention des déficiences et des incapacités, aptes à former et à encadrer de nouvelles personnes. La formation doit être avant tout pratique.
3. Intégration précoce des activités de base pour la réadaptation et la prévention des déficiences et des incapacités dans le programme de lutte contre l'ulcère de Buruli à tous les niveaux : hôpital, communauté, famille, patient.
4. Intégration d'un conseiller en réadaptation et prévention des déficiences et des incapacités dans les équipes techniques nationales et régionales travaillant sur l'ulcère de Buruli.
5. Elaboration d'un registre de la réadaptation et de la prévention des déficiences et des incapacités pour documenter et suivre les déficiences, les limitations de l'activité et de la participation, ainsi que les interventions pratiquées.
6. Utilisation de la Classification internationale OMS des fonctionnalités et incapacités.
7. Intégration de la réadaptation et de la prévention des déficiences et des incapacités dans le matériel de formation et les publications sur l'ulcère de Buruli.
8. Poursuite des recherches.

HEALTH FOUNDATION OF GHANA (HFG)

Lynda Arthur, Directrice nationale

Lutte contre l'ulcère de Buruli au Ghana

Qui sommes-nous ?

- ONG locale enregistrée et basée au Ghana (siège à Accra).
- Dirigée par un conseil d'administration de 7 membres.
- Soutenue par la Dreyfus Health Foundation, l'IICD, le DFID et d'autres organisations nationales et internationales.
- Groupe central de professionnels (bénévoles) qui aide la Fondation à atteindre ses objectifs.
- Travaille au niveau local (districts) et national.

Objectifs de la Fondation

- Militer pour l'amélioration de la délivrance des soins de santé dans le pays.
- Aider le Programme national de lutte contre l'ulcère de Buruli et les équipes locales de gestion de la santé des communautés d'endémie à lutter contre cette maladie et à l'éradiquer.
- Aider les communautés à trouver et à mettre en œuvre, avec les ressources dont elles disposent, des solutions novatrices, efficaces et rentables aux problèmes sanitaires qu'elles reconnaissent.
- Diffuser et améliorer l'accès aux informations sanitaires importantes, notamment pour les agents de santé.

Programme de la Fondation

- Programme de lutte contre l'ulcère de Buruli – Cibles : Equipes locales de gestion de la santé, Programme national de lutte contre l'ulcère de Buruli.
- Résolution des problèmes pour améliorer le programme de santé – Cibles : Agents de santé, communautés, organismes publics, ONG, VIH/SIDA, paludisme.
- Communication pour améliorer le programme de santé – Publication de « Ghana Health Digest », ciblant les agents de santé.
- Conférences sur la santé génésique, ciblant les jeunes.

Programme de lutte contre l'ulcère de Buruli

- Recherche : Application topique de phénytoïne pour soigner l'ulcère de Buruli, avec le concours de la Dreyfus Health Fondation.
- Formation : infirmiers, assistants médicaux, aides-soignants, bénévoles pour la surveillance dans les communautés, médecins.
- Education : enseignants, élèves, tradipraticiens, leaders d'opinion, chefs traditionnels.

La voie à suivre

- Développer la formation des agents de santé et des bénévoles pour la surveillance dans les communautés.
- Intensifier les actions éducatives auprès des infirmières, des enseignants, des élèves et des tradipraticiens dans les communautés d'endémie.
- Instaurer des collaborations avec d'autres ONG pour lutter contre l'ulcère de Buruli au Ghana.

INSTITUT DE CHIRURGIE PLASTIQUE DE L'UTAH – HART (HUMANITARIAN AID RELIEF TEAM)

Dr Kimball Maurice Crofts

Cet exposé de 10 minutes a d'abord évoqué la situation de HART et ses orientations actuelles et s'est poursuivi par le résumé de la dernière mission chirurgicale au Ghana. Le reste de la présentation a souligné les orientations que HART souhaite donner à sa collaboration avec les médecins et les agents de santé locaux. Les équipes chirurgicales internationales traitant diverses pathologies rencontrent dans le cadre de leur collaboration les problèmes suivants :

- mauvaise coordination entre les équipes
- brièveté du séjour des équipes des ONG
- des patients en trop grand nombre pour pouvoir être traités en 6 à 7 jours, quelle que soit la taille de l'équipe
- suivi insuffisant
- surcharge du système
- échanges éducatifs insuffisants

En conséquence, HART a mis au point le concept de Mini-internat, projet comportant un programme pédagogique de base pour résoudre ces difficultés. En procédant ainsi, nous croyons que nous améliorerons 1) l'aspect didactique ; 2) la collaboration ; 3) l'échange des idées ; 4) le traitement de la maladie ; 5) l'obtention des données. Nous allons décrire ce concept plus en détails.

Une approche pour les futurs projets humanitaires en chirurgie

« **Mini-internat** » : il s'agit ici de mettre en place un environnement favorisant au maximum l'aspect didactique en le faisant coïncider avec la mission chirurgicale. Il faut noter en particulier que l'accent ne portera pas tant sur le traitement d'un grand nombre de cas d'ulcère de Buruli que sur le développement des capacités du personnel médical local à traiter tous ces patients. Cet échange éducatif pourra avoir lieu dans le cadre d'un internat à une échelle réduite, le mini-internat. Il ressort en effet de l'évaluation des missions chirurgicales précédentes que le moyen le plus efficace de combattre cette maladie envahissante consiste à développer les moyens du système local de santé de façon à résoudre les problèmes sur le long terme et de ne pas se contenter de traiter ponctuellement un grand nombre de cas en une semaine. La clé réside dans l'évolution des idées et des compétences par l'éducation et la communication.

a) Elaboration du concept de l'internat d'une semaine

- i) « L'internat » fera appel à des méthodes éducatives diverses. Plus important encore, les médecins locaux devront être présents pendant toute la durée du séjour des médecins de l'ONG. En d'autres termes, de la même façon que les médecins et le personnel soignant de l'équipe humanitaire de l'ONG ont, malgré leur emploi du temps chargé dans leur pays d'origine, consacré au moins deux semaines pour venir lutter contre ce problème, il serait souhaitable que les médecins locaux mettent de côté leurs occupations habituelles pendant la semaine de séjour de l'équipe médicale. On optimiserait ainsi la collaboration et l'échange des informations pendant l'exécution du projet.
- ii) Il est apparu très clairement que la part de l'enseignement a été insuffisante dans les missions précédentes, en partie à cause de l'emploi du temps chargé des médecins locaux. Nous proposons donc que, de la même manière que les médecins et le personnel soignant étrangers consacrent deux semaines au projet, les médecins locaux prennent une semaine de leur temps pour coordonner les efforts. L'ensemble pourrait être considéré comme une conférence avec travaux pratiques.

- iii) Un programme sera mis au point (un programme d'une semaine peut couvrir un ensemble de problèmes définis à priori). Cela impliquera de distribuer du matériel et des documents et de se réunir régulièrement pour des cours sur les connaissances essentielles. Le personnel médical local sera également chargé de quelques-uns de ces cours.
- iv) Vidéoconférences. Il sera utile d'organiser des moyens vidéo pour l'enseignement de groupes importants. Le recours aux ordinateurs portables, à Powerpoint et à un projecteur numérique permettra de développer l'enseignement et de le rendre plus efficace auprès du personnel médical comme du grand public. Des équipes de proximité encadreront l'éducation des patients, des familles et de ceux encore indemnes de la maladie.
- v) Echanges quotidiens d'idées, avant ou après les opérations.
- vi) Il faudra mettre au point localement des techniques pédagogiques avec les médecins, les infirmières et les agents de santé locaux.
- vii) Un atelier destiné aux infirmières devra également être organisé.

b) Idées pour le programme des cours

- i) Ulcère de Buruli : définition de la maladie et mise à jour des connaissances. Examen des différentes modalités de traitement : antibiothérapie, soins des plaies, chirurgie.
- ii) Revue des possibilités de traitement, discussion avec un groupe de soignants.
- iii) Instruments et fournitures.
- iv) Techniques liées à la stérilité, documents de cours, éducation.
- v) Etude des procédures de triage des patients – quand faut-il opérer ?
- vi) Soins des plaies – quoi de neuf, qu'est-ce qui marche ?

c) Méthode

- i) Connaître les objectifs des médecins locaux
- ii) Collaborer avec les médecins locaux. Travailler dans leur système.
- iii) Triage.
- iv) Séances régulières de cours avec projecteurs numériques et ordinateurs.
- v) Agir ensemble.
- vi) Suivi énergique et précis.

Programme de base sur la prise en charge chirurgicale de l'ulcère de Buruli

Former deux équipes chirurgicales, A et B. Chaque équipe se compose au moins d'un chirurgien bénévole et d'un chirurgien local ghanéens, accompagnés de deux anesthésistes étrangers bénévoles.

La semaine s'organise sur 7 jours. Le premier jour, l'équipe A se consacre au triage des patients et l'équipe B met en place la salle d'opération. L'après-midi, des séances pédagogiques commencent avec les deux équipes et le personnel infirmier. Les internes et les conseillers médicaux y participent aussi. Il s'agira de faire le point sur l'ulcère de Buruli et d'essayer d'aborder d'autres sujets, comme la stérilisation en salle d'opération, les instruments et la gestion de l'approvisionnement, le personnel de la salle d'opération, les principes du triage, les options thérapeutiques. On pourra proposer en plus des présentations et des études de cas. Les deux équipes examineront certains cas résultant du triage et discuteront des possibilités de prise en charge. Les cas retenus seront ceux qui seront traités en salle d'opération les jours suivants.

Bloc opératoire

L'équipe A va au bloc le jour 2, l'équipe B le jour 3, l'équipe A le jour 4, l'équipe B le jour 5, l'équipe A le jour 6 et l'équipe B le jour 7.

Triage et suivi

L'équipe B assure le triage le jour 2, l'équipe A le jour 3, l'équipe B le jour 4, l'équipe A le jour 5, l'équipe B le jour 6 et l'équipe A le jour 7.

Les médecins font chaque jour la tournée des patients (voir ci-dessous). Des cours, des études et des présentations de cas ont lieu l'après-midi. Les bénévoles, comme les médecins et les infirmières locales font des exposés. Les sujets couverts doivent être donnés avant l'arrivée pour pouvoir être préparés. Les médecins locaux doivent suspendre leurs activités professionnelles habituelles pendant cette semaine de façon à pouvoir bénéficier au maximum de la présence des médecins étrangers et d'avoir avec eux de multiples occasions d'échanger leurs idées et leurs enseignements.

Dans l'idéal, les médecins locaux doivent, à la fin de la semaine et à la suite des discussions et des présentations de cas, effectuer pratiquement toutes les interventions chirurgicales. Un examen oral pourra éventuellement être organisé pour évaluer ce qu'ils auront compris. Il pourrait prendre la forme d'un jury présentant des cas, posant des questions et discutant de la prise en charge. Les candidats seraient ensuite évalués et, à la fin de la semaine, recevoir un certificat reconnaissant leur participation au cours et l'acquisition des compétences pour la prise en charge de l'ulcère de Buruli.

D'autres sujets peuvent être couverts : médicaments, anesthésiques, coordination de l'anesthésie et de la chirurgie. Des écrans, des ordinateurs, des projecteurs numériques seront utilisés, des documents et des brochures distribués, etc.

| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
|--------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| Matin | Equipe A triage Equipe B bloc | Equipe A bloc Equipe B triage | Equipe A triage Equipe B bloc | Equipe A bloc Equipe B triage | Equipe A triage Equipe B bloc | Equipe A bloc Equipe B triage | Equipe A triage Equipe B bloc |
| A. M. | Cours | Cours | Cours | Cours | Cours | Nettoyage | Nettoyage |

Nous espérons que cette approche permettra d'obtenir une amélioration durable du traitement par le personnel médical local.

SOUTIEN DE L'AIFO AU GHANA DANS LA LUTTE CONTRE L'ULCERE DE BURULI – DOMAINE D'INTERVENTION : LE DISTRICT RURAL DE GA

Dr George Abram – Représentant de l'AIFO au Ghana, Dr Giovanni Gazzoli

Introduction

Même si la maladie a eu une forte incidence depuis de nombreuses années, les autorités sanitaires du Ghana n'ont pas pu entreprendre grand chose, notamment en raison de la réticence des patients à se présenter. La croyance que les mauvais sorts ou des forces surnaturelles sont à l'origine des lésions en est l'une des raisons, qui amène d'ailleurs les malades à se tourner plutôt vers les sorciers et les guérisseurs que vers les médecins. Le peu de bienfaits apportés par la médecine officielle et l'incapacité de celle-ci à assurer la guérison ne les encouragent pas davantage à consulter. De surcroît, le fait que l'ulcère de Buruli est pratiquement indolore à cause de la destruction précoce des terminaisons nerveuses n'incite pas non plus à aller voir le médecin. On sait maintenant qu'il est possible d'éviter les ulcères si l'on pratique à temps une intervention chirurgicale. Même lorsque la plaie est installée, le nettoyage chirurgical de celle-ci permet de la guérir en l'accompagnant, dans les cas les plus graves, de greffes cutanées, d'une désinfection et d'un changement quotidien des pansements. Toutefois, ces ulcères guérissent lentement et laissent une cicatrice. Il semble que l'agent pathogène, *Mycobacterium ulcerans*, ait une prédilection pour les rives des cours d'eau lents, les nappes d'eau stagnantes et toutes les régions où l'environnement s'est dégradé (ce qui est le cas du district rural de Ga). Les sujets atteints sont pour la plupart des enfants, filles et garçons en proportion égale. Nous pouvons donc en déduire que la mycobactérie attaque lorsque le système immunitaire est affaibli. Il s'agit d'une maladie contagieuse, mais le mode de transmission n'est pas encore tout à fait connu.

Zone d'intervention

Profondément émue par la situation douloureuse de tous ces enfants présentant des plaies purulentes, l'AIFO a décidé en 2000 de s'engager au Ghana pour en soulager une partie. Les fonds disponibles ont cependant limité son action. La zone d'intervention a été choisie d'un commun accord entre les autorités ghanéennes et le Représentant de l'AIFO dans le pays.

Le projet se situe dans une région rurale aux confins d'Accra, la capitale du Ghana. Ce district rural « Ga », appelé plus couramment « Amasaman » du nom de la ville principale, est une création récente où bien des infrastructures courantes dans les autres districts manquent encore. Il a été retenu comme étant celui requérant l'attention la plus immédiate en raison de l'absence totale d'infrastructures publiques et du nombre élevé de patients : 1 110 cas évolutifs dans une population de 250 000 habitants. La nécessité de bloquer la transmission pour surmonter et éliminer la maladie démontrait bien d'ailleurs l'urgence de l'intervention. L'ulcère de Buruli n'est pas nouveau au Ghana. Pour avoir vu des anciens patients, il apparaît qu'il y avait déjà des cas il y a une quarantaine d'années. Il semble cependant que les nombres aient explosé en raison d'une virulence inattendue ces dernières années. On observe des cas dans 20 des 110 districts du pays. En dehors du district rural de Ga, le nombre des cas dans les 19 autres varie entre 70 et 500. Deux districts ont des caractéristiques comparables à celui de Ga : l'absence d'infrastructures sanitaires et la dégradation de l'environnement. Situés dans la Région de Brong-Ahafo et dans la Région Ouest, chacun recense 200 cas environ.

L'équilibre écologique du district rural de Ga a été perturbé avant tout par l'extraction inattendue et incontrôlée de sable pour la construction de bâtiments dans la capitale toute proche, jusqu'à ce que les autorités interdisent d'en prélever sur la zone côtière. La forêt est détruite par le flot incessant des camions charriant des milliers de mètres cubes de sable chaque jour. Leur passage laisse dans le terrain dévasté des trous et des cuvettes qui se remplissent d'eau et finissent par former des zones

marécageuses. Ce district est l'une des régions les plus négligées du pays à cause de sa situation géographique : tout en étant dans les faubourgs de la capitale, il reste une zone rurale exclue des avantages que la proximité d'Accra pourrait laisser supposer à cause de la construction du barrage sur la Denso qui a barré toutes les principales voies d'accès. La retenue d'eau sert à alimenter l'aqueduc d'Accra et le district de Ga n'a même pas l'eau courante. Il n'a été connecté au réseau national d'électricité que ces dernières années seulement.

Activités

L'intervention a pour objectif d'éliminer *M. ulcerans* du district grâce à la prévention, aux soins des patients en temps utile et à l'éducation sanitaire de la population pour éviter la propagation de la maladie par des mesures d'hygiène, par l'intégration sociale et psychologique des sujets guéris qui gardent néanmoins des séquelles handicapantes pour le reste de leur vie.

Dans les nombreux districts où un hôpital fonctionne, on peut intervenir au début de la maladie ou à un stade ultérieur. Dans le district de Ga malheureusement, il n'y a qu'un centre de santé, une sorte de dispensaire où les patients peuvent certes consulter et se faire traiter, mais en aucun cas être hospitalisés : il n'existe en effet aucune structure le permettant, ni salle d'opération, ni salle ne disposant ne serait-ce que de quelques lits. C'est pourtant dans une telle structure que les enfants devraient se retrouver après une intervention ou l'excision d'un nodule, comme ceux dont l'état précaire nécessite des soins particuliers pour éviter la destruction complète des membres. Jusqu'à maintenant, les cas les plus graves ont été transférés à l'hôpital universitaire d'Accra. Seul un tout petit nombre a pu profiter de cette possibilité en raison des dépenses qu'elle entraîne : déplacements, logement, nourriture (ici, c'est la famille qui doit fournir les repas au malade), honoraires des médecins, etc. C'est pourquoi l'AIFO a proposé de construire un petit établissement hospitalier comportant une salle d'opération avec tout l'équipement nécessaire et deux salles d'hospitalisation meublées. Le projet s'est développé en quatre étapes :

Etape 1 : Construction d'une clinique de 20 lits avec salle d'opération et salle de traitement pour les hospitalisations de jour.

Etape 2 : Formation du personnel médical et paramédical avec des cours dans l'établissement et des séminaires sur des sites périphériques.

Etape 3 : Achat de deux véhicules, un pour la recherche des cas principalement et l'autre pour transporter le matériel et les instruments nécessaires pour les interventions mineures requises pour les patients sortis de l'hôpital ou n'ayant pas besoin d'une hospitalisation.

Etape 4 : Creusement de puits dans les zones de plus forte endémie pour fournir de l'eau douce et propre et éviter d'utiliser de l'eau polluée comme eau de boisson. Logiquement, cette étape aurait dû être la première si elle n'avait pas eu un coût aussi élevé.

Conclusion

Du point de vue médical et social, l'ulcère de Buruli a de nombreux points communs avec la lèpre. Les soins à domicile jouent donc un rôle psychologique et éducatif fondamental pour déraciner les croyances selon lesquelles la maladie est incurable parce que provoquée par des forces surnaturelles. Lorsque les gens observent que l'état d'un patient s'améliore de jour en jour et qu'il finit par guérir, il est plus facile de les convaincre qu'ils sont en présence d'une maladie curable comme les autres. On me pose souvent la question suivante : « Qu'est-ce qui en est la cause, la saleté, la pauvreté ou l'ignorance ? », l'accent portant toujours sur ce dernier terme. Il serait aisé de répondre « Les trois... », mais ce serait faux ou, à tout le moins, trompeur. Il est en effet trop facile d'incriminer l'ignorance face à des comportements très éloignés de notre culture et que nous n'arrivons pas à justifier avec nos paramètres habituels.

Quand j'évoque par exemple le Trokosi, mes interlocuteurs marquent ouvertement leur désapprobation. Il s'agit de la forme la plus visible de la croyance selon laquelle toute maladie s'associe à un péché, ce qui fait d'elle un châtement divin et une expiation. Bien que le Trokosi soit interdit par la loi, on trouve au Ghana des lieux de culte où des jeunes filles sont retenues à vie et deviennent les esclaves du féticheur. Les familles les leur envoient pour expier les péchés commis par le clan. Sans aller jusqu'à ces extrêmes, certaines maladies, au premier rang desquelles figurent la lèpre et l'ulcère de Buruli, sont considérées comme résultant directement de la colère des dieux en punition de péchés individuels ou collectifs. Tout traitement devient donc inutile. Il est trop facile de prendre tout cela pour de l'ignorance. S'il m'est permis d'employer une terminologie occidentale à des années lumières de cette société, je pense même que l'on peut considérer qu'il s'agit là d'une explication scientifique de la maladie et de la mort, quand ces phénomènes sont étudiés par des êtres humains qui ne connaissent ni les bactéries, ni la contagion, mais qui pourtant cherchent à expliquer la vie et la mort et les mettent en relation avec le surnaturel.

En ayant choisi de m'attarder sur ces aspects particuliers, je laisse à d'autres membres de cette éminente assemblée le soin d'exposer leurs découvertes scientifiques, médicales et pharmacologiques. J'aimerais souligner la nécessité de faire un effort global qui prenne en considération les motivations sociales et culturelles, l'être humain dans sa totalité et pas seulement les réalités médicales ou hygiéniques.

En accord avec tout ce qui précède, l'AIFO a entrepris un nouveau projet dans un autre district, qui dispose de toute l'infrastructure médicale nécessaire. La première étape a consisté à former des groupes de bénévoles. Ceux-ci se rendront ensuite dans les zones les plus reculées de ce district forestier et constitueront, nous l'espérons, une force permettant de faire disparaître le fatalisme qui empêche encore de guérir l'ulcère de Buruli au Ghana.

OXYGENOTHERAPIE HYPERBARE

Dr Franco Poggio, Rotary Club Milano, Italie

A l'occasion de ma présentation au cours de la 4ème réunion du Groupe consultatif de l'OMS sur l'ulcère de Buruli en 2001, je vous avais fait part de l'intention de mon Rotary Club Milano Aquileia d'offrir un caisson pour oxygénothérapie hyperbare afin d'expérimenter une méthode intégrative au traitement de la maladie de Buruli destinée à en accélérer la guérison.

Par le passé le traitement par oxygénothérapie hyperbare avait déjà été expérimenté sur les animaux, et de bons résultats avaient été obtenus. J'ai eu l'occasion d'en parler avec le Professeur Mayer, auteur de la recherche, en lui présentant le projet de mon Rotary Club, qui m'a encouragé à le réaliser.

Cette année me voici parmi vous pour vous annoncer que le caisson hyperbare est devenu réalité et qu'il sera offert par mon Rotary Club afin que des protocoles de recherche et d'expérimentation puissent être mis au point sous l'égide de l'OMS.

Je suis également porteur d'une proposition de la Marine Militaire Italienne, laquelle, en la personne de l'Amiral Martines, garantit l'envoi de médecins spécialisés en oxygénothérapie hyperbare sur les lieux où sera pratiquée l'expérimentation. La nouvelle en a été donnée officiellement à l'Académie Navale de Livourne à l'occasion du centenaire de la découverte de l'origine de la maladie du sommeil par le Médecin Général Aldo Castellani en 1902 en Ouganda.

Pour ma part, j'avais déjà pris en considération avec le Professeur Assé la possibilité d'envoyer ce caisson hyperbare à son hôpital d'Adzopé en Côte d'Ivoire afin de mettre en route l'expérimentation. Nous avons également pris des accords en ce sens avec le Rotary Club d'Abidjan. Malheureusement la guerre civile qui sévit comme vous le savez en Côte d'Ivoire, a bloqué tous nos projets.

Ainsi, au nom de mon Rotary Club, je mets à votre disposition le caisson hyperbare qui sera envoyé dans le lieu choisi.

L'installation idéale serait dans un hôpital disposant des caractéristiques suivantes:

- un service de chirurgie
- un laboratoire d'analyses
- une équipe de médecins-chirurgiens ayant une grande expérience dans le traitement de l'ulcère de Buruli.

L'utilisation du caisson pour oxygénothérapie hyperbare pourra également servir dans les cas d'ostéite, ostéomyélite, gangrène gazeuse et autres maladies.

Quant à moi je vous confirme de la part de mon Rotary Club la totale disponibilité à suivre le développement de ce projet destiné à apporter un soulagement aux terribles douleurs des malades de l'ulcère de Buruli.

PRESENTATION DE LA DELEGATION DE LA FONDATION LUXEMBOURGEOISE RAOUL FOLLEREAU (FFL)

Professeur Henry-Valère T. Kiniffo et Monsieur Robert Kohll, FFL

Le Nouveau Centre de Détection et de Traitement de l'Ulcère de Buruli (CDTUB) à Allada (Bénin)

Un film reportage

Après la présentation, il y a deux ans des plans et l'évaluation du coût total de revient dépassant **un milliard de francs CFA, soit (1 524 490 euros)** et des constructions achevées l'an dernier, ce film présente le nouveau **Centre de détection et de Traitement d'Ulcère de Buruli d'Allada au Bénin**, construit et entièrement équipé par la **Fondation Luxembourgeoise Raoul Follereau**, dans son fonctionnement, après l'inauguration officielle le 8 juillet 2002.

Après introduction par une image d'enfant gravement atteint de l'ulcère de Buruli, suivie de coupures de presse et d'images de l'inauguration, le film convie à une visite du Centre, en suivant le trajet d'un malade depuis son admission jusqu'à sa sortie. Cette visite est une occasion de rencontre du personnel et des malades qui donnent leur point de vue sur leur vécu. L'accent est mis sur l'accueil, la qualité des soins, le service offert aux patients, et la vie du centre.

La dernière séquence retrouve au village un enfant guéri et heureux. Grâce au centre, il a retrouvé l'envie de vivre comme les autres enfants. L'enfant et ses parents disent leur satisfaction.

PLACE DES ASSOCIATIONS HUMANITAIRES DANS L'ACTION BURULI

Dr Rémy Zilliox, Interplast, France

Le rôle des associations humanitaires et, en particulier des associations de chirurgie plastique et reconstructrice humanitaire, s'intègre parfaitement à l'action de l'OMS dans la lutte contre l'ulcère de Buruli.

Le traitement essentiellement chirurgical de l'affection est parfaitement dans les cordes des chirurgiens plasticiens « humanitaires » parfaitement au fait des techniques de prise en charge des pertes de substance par la greffe ou le lambeau.

Les équipes médico-chirurgicales regroupant chirurgiens, anesthésistes et infirmières de bloc opératoire sont habituées à intervenir en-dehors de leur cadre professionnel habituel et savent s'adapter à d'autres sites moins favorisés. De ce fait, les associations de chirurgie plastique et reconstructrices humanitaires ont parfaitement leur place dans le cadre de la lutte menée par l'OMS contre l'ulcère Buruli et surtout en parfait partenariat avec les systèmes de soins des pays frappés par cette maladie.

Outre le rôle thérapeutique que peuvent tenir les plasticiens humanitaires par le biais d'interventions chirurgicales multiples, ils doivent tenir une place d'enseignant afin de montrer aux confrères locaux les moyens les plus simples pour venir à bout des importants délabrements provoqués par *M. ulcerans*.

Les associations bénévoles dont les moyens financiers sont limités doivent être soutenues par contre, tant par l'OMS et les organismes internationaux que par les pays d'accueil. Si les équipes médico-chirurgicales sont à même de collecter le matériel, les consommables et les produits d'anesthésie, il appartient aux autorités locales d'assurer en toute simplicité le quotidien des différents acteurs thérapeutes.

Un excellent exemple de cette parfaite mise en place d'une action : la prochaine mission INTERPLAST France au Bénin au mois de mars 2003 où tous les facteurs favorables sont réunis : et sous l'égide de l'OMS et en accord avec le ministère de la santé du Bénin, une mission Buruli est organisée avec intervention chirurgicale et enseignement des bases de la chirurgie plastique et reconstructrice à l'hôpital d'Allada au Bénin.

La philosophie générale doit s'inscrire dans une communauté d'actions en total œcuménisme et mise en commun de la logistique des éléments humains pour atteindre le même but.

ESSAI D'ECOPATHOLOGIE : ULCERE TROPICAL PAR MONTS ET PAR VAUX

Dr Vincent Stoffel, Projet Humanitaire Afrique Nord Sud (PHANS)

Le PHANS, ONG médicale française, forme, au Bénin depuis 1998, des agents sanitaires locaux aux soins primaires par compagnonnage. Depuis 1998, le PHANS a relevé de nombreux cas d'ulcère de Buruli dans la sous-préfecture (SP) rurale de Bonou, vallée du fleuve Ouémé (altitude 50 m). Intervenant depuis 2001 sur un second site (plateau de la SP rurale de Ketou culminant à 273 m, à l'est de l'Ouémé, le long de la frontière nigériane) ; le PHANS y a constaté une faible prévalence de l'ulcère de Buruli.

L'objectif de cette étude a été de comparer la distribution des ulcères cutanés dans les deux SP. Dans un second temps, les ulcères ont été regroupés par type, les deux SP confondues, et ont été croisés avec le sexe, l'âge et la localisation anatomique.

Une étude «ici et là» a été initiée en recensant tous les résultats de consultation enregistrés en clair puis codés selon la CIM 10 et selon le dictionnaire de la Société Française de Médecine Générale (SFMG). Deux missions médicales ont été retenues : cinq semaines dans la SP de Bonou en novembre et décembre 2000 (saison sèche) et trois semaines dans la SP de Kétou en janvier et février 2002 (saison sèche).

41 consultations (6,8 %) et 35 consultations (10,4 %) ont été motivées par la prise en charge des ulcères respectivement à Bonou et à Kétou. Les patients se répartissaient comme suit :

- 14 ulcères de Buruli, 1 ulcère phagédénique (UP), 1 ulcère variqueux et 1 escarre à Bonou ;
- 1 ulcère de Buruli, 8 ulcères phagédéniques et 1 aïnhum à Kétou.

La fréquence de l'ulcère de Buruli a été significativement plus importante à Bonou (82 %) qu'à Kétou (10 %) avec $p < 0,01$.

La comparaison «ulcère de Buruli» versus «autres ulcères» a montré :

- l'absence de corrélation avec le sexe ;
- une sur-représentation de l'ulcère de Buruli chez les moins de 15 ans ($p < 0,001$) et
- une sur-représentation de la localisation «membre inférieur» dans les «autres ulcères» ($p < 0,02$).

Cette étude confirme la liaison connue entre l'ulcère de Buruli et le milieu. Un écosystème hydro-tellurique (inondé) favorise l'émergence de l'ulcère de Buruli alors qu'un écosystème sec semble corréler avec l'UP. L'ulcère de Buruli est sur-représenté chez les moins de 15 ans alors que l'ulcère phagédénique concerne surtout les membres inférieurs. Ainsi le médecin ne saurait ignorer l'importance des facteurs écologiques surtout ... en milieu précaire où le diagnostic repose sur l'interrogatoire, l'examen clinique et la connaissance du terrain. En septembre 2002, une équipe française (Marsollier, Carbonnelle et al.) a mis en évidence le substratum biologique expliquant la relation entre l'ulcère de Buruli et un écosystème hydro-tellurique dans un article princeps «Aquatic Insects as a Vector of *Mycobacterium ulcerans*» paru dans *Applied and Environmental Microbiology*. Cette publication laisse espérer de nouvelles perspectives thérapeutiques.

ASSOCIATION FRANCAISE RAOUL FOLLEREAU (AFRF)

Jehan-Michel Rondot

AFRF partenaire de la lutte contre l'ulcère de Buruli

Depuis 1995, l'ulcère de Buruli constitue un nouveau challenge pour Raoul-Follereau. Mais face à cette maladie « ré-émergente » que faire ? Finalement nous avons retenu une stratégie pragmatique, lucide, en phase avec les recommandations du Groupe consultatif OMS sur l'ulcère de Buruli.

Un nouveau challenge relevé par Raoul-Follereau

L'AFRF est spécialisée dans la lutte contre la lèpre et ces programmes constituent toujours son activité principale. Mais, très présente sur le terrain, elle reste à l'écoute des besoins exprimés par les autorités sanitaires des pays où elle intervient.

Dès 1995, Raoul-Follereau est interpellé, au Bénin et en Côte d'Ivoire pour apporter son concours. Sur avis favorable de sa Commission Médicale (COMED), Raoul-Follereau décide de s'engager dans ce nouveau programme.

Rapidement plusieurs groupes de travail se réunissent et de mois en mois s'élabore ce qui devait aboutir à la Conférence de Yamoussoukro en 1998. L'AFRF en assurera le co-parrainage.

Elle fera partie des signataires de la déclaration finale: acte fondateur des initiatives qui suivront.

Les données du problème

- Très vite, on constatera une incidence croissante dans les zones déclarées endémiques
- *M. ulcerans* était mal connue et l'expertise de la maladie très limitée
- Un seul traitement : la chirurgie
- Peu de structures capables de prendre en charge les patients
- Les populations affectées sont peu solvables et le traitement est très onéreux

Une stratégie à trois volets

1. L'appui à la prise en charge des malades

Nous avons choisi de concentrer nos efforts et d'apporter notre soutien à des structures privées ou publiques pour la prise en charge des malades au Bénin et en Côte d'Ivoire

1.1 Bénin - Centre de Gbémontin

- **Centre de Gbémontin** à Zagnanado dans le Zou

Il s'agit d'une aide matérielle en médicaments et consommables médicaux (61 000 euros) soit environ 40 % des charges de fonctionnement.

Nous finançons également les prestations d'un chirurgien qui intervient aux côtés de Sr Julia, Directrice du centre.

Pour mémoire, l'activité du centre liée à *M. ulcerans* est de l'ordre de 50 %.

Le centre a soigné, en 2002, 394 patients affectés par *M. ulcerans* dont 230 venant d'un centre de Davougon.

1.2 Bénin - CTUB Pobè

A la suite d'une étude épidémiologique, conduite en 1998/99 par le Coordinateur national de la lutte contre l'ulcère de Buruli et concluant à la forte endémicité de l'Ouémé dans l'est du Bénin, le Programme national préconisa, pour répondre aux besoins, de développer un centre de traitement de l'ulcère de Buruli à Pobè et en fit la demande à l'AFRF.

Dès 2001, la COMED de Raoul-Follereau approuva le projet, celui-ci portant sur la construction d'une unité comprenant des salles d'hospitalisation, une salle de consultations externes, une salle d'opération et un laboratoire en cours de construction. Les travaux devraient être terminés pour la fin de 2003.

Outre la construction, l'AFRF assurera l'équipement du Centre pour un montant total de 600 000 euros et en assumera également les charges de fonctionnement. La gestion de ce projet est confiée au Docteur Annick Chauty qui est déjà opérationnelle dans la région depuis plusieurs mois et participe avec zèle et disponibilité aux activités du Programme national. Les dernières informations que nous avons reçues d'elle font état d'un grand nombre de cas dépistés dans les villages alentour.

1.3 Côte d'Ivoire - Institut Raoul Follereau d'Adzopé-Manikro

Rappelons que cet institut est un hôpital public rattaché au département de la santé et dirigé par le Pr Henri Assé qui en est également le chirurgien. En 1999, l'AFRF signe une Convention préconisée par le Ministère de la Santé portant sur la « prise en charge » des malades de l'ulcère de Buruli.

Raoul-Follereau depuis cette date contribue annuellement pour un montant de 100 à 115 000 euros en fournissant médicaments, réactifs et consommables.

2. Le financement de la recherche

Dès 1995, l'AFRF a soutenu des programmes de recherche visant, par une meilleure connaissance de MU à la prévention et au traitement de la maladie.

En 2002, ont été entrepris pour montant annuel de 157 000 euros :

- une « Etude de l'Ecologie de MU » et un « Essai thérapeutique des lésions cliniques des infections à MU par l'association Aminoside-Rifampicine » par le Pr Carbonnelle et M. Laurent Marsollier de la Faculté de Médecine d'Angers
- un « Programme de recherche sur le traitement de la lèpre et l'ulcère de Buruli » par le Pr Jarlier de la Faculté de la Pitié Salpêtrière.
- l'« Analyse des génomes bactériens » par le Pr Stewart Cole.

3. La diffusion des connaissances et la sensibilisation

L'AFRF a financé les versions de plusieurs publications récentes concernant l'ulcère de Buruli pour un montant 17 000 euros puis 40 000 euros.

En outre, l'Association depuis 1995 informe et sensibilise le public français à cette nouvelle maladie. Ses publications et ses congrès annuels sont l'occasion de diffuser des informations de bonnes sources.

Incontestablement, les efforts sont suivis d'effet, servis malheureusement en cela, par l'impact souvent terrible des photos.

Conclusion

- Une mycobactérie qui livre difficilement ses secrets.
- Un vrai défi pour les scientifiques.
- Une pathologie qui affecte les plus pauvres et concerne des régions économiquement faibles.
- La nécessité d'un dépistage précoce pour prévenir les invalidités.
- Des séquelles gravement invalidantes qui supposent dès maintenant de poser la question de la SER.
- *Mycobacterium leprae* ? Non *Mycobacterium ulcerans* !

Il nous semble que nous sommes sur la bonne voie :

Des objectifs clairs :

- améliorer la prise en charge des malades.
- renforcer la recherche.
- diffuser et coordonner les connaissances.
- sensibiliser à la maladie et mobiliser les acteurs.

Des partenaires bien disposés :

- les responsables nationaux des programmes.
- l'OMS et l'Initiative mondiale contre l'ulcère de Buruli.
- les organisations humanitaires et caritatives.
- Des recherches qui progressent favorablement.

Cette réunion annuelle est un moment privilégié pour partager des expériences, prendre l'habitude d'échanger des informations, tisser des liens, bref, de développer les nécessaires synergies avec pragmatisme, humilité mais ténacité. Car ce sera long et onéreux.

Enfin, nous ne pouvons évidemment occulter les grandes inquiétudes que suscitent la crise Ivoirienne et ses conséquences d'ores et déjà perceptibles dans toute la sous-région.

Une raison supplémentaire, s'il en fallait, pour rester mobilisés.

L'Association Française Raoul Follereau, quant à elle, vous assure de son partenariat et de sa disponibilité.

Ceux-ci n'ont jamais fait défaut depuis 1995 et, plus que jamais, nous restons mobilisés pour tenir nos engagements.

MEDECINS SANS FRONTIERES (BENIN), CENTRE DE SOINS DE LA SOUS-PREFECTURE DE LALO

Christophe Dupont

Historique

Le centre de traitement de l'ulcère de Buruli a été créé, sur demande du programme national dans les infrastructures d'un centre de soins de sous préfecture à Lalo. Médecins Sans Frontières (Luxembourg) a pris en charge ce CDT depuis le début tant au niveau des ressources humaines que matériel ou financier.

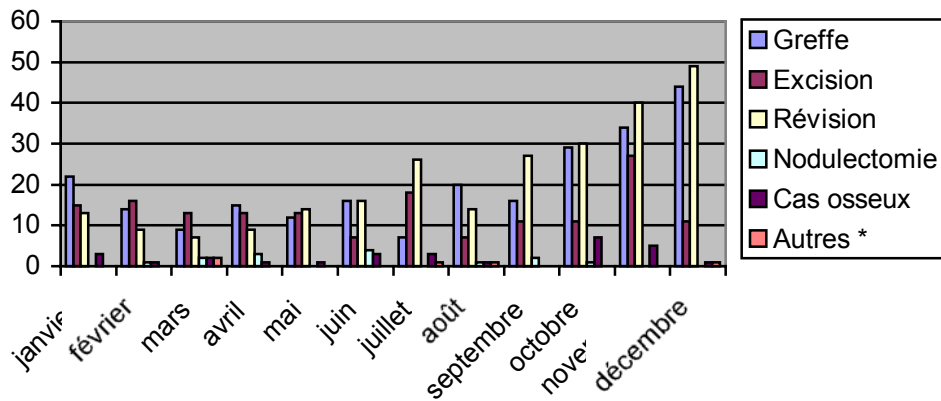
L'appui MSF peut se décomposer comme suit:

1. ressources humaines (expatrié et national).
2. logistique (transport et construction).
3. médico-chirurgical :
 - renforcement capacités opératoires.
 - mise en place kinésithérapie (matériel, organisation, suivi, gestion de la douleur, animation, etc.)
 - renforcement de la prise en charge nutritionnelle
4. socio-éducatif (bibliothèque, scolarisation, salle de jeux).
5. témoignage (tournage d'un film sur l'impact humain de l'ulcère de Buruli).
6. financier : le montant estimé des dépenses locales est de 195 000 euros, dont près de 78 000 en matériel médico-chirurgical et médicaments et près de 37 000 pour le personnel local. Plus de 27 000 euros ont été consacrés à la construction :
 - la contribution MSF par acte opératoire se monte à 163 euros si on ne tient compte que des frais médicaux et des ressources humaines contre 276 euros par acte si on prend le budget en sa totalité.
 - la contribution MSF par patient se monte à 835 euros si on ne tient compte que des frais médicaux et des ressources humaines, contre 1400 euros par patient si on prend le budget en sa totalité.

Quelques repères 2002

- Augmentation de 154 % du nombre de cas opératoires.
- Age médian passé de 18 ans en 2001 à 12 ans en 2002.
- Durée d'hospitalisation « descendue » à 85 jours.
- Taux d'invalidité à l'entrée d'environ 30 %.
- Taux de guéris avec séquelle d'environ 30 %.
- Doublement du nombre de journées opératoires.
- Augmentation du nombre de cas opératoires à plus de 100 par mois.

Statistiques opératoires



Les questions que l'on se pose

- Taux de récurrence trop élevé (20 %)
- Léthalité
- Anorexie, soutien psychologique
- Dépistage tardif : (guérisseurs, peur, conséquences socio-économiques, invalidité, douleur, etc.) comment y remédier ?
- Quelles solutions innovantes pour réduire la durée d'hospitalisation ?
- Amélioration de la prise en charge chirurgicale.
- Mise en place de protocoles standardisés.
- Développer l'empathie soignant-soigné.

CONNAISSANCES, ATTITUDES ET PRATIQUES DES POPULATIONS DES DISTRICTS DE SANTE D'AYOS ET D'AKONOLINGA VIS-A-VIS DE L'ULCERE DE BURULI

Dr Alphonse Um Boock

Contexte

L'ulcère de Buruli constitue sans nul doute l'un des problèmes de santé les plus importants dans la province du centre au Cameroun.

Une enquête couvrant environ 75 % de la population des deux districts de santé d'Ayos et d'Akonolinga a été effectuée en 2001 pour mieux connaître l'ampleur de la maladie. Dans le district de santé d'Ayos l'enquête s'est déroulée dans 5 des 7 Aires de Santé (AS), couvrant environ 35 villages et groupements avec une population estimée à 40 000 habitants, soit 81 % de la population totale du district. Dans le district de santé d'Akonolinga, l'enquête a été menée dans 7 des 11 AS ayant environ 50 villages et groupements avec une population estimée à 56 000 habitants, soit 70 % d'une population totale du district. L'enquête n'a pas eu lieu dans les AS d'Endom, Ekoudou, Edjim et Akak dans le sud-ouest du district de santé d'Akonolinga, car selon la prospection du CLD cette zone semble peu ou pas du tout touchée par l'endémie.

Au total, 438 cas d'ulcère de Buruli (formes évolutives et formes inactives confondues) ont été enregistrés, donnant une prévalence de l'ulcère de Buruli, toutes formes confondues, de 4,4 cas pour 1 000 habitants. De ces 438 cas, 97 ont été recensés dans le district d'Ayos et 331 cas dans le district d'Akonolinga. Les 10 cas restant, enregistrés par l'équipe d'enquêteurs du district d'Ayos, provenaient de l'AS Atok, appartenant au district de santé d'Abong Mbang, Province de l'Est.

Tableau 1. **Prévalence de l'ulcère de Buruli par district de santé**

| District | AS couverts par l'enquête | Population totale | Population couverte par l'enquête | Cas avec UB évolutive | Cas avec séquelles de l'UB | Cas notifiés (tous cas confondus) |
|-------------|-----------------------------|-------------------|-----------------------------------|-----------------------|----------------------------|-----------------------------------|
| Ayos | Mboke, Nganga | 49 296 | 40 000 | 79 | 18 | 97 |
| Akonolinga | Akak, Ekoudou, Endom, Edjim | 79 787 | 56 000 | 125 | 206 | 331 |
| Abong Mbang | Atok (une partie) | 95 000 | 2 500 | 5 | 5 | 10 |

Le tableau 2 présente la distribution de 199 cas recensés par l'âge et le sexe. Cent sept (53,8 %) de ces 199 malades appartiennent au groupe d'âge de 0 à 15 ans. Cent treize (56,8 %) des 199 cas sont de sexe masculin et 86 (43,2 %) de sexe féminin soit un sexe-ratio de 1,3 en faveur du sexe masculin. Le sexe masculin est plus atteint dans la tranche d'âge de 11 à 15 ans alors que le sexe féminin est plus affecté dans la tranche d'âge 20 ans et plus.

Tableau 2. **Distribution de 199 cas actifs d'ulcère de Buruli par l'âge et le sexe**

| Groupe d'âge | Sexe masculin (%) | Sexe féminin (%) | Total (%) |
|---------------------|--------------------------|-------------------------|------------------|
| 0 – 5 | 4 (3,5) | 9 (10,5) | 13 (6,5) |
| 6 – 10 | 27 (23,9) | 19 (22,1) | 46 (23,1) |
| 11 – 15 | 34 (30,1) | 14 (16,2) | 48 (24,2) |
| 16 – 20 | 17 (15,1) | 10 (11,7) | 27 (13,5) |
| 20 + | 31 (27,4) | 34 (39,5) | 65 (32,7) |
| TOTAL | 113 (100) | 86 (100) | 199 (100) |

Justification de l'étude

88,4 % parmi les 199 patients avec des lésions actives ont eu au moins une fois recours à la médecine traditionnelle contre 31,7 % pour la médecine moderne. 63,3 % des malades n'ont eu des soins que chez le guérisseur traditionnel.

Selon les données récoltées sur le terrain la maladie constitue un sort qui ne peut pas guérir à l'hôpital. Il faut aussi noter que le personnel médical connaît assez mal la maladie.

En dehors de l'enquête réalisée en 2001, il existe très peu de données permettant de mieux connaître le contexte dans lequel les activités de lutte contre l'ulcère de Buruli sont planifiées dans les districts d'Ayos et d'Akonolinga; la présente enquête servira de base pour le développement d'une intervention structurée. Les différents thèmes abordés dans le questionnaire permettront d'identifier les stratégies de l'IEC et la sensibilisation

Revue de la littérature

Mycobacterium ulcerans est l'agent causal de lésions cutanées profondes, nécrosantes, aux bords typiquement décollés, relativement indolores, communément appelées ulcère de Buruli. Premièrement décrits par Mac Callum et collaborateurs en Australie en 1948, des foyers endémiques de l'ulcère de Buruli ont été rapportés par la suite dans beaucoup de pays en Afrique, en Amérique du Nord (Mexique), en Amérique du Sud, en Asie de Sud-est et en Australie. Selon van der Werf et al.¹ la maladie représente après la tuberculose et la lèpre l'affection humaine à mycobactérie la plus fréquemment rencontrée en zone rurale intertropicale. Depuis 1980, l'affection a connu une forte recrudescence dans plusieurs régions du monde, et en particulier en Afrique de l'ouest. En 1998, en reconnaissant l'ulcère de Buruli comme une importante maladie émergente, l'OMS a lancé l'Initiative mondiale contre l'ulcère de Buruli.

L'ulcère de Buruli apparaît typiquement en zone intertropicale et en foyers endémiques bien circonscrits géographiquement et localisés autour d'un écosystème aquatique : des fleuves s'écoulant lentement, des lacs naturels ou artificiels, des zones marécageuses. Il affecte principalement des enfants de moins de 15 ans. Les facteurs de risque et le mode de transmission ne sont pas bien connus et le traitement de choix – l'excision large de la lésion ou l'exérèse greffe – est peu satisfaisant.

¹ Van der Werf et al. *Mycobacterium ulcerans* infection. The Lancet, vol 354, sept 18 1999, 1013-8.

Au Cameroun, cette affection aux lésions cutanées souvent spectaculaires et aux séquelles invalidantes a été décrite pour la première fois par Ravisse et al. (1975)² et Boisvert (1977)³. Les 47 cas étudiés par ces derniers auteurs provenaient tous d'un foyer très localisé dans la vallée du Nyong entre les villes d'Ayos et d'Akonolinga. Depuis plusieurs années, le personnel de la santé rapporte sporadiquement des cas suspects de l'ulcère de Buruli sans confirmation diagnostique. Ces observations viennent de différentes régions du pays, mais surtout de la Province de l'Extrême-Nord, du Sud-Ouest, et du Centre. Dans cette dernière province, les cas rapportés proviennent de la zone d'Ayos-Akonolinga. Malheureusement, l'importance épidémiologique de cette pathologie ne semble pas avoir attiré l'attention des autorités sanitaires car elle reste totalement ignorée des statistiques sanitaires de routine et est souvent même méconnue des personnels de santé.

Nous avons procédé à une recherche documentaire portant sur l'évaluation des connaissances, attitudes et pratiques des populations vis à vis de l'ulcère de Buruli « CAP » ; de notre recherche documentaire, nous avons pu recenser seulement 552 publications en français sur Google, parmi lesquelles une seule se rapproche de notre projet d'étude; il s'agit de « poids des croyances et des représentations » enquête réalisée au Bénin par Aujoulat I. et coll en 2000.

Objectifs de l'enquête réalisée au Bénin

Cette enquête a été réalisée dans le cadre d'un programme visant à informer les populations en zone d'endémie, par une campagne de communication adaptée, sur l'ulcère de Buruli et sur les infrastructures de prise en charge de la maladie, afin de les inciter à se présenter le plus tôt possible pour les soins.

Effets mesurés de cette enquête

L'enquête réalisée au Bénin mesurait les facilités et obstacles quant à la prise en charge précoce des cas d'ulcère de Buruli.

Résultats obtenus dans cette enquête

1. La maladie est bien connue et repérée, y compris au stade précoce.
2. La maladie est perçue comme grave et fait peur.
3. La maladie est souvent attribuée à la sorcellerie... y compris par les soignants.
4. Les personnes interrogées ne croient pas en l'efficacité du traitement dans les hôpitaux.

Hypothèse

Des données sur l'évaluation des connaissances attitudes et pratiques des populations des districts d'Ayos et d'Akonolinga sur l'ulcère de Buruli serviront de base pour élaborer un programme de sensibilisation en vue d'une prise en charge précoce des cas. Ces mêmes données serviront de base pour l'identification des besoins en formation des agents de santé.

Objectif général

Améliorer les connaissances sur l'ulcère de Buruli en vue de l'organisation de sa prise en charge.

² Ravisse P, Roques MC, Le Bourthe F, Tchouembou J, Jan c, Menard JC. Une affection méconnue au Cameroun : l'ulcère a *mycobacterie*. Med Trop 1975 ; 35 : 471-474.

³ Boisvert H. L'ulcère cutané a *Mycobacterium ulcerans* au Cameroun. Bull Soc Pathol Exot 1977 : 70 : 125-131.

Objectifs spécifiques

1. Déterminer au moyen d'un questionnaire les connaissances, attitudes et pratiques des populations des districts de santé d'Ayos et d'Akonolinga en matière d'ulcère de Buruli.
2. Elaborer des recommandations pour la mise en place d'un programme de sensibilisation.

Méthodologie de la recherche

Devis de la recherche :

Cette évaluation des connaissances, attitudes et pratiques va se faire à travers une étude quantitative descriptive.

Les enquêtes CAP ont une préoccupation constante de valoriser et capitaliser les connaissances, attitudes et pratiques des populations devant un phénomène et permet à celle-ci de s'intégrer dans les politiques et démarches visant à apporter une réponse au problème. La méthodologie choisie a sans nul doute un souci de créer une interaction entre les différents acteurs de la santé par rapport à l'ulcère de Buruli ; en ce sens qu'il y a transfert de connaissances de la population vers les professionnels de santé et vice-versa. L'enquête CAP essaie aussi de quantifier les phénomènes sociaux, sanitaires et comportementaux pouvant varier d'un individu à l'autre.

Cependant, il faut remarquer que les enquêtes CAP font l'objet de vives critiques par les anthropologues qui lui oppose les études ethnographiques (Jenking et Howard, 1992 ; Hermann et Bentley, 1992). La démarche ethnologue est inductive, c'est-à-dire que les individus sont perçus comme producteurs de connaissances et savoirs qui intéressent les chercheurs prêt à l'action. Dans l'enquête CAP, les réponses fournies par les personnes interrogées ne sont nécessairement pas vérifiables et l'interprétation des résultats est parfois difficile.

Malgré ces faiblesses, l'enquête CAP reste pertinente dans notre contexte car notre souci est d'établir une relation entre notre sujet et des variables démographiques, géographiques et socio-familiales. Ces résultats pourront servir de base pour une généralisation à travers le pays et donneront ainsi des bases solides pour la planification de certaines interventions sur l'ulcère de Buruli.

Validité interne

Cette enquête repose sur un questionnaire mesurant les effets des connaissances, attitudes et pratiques sur une population.

Validité externe

La validité de l'étude sera garantie par les précautions méthodologiques d'usage, notamment en ce qui concerne le choix des villages, de pré-test et la maîtrise optimale des techniques d'une enquête transversale.

Les biais

Le pré-test se fera dans un district voisin qui présente les mêmes caractéristiques que Ayos et Akonolinga ; cela nous permet d'éviter les biais de régression vers la moyenne.

Les mêmes enquêteurs seront chargés de mener l'enquête du début jusqu'à la fin en respectant la méthodologie de départ.

Les biais d'observation seront aussi prévenus par plusieurs mesures :

- l'anonymat absolu et la confidentialité seront garantis aux participants.
- le langage sera simplifié au maximum et adapté aux différents groupes avec utilisation des termes du jargon couramment utilisé.

Durée de la recherche

L'étude se déroulera au cours du mois de février 2003 et durera une semaine.

Lieu de l'étude :

L'étude se déroulera dans le département du Nyong et Fomou, districts d'Ayos et d'Akonolinga. Le département du Nyong et Fomou est un des départements de la province du centre. Il est composé de trois arrondissements (Akonolinga, Ayos et Endom) et deux districts (Mengang et Kobdombo). Il a une superficie de 6 172 km² sur une population de 136 000 habitants. Sur le plan sanitaire le département est composé de deux districts de santé, à savoir les districts de santé d'Akonolinga et celui d'Ayos.

Le relief est composé par une alternance de basses collines et plaines inondées en saison pluvieuse. Le département est arrosé par le fleuve Nyong qui coule dans un bassin sédimentaire. C'est un fleuve très poissonneux dont le « kanga » constitue la particularité très prisée par les populations ; le débit du fleuve est assez lent avec des bords très marécageux.

Le climat est de type tropical avec quatre saisons favorisant une végétation de type forêt tropicale avec des zones de savane arbustives vers le nord.

Les populations autochtones sont des bantous du grand groupe « Fan-Beti » constitué des groupes ethniques dont les Maka, Mbida Mbani, Mvog Niengue, Omvang, Sso, Yebekolo, Yelinda, Yembama and Yengono. Le taux de scolarisation est assez bas et la langue française n'est pas toujours d'usage.

Les principales activités se résument à la pêche et à l'agriculture. Les principales villes du département sont par ordre d'importance Akonolinga, Ayos et Endom. Le district de santé d'Akonolinga héberge à lui tout seul 59 % de la population du département répartis dans 11 aires de santé et 390 villages. Quant au district de santé d'Ayos, il a une population d'environ 50 000 habitants regroupés dans 6 aires de santé constitués de 102 villages.

Critères d'inclusion

Toute personne habitant le département du Nyong et Mfoumou pourra faire partie de l'enquête. Les répondants seront des chefs de famille (père, mère) âgés de 17 ans et plus.

Echantillonnage :

En pratique, il s'agira de choisir un échantillon de villages qui sera appelé grappe, puis de soumettre le questionnaire à un nombre précis d'individus inclus dans la grappe tirée au hasard.

Nous allons procéder à l'échantillonnage en grappe stratifiée:

- pour la première strate, il s'agira de villages, choisis de manière aléatoire et à probabilité proportionnelle pondérée au nombre d'habitants.
- pour la seconde strate, on tirera au hasard un ménage comme point de départ dans chaque village.

Une liste exhaustive de tous les villages sera constituée, à partir de laquelle certains villages seront retenus proportionnellement à leur poids démographiques.

Comme point de départ pour l'identification de 30 répondants dans le village, on tirera au hasard le premier ménage.

Le territoire de l'enquête, c'est-à-dire le département, sera divisé en deux entités statistiques : le district de santé d'Akonolinga et celui d'Ayos.

Effectif de l'échantillon

Le nombre de grappes nécessaires est donné par la formule de Bennett et al. (1991) :

$C = (P \times (1 - P) \times D) / s^2 \times b$; P est l'estimation d'une proportion ; D est l'effet du plan ($D = 1 + (b - 1)\rho$) ; s est l'erreur type et b le nombre de répondants par grappe.

En considérant que la prévalence de l'ulcère de Buruli dans cette population est estimée à 2,5 %, et si on admet une erreur type de 0,2 pour l'étude et un taux d'homogénéité ou encore une corrélation interclasses (ρ) de 0,5, il se dégage un effectif de 1 440 sujets à interviewer par district soit un total de 48 grappes de 30 personnes.

Déroulement de l'enquête

La validation de cette enquête se fera dans le district de santé d'Abong Mbang ou Mfou et portera sur 7 grappes. Cette enquête pilote permettra de :

- vérifier la méthode d'échantillonnage, par exemple l'identification des répondants.
- évaluer la durée de l'entretien.
- vérifier la formulation des questions, leur acceptabilité, leur clarté et la fiabilité des réponses.

Une équipe d'enquêteurs sera choisie par les chefs de services de santé de districts. Cette équipe sera formée aux techniques d'enquête (confidentialité, comportement, etc).

Une équipe de superviseurs composée des personnes ressources du niveau central sera mise en place. Les chefs de service de santé de district, les chef de bureau santé ainsi que les chefs de centre de santé feront partie de l'équipe de supervision ; cette dernière catégorie d'agents jouera aussi le rôle d'enquêteur lors de l'enquête.

Dépouillement

La saisie des données sera faite à l'aide du logiciel Epi Info version 6.

Bibliographie

1. Van der Werf et al. *Mycobacterium ulcerans* infection. *Lancet*, 1999, 354(18):1013–1018.
2. Ravisse P et al. Une affection méconnue au Cameroun: l'ulcère à *mycobactérie*. *Med Trop*, 1975, 35:471–474.
3. Boisvert H. Skin ulcer caused by *Mycobacterium ulcerans* in Cameroon. II. Bacteriological study. *Bull Soc Pathol Exot Filiales*. 1977 Mar-Apr, 70(2):125-31.

ACTIVITES REALISEES EN 2002 DANS LE CADRE DE LA PRISE EN CHARGE DE L'ULCERE DE BURULI AU CAMEROUN

Dr Saha Eyango, Dr Um Boock Alphonse, Dr Patrick Biason

Contexte

Suite à l'enquête de prévalence menée en 2001 qui a révélé que l'ulcère de Buruli est un problème de santé publique dans les districts de santé d'Ayos et d'Akonolinga, un programme d'intervention, en partenariat entre le Ministère de la Santé camerounais, Aide aux Lépreux Emmaüs–Suisse et Médecins Sans Frontières–Suisse, a été mis en place.

Le Centre Pasteur du Cameroun s'est associé à la démarche en réalisant le diagnostic bactériologique de l'ulcère de Buruli sur les cas enregistrés.

Stratégies

Les sites d'intervention sont deux districts de la Province du Centre du Cameroun, peuplés chacun d'environ 50 000 habitants. Les structures d'accueil sont les hôpitaux de ces districts.

Les deux hôpitaux d'Akonolinga et Ayos sont impliqués par leur personnel habituel. En particulier, médecins et infirmiers sont en charge d'identifier les cas se présentant dans les structures et d'effectuer les soins locaux et les traitements pré- et post-opératoires, les parages-débridements, et d'assister les greffes cutanées. Le personnel de bloc opératoire est en charge de réaliser les anesthésies générales sous kétamine.

A l'hôpital d'Akonolinga, à fin 2002, les réhabilitations suivantes avaient été réalisées : deux salles d'hospitalisation, une salle de pansements, une buanderie, une douche et deux latrines pour les patients, une fosse septique et une aire de gestion des déchets. L'adduction d'eau de l'hôpital a été remise à neuf et augmentée dans ses capacités. Sont en cours la construction d'un nouveau bloc opératoire et d'une cuisine pour les patients.

L'équipement du bloc opératoire et de la salle de pansement a été adapté aux nouveaux besoins.

A l'hôpital d'Ayos, à fin 2002, les apports suivants ont été réalisés: équipement du service de pansements et de matériel médical nécessaire pour la prise en charge correcte des pansements, mise à disposition des fiches de stock et des dossiers pour les patients ainsi qu'un système de récolte des données statistiques, et mise en place d'un programme alimentaire pour les patients.

Cas enregistrés et données épidémiologiques

Le nombre de patients enregistrés pour apparition ou récurrence d'ulcère de Buruli dans l'année 2002 a été de 66 à Akonolinga. Ces cas sont des dépistages passifs, tous issus du village d'Akonolinga ou de ses environs proches. Ils se répartissent ainsi :

- 33 hommes et 33 femmes.
- 37 enfants de moins de 15 ans, 29 adultes.
- 38 personnes ayant reçu au moins une fois une vaccination BCG, 22 n'ayant jamais été vaccinées par le BCG et 6 de statut BCG inconnu.
- 22 localisations aux membres supérieurs, 46 aux membres inférieurs, 5 sur la tête ou le tronc (le nombre de localisations est supérieur au nombre de patients car chaque patient peut avoir plusieurs localisations).
- sur les membres, 42 localisations droites et 26 gauches.

La date de début d'apparition des signes varie de deux semaines à vingt-cinq ans, avec une médiane à deux mois. Sept cas sont des récurrences sur le même site après traitement local, 12 cas des apparitions sur d'autres sites après disparition des signes d'activité de la maladie sur un premier site.

A Ayos, le nombre de patients enregistrés pour apparition ou récurrence d'ulcère de Buruli cette même année 2002 a également été de 66 cas. Les patients viennent aussi des environs proches d'Ayos. Ils se répartissent ainsi :

- 34 hommes, 32 femmes.
- 30 enfants de moins de 15 ans, 30 adultes.
- 42 personnes ayant reçu au moins une fois une vaccination BCG, 23 n'ayant jamais été vaccinées par le BCG et 1 de statut BCG inconnu.
- 18 localisations aux membres supérieurs, 35 aux membres inférieurs, 6 sur la tête ou le tronc, 7 localisations non précisées.
- sur les membres, 25 localisations droites et 28 gauches.

La date de début d'apparition des signes varie de deux semaines à deux ans, avec une médiane à 8 mois.

Le programme opératoire a débuté le 17 octobre 2002 à Akonolinga et s'est élargi sur Ayos en fin 2002. Fin 2002, 8 patients ont été greffés.

Diagnostic bactériologique

Pour chaque patient d'Akonolinga identifié depuis le début du programme opératoire, deux écouvillons sont prélevés par ulcère et, en cas de débridement chirurgical, une biopsie est prélevée et adressée au Laboratoire des Mycobactéries du Centre Pasteur du Cameroun pour examen microscopique du frottis, culture et PCR. Cette même procédure est adoptée pour les patients d'Ayos depuis janvier 2003.

L'examen microscopique est réalisé par la coloration de Ziehl-Neelsen, la culture est incubée sur les milieux de culture Löwenstein-Jensen à 30°C, la PCR est réalisée à partir des amorces publiées (MU5 et MU6) de l'élément d'insertion *IS2404* après extraction d'ADN à partir des colonnes Qiagen.

Fin 2002, 66 prélèvements ont été reçus au Laboratoire des Mycobactéries dont 36 écouvillons et 30 biopsies. 17 frottis réalisés à partir des écouvillons et 23 frottis réalisés à partir des biopsies se sont révélés positifs à l'examen microscopique direct. Les 40 échantillons positifs à l'examen microscopique direct se sont révélés positifs à la PCR. Les premières cultures ont été obtenues après 10 semaines d'incubation, la majorité reste en cours. Dix cultures sont positives dont 8 sur les prélèvements déjà positifs à l'examen microscopique et PCR et 2 sur les prélèvements qui étaient négatifs.

Communication

Des spots vidéos de sensibilisation à l'attention de la population des deux districts sont en cours de réalisation.

FONDS POUR LA RECHERCHE SUR L'ULCERE DE BURULI

Dr Paul Johnson

L'ulcère de Buruli est une maladie courante entraînant de terribles préjudices physiques. Il est provoqué par *Mycobacterium ulcerans*, responsable de la production d'une toxine destructrice. La maladie touche principalement les enfants vivant en Afrique subsaharienne. C'est, par ordre de fréquence, la troisième affection bactérienne chez l'homme après la tuberculose et la lèpre et il est endémique dans 30 pays au moins. Contrairement à la lèpre, l'incidence augmente, de même que la répartition géographique. Face à l'impact croissant de cette maladie, l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) a créé en 1998 l'Initiative mondiale contre l'ulcère de Buruli pour coordonner la lutte et les travaux de recherche. Le groupe restreint, mais dévoué, assemblé pour cette initiative a accompli d'importants progrès depuis 1998 mais il reste beaucoup à faire. Les membres de l'Initiative ont retenu des domaines prioritaires dans lesquels il faut d'urgence approfondir les recherches, mais les fonds manquent pour ces projets. De surcroît, l'ulcère de Buruli est une maladie orpheline, limitée avant tout aux pays en développement, et il est difficile de mobiliser les fonds nécessaires dans les pays riches. Pour surmonter ce problème, nous proposons de créer un nouveau fonds : le **Fonds pour la recherche sur l'ulcère de Buruli** (BURF : Buruli Ulcer Research Fund). Son but est d'accélérer et de coordonner les travaux pour mettre au point de meilleurs outils de lutte contre cette maladie. Le groupe consultatif spécial de l'OMS sur l'ulcère de Buruli a retenu, lors de sa cinquième réunion en avril 2002 à Genève, **cinq domaines prioritaires** parmi tous ceux qui ont potentiellement de l'importance.

Domaines prioritaires :

- 1. Transmission de *M. ulcerans* à l'homme**
- 2. Mise au point de méthodes de diagnostic précoce**
- 3. Traitement médicamenteux et nouvelles modalités thérapeutiques**
- 4. Essai du BCG et développement de nouveaux vaccins**
- 5. Aspects culturels et socio-économiques de l'ulcère de Buruli.**

Un programme ambitieux de recherche est à l'étude pour lequel il faudra trouver US\$ 4 millions sur 5 ans. Les chercheurs travaillant déjà dans le domaine de l'ulcère de Buruli ou désireux de s'y intéresser pourront demander des subventions au Fonds. Elles leur seront accordées en fonction de la qualité de la proposition, des références des candidats et de la pertinence du projet par rapport à l'objectif établi. Ce sont les progrès dans les domaines énumérés ci-dessus qui sont les plus susceptibles d'avoir des retombées immédiates pour les patients atteints. Une fois le Fonds établi, les chercheurs pourront présenter leurs demandes tout au long de l'année et les procédures seront rationalisées de façon à financer immédiatement les projets de qualité. Nous invitons vivement tous les organismes donateurs à nous aider à établir ce Fonds, afin de pouvoir proposer une vie meilleure aux populations qui vivent dans les régions d'endémie.

RESUME D'ORIENTATION – PROTOCOL D'ETUDE DE L'EFFET PROTECTEUR D'UNE SECONDE DOSE DE BCG SUR L'INCIDENCE ET LA GRAVITE DE L'ULCERE DE BURULI

Dr Paul Johnson

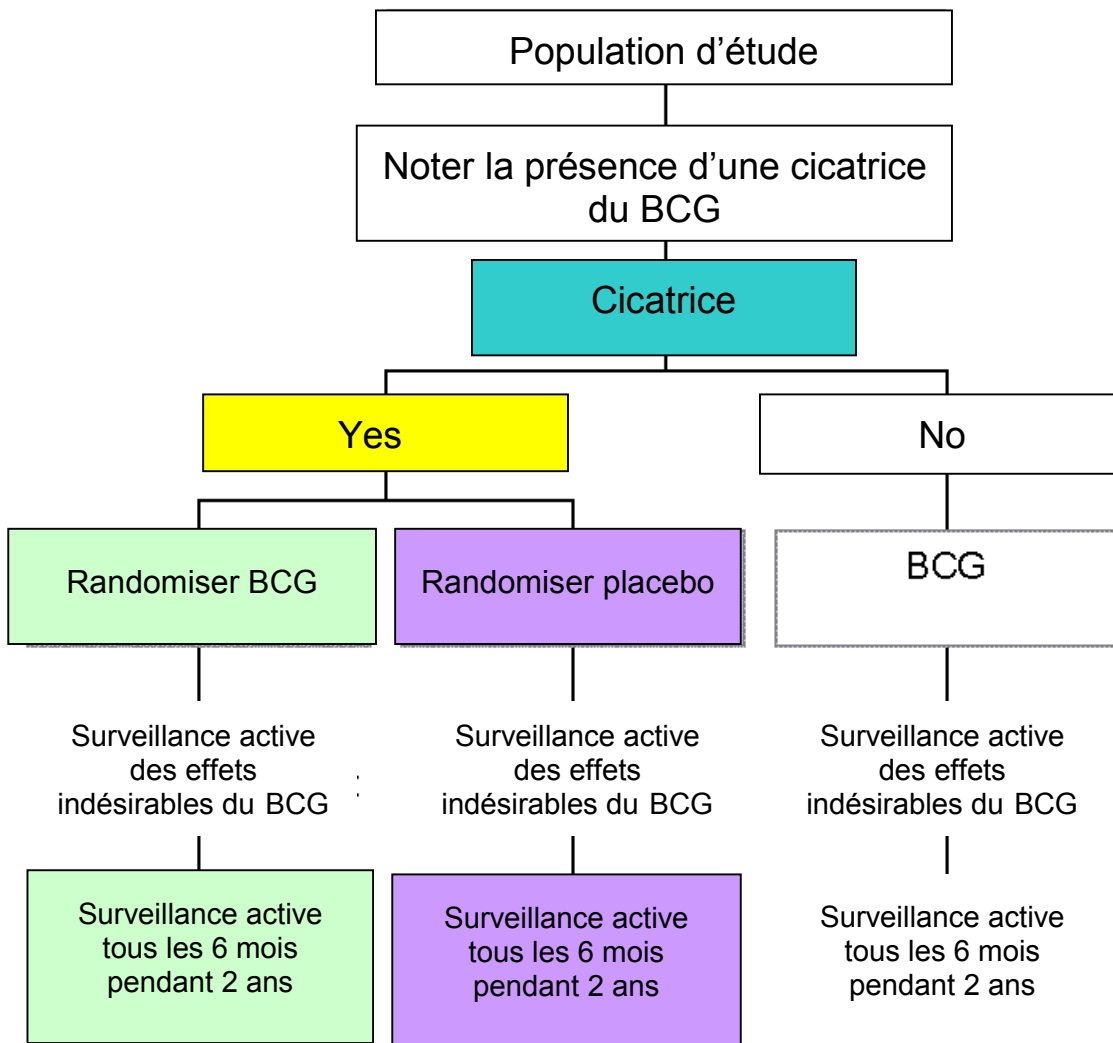
L'ulcère de Buruli est une maladie très répandue dont les complications entraînent des mutilations terribles. Il est causé par *Mycobacterium ulcerans*, qui produit une toxine détruisant les tissus. Cette maladie touche essentiellement les enfants vivant en Afrique subsaharienne. Le mode de transmission de *M. ulcerans* est inconnu. Une étude récente a estimé à 280/100 000 par an l'incidence de l'ulcère de Buruli dans un district de forte endémie situé au Ghana. Le traitement des stades avancés de la maladie est complexe, car il nécessite des interventions chirurgicales, des greffes de peau et une réadaptation physique prolongée. L'ulcère de Buruli peut être à l'origine de souffrances prolongées pendant des mois, voire des années, et laisse les malades marqués psychologiquement, socialement et physiquement. C'est une maladie qui pèse lourdement sur des budgets de la santé déjà limités.

Sa prévention primaire nécessitera l'utilisation d'un vaccin, mais aucun vaccin spécifique de *M. ulcerans* ne sera disponible dans un futur proche. Il semble qu'une dose unique de BCG soit efficace contre l'ulcère de Buruli, mais la protection ainsi conférée disparaît rapidement. Une étude effectuée au Malawi a montré qu'une deuxième dose de BCG offre une protection supplémentaire contre la lèpre et est sans danger dans une population africaine importante.

Nous avons émis l'hypothèse qu'une seconde dose de BCG pourrait également renforcer la protection contre l'ulcère de Buruli. Une étude contrôlée contre placebo se propose d'analyser cette possibilité. Elle portera sur des enfants âgés de 3 mois à 15 ans puisqu'il s'agit là du groupe à plus haut risque. Les résultats analysés seront l'incidence des nouveaux cas d'ulcère de Buruli et la gravité de la maladie au moment du diagnostic. Nous devons recruter 30 000 enfants pour cette étude, de façon à pouvoir suivre 8 500 sujets randomisés dans chacun des groupes de l'étude. Celle-ci sera effectuée simultanément dans deux pays africains, un francophone et un anglophone (30 000 enfants recrutés dans chaque pays) afin de veiller à ce que les données soient immédiatement accessibles aux pays de forte endémie.

Une phase préparatoire de 6 à 12 mois précédera l'étude principale afin d'établir précisément l'incidence de la maladie avant le début de l'étude, de former le personnel, de mettre en place les filières d'orientation-recours et d'aider à affiner la conception de l'étude. Les sujets sans antécédent d'ulcère de Buruli dont on sait qu'ils ont été vaccinés par le BCG seront randomisés afin de recevoir une dose supplémentaire de BCG ou un placebo. Les enfants n'ayant aucune preuve d'une vaccination antérieure par le BCG seront vaccinés et suivis, mais ne seront pas randomisés. Les cas d'ulcère de Buruli nouvellement dépistés seront orientés de manière à recevoir un traitement approprié, conformément aux lignes directrices nationales.

Cette étude sera le fruit d'une collaboration entre les pouvoirs publics nationaux, les ONG et les universités et sera coordonnée par l'OMS. Son budget estimé est de US\$ 2,2 millions. S'il est couronné de succès, cet essai conduira à la mise en place d'une intervention de santé publique opérationnelle contre l'ulcère de Buruli dans les 2 ans qui suivront.



LES ATTEINTES OSSEUSES DANS L'ULCERE DE BURULI : A PROPOS DE 79 CAS

F. Portaels¹, C. Zinsou^{1,2}, J. Aguiar², M. Debacker¹, E. de Biurrun^{1,2}, A. Guédénon³, R. Josse⁴, V. Lagarrigue⁵, M.T. Silva⁶, C. Steunou², W.M. Meyers⁷

¹Unité de Mycobactériologie, Institut de Médecine Tropicale, B-2000 Antwerpen, Belgique

²Centre Sanitaire et Nutritionnel, Gbemoten, Zagnanado, Bénin

³Programme National de Lutte contre l'Ulcère de Buruli, Ministère de la Santé, Cotonou, Bénin

⁴Hôpital d'Instruction des Armées 'Robert Picque', Bordeaux, France

⁵Religieuses de l'Assomption, Abomey, Bénin

⁶ICVS, Universidade do Minho, Braga and IBMC, Universidade do Porto, Porto, Portugal

⁷Armed Forces Institute of Pathology, Washington DC, USA

Résumé

L'ulcère de Buruli, maladie causée par *Mycobacterium ulcerans*, est connu par ses atteintes cutanées. Cette affection peut également provoquer des ostéomyélites. Ces infections osseuses sont peu étudiées bien que leur fréquence puisse atteindre 14 % des cas.

Au Bénin, entre 1996 et 2002, nous avons colligé 73 observations d'ostéomyélite à *M. ulcerans* confirmées bactériologiquement et/ou histologiquement. Tous les patients ont été traités par chirurgie (excisions, curetages, greffes) au Centre Sanitaire Nutritionnel Gbemoten de Zagnanado. Pour 22 patients (30.1 %), l'atteinte osseuse était sous-jacente à une lésion cutanée (ostéite de contiguïté), 51 patients (69.9 %) ont présenté des ostéomyélites métastatiques. Parmi ces 73 patients, 20 se sont d'abord présentés sans lésion osseuse, celle-ci s'étant développée en cours d'hospitalisation dans 6 cas et après guérison de la lésion cutanée dans 14 cas.

Un total de 23 patients se sont présentés avec une lésion osseuse unique. Le traitement chirurgical a guéri 17 de ces patients et 6 ont développé une nouvelle atteinte osseuse après guérison de la première atteinte.

Chez 30 patients, la forme métastatique était présente dès la première consultation au Centre. Le traitement chirurgical a guéri 9 patients avec atteinte osseuse plurifocale à l'admission. Pour 16 patients, d'autres formes osseuses métastatiques se sont développées en cours d'hospitalisation et pour 5 patients, après guérison des atteintes initiales. Ces formes osseuses métastatiques pourraient survenir après dissémination hématogène ou lymphatique, à partir d'une lésion cutanée.

La durée médiane d'hospitalisation fut de 49 jours pour les formes osseuses (contre 35 jours pour les formes cutanées sans atteinte osseuse traitées pendant la même période).

L'amputation d'un membre s'est avérée nécessaire chez 10 patients. Deux patients sont décédés pour des causes autres que l'ulcère de Buruli. Le délai médian à la consultation fut de 152 jours pour les cas d'ostéomyélite et de 46 jours pour les formes cutanées. Lors des visites dans les villages et au dispensaire, nous avons pu revoir jusqu'à présent, 56 patients, tous en bonne santé et, mis à part les cas amputés, sans séquelles fonctionnelles. La recherche des 15 autres patients est en cours.

Quatre importants facteurs de risque de développement d'atteintes osseuses ont été identifiés:

- la présence d'une cicatrice typique d'une ancienne lésion d'ulcère de Buruli non traitée chirurgicalement.
- un délai médian à la consultation beaucoup trop long (plus de 5 mois).
- l'absence de vaccination BCG.
- l'infection par le VIH.

D'autres facteurs de risque doivent être pris en compte à savoir la virulence des souches de *M. ulcerans*, la coexistence d'autres maladies tropicales (schistosomiase, drépanocytose) ainsi que des facteurs génétiques ou immunitaires liés à l'hôte.

L'identification de ces facteurs de risque devrait permettre de mettre en œuvre des moyens d'action pour limiter la fréquence des ostéomyélites dues à *M. ulcerans* et limiter les séquelles invalidantes engendrées par cette forme grave d'ulcère de Buruli.

ÉCOLOGIE ET MODE DE TRANSMISSION DE *MYCOBACTERIUM ULCERANS*, AGENT ÉTIOLOGIQUE DE L'ULCÈRE DE BURULI

Laurent Marsollier¹, Jacques Aubry², Jean-Paul Saint André³, Timothy Stinear⁴, Raymond Robert⁵, Pierre Legras¹, Anne-Lise Manceau¹, Bernard Carbonnelle¹ and S.T. Cole⁴

¹Laboratoire de Bactériologie-Virologie-Hygiène, CHU, 49033 Angers, France

²Unité 463 INSERM, Institut de Biologie, Faculté de Pharmacie 44035 Nantes, France

³Laboratoire d'Anatomie Pathologique, CHU, 49033 Angers, France

⁴Unité de Génétique bactérienne, Institut Pasteur, 75015 Paris, France

⁵Groupe d'Interaction Hôte-Parasite, Faculté de Pharmacie, 49000 Angers, France

L'ulcère de Buruli est une maladie infectieuse émergente, observée dans les régions tropicales humides, due à *M. ulcerans* qui provoque des ulcérations cutanées invalidantes. En Afrique de l'Ouest, elle est devenue rapidement la 3^{ème} mycobactériose après la tuberculose et la lèpre. Sans que jamais *M. ulcerans* n'ait été encore isolé de l'environnement, le milieu hydrotellurique est suspecté depuis des années d'en être le réservoir. Pour comprendre la voie de sa transmission jusqu'à l'Homme, nous avons mis au point un modèle expérimental d'infection.

Nous avons d'abord démontré le rôle des punaises d'eau (*Naucoridae*) comme vecteur du germe. En effet, les punaises contaminées par de la nourriture sont capables de transmettre le bacille à des souris lors de piqûres cutanées. Elles constituent de plus une niche pour *M. ulcerans* qui est la seule mycobactérie à pouvoir se multiplier dans leurs glandes salivaires. Mais comment ces insectes peuvent-ils se contaminer dans l'environnement ?

D'autre part, il a été montré que la croissance *in vitro* de *M. ulcerans* est facilitée par des exsudats d'algues aquatiques sur lesquels il forme des biofilms, ce qui suggère que des relations étroites existent entre le bacille et les végétaux. Or les *Naucoridae* sont exclusivement des carnivores dont les proies phytophages pourraient être infectées et représenter un maillon intermédiaire.

Nous avons en effet mis en évidence que des mollusques (*Planorbidae*) qui se nourrissent de végétaux aquatiques recouverts d'un biofilm à *M. ulcerans* étaient contaminés transitoirement durant 40 jours. Leur ingestion au cours de cette période par des punaises d'eau favorisera au sein des glandes salivaires, la multiplication et la propagation de *M. ulcerans*.

L'ensemble de ces observations expérimentales sur la transmission de *M. ulcerans* des algues à l'Homme a été confirmé dans une zone d'endémie de la Côte d'Ivoire. Pour la première fois, deux souches de *M. ulcerans* ont été isolées et caractérisées par PCR et par culture à partir de deux punaises d'eau africaines sur une collecte de 80 *Naucoridae*. D'autre part, la présence du bacille sur des végétaux aquatiques et dans des mollusques d'eau a été confirmée par PCR

APPROCHES POUR LE DEVELOPPEMENT DE NOUVEAUX MOYENS DE DEPISTAGE ET DE CARACTERISATION DE *MYCOBACTERIUM ULCERANS*

Gerd Pluschke¹, Diana Diaz¹, Simona Rondini¹, Thomas Bodmer² et Ernestina Mensah-Quainoo³

¹ Institut Tropical Suisse, Bâle (Suisse)

² Université de Berne (Suisse)

³ Direction sanitaire du district de Ga, Amasaman (Ghana)

Nous ne disposons d'aucun moyen de diagnostic précoce de l'ulcère de Buruli qui puisse être facilement mis en œuvre en milieu rural dans les pays en développement. La mise au point de méthodes de diagnostic précoce est donc un des domaines prioritaires de recherche retenus par le sous-groupe compétent lors de la cinquième réunion du groupe consultatif spécial de l'OMS sur l'ulcère de Buruli. Nous essayons donc d'améliorer les méthodes de détection, de quantification et de sous-typage de *M. ulcerans* à l'aide de technique d'immunologie et de génétique moléculaire.

Le grand nombre d'antigènes communs aux diverses espèces de mycobactéries complique l'analyse des réactions immunitaires à *M. ulcerans* et empêche le développement de tests applicables dans les régions où la tuberculose est également endémique et dans celles où la vaccination par le BCG est courante. Nous avons commencé à analyser la réaction immunitaire humorale contre *M. ulcerans* à l'aide d'une série d'anticorps monoclonaux. Nous avons obtenu à la fois des anticorps donnant un grand nombre de réactions croisées et d'autres très spécifiques. Nous enquêtons désormais sur la possibilité de les utiliser pour le dépistage de *M. ulcerans* dans les échantillons cliniques et pour l'identification d'antigènes qui permettraient le développement de tests sérologiques. Nous pensons qu'à l'avenir, la description complète du génome de *M. ulcerans* facilitera beaucoup la mise au point des nouveaux tests et des méthodes de sous-typage requises pour le diagnostic de l'ulcère de Buruli et pour les enquêtes portant sur la micro-épidémiologie et la transmission de la maladie.

LE POINT SUR LA SEROLOGIE COMME OUTIL POTENTIEL DE DIAGNOSTIC DE L'ULCERE DE BURULI

D. M. N. Okenu¹, L. O. Ofielu¹, K. M. Dobos¹, J. Guarner², E. A. Spotts Whitney², P. L. Raghunathan², Y. Stienstra³, K. Asamoah⁴, T. S. van der Werf², W. T. A. van der Graaf², D. A. Ashford², J. W. Tappero², C. H. King^{1,4}

¹ Emory School of Medicine, Atlanta (Etats-Unis d'Amérique),

² Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta (Etats-Unis d'Amérique)

³ Département de Médecine Interne, Hôpital de Groningen, Groningen (Pays-Bas)

⁴ Ministère de la Santé, Accra (Ghana).

L'ulcère de Buruli provoqué par *Mycobacterium ulcerans*, est l'infection mycobactérienne la plus courante après la tuberculose et la lèpre chez le sujet immunocompétent dans les pays tropicaux¹. La maladie se caractérise par des ulcères cutanés torpides et nécrosants. Les lésions cutanées évoluent en quelques semaines à quelques mois en commençant classiquement par des nodules ou des plaques indolores sous-cutanées pour devenir des ulcères étendus à bords creusés, en général sans aucun signe de pathologie systémique. Les séquelles sont courantes : cicatrices étendues, contractures en flexion, ostéomyélite, amputations et cécité². Au cours des dix dernières années, le nombre de cas a beaucoup augmenté en Afrique de l'Ouest^{3,4}. Dans les zones d'endémie, l'ulcère de Buruli a remplacé la tuberculose et la lèpre pour devenir la mycobactériose la plus prévalente en affectant jusqu'à 22 % de la population dans certaines communautés⁵. Pour le moment, la stratégie thérapeutique standard se limite à l'excision chirurgicale au stade préulcératif, suivie d'une greffe cutanée, ce qui entraîne une lourde charge économique pour les systèmes de santé dans leur ensemble⁶.

Actuellement, on procède au diagnostic de l'ulcère de Buruli à l'aide de techniques classiques : la coloration Ziehl-Neelsen des bacilles acido-alcoolrésistants (BAAR), la culture bactérienne, l'histopathologie, l'amplification génique (PCR)⁵ et parfois des tests cutanés à l'aide de la buruline, dérivé protéique purifié de *M. ulcerans*⁷. Les sensibilités et les spécificités de ces méthodes sont mal définies en l'absence de méthode de référence. Dans le cadre de l'étude cas-témoins menée au Ghana en 2000, nous avons prélevé des échantillons sur tous les patients afin de procéder à l'évaluation du test standard de confirmation au laboratoire de l'ulcère de Buruli⁵. Nous avons trouvé que la recherche des BAAR, la culture, l'histopathologie et la PCR¹⁵ avaient respectivement des sensibilités de 27 %, 82 %, 89 % et 100 % (Whitney Spotts et al., Manuscrit LCA en préparation). Certaines associations de deux de ces tests portent régulièrement la sensibilité à 100 %, ce qui conforte les recommandations de procéder à la confirmation de l'ulcère de Buruli en laboratoire.⁵

Mis à part le fait qu'elles ne conviennent pas au dépistage précoce, ces techniques, d'une grande complexité et onéreuses, sont peu pratiques et longues à mettre en œuvre, ce qui rend impossible leur généralisation dans les pays en développement où la maladie est endémique. Il n'existe actuellement pas de technique cliniquement utile de dépistage rapide pour confirmer la maladie au stade pré-ulcératif. Par conséquent, l'Initiative mondiale de l'OMS contre l'ulcère de Buruli a demandé aux chercheurs de mettre au point un test simple et rapide pour dépister les patients à un stade précoce de l'infection, de façon à pouvoir exploiter pleinement les options de traitement précoce, dont la chimiothérapie antimicrobienne.

⁴ **Correspondance à adresser à :** Dr C. Harold King, Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, Emory University School of Medicine, 69 Butler St. S. E., Atlanta, GA 30303, Etats-Unis d'Amérique. Tél. : 404 616 1447, télécopie : 404 880 9305 (Mél : cking01@emory.edu)

On pense que l'infection à *M. ulcerans* entraîne une suppression sélective de la réaction immunitaire des cellules T^{9, 10}. L'immunité humorale pourrait cependant jouer un rôle crucial : les sérums de sujets infectés dans les régions d'endémie présentent en effet des titres élevés d'anticorps dirigés contre plusieurs antigènes de *M. ulcerans*^{11, 14}. De même, on a observé de fortes réponses humorales dans d'autres infections mycobactériennes, comme la tuberculose et la lèpre^{12, 13}. Ces différences sérologiques nettes entre les malades, les sujets guéris et les individus sains pourraient être intéressantes pour la mise au point d'une épreuve rapide, sensible et très spécifique pour le dépistage précoce de la maladie. Pour étudier le potentiel d'un tel essai sérologique, notre laboratoire a évalué auparavant la réponse humorale aux antigènes de *M. ulcerans* chez des patients ayant reçu le diagnostic clinique⁵ dans les régions d'endémie^{3, 14}. On a titré les IgG dirigées contre des protéines de filtrat de culture de *M. ulcerans* (MUCF) sur des sérums de patients de Côte d'Ivoire. On a mis en évidence pour plus de 70 % d'entre eux (43 sur 61) une forte réaction humorale contre les antigènes du MUCF¹⁴, ce qui laisse penser que la réponse sérologique pourrait s'avérer utile dans le diagnostic précoce de la maladie. Au cours d'une étude de contrôle dans nos laboratoires (Whitney et al, manuscrit en préparation), nous avons trouvé que la réponse des IgG chez les patients présentant une infection confirmée était très proche de celle observée chez des sujets volontaires sains. Cette réactivité croisée donne à penser que le système immunitaire pourrait avoir été stimulé par l'exposition à *M. ulcerans*, *M. tuberculosis* et d'autres mycobactéries pathogènes ou non dans cette région. La réactivité à un antigène de 70 kDa s'est avérée de nouveau plus spécifique dans les cas d'ulcère de Buruli par rapport à des témoins venant de régions où la tuberculose n'est pas endémique. Il en résulte que la réponse des IgG ne permet pas de faire la distinction entre les sujets malades, guéris ou sains dans les régions d'endémie. Nous avons ensuite comparé par Western Blot la réponse humorale primaire (IgM) aux protéines de *M. ulcerans* retrouvées dans le filtrat de culture (MUCF) entre des cas confirmés (par n'importe laquelle des associations de deux méthodes en laboratoire) et des témoins familiaux appariés dans trois régions d'endémie du Ghana.

Comme cela a été mis en évidence auparavant, les antigènes du MUCF ont été reconnus après immunotransfert par les IgG sériques provenant de sujets atteints d'ulcère de Buruli et des témoins familiaux vivant dans la même maison (Whitney Spotts et al., manuscrit en préparation ; la figure illustre les réactions représentatives).

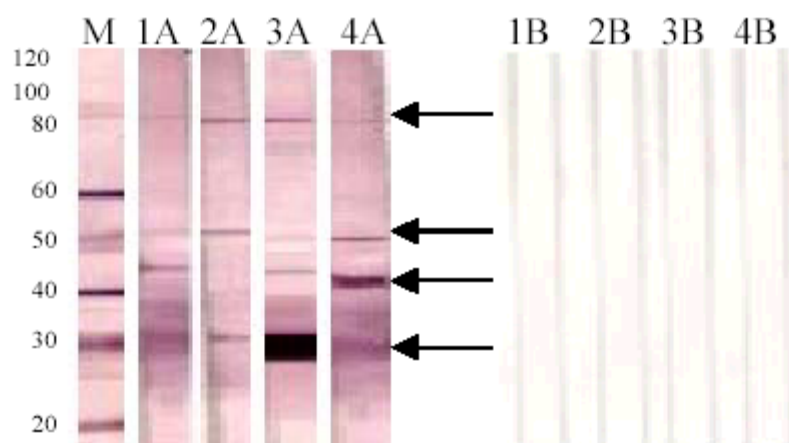


Figure 1 : Réaction humorale secondaire (IgG) aux protéines de filtrat de culture de *M. ulcerans* (MUCF) sur Western Blot. M, marqueur de masse moléculaire (Invitrogen, Carlsbad, CA) ; bandes 1A – 4 A, sérums de patients atteints d'ulcère de Buruli avec la réaction des IgG à différents antigènes du MUCF ; bandes 1B – 4B, sérums de témoins familiaux, apparemment en bonne santé et vivant dans la même maison.

Les réponses humorales primaires (IgM) se limitent en revanche aux sujets présentant un ulcère de Buruli confirmé, sans équivalent chez les témoins familiaux en bonne santé (Figure 2). Au total, 84,8 % des cas confirmés d'ulcère de Buruli (56 sur 66) ont eu une réaction positive des IgM aux protéines du MUCF, contre 4,5 % des témoins familiaux sains (3 sur 66). Il est intéressant de noter que, pour aucun des sérums de patients atteints de tuberculose ou d'onchocercose dans des régions du Ghana où l'ulcère de Buruli n'est pas endémique, on n'a pu mettre en évidence de réponse positive des IgM aux protéines du MUCF (données non reprises ici), alors qu'elle l'était pour les IgG, ce qui confirme l'immunocompétence. La réaction humorale primaire permet donc de distinguer les patients à un stade clinique, les membres de leur famille en bonne santé vivant dans la même maison et les sujets atteints d'autres maladies.

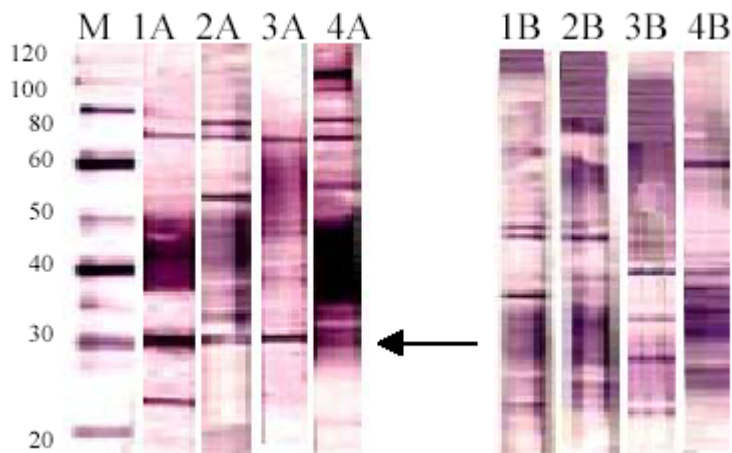


Figure 2 : Réaction humorale primaire (IgM) aux protéines de filtrat de culture de *M. ulcerans* (MUCF) sur Western Blot. M, marqueur de masse moléculaire (Invitrogen, Carlsbad, CA) ; bandes 1A – 4 A, sérums de patients atteints d'ulcère de Buruli avec la réaction des IgM à différents antigènes du MUCF ; bandes 1B – 4B, sérums de témoins familiaux, apparemment en bonne santé et vivant dans la même maison.

Les IgM des sérums positifs reconnaissent quatre protéines différentes du MUCF, de 30, 43, 50 et 80 kDa. Lorsqu'on établit le nombre de réactions positives des IgM à chaque antigène, 85,7 % des échantillons (48 sur 56) ont reconnu la protéine de 43 kDa, 69,6 % (39 sur 56) ont réagi à l'antigène de 30 kDa, alors que seulement 41 % (23 sur 56) ont réagi à l'antigène de 50 kDa. Seuls 14,3 % des sujets positifs (8 sur 56) ont réagi à l'antigène de poids moléculaire élevé de 80 kDa. En général, la plupart des patients réagissent à plus d'un antigène du MUCF. L'antigène reconnu le plus fréquemment par à la fois les IgM et les IgG sériques est celui de 30 kDa avec une réactivité de 79 % (52 sur 66) dans le groupe des patients, alors que celui de 80 kDa, avec 10 % (7 sur 66) est l'antigène le moins courant. De fait, l'antigène de 43 kDa est le plus fréquent chez les patients IgM positifs et celui de 30 kDa est l'antigène commun chez les sujets à la fois IgM et IgG positifs. On pourrait éventuellement en déduire que l'association de ces deux antigènes (30 et 43 kDa) permettrait d'augmenter la spécificité et la sensibilité du sérodiagnostic.

Pour déterminer si la réaction des IgM est suffisamment différentielle pour s'appliquer au dépistage précoce des cas, nous avons analysé la positivité à divers stades de la maladie. Sur un total de 56 patients ayant eu une réaction positive des IgM aux antigènes du MUCF, 21 se trouvaient à un stade précoce (à la phase non ulcérate), défini par la présence d'un nodule, d'un œdème, d'une plaque ou d'un nodule/cicatrice⁵, tandis que 35 étaient arrivés à un stade plus tardif (ulcère évolutif), caractérisé par une ulcération du derme⁵. Une proportion significative des sujets à un stade précoce, 85,7 % (soit 18 sur 21) ont réagi à l'antigène de 43 kDa tandis que 66,7 % (14 sur 21) ont réagi à la protéine de 30 kDa. Pour comparaison, 71,4 % (25 sur 35) et 85,7 % (30 sur 35)

des sujets à un stade ulcéreux évolutif ont respectivement réagi aux protéines de 30 et 43 kDa. Pour cette étude, le nombre total des patients à un stade précoce n'était que de 21 sur les 56 sujets ayant eu des IgM positifs. Les résultats donnent à penser que l'association des antigènes de 30 et 43 kDa pourrait avoir un grand potentiel pour le dépistage précoce. Il faudra toutefois faire appel à un plus grand groupe de patients à un stade précoce pour confirmer ces observations importantes.

Le criblage de la banque d'expression d'ADN génomique de *M. ulcerans* pour identifier les fragments de gènes codant ces antigènes est en cours. La mise au point d'un test sérologique rapide pour le dépistage précoce de l'infection à *M. ulcerans* constituera une étape importante en permettant le traitement rapide et l'analyse de la maladie.

Références

1. Portaels F, Johnson, P., Meyers, W. M., Buruli Ulcer: Diagnosis of *Mycobacterium ulcerans* disease. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2001: 1–92.
2. King CH, Ashford, D. A., Dobos, K. M., Spotts-Whitney, E. A., Raghunathan, P. L., Guarner, J., Tappero J. W., *Mycobacterium ulcerans* Infection and Buruli Ulcer Disease: Emergence of a Public Health Dilemma. In: Scheld WM, Craig, W. A., Hughes, J. M., ed. Emerging Infections. Washington DC: ASM Press, 2001: 137–152.
3. Marston BJ, Diallo MO, Horsburgh CR, Jr., et al. Emergence of Buruli ulcer disease in the Daloa region of Cote d'Ivoire. *Am J Trop Med Hyg* 1995;52(3):219–24.
4. Meyers WM, Tignokpa N, Priuli GB, Portaels F. *Mycobacterium ulcerans* infection (Buruli ulcer): first reported patients in Togo. *Br J Dermatol* 1996;134(6):1116–21.
5. Asiedu A, Scherpbier R., Ravigilone, M., Buruli Ulcer: *Mycobacterium ulcerans* infection. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2000: 1–118.
6. Asiedu K, Etuaful S. Socioeconomic implications of Buruli ulcer in Ghana: a three-year review. *Am J Trop Med Hyg* 1998;59(6):1015–22.
7. Stanford JL, Revill WD, Gunthorpe WJ, Grange JM. The production and preliminary investigation of Burulin, a new skin test reagent for *Mycobacterium ulcerans* infection. *J Hyg (Lond)* 1975;74(1):7–16.
8. van der Werf TS, van der Graaf WT, Tappero JW, Asiedu K. *Mycobacterium ulcerans* infection. *Lancet* 1999;354(9183):1013–8.
9. Pimsler M, Sponsler TA, Meyers WM. Immunosuppressive properties of the soluble toxin from *Mycobacterium ulcerans*. *J Infect Dis* 1988;157(3):577–80.
10. Pahlevan AA, Wright DJ, Andrews C, George KM, Small PL, Foxwell BM. The inhibitory action of *Mycobacterium ulcerans* soluble factor on monocyte/T cell cytokine production and NF-kappa B function. *J Immunol* 1999;163(7):3928–35.
11. Gooding TM, Johnson PD, Campbell DE, et al. Immune response to infection with *Mycobacterium ulcerans*. *Infect Immun* 2001;69(3):1704–7.
12. Ivanyi J BG, Jackett PS. Immunodiagnostic assays for tuberculosis and leprosy. *Br Med Bull* 1988 1988;44(3):635–649.
13. Daniel TM DS. The serodiagnosis of tuberculosis and other mycobacterial diseases by enzyme-linked immunosorbent assay. *Am Rev Respir Dis* 1987;135(5):1137–1151.
14. Dobos KM, Spotts EA, Marston BJ, Horsburgh CR, Jr., King CH. Serologic response to culture filtrate antigens of *Mycobacterium ulcerans* during Buruli ulcer disease. *Emerg Infect Dis* 2000;6(2):158–64.
15. Stienstra, Y., T. S. van der Werf, J. Guarner, P. L. Raghunathan, E. A. Spotts Whitney, W. T.A. van der Graaf, K. Asamoah, J. W. Tappero, D. A. Ashford, and C. H. King. Analysis of the IS2404 Nested PCR for the Diagnosis of Buruli Ulcer Disease in Highly Endemic Regions of Ghana. *J. Clin. Microbiol.* 2003;41:794–797.

MISE EN OEUVRE DANS LES LABORATOIRES D'UNE METHODE DE PCR A SEC POUR CONFIRMER LE DIAGNOSTIC CLINIQUE DE L'INFECTION A *M. ULCERANS* AU GHANA

Gisela Bretzel,¹ Petra Plähn,¹ Julia Polansky,¹ Christian Drosten,¹ Paul Racz,¹ Ohene Adjei,² Christof Berberich,² Erasmus Klutse,³ Thomas Kruppa,² Serwaa Akosua,²

¹Bernhard Nocht Institute for Tropical Medicine, Hamburg, Germany

²Kumasi Center for Collaborative Research in Tropical Medicine, Kumasi, Ghana

³Dunkwa Government Hospital, Dunkwa, Ghana

Depuis 2001, le KCCR et le BNITM ont participé activement au développement d'un réseau de laboratoires pour la confirmation des diagnostics cliniques d'infection à *M. ulcerans* au Ghana. Ce projet a pour principaux objectifs : 1) de faire de la PCR à sec le nouvel outil de détection rapide de l'infection à *M. ulcerans* au Ghana et de tester sur le terrain son intérêt pour le diagnostic précoce ; 2) d'évaluer la sensibilité des différentes méthodes de laboratoire (recherche des BAAR au microscope, culture, PCR, histopathologie) pour le dépistage précoce des cas ; 3) d'instaurer un système de contrôle de la qualité dans le réseau de laboratoires ; 4) de confirmer au laboratoire les données sur l'incidence et de déterminer la charge de morbidité dans certaines régions d'endémie du Ghana au moyen de la recherche active des cas ; 5) d'établir le pourcentage de diagnostics cliniques erronés et de déterminer les diagnostics différentiels au moyen de l'histopathologie ; 6) d'étudier les répercussions socio-économiques des retards et des erreurs de diagnostics de *M. ulcerans* en termes de coûts supplémentaires du traitement par rapport aux économies potentielles que permettrait le dépistage précoce des cas ; 7) d'étudier le coût et l'efficacité de l'application de la PCR comme moyen rapide et sensible de diagnostic dans les pays d'endémie en terme d'économies potentielles sur les coûts de traitement ; 8) de collaborer avec les services de santé locaux et de transmettre les résultats obtenus dans le réseau de laboratoires aux centres collaborateurs pour le diagnostic et au programme ghanéen de lutte contre l'ulcère de Buruli.

Les résultats d'une étude préliminaire sur des écouvillons et des biopsies prélevés sur 25 cas de diagnostic clinique d'ulcère de Buruli au Ghana ont donné, pour la sensibilité, les résultats suivants : frottis 16 %, culture (écouvillons et biopsies) 40 %, PCR (méthode de référence à l'IS2404) 88 % (écouvillons) et 92 % (biopsies), histopathologie 96 %. Ces résultats correspondent à ceux rapportés par d'autres équipes de recherche. Le diagnostic clinique a été confirmé sur la base d'au moins deux tests positifs en laboratoire (dans tous les cas une PCR positive) pour 44 % (écouvillons), 92 % (biopsies), 96 % (écouvillons et biopsies).

Pour surmonter les difficultés techniques inhérentes à la mise en œuvre du diagnostic par PCR dans les pays tropicaux (notamment sur le terrain), le BNITM a mis au point une méthode de PCR à sec à partir du réactif IS2404. La comparaison avec la PCR IS2404 standard comme méthode de référence (série de dilutions de suspensions de plasmides) a permis de constater une sensibilité équivalente pour les deux méthodes. La sensibilité des deux méthodes a été comparée en les appliquant en parallèle sur les écouvillons et les biopsies prélevés sur 19 cas d'ulcère de Buruli identifiés par diagnostic clinique (lésions ulcérales) au Ghana. Le lecteur trouvera dans le tableau ci-dessous les taux de concordance (78,9 %) et de discordance (21,1 %) entre la PCR à sec et la méthode de référence pour les écouvillons et les échantillons de tissus. Pour 13 des 19 patients (68,4 %) les résultats ont été identiques avec les deux méthodes et les deux échantillons (écouvillons et biopsies). Dans 15 cas sur 19 (79 %), les écouvillonnages et les échantillons de tissus ont donné les mêmes résultats avec la PCR à sec. Ces données préliminaires indiquent une grande sensibilité de l'analyse par PCR des échantillons prélevés par écouvillonnage. De nouvelles études montreront si l'analyse par PCR d'un seul échantillon prélevé par écouvillonnage sur chaque cas suffit pour le diagnostic. Parmi les cas discordants, un seul sur les 19 (5,2 %) n'a donné un résultat positif qu'avec la méthode standard.

| Echantillon | PCR à sec | Méthode standard | % | % de concordance | PCR à sec | Méthode standard | % | % de discordance |
|-------------|-----------|------------------|-----------------|---------------------|-----------|------------------|----------------|--------------------|
| Écouvillon | + | + | 36,8 (7/19) | | + | - | 0,0 | |
| | - | - | 42,1 (8/19) | | -* | + | 21,1 (4/19) | |
| | | | | 78,9 (15/19) | | | | 21,1 (4/19) |
| Tissu | + | + | 26,3 (5/19) | | + | - | 15,8 (3/19) | |
| | - | - | 52,6 (10/19) | | - | + | 5,2 (1/19) | |
| | | | | 78,9 (15/19) | | | | 21,1 (4/19) |

* Dans le même temps, les procédures d'écouvillonnage ont changé, ce qui a amélioré la sensibilité du diagnostic

Le laboratoire du KCCR utilise désormais la méthode de PCR à sec et l'analyse d'échantillons de l'hôpital public de Dunkwa, de l'hôpital presbytérien d'Agogo et du district de Goaso (fournis par HART) par microscopie, culture, PCR et histopathologie est en cours.

(Nous attendons le premier lot de résultats de la PCR d'ici la fin février)

Pour des raisons d'assurance de la qualité, la PCR est mise à chaque fois en œuvre avec des témoins positifs et négatifs, de même que des témoins d'extraction et d'inhibition pour chaque échantillon. De plus, le BNITM soumet chaque échantillon à la méthode standard de référence. Conformément aux premières expériences, l'interprétation comme la notification des résultats de la PCR se font selon des critères standardisés. Les échantillons de la PCR sont considérés positifs si deux résultats indépendants sont disponibles (obtenus par la méthode standard ou la méthode à sec au KCCR et au BNITM). En cas de résultat positif isolé ou de résultats contradictoires des deux laboratoires, la confirmation du résultat de la PCR par une autre méthode de diagnostic est requise avant la notification du résultat.

La prochaine étape consistera à mettre en œuvre la PCR à sec dans les laboratoires du KCCR à Dunkwa et à Agogo afin d'effectuer sur place le diagnostic de l'infection à *M. ulcerans*.

EN L'ABSENCE DE BAAR (*MYCOBACTERIUM ULCERANS*), IMMUNOREACTIVITE DES SUBSTANCES DU TYPE PHENOLGLYCOLIPIDE-1 (PGL-1) DANS LES ECHANTILLONS HISTOPATHOLOGIQUES TYPQUES DE L'ULCERE DE BURULI

Keiji Suzuki¹, Mikiyama Yajima¹, Samuel Etuafu², Milanga Mwanatambwe³, Kingsley Asiedu⁴,
Nobutaka Yamada⁵, Norihisa Ishii³ et Goro Asano⁵

¹ Sanatorium national Tamazensyouen, Tokyo (Japon)

² Hôpital St Martin d'Agroyesum, Pays d'Ashanti (Ghana)

³ Institut national des maladies infectieuses, Centre de recherche sur la lèpre, Tama (Japon)

⁴ Initiative mondiale contre l'ulcère de Buruli, OMS, Genève (Suisse)

⁵ Nippon Medical School, Tokyo (Japon)

Parmi les antigènes glucidiques de la paroi mycobactérienne, les phénolglycolipides sont désormais des éléments essentiels en mycobactériologie, tant au niveau de la recherche que de la clinique (1). Les travaux sur leur utilisation dans le domaine de l'immunosurveillance et du diagnostic précoce de la lèpre ont suscité un intérêt particulier depuis une vingtaine d'années (2). Les spécialistes pensent en effet que ces composés sont en première ligne entre la mycobactérie et la réaction immunitaire de l'hôte et, de plus, ils sont facilement disponibles dans le commerce.

Depuis trois ans, le laboratoire d'histopathologie du Sanatorium national Tamazensyouen à Tokyo rapporte avoir observé l'immunoréactivité des phénolglycolipides-1 (PGL-1) dans les tissus infectés par *Mycobacterium ulcerans*, l'agent étiologique de l'ulcère de Buruli (3). Sauf preuve du contraire, des domaines bien définis de cet antigène ont été décrits comme étant spécifiques de *Mycobacterium leprae*. La compréhension de l'importance de ces produits dans les différentes formes cliniques des lésions histopathologiques de l'ulcère de Buruli se heurte à l'absence d'échantillons sériques des patients eux-mêmes. Cette fois-ci, en utilisant des anticorps monoclonaux hautement définis, produits à l'aide d'antigènes spécifiques synthétiques, comme nous l'avons décrit dans nos précédents travaux (3), nous avons pu observer pour la première fois l'immunoréactivité des PGL-1 dans des échantillons de tissu d'un cas clinique d'ulcère de Buruli en l'absence de BAAR. Ce cas, soigné à l'hôpital St Martin d'Agroyesum (Ghana), présentait tous les principaux critères du diagnostic histopathologique définissant la maladie. Pourtant, la recherche des BAAR au microscope n'a pas permis d'établir la présence de *M. ulcerans*. Des observations de ce type sont assez courantes dans la phase de suivi post-thérapeutique de certains cas de lèpre. Mais c'est la première fois pour l'ulcère de Buruli. Du point de vue immuno-histochimique, cette découverte donne à penser qu'il est possible de retrouver, après disparition des mycobactéries, des produits de type PGL-1 dans les échantillons tissulaires prélevés sur des lésions infectées par *M. ulcerans*. Du point de vue clinique, cela pourrait permettre de prouver qu'une infection par cette bactérie a eu lieu. Cette observation souligne encore davantage la nécessité de poursuivre les recherches sur divers aspects de la présence de cet antigène dans les lésions de l'ulcère de Buruli.

Références

1. Kumar B., Sinha R., Sehgal S. High incidence IgG antibodies to Phenolic glycolipids in non-leprosy patients in India. *The Journal of Dermatology*. Vol.25:238-241, 1998
2. Fujiwara T., Minagawa F., Sakamoto Y., Douglas J.T. Epitope mapping of twelve monoclonal antibodies against the phenolic glycolipid-1 of *M. leprae*. *Int.J.Leprosy*. Vol 65:477-486, 1997
3. Mwanatambwe M., Yajima M., Etuafu S., Fukunishi Y., Suzuki K., Asiedu K., Yamada N., Asano G. Phenolic glycolipid-1 (PGL-1) in Buruli ulcer lesions. First demonstration by immuno-histochemistry. *Int.J.Leprosy*. Vol.70: 201-205, 2002

EXAMEN DES BESOINS DE LA RECHERCHE ET DES POSSIBILITES DE DEVELOPPEMENT DE MEDICAMENTS POUR TRAITER L'ULCERE DE BURULI

Els Torreale^{1,2}, Laurence Ahoua³, Piero Olliaro^{1,4}

¹ DNDi portfolio building team

² MSF Campagne pour l'accès aux médicaments essentiels

³ Epicentre, Paris

⁴ TDR, Genève.

La Drugs for Neglected Diseases Initiative (DNDi) a été conçue par Médecins Sans Frontières et le Drugs for Neglected Diseases Working Group, un groupe indépendant d'experts internationaux de la santé. La DNDi sera une organisation de recherche et développement à but non lucratif qui mettra en place et gèrera des réseaux mondiaux de R et D dans le but de produire de nouveaux médicaments efficaces, abordables et utiles sur le terrain pour les patients atteints de maladies orphelines, pour l'instant laissées pour compte par la R et D de l'industrie pharmaceutique. Le lecteur pourra trouver une description plus détaillée de cette initiative dans « DNDi : an innovative solution », sur www.accessmed-msf.org.

Dans l'optique du lancement de cette initiative, nous avons commencé à étudier les possibilités de R et D susceptibles d'aboutir à court, moyen et long terme à la production de nouveaux médicaments pour des maladies orphelines comme la leishmaniose, la trypanosomiase (maladie du sommeil) et la maladie de Chagas. Bien que notre intérêt se soit porté initialement sur ces trois maladies, nous sommes également ouverts à d'autres possibilités comme l'**ulcère de Buruli**. Deux grandes catégories de projets sont à l'étude :

Projets à court et moyen terme : ils sont destinés à satisfaire un besoin immédiat de développement ou d'homologation de médicaments qui ont une forte probabilité d'apporter de nouvelles solutions thérapeutiques aux patients dans les toutes prochaines années. Il peut s'agir d'une extension des indications de médicaments existants dans le domaine des maladies les plus laissées pour compte, l'extension de l'homologation dans de nouvelles zones géographiques, de nouvelles formulations de médicaments existants pour certaines populations ou indications (formes pédiatriques, formes retard, nouvelles voies d'administration) ou qui soient mieux adaptées aux conditions d'utilisation, d'associations à dose fixe de médicaments existants, etc. En fonction des travaux de R et D nécessaires, ces projets pourront aboutir à de nouveaux traitements à court terme (dans un délai estimé à 3 - 4 ans) ou à moyen terme (dans un délai estimé à 5 - 6 ans).

Projets à long terme : ils démarreront à partir de nouvelles têtes de séries trouvées par la recherche fondamentale à partir desquelles des candidats prometteurs passeront par les étapes classiques de l'innovation, de l'identification des cibles, du développement, de l'optimisation, etc. avant d'entrer dans les phases de pré-développement et de développement des médicaments à proprement dit. L'ensemble du processus peut prendre jusqu'à 10 ans.

Compte tenu du besoin urgent et bien connu de nouvelles options thérapeutiques pour l'**ulcère de Buruli**, nous sommes particulièrement intéressés par l'examen des diverses possibilités **d'utiliser les médicaments et les composés existants** (projets à court et moyen terme). Dans ce domaine, l'utilisation du Dermacerium® est un exemple prometteur. Il s'agit d'une crème antiseptique et cicatrisante bon marché utilisée actuellement pour traiter les brûlures et différents types d'ulcère. Bien que dépourvue d'action spécifique, elle pourrait être utile pour retarder le besoin d'une intervention chirurgicale, en diminuer l'ampleur et contribuer au processus de guérison une fois qu'elle a été effectuée. L'application locale de paromomycine (un aminoglycoside), de nouvelles associations d'antibiotiques existants, etc., représentent d'autres options à étudier. L'équipe chargée d'établir l'éventail des maladies pour la DNDi est ouverte à l'étude de toute idée intéressante dans ce domaine, qu'elle soit nouvelle ou qu'elle ait déjà été formulée, dans l'optique de contribuer à la validation des projets de R et D les plus prometteurs (après une procédure de sélection mise en œuvre par le Comité consultatif scientifique de la DNDi).

EFFETS ANTIMICROBIENS IN VITRO DE L'ACIDIFICATION DES NITRITES SUR *MYCOBACTERIUM ULCERANS*

R. Phillips^{1,2,3}, S. Kuijper³, N. Benjamin⁴, M. Wansbrough-Jones², M. Wilks⁵, A.H.J. Kolk³

¹ Hôpital universitaire Komfo Anokye et Ecole des sciences médicales, Kumasi (Ghana)

² St George's Hospital Medical School, Londres

³ KIT, Recherche biomédical, Institut royal de Médecine tropicale, Amsterdam (Pays-Bas)

⁴ Department of Clinical Pharmacology, William Harvey Research Institute, Charterhouse Square, Londres

⁵ Department of Microbiology, St Bartholomews Hospital, Londres

Généralités

L'acidification des nitrites produit l'acide nitreux qui se décompose rapidement en formant des oxydes d'azote, parmi lesquels le monoxyde d'azote. Ce composé est une molécule lipophile qui diffuse à travers les membranes comme l'oxygène. Il inhibe les enzymes de la respiration cellulaire par l'inactivation des protéines fer-souffre (1) et perturbe la réplication de l'ADN en inhibant la ribonucléotide réductase (2).

Méthode

Une souche africaine de *M. ulcerans* au début de la phase logarithmique de croissance est exposée à du nitrite de sodium et de l'acide citrique monohydraté ou de l'acide seul pendant 10 mn, 20 mn, 1 heure et 9 heures, à des concentrations découlant de celles utilisés lors d'essais cliniques récents au cours desquels nous avons appliqué sur des lésions des nitrites à 6 % et de l'acide citrique monohydraté à 9 % (séparés par de la gaze stérile dans des pansements refaits quotidiennement). Nous avons également testé des concentrations deux fois plus fortes et deux fois plus faibles. Après l'exposition, nous avons fait des dilutions au 1/10 de la bactérie et nous avons mis en culture 0,1 ml de chaque suspension sur Middlebrook 7H11 avec des suppléments d'acide oléique, d'albumine, de dextrose et de catalase, mis à incuber à 30 °C pendant 42 jours. Nous avons ensuite procédé à la numération des colonies. Nous avons également exposé *M. ulcerans* à des solutions tests en présence de fortes concentrations de protéines pour imiter un exsudat.

Résultats

L'exposition de la culture de *M. ulcerans* au début de la phase logarithmique de croissance à des nitrites en milieu acide pendant une heure a permis de réduire la numération des germes viables de plus de 6 logs₁₀ alors que l'exposition à l'acide seul ne l'a diminuée que de 0,6 log. Des résultats semblables ont été obtenus avec une culture témoin de 35 jours de *M. ulcerans* mais, dans ce cas, les effets de l'acide seul ont été plus marqués : diminution d'environ 1,4 log. Le pH de la solution témoin d'acide était inférieur à celui de la solution des essais de sorte que les expériences ont été refaites en utilisant une solution témoin d'acide au pH équivalent à celui de la solution test. Nous avons également réduit le temps d'exposition, la destruction ayant été complète en 1 heure. De nouveau la destruction a été rapide et le nombre des germes a été ramené en deçà des limites de détection en 10 minutes d'exposition aux nitrites en milieu acide. Les solutions témoins au pH équivalent n'ont pas permis d'obtenir une grande diminution de la numération des germes, ce qui donne à penser que la présence des nitrites est indispensable pour tuer les germes. L'augmentation de la teneur en protéines du milieu de culture pendant l'exposition n'a eu aucune influence sur la destruction des bactéries par acidification des nitrites.

Conclusions

Nous avons montré qu'il est possible d'utiliser en clinique l'acidification des nitrites à des concentrations qui permettent de diminuer la numération de *M. ulcerans* de plus de 6 logs₁₀ en 10 minutes. Cela justifie pleinement l'intérêt de poursuivre les essais cliniques.

Références

1. **Granger, D. L., and A. L. Lehninger.** 1982. Sites of inhibition of mitochondrial electron transport in macrophage-injured neoplastic cells. *J Cell Biol* **95**:527–35.
2. **Nakaki, T., M. Nakayama, and R. Kato.** 1990. Inhibition by nitric oxide and
3. Nitric-oxide- producing vasodilators of DNA synthesis in vascular smooth muscle cells. *Eur J Pharmacology* **189**:347–353.
4. **Fang C.** 1997 Perspectives series: host/pathogen interactions. Mechanisms of Nitric oxide-related antimicrobial activity. *J Clin Invest* **99**:2818–25.
5. **Phillips R, Adjei O, Lucas S, Benjamin N, Wansbrough-Jones M.** 2003 Treatment of *Mycobacterium ulcerans* disease (Buruli ulcer) with topical nitrogen oxides –a randomized double-blinded trial. (submitted for publication).

Travaux réalisés avec l'appui financier de Wellcome Trust

TRAITEMENT DE L'INFECTION A *M. ULCERANS* (ULCERE DE BURULI) PAR APPLICATION LOCALE D'OXYDES D'AZOTE – ESSAI RANDOMISE EN DOUBLE AVEUGLE

R. Phillips^{1 et 2}, O. Adjei³, S. Lucas³, N. Benjamin⁴, M. Wansbrough-Jones²

¹ Hôpital universitaire Komfo Anokye et Ecole des sciences médicales, Kumasi (Ghana)

² St George's Hospital Medical School, Londres

³ Department of Histopathology, St Thomas's Hospital, Londres

⁴ Department of Clinical Pharmacology, William Harvey Research Institute, Charterhouse Square, Londres

Informations générales

Une étude pilote ouverte sur 12 sujets atteints d'ulcère de Buruli dans le district d'Atwima de la région d'Ashanti au Ghana indique que le traitement local de l'infection avec des crèmes produisant des oxydes d'azote in situ pourrait guérir la plupart des lésions de moins de 15 cm de diamètre, s'il est appliqué 6 jours par semaine pendant 7 à 9 semaines. Nous avons procédé à une étude randomisée en double aveugle avec témoin portant sur des crèmes libérant des oxydes d'azote pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de ce traitement.

Méthode

Nous avons décidé de manière aléatoire de traiter pendant six semaines 37 patients au total ayant reçu le diagnostic clinique d'infection à *M. ulcerans* soit avec une association locale de nitrite de sodium à 6 % et d'acide citrique monohydraté à 9 % soit avec un placebo, puis d'administrer indifféremment à tous les patients pendant six nouvelles semaines l'association. Le traitement a continué pendant quatre semaines supplémentaires pour les patients dont les ulcères n'avaient pas encore guéri après 12 semaines. La surface de l'ulcère a été contrôlée chaque semaine par des personnes n'ayant pas connaissance du traitement.

Résultats

Au cours des six premières semaines, les patients du groupe I recevant le traitement actif, nitrite de sodium et acide citrique monohydraté, ont vu la taille de leur ulcère diminuer rapidement, de $28,6 \pm 5,6 \text{ cm}^2$ à $12,6 \pm 3,2 \text{ cm}^2$, d'une manière significativement plus importante que dans le groupe II (de $15,3 \pm 3,1 \text{ cm}^2$ à $11,7 \pm 3,7 \text{ cm}^2$; $p=0.03$). Pendant cette période, cinq ulcères dans le groupe recevant le placebo se sont agrandis, contre 1 dans le groupe recevant le traitement actif. Au cours de la seconde période de six semaines (avec les deux groupes sous traitement actif), la vitesse de guérison a été similaire dans les deux cas avec une diminution marquée de la taille des ulcères dans le groupe II (auparavant sous placebo). Une pigmentation jaunâtre, disparaissant dans les trois jours suivant l'arrêt du traitement, a été le seul effet secondaire que l'on ait constaté.

Conclusion

Les crèmes qui libèrent des oxydes d'azote augmentent la vitesse de guérison des ulcères dus à *M. ulcerans* avec un minimum d'effets secondaires.

Nous tenons à remercier pour leur aide Strakan Pharmaceutical Ltd.

ESSAI DE TRAITEMENT MEDICAL DE L'ULCERE DE BURULI EN COTE D'IVOIRE

Professeur JM Kanga, Docteur DE Kacou, Docteur M Dion-Laine et coll.

Introduction

La chirurgie est actuellement le moyen recommandé pour le traitement de l'ulcère de Buruli. Cependant, elle ne met pas à l'abri des rechutes.

Une approche thérapeutique médicale, expérimentée depuis 1998 en Côte d'Ivoire, associe un produit hépariné à des antimycobactériens. Les premiers cas soumis à ce traitement ont connu une évolution favorable.

C'est ainsi qu'il a été initié un essai clinique comparatif en 2001, en vue de vérifier ces premiers résultats positifs.

Hypothèse thérapeutique

L'hypothèse de recherche découlait de la physiopathologie de la maladie qui repose sur la toxine sécrétée par *M. ulcerans* au cours de sa prolifération. Cette toxine provoque des endartérites suivies de thromboses des vaisseaux dermiques. Des phénomènes ischémiques majeurs s'ensuivent et entraînent en aval un œdème puis, une nécrose tissulaire dont découle l'ulcération. L'ischémie empêche probablement les antibactériens d'atteindre le site de l'infection. Cela pourrait expliquer leur inefficacité relative dans des essais précédents malgré la sensibilité de *M. ulcerans* in vitro.

Le traitement adopté a utilisé simultanément un produit hépariné pour lutter contre les phénomènes ischémiques, à l'instar du traitement en urgence de l'envenimation après morsure de vipère, et, deux antibactériens actifs in vitro sur *M. ulcerans*.

Objectif

L'essai vise à évaluer l'effet du traitement médical par poly-chimiothérapie sur l'évolutivité des formes ulcérées d'ulcère de Buruli.

Matériel

L'étude a concerné 50 cas d'ulcère de Buruli au stade ulcéré, inclus selon les critères suivants :

- ulcération avec un pourtour œdémateux témoignant de l'évolutivité de la lésion
- consentement éclairé obtenu par écrit
- confirmation au laboratoire de l'ulcère de Buruli (PCR ou anatomo-pathologie)
- absence de contre-indication aux produits utilisés (clinique et biologique).

Tous les sujets ont été hospitalisés et suivis au service de dermatologie du Centre Hospitalier et Universitaire (CHU) de Treichville (Abidjan).

Les antibactériens utilisés étaient la rifampicine et l'amikacine. Le produit hépariné était l'énoxaparine qui est une héparine de bas poids moléculaire.

Les pansements ont été faits au Dakin Cooper®.

Méthodes

Les sujets inclus ont été répartis, de façon randomisée, en 2 groupes égaux de 25 malades.

Les sujets du groupe A ont été traités par pansements locaux tandis que ceux du groupe B étaient soumis à la poly-chimiothérapie selon le protocole suivant :

- rifampicine : 600 mg par jour soit 2 gélules en une prise unique.
- amikacine : 1 g par jour en injection intramusculaire.
- enoxaparine : 40 mg deux fois par jour en injection sous-cutanée.

La durée de traitement et d'observation était de 90 jours pour les 2 groupes.

Une surveillance clinique et biologique hebdomadaire a été effectuée sur les effets secondaires potentiels des produits utilisés.

L'effet de la poly-chimiothérapie a été jugé sur le processus évolutif de la lésion : évolution de l'œdème péri-lésionnel et de l'ulcération elle-même.

Résultats

Il a été noté un taux de guérison complète de 48 % dans le groupe B tandis qu'aucun cas du groupe A n'a connu de cicatrisation.

De façon globale, l'évolution sans nécessité d'une intervention chirurgicale a été favorable dans 80 % des cas du groupe B, tandis que les sujets du groupe A ont dû être tous opérés.

Conclusion

Le traitement médical de l'ulcère de Buruli est possible, en associant la rifampicine et l'amikacine, deux antibactériens actifs in vitro sur *M. ulcerans*, à un produit hépariné, l'énoxaparine.

La combinaison d'une telle poly-chimiothérapie, de la chirurgie voire du dépistage-traitement des formes précoces (papules, nodules, ulcérations d'au plus 2 cm de diamètre) pourrait être la stratégie thérapeutique intégrale de l'ulcère de Buruli.

Perspectives

Un projet de "mise en œuvre du traitement médical de l'ulcère de Buruli" portant sur 150 malades répartis dans 3 centres de prise en charge est en cours d'exécution depuis le dernier trimestre 2002. Les résultats devraient permettre d'affiner les indications thérapeutiques.

Remerciements

Fondation ANESVAD d'Espagne pour leur appui particulier à ce projet de recherche et général à la lutte contre l'ulcère de Buruli en Côte d'Ivoire.

ACTION BACTERICIDE DE LA RIFAMPICINE ET DE LA STREPTOMYCINE SUR LES LESIONS PRECOCES DE L'INFECTION A *MYCOBACTERIUM ULCERANS* CHEZ L'HOMME

*S. Etuaful*¹, *B. Carbonnelle*², *J. Grosset*³, *S. Lucas*⁴, *C. Horsefield*⁴, *R. Phillips*⁵, *M. Evans*⁵, *D. Ofori-Adjei*⁶, *E. Klustse*⁷, *J. Owusu-Boateng*⁸, *G.K. Amedofu*⁹, *P. Awuah*⁹, *E. Ampadu*¹⁰, *G. Amofah*¹⁰, *K. Asiedu*¹¹, *M. Wansbrough-Jones*⁵

¹ St. Martin's Catholic Hospital, Agroyesum, Ghana

² Laboratoire de Bactériologie, CHU Angers, France

³ Center for Tuberculosis Research, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, USA

⁴ St. Thomas's Hospital Campus, UMDS, London

⁵ St George's Hospital Medical School, London, UK

⁶ Noguchi Memorial Institute for Medical Research, Accra, Ghana

⁷ Dunkwa Government Hospital, Dunkwa-on-Offin, Ghana

⁸ Public Health Reference Laboratory, Kumasi, Ghana

⁹ Department of Ear, Nose and Throat, Speech and Hearing Assessment Center, Komfo Anokye Teaching Hospital, Kumasi, Ghana

¹⁰ Ministry of Health, Public Health Division, Accra, Ghana

¹¹ World Health Organization, Geneva, Switzerland

Justification

Si *M. ulcerans* est sensible à plusieurs antibiotiques in vitro, on a obtenu la preuve d'un puissant effet bactéricide de l'association rifampicine - streptomycine dans le modèle du coussinet plantaire de la souris.

But

L'étude parrainée par l'OMS avait pour but d'évaluer l'action bactéricide de l'administration quotidienne de rifampicine et de streptomycine sur l'infection à *M. ulcerans* à un stade précoce pendant 2, 4, 8 et 12 semaines avant l'excision des lésions.

Patients et méthode

Le comité d'éthique de l'Organisation mondiale de la Santé et le Ministère ghanéen de la Santé ont approuvé la conduite de cette étude. Chaque participant, ou un parent ou tuteur pour les moins de 18 ans, a donné son consentement éclairé. L'étude a eu lieu à l'hôpital catholique St-Martin à Agroyesum (Ghana). L'Institut de recherche médical Noguchi à Accra, le Centre hospitalo-universitaire d'Angers (France) et l'Ecole de Médecine du St-George's Hospital de Londres ont fourni l'aide de leurs laboratoires.

Au total, 28 patients ayant un diagnostic clinique d'ulcère de Buruli ont été recrutés puis répartis aléatoirement entre 4 groupes auxquels on a administré 10 mg/kg de rifampicine par voie orale et 15 mg/kg de streptomycine par voie intramusculaire tous les jours pendant 0, 4, 8 ou 12 semaines avant l'excision chirurgicale des lésions. Les tissus excisés ont été analysés par les méthodes suivantes : numération des BAAR, culture, PCR et histologie. Au cours du traitement, les lésions ont été examinées, tracées sur papier acétate et photographiées chaque semaine. Les calques ont été mesurés et l'on a calculé approximativement la surface par rapport à un cercle. Le laboratoire de santé publique de référence de Kumasi a procédé à un contrôle hebdomadaire des effets secondaires du traitement et les patients ont passé deux fois par semaine des tests au Centre d'évaluation de l'audition et de la parole à l'hôpital universitaire de Komfo Anokye, à Kumasi. Le suivi des patients s'est poursuivi pendant 6 mois après la sortie de l'hôpital. Après analyse préliminaire des résultats en octobre 2002, 5 patients ont été recrutés de nouveaux pour un groupe soumis à deux semaines de traitement.

Résultats

L'analyse porte sur les 21 des 33 patients dont la biopsie a été positive lors de la recherche par PCR de *M. ulcerans*. Deux patients se sont retirés de l'essai et un patient a vu sa lésion disparaître après 4 semaines de traitement. Sur les 10 ayant donné des résultats négatifs à la recherche des BAAR, à la culture et à la PCR, l'histopathologie a établi qu'il y avait un lipome, une phycomycose et huit inflammations chroniques non spécifiques. Des cultures positives ont été obtenues à partir de toutes les lésions excisées sur des patients n'ayant pas reçu d'antibiothérapie (groupe 1), alors qu'elles ont été négatives pour tous les autres patients sous antibiothérapie pendant 4 semaines et plus. Des cultures positives ont été obtenues pour au moins 2 des 5 lésions excisées après 2 semaines (dans l'attente des résultats définitifs). L'analyse préliminaire donne à penser que l'antibiothérapie a provoqué une diminution de taille de la plupart des lésions. La diminution moyenne de la surface après 4, 8 et 12 semaines de traitement a été de 52 %, 21 % et 42 %. L'histologie des lésions non traitées a mis en évidence les altérations classiquement imputables à l'infection à *M. ulcerans*, alors que pour celles qui ont été excisées après 12 semaines d'antibiothérapie, il n'est apparu qu'une inflammation non spécifique. Aucun effet secondaire n'a été constaté et aucune des lésions ne s'est aggravée pendant l'antibiothérapie. Il y a eu un cas de rechute documenté, un patient du groupe 1 qui n'a pas eu d'antibiothérapie.

Conclusion

Il a été impossible de mettre en évidence *M. ulcerans* par culture à partir des lésions précoces après traitement à la rifampicine et à la streptomycine pendant 4 à 12 semaines et l'on a observé une amélioration de l'état clinique pendant ce laps de temps. Le traitement de deux semaines semble insuffisant pour obtenir ce résultat mais il faudra poursuivre les travaux afin de déterminer si la guérison clinique des lésions précoces est possible avec cette association de médicaments pendant 4 semaines ou plus et préciser le rôle que les antibiotiques pourraient jouer en association avec la chirurgie.

Remerciements

L'étude a reçu l'appui du Ministère ghanéen de la Santé, de l'OMS par le biais de subventions de la Fondation nipponne et de l'Association Française Raoul Follereau. Nous tenons à remercier en particulier toutes les personnes qui ont travaillé au recrutement et au traitement des patients, ainsi qu'à celles qui ont travaillé dans les laboratoires.

PRISE EN CHARGE DE L'ULCERE DE BURULI PAR L'APPLICATION LOCALE DE POUDRE DE PHENYTOINE

E.Y. Klutse¹, O. Adjei², E. Ampadu³, L. Arthur⁴

¹Hôpital public de Dumlwa, Dunkwa – Offin (Ghana).

²Université Wame Nkrumah de science et de technologie, Kumasi Centre for collaborative research in tropical medicine, Kumasi (Ghana)

³Programme national de lutte contre l'ulcère de Buruli, Accra (Ghana)

⁴Health Foundation of Ghana, Accra (Ghana)

Correspondance à adresser au : Dr. Erasmus Yao Klutse, Dunkwa Government Hospital, P.O. Box 49, Dunkwa – Offin, Ghana : Email : eyklutse@yahoo.com

Introduction

La situation de l'ulcère de Buruli, provoqué par *Mycobacterium ulcerans*, est de plus en plus préoccupante dans les pays tropicaux. Du point de vue clinique comme de celui de la santé publique, il s'agit d'un problème difficile car il entraîne une morbidité importante qui peut s'accompagner de préjudices esthétiques et d'incapacités. Actuellement, l'excision chirurgicale, pratiquée à un stade précoce quand la maladie en est encore au stade nodulaire, est le seul traitement efficace. Malheureusement, cette méthode implique, en plus de son coût, la présence et l'intervention d'un médecin ou d'un chirurgien qualifié. Le fait que les sujets atteints vivent souvent dans des régions rurales et n'ont pas accès facilement ou régulièrement à un médecin complique encore le problème, d'autant plus que les ulcères à un stade avancé sont beaucoup plus onéreux et difficiles à traiter que les nodules. Il faut donc trouver des méthodes de traitement plus faciles et moins coûteuses pour ces lésions dévastatrices.

La phénytoïne, sous forme de poudre pour application locale, a fait la preuve de son efficacité contre divers types d'ulcères. Une enquête pilote récente sur son utilisation dans le traitement des ulcères de Buruli de 10 patients a donné des résultats prometteurs remarquables et favorisé leur guérison (Adjei et al 1998). Suite à ces premières constatations, nous avons entrepris un essai plus formel pour déterminer la véritable efficacité de ce médicament pour traiter les ulcères de Buruli.

Méthode

Le Comité local d'éthique à l'hôpital public de Dunkwa et le Comité national d'éthique du Ministère de la Santé à Accra ont donné leur agrément. Le Conseil de l'alimentation et de la pharmacie, le Directeur régional de la Santé et l'Assemblée de district ont aussi donné leur autorisation.

Les patients adultes ou les parents/tuteurs des sujets de moins de 18 ans devaient donner par écrit un consentement éclairé avant le recrutement.

Les patients ont bénéficié de la gratuité pour l'hospitalisation, la nourriture, les traitements chirurgicaux, les médicaments, la documentation, les pansements, etc.

Les 58 patients au total, dont on trouvera dans le *tableau 1* ci-dessous la répartition selon l'âge et le sexe et pour lesquels on a posé le diagnostic d'infection à *Mycobacterium ulcerans*, ont été affectés aléatoirement à deux groupes, "A" et "B", de 29 sujets.

Tableau 1 : Groupe d'âge et distribution par sexe

| Sexe | | Groupe d'âge | |
|-------|-------|--------------|----------------|
| Homme | Femme | 0 – 30 ans | Plus de 30 ans |
| 34 | 24 | 47 | 11 |

Le Groupe “A” (Traitement) a reçu une application quotidienne de phénytoïne en poudre pendant 8 semaines.

Le Groupe “B” (Témoin) était soigné avec une solution de sérum physiologique lors du renouvellement quotidien du pansement pendant 8 semaines.

Avant le début, des images de référence des ulcères ont été prises. Les dimensions et les surfaces des ulcères ont été mesurées et enregistrées. Des écouvillons ont été prélevés pour la recherche de BAAR par la coloration de Ziehl-Neelsen (ZN) et la culture. Des biopsies ont été prélevées pour l’examen histologique et la PCR afin de confirmer que les ulcères étaient bien dus à *Mycobacterium ulcerans*.

Dans le groupe A, les ulcères étaient nettoyés chaque jour au sérum physiologique avant l’application parcimonieuse et en couche mince de poudre de phénytoïne (environ 7,8 mg/cm). Dans le groupe témoin, les ulcères ont seulement été nettoyés au sérum physiologique. Dans les deux cas, le traitement et les pansements étaient quotidiens pendant la durée de l’étude. La surface de l’ulcère a été contrôlée une fois par semaine en prenant des photos et en mesurant la taille.

Resultats

Sur les 58 patients, sept (7) sont sortis de l’essai pour les raisons suivantes :

- deux ont abandonné le traitement (dans le groupe TÉMOIN)
- un est décédé (cause du décès étrangère à l’ulcère de Buruli), (dans le groupe TÉMOIN).
- il a été difficile pour un patient de prendre des mesures, l’ulcère se localisant sur la main et les doigts (dans le groupe TRAITÉ)
- données incohérentes pour deux patients (dans le groupe TRAITÉ)
- cancer spinocellulaire confirmé pour un patient, (dans le groupe TRAITÉ)

Les 51 autres patients ont suivi leurs 8 semaines de traitement.

Sur ces 51, 25 étaient traités à la phénytoïne (TRAITEMENT) et 26 au sérum physiologique (TÉMOINS)

Tableau 2a : **Nombre d’ulcères guéris ou diminution de la taille des lésions en pourcentage pendant les 8 semaines de traitement (TRAITEMENT)**

| Total | Guéris | Diminution < 50 % | Diminution > 50 % |
|-------|-----------|-------------------|-------------------|
| 25 | 10 (40 %) | 7 (28 %) | 8 (32 %) |

Tableau 2b : **Nombre d’ulcères guéris ou diminution de la taille des lésions en pourcentage pendant les huit semaines de traitement (TÉMOINS)**

| Total | Guéris | Diminution < 50 % | Diminution > 50 % |
|-------|---------|-------------------|-------------------|
| 26 | 2 (8 %) | 17 (65 %) | 7 (27 %) |

Tableau 3a : **Ancienneté de l’ulcère et diminution de la taille en % (Traitement ; n = 25)**

| Diminution de la taille | Ancienneté de l’ulcère | |
|-------------------------|------------------------|---------------------|
| | 0 – 52 semaines | 52 semaines et plus |
| néant | 0 | 1 |
| 0 – 50 % | 2 | 3 |
| 51 – 100 % | 18 | 1 |

Tableau 3b : Ancienneté de l'ulcère et diminution de la taille en % (TÉMOINS ; n =26)

| Diminution de la taille | Ancienneté de l'ulcère | |
|-------------------------|------------------------|---------------------|
| | 0 – 52 semaines | 52 semaines et plus |
| néant | 1 | 3 |
| 0 – 50 % | 7 | 6 |
| 51 – 100 % | 6 | 3 |

Tableau 4a : Age des patients et diminution de l'ulcère en % (TRAITEMENT ; n = 25)

| Diminution de la taille | Age du patient | |
|-------------------------|----------------|----------------|
| | 0 – 30 ans | 30 ans et plus |
| néant | 0 | 33 % |
| 0 – 50 % | 23 % | 0 % |
| 51 – 100 % | 77 % | 67 % |
| | (n = 22) | (n = 3) |

Tableau 4b : Age des patients et diminution de l'ulcère en % (TÉMOINS ; n = 26)

| Diminution de la taille | Age du patient | |
|-------------------------|----------------|----------------|
| | 0 – 30ans | 30 ans et plus |
| néant | 24 % | 0 % |
| 0 – 50 % | 24 % | 100 % |
| 51 – 100 % | 52 % | 0 % |
| | n = 17 | n = 9 |

Tableau 4a : Taille de l'ulcère et diminution en % (TRAITEMENT ; n = 25)

| Diminution de l'ulcère | Taille (cm) | |
|------------------------|-------------|--------------|
| | 0 - 30 | 30,1 et plus |
| néant | 1 | 0 |
| 0 – 50 % | 0 | 6 |
| 51 – 100 % | 17 | 1 |

Tableau 4b : Taille de l'ulcère et diminution en % (TÉMOINS ; n = 26)

| Diminution de l'ulcère | Taille (cm) | |
|------------------------|-------------|--------------|
| | 0 – 30 | 30,1 et plus |
| néant | 2 | 2 |
| 0 – 50 % | 9 | 4 |
| 51 – 100 % | 7 | 2 |

Il est intéressant de constater d'après les résultats que **10 (40 %)** du total des 25 cas traités ont été complètement guéris en 8 semaines de traitement, **8 (32 %)** ont vu la taille de leur ulcère diminuer de plus de **50 %** et **7 (28 %)** de moins de **50 %** (Tableau 2a).

Dans le groupe témoin, seul **2 (8 %)** des 26 sujets ont été complètement guéris après 8 semaines de traitement. On a observé une diminution de la taille de l'ulcère de plus de **50 %** pour **7 patients (27 %)** et pour **17 (65 %) la taille de l'ulcère a diminué de moins de 50 % pendant cette période (Tableau 2b)**

En analysant la relation entre l'ancienneté de l'ulcère et la diminution de sa taille, on observe que les **18 sujets (72 %)** sur les 25 traités ayant eu une diminution de plus de **50 %** avaient des ulcères de moins d'un an. **Deux sujets (8 %)** qui ont eu une diminution de moins de **50 %** avaient aussi des ulcères de moins d'un an. Il y a eu une diminution de la taille de l'ulcère pour toutes les lésions de moins d'un an (Tableau 3a)

Dans le groupe des 26 témoins, seuls **6 (23 %)** de ceux qui ont eu une diminution de plus de **50 %** avaient des ulcères de moins d'un an. **Sept (26.9 %)** des témoins ayant des ulcères de moins d'un an ont eu une réduction de la taille de moins de **50 %**. (Tableau 3b)

Le tableau 3 analyse la relation entre l'âge des patients et la diminution de la taille des ulcères.

Dans le groupe traité, **77 %** des ulcères pour lesquels la diminution de taille a dépassé **50 %** étaient chez des patients de moins de 30 ans, contre **52 %** dans le groupe témoin. Cela signifie donc que la phénytoïne agit mieux chez le sujet de moins de 30 ans (Tableaux 4a et 4b).

Le tableau 4 donne la relation entre la taille de l'ulcère et sa diminution.

Il convient de remarquer que, dans le groupe des 25 ulcères traités, les **17 (68 %)** pour lesquels on a observé une diminution de taille de plus de **50 %** avaient une circonférence moyenne de moins de 30 cm, contre **7 (27 %)** dans le groupe témoin (Tableaux 5a and 5b)

Cela signifie que la phénytoïne sous forme de poudre contribue à la guérison des ulcères de Buruli et que l'on obtient les meilleurs résultats pour les lésions de moins de 30 cm de circonférence moyenne.

Discussion

A ce jour, les résultats obtenus indiquent l'efficacité de la poudre de phénytoïne dans le traitement de l'ulcère de Buruli. Ils confirment les constatations d'une étude pilote antérieure. Plus spécifiquement, nous avons fait les observations suivantes :

- le processus de guérison est plus rapide avec la phénytoïne que chez les témoins et la différence est significative. Elle prépare le terrain pour les interventions chirurgicales et les greffes cutanées nécessaires pour une guérison encore plus rapide.
- bon marché, facile à appliquer, elle est de ce fait bien adaptée à une utilisation dans les communautés rurales.
- on a constaté que la phénytoïne était plus efficace pour les ulcères de moins d'un an. Voir *tableaux 2a et 2b*
- lorsque les patients ont moins de 30 ans, les ulcères réagissent mieux à la phénytoïne que chez les sujets plus âgés. Voir *tableaux 3a et 3b*
- on n'a décelé aucun effet secondaire. La phénytoïne a été bien tolérée. De plus, il y a un soulagement significatif de la douleur chez les sujets traités par rapport aux témoins.
- la cicatrisation se fait mieux chez les sujets traités que chez les témoins.
- on obtient les meilleurs résultats lorsque la circonférence moyenne de l'ulcère ne dépasse pas 30 cm.

Recommandations spécifiques

- Le traitement donne les meilleurs résultats après débridement de l'escarre.
- Les soins pour les pansements ne doivent pas déranger l'ulcère. Il convient d'éviter au maximum tout saignement, c'est-à-dire que l'on doit bien imbiber le pansement de sérum physiologique avant de l'enlever.
- Pour être efficace, la poudre de phénytoïne s'utilise sur des ulcères de moins d'un an.
- Pour un effet optimal, on recommande de l'utiliser chez des patients de moins de 30 ans.
- Pour éviter la formation de croûte et une mauvaise guérison, il faut nettoyer soigneusement la plaie et enlever la poudre de l'application précédente avant d'en remettre une nouvelle couche.
- La phénytoïne a une efficacité optimale sur les ulcères de moins de 30 cm de circonférence moyenne.

Appendice (voir : Report – 6th WHO Advisory Group meeting on Buruli ulcer, pp107–110)

- Fig. 1a. Diminution de la taille des ulcères (en pourcentage) obtenue après huit semaines de traitement avec de la phénytoïne sous forme de poudre
- Figure. 1b. Diminution de la taille des ulcères (en pourcentage) obtenue après huit semaines de traitement avec du sérum physiologique
- Fig. 2a: Ancienneté de l'ulcère et diminution de la taille en pourcentage (Traitement à la phénytoïne)
- Fig. 2b: Ancienneté de l'ulcère et diminution de la taille en pourcentage (Application de sérum physiologique – Témoins)
- Fig. 3a: Age des patients et diminution de la taille de l'ulcère (TRAITEMENT)
- Fig. 3b : Age des patients et diminution de la taille de l'ulcère (TÉMOINS)
- Fig. 4a : Taille de l'ulcère avant traitement et diminution en pourcentage (PHÉNYTOÏNE)
- Fig. 4b : Taille de l'ulcère avant traitement et diminution en pourcentage (TÉMOINS)

Littérature

Bayley AC, Buruli ulcer in Ghana, BMJ 1971, ii 401 – 402.

Burchard GD, Beirther M, Buruli ulcer clinical pathological study of 23 patients in Lambarre Gabon, Trop Med Parasitol 1986; 3:1 –4

Clancey JK, Mycobacterial skin ulcers in Uganda: description of a new mycobacterium Buruli). J Pathol Bacteriol 1964, 88: 175-187.

Glynn, P.J. (1972). The use of surgery and local temperature elevation in *Mycobacterium ulcerans* infection. Australian and New Zealand Journal of Surgery, 41, 312 – 317.

Grang JM, Mycobacteria and Human Diseases. London : Edward Arnold.

Gray HH, Kingma S., Kok SH. Mycobacterial skin ulcers in Nigeria. Trans R Soc Trop Med Hyg 1971, 61: 712 –714.

Havel A, Pattyn SR. Activity of rifampicin on *Mycobacterium ulcerans*. Annales de la Societe Belge de Me'decine Tropicale 1975, 55: 105-108.

Lunn, H.F. Rees, R.J.W. (1964). Treatment of mycobacterial skin ulcers in Uganda with a rhimophenazine derivative (B663). Lancet, 1 247 –249.

MacCallum, P. Tolhurst, J.C. Buckle, G., Sissons, H.A. (1948). A new mycobacterial infection in man. Journal of Pathology and Microbiology, 60, 93-122.

Meyers WM, Shelly WM, Connor DH. Heat treatment of *Mycobacterium ulcerans* infections without surgical excision. Am J Trop Med Hyg 1974, 23:924-929.

Monsoon MH, Gilbson DW, Connor DH, Kappes R, Hienz HA, *Mycobacterium ulcerans* in Liberia: a clinicopathological study of 6 patients with Buruli ulcer. Acta Tropical 1984, 41:165-172.

Muelder K, Nourou A. Buruli ulcer in Benin. Lancet 1990, 336:1109 –1111.

Oluwasanmi JO, Solanke TF, Lorin EO, Itayemi SO. Alabi GO, Lucas AO, Mycobacterium ulcerans (Buruli) skin ulceration in Nigeria. AM J Trop Med Hyg 1976, 25:122-128.

Ormerod AD, White MI, Shah SA, Benjamin N. Molluscum contagiosum effectively treated with a topical acidified nitrite, nitric oxide liberating cream. Br J Dermatol. 1999 Dec, 141 (6): 1051-3.

Pattyn SR, Royachers J. Treatment de l'infection experimentale de la souris par *Mycobacterium ulcerans* et *Mycobacterium balnei*. Annals de la Societe Belge de Me'decine Tropicale 1965, 45:31-38,

Revill WDL, Pike MC, Morrow RH, Ateng J. A controlled trial of the treatment of *Mycobacterium ulcerans* infection with clofazimine. Lancet 1973, ii: 873-877.

Stanford JL. Revill WDL, Gunthrope WJ, Grange JM. The production and preliminary investigation of burulin, a new skin test for *Mycobacterium ulcerans*. J. Hyg. 1995, 74: 7-16.

Thangaraj HS, Adjei O, Allen BM, Porteous F, Evans MR, Banerjee DK, Wansough-Jones MH. In vitro activity of ciprofloxacin, sparfloxacin, amikacin and rifampicin against Ghanaian isolates of *M. ulcerans*. J. Antimicrob Chemother 2000; 45(2) : 201-203.

The Uganda Buruli Group. Clinical features and treatment of pre ulcerative Buruli lesions (*Mycobacterium ulcerans* infection~) Br Med J 1970,:390-393.

Weller R, Ormerod AD, Hobson RP, Benjamin NJ. A randomized trial of acidified nitrite cream in the treatment of tinea pedis. Am Acad Dermatol. 1998 Apr; 38 (4): 559 –63

Van Oye E, Babilon M. Faudra-t-il tenir compte d'une nouvelle affection a bacilles acido – resistants en Afrrique? Ann de la Soc Bel de Med Trop 1950, 30:619-627.

Ravisse 1977.

Stanford & Philips, 1972.

DIFFERENCES DE PRODUCTION DE L'IFN- γ ET DE L'IL-10 AU NIVEAU GENERAL ET DANS LES LESIONS ENTRE LES FORMES NODULAIRES ET ULCERATIVES DU BURULI

Ghislaine Prévot¹, Eliane Bourreau¹, Hervé Pascalis¹, Roger Pradinaud², Audrey Tanghe³, Kris Huygen³ et Pascal Launois

¹Institut Pasteur de la Guyane Française et Université des Antilles et de la Guyane – IESG

²Centre Hospitalier A. Rosemon, Cayenne, Guyanne Française

³Institut Pasteur de Bruxelles, Belgique

Au cours de cette étude, nous avons comparé la production des cytokines au niveau général et dans les lésions chez des patients atteints de la maladie au stade nodulaire ou à celui de l'ulcère nécrosant. Les titres d'IFN- γ en réaction à des bacilles entiers de *M. ulcerans*, de *M. bovis* du BCG et en réponse à la protéine purifiée Ag85 du BCG étaient inférieurs dans les cultures de mononucléaires du sang périphérique provenant de sujets atteints d'ulcère de Buruli que chez des sujets contacts en bonne santé positifs pour la fraction protéique purifiée. Ni l'IL-4, ni l'IL-13 n'ont pu être décelées dans le surnageant des cultures de mononucléaires du sang périphérique. La production d'IFN- γ après stimulation par *M. ulcerans* était significativement plus basse ($p < 0,05$) dans les cultures de mononucléaires du sang périphérique de patients atteints d'ulcères que dans celles de patients présentant des nodules. Contrairement à cette anergie des cellules T, les mononucléaires du sang périphérique des sujets atteints de l'ulcère de Buruli ont produit des titres significatifs d'IL-10 en réaction à *M. ulcerans* (mais pas à *M. bovis* du BCG). La production a été la plus forte pour les patients présentant une forme ulcéreuse. Troisièmement, l'analyse par PCR après transcription inverse a permis d'établir une différence similaire dans le profil des cytokines locales, intralésionnelles, pour les deux formes de maladies : ARNm de l'IFN- γ élevé mais ARNm de l'IL-10 bas dans les lésions nodulaires et l'inverse pour les lésions ulcéreuses.

Nos résultats indiquent que la production d'IL-10, plus que celle d'IL-4 ou d'IL-13, intervient dans la faiblesse de la réaction spécifique des IFN- γ chez les sujets atteints d'ulcère de Buruli.

RESULTATS INATTENDUS APRES INOCULATION DE *MYCOBACTERIUM ULCERANS* DANS LE COUSSINET PLANTAIRE DE LA SOURIS – GANGRENE, AMPUTATIONS ET METASTASES

Phyllis Addo, Enid Owusu, Benjamin Adu-Addai, Alfred Dodoo, David Ofori-Adjei, Noguchi Memorial Institute for Medical Research, Université du Ghana, Legon

Dans le cadre d'expériences préparatoires pour l'utilisation d'inoculum de *M. ulcerans* en vue de nouvelles expériences destinées à trouver des modèles chez l'animal de laboratoire afin de déterminer la sensibilité des souches isolées aux antimicrobiens, une série d'expériences a été réalisée chez des souris BALB/c. Au préalable, il y a eu production d'un inoculum infectieux de *M. ulcerans* puis sa titration de façon à pouvoir obtenir des infections expérimentales constantes et reproductibles chez l'animal de laboratoire. La première expérience a évalué l'efficacité de l'inoculum maison, la seconde a étudié les effets des différents dosages de l'inoculum pour savoir quel titre choisir à l'avenir pour les expériences sur l'animal.

L'inoculum de *M. ulcerans* a été préparé à partir des cultures secondaires d'un isolat obtenu chez un patient et confirmé par PCR. Les cultures secondaires ont été mises en suspension dans un soluté tampon de phosphate et titrées en évaluant la turbidité par rapport à l'échelle néphélométrique de McFarland.

Expérience 1

Les suspensions de *M. ulcerans* ont été diluées en série et les unités formant colonies mises en relation avec celle de l'étalon correspondant de l'échelle McFarland. Les 18 souris BALB/c ont été réparties en trois groupes égaux et chacune a reçu dans le coussinet plantaire de la patte arrière gauche 0,05 ml de *M. ulcerans*, soit des doses équivalentes respectivement aux étalons $1(10^6)$, $1(10^5)$ et $1(10^4)$ de l'échelle de McFarland. Les chercheurs ont observé les modifications après inoculation chez les animaux jusqu'à leur mort et en ont euthanasiés certains régulièrement à l'apparence des lésions. L'inoculation a eu pour résultat de faire apparaître dans les trois groupes de souris un érythème localisé, un œdème du pied et de la cuisse, une nécrose, un exsudat, la formation de croûtes puis des ulcères. Chez une souris inoculée avec une dose équivalente à l'étalon $1(10^5)$, le tableau clinique a évolué de la lésion ulcéreuse à la gangrène, puis à l'amputation du membre, la guérison temporaire, une rechute, un mauvais état général puis le décès. On a trouvé dans la moelle du moignon amputé des BAAR, également présents dans le foie et la rate. La recherche des BAAR a été également positive chez toutes les souris euthanasiées à l'apparition de lésions manifestes, soit dans le pied œdémateux mais pas dans la cuisse œdémateuse, soit à la fois dans le pied et la cuisse adjacente œdémateuse. D'un autre côté, les souris mortes après nécrose chronique et exsudation de liquide ont donné un résultat positif à la recherche des BAAR à la fois dans le pied et dans la cuisse présentant un œdème. On a également retrouvé une faible positivité pour les BAAR dans certains viscères, comme le foie et la rate. Le moment d'apparition des lésions a eu un rapport significatif avec la dose inoculée : plus la dose était forte, plus les lésions sont apparues tôt. Aucune souris-témoin n'a eu de lésions et toutes sont encore en vie. Les résultats permettent de penser que l'inoculum maison est efficace, de même que la variation de la réaction par rapport à la dose semble indiquer que le titrage de l'inoculum est concluant. En outre, ces résultats font entrevoir la possibilité d'une diffusion hématogène à partir du point d'inoculation vers les viscères, comme le foie ou la rate.

Expérience 2

La seconde expérience a utilisé 30 souris BALB/c. Dix suspensions bactériennes équivalentes à 10 étalons de l'échelle de McFarland ont été utilisées pour l'inoculation. Chaque étalon a été inoculé sur trois souris. Chaque souris a reçu 0,05 ml d'inoculum sur le coussinet plantaire de la patte arrière droite au lieu de la gauche. Les animaux ont fait l'objet d'une observation quotidienne pour surveiller l'évolution de leur état jusqu'à leur mort ou jusqu'aux euthanasies régulièrement pratiquées à l'apparition des lésions. Les membres des animaux ont été mesurés une fois par semaine pour évaluer la gravité de l'œdème. Les résultats ont de grande similitudes pour les deux expériences au niveau clinique (érythèmes localisé, œdème du pied, de la cuisse, nécrose, exsudat, formation de croûtes, ulcères, gangrène, auto-amputation du membre, guérison, rechute, mauvais état général, décès), anatomopathologique (organes congestionnés, pus dans la moelle des moignons amputés) et microbiologique (recherche positive de BAAR dans les lésions). Une souris inoculée avec une dose équivalente à l'étalon 8 de l'échelle de McFarland a présenté toutefois des métastases dans la queue et les testicules, fortement positives pour les BAAR. On a également mis en évidence la présence de BAAR dans les membres sains, en plus de certains organes : foie, rate et poumons. Il y a eu une corrélation positive significative entre la dose de l'inoculum et la taille de l'œdème. L'examen anatomopathologique général des souris apparemment en bonne santé n'a pas révélé d'anomalies, mis à part la congestion et l'hypertrophie du pied et des muscles de la cuisse. Les souris mortes après un mauvais état de santé général ont présenté une congestion généralisée des tissus sous-cutanés et des muscles, une congestion et une hypertrophie du pied et des muscles de la cuisse et une teinte légèrement foncée des organes internes. Il y a eu une relation significative, avec corrélation négative, entre la dose de l'inoculum et le délai d'apparition des lésions.

Témoins

Six souris ont été prises comme témoins et ont reçu des inoculations dans des conditions similaires (tampon phosphate stérile ; tampon phosphate stérile sur milieu L-J) à celles de la première expérience, mais dans le coussinet plantaire de la patte arrière droite au lieu de la gauche. L'observation des animaux a été la même dans les deux cas.

Toutes les souris du groupe témoin sont restées en bonne santé, avec un pelage brillant pendant et après la durée de l'observation. Elles sont restées actives et ont conservé un comportement normal à tous égards. Aucun témoin dans les deux expériences n'a développé de lésion et tous étaient encore vivants à la fin de la période d'observation.

Conclusions

Les résultats semblent indiquer que les souris BALB/c produisent un large spectre de manifestations cliniques lorsqu'elles sont infectées par *M. ulcerans*. Au vu de ces constatations, elles pourraient s'avérer être un bon modèle pour les recherches sur les possibilités de prévention et de traitement de l'infection à *M. ulcerans*. Enfin, ces résultats confirment que 1) l'inoculum maison est efficace et que 2) les étalons de l'échelle néphélométrique de McFarland sont utilisables pour la titration des inoculums de *M. ulcerans*.

ETUDES SUR LA REPARTITION DES PUNAISES AQUATIQUES, NOTAMMENT DE LA FAMILLE DES NAUCORIDAE (HEMIPTERES), IMPLIQUEES DANS LA TRANSMISSION DE *MYCOBACTERIUM ULCERANS* ET DETERMINATION DU MODE D'INFECTION

D Boakye, D. de Souza, U.N. Gadzama, N.K.O. Amanhya, L. Mosi et M.D.Wilson, Noguchi Memorial Institute for Medical Research

Résumé

Les observations faites récemment sur la transmission montrent que les punaises aquatiques de la famille des Naucoridae sont naturellement infectées par *M. ulcerans*. Fait encore plus important, on a montré que les bactéries se multiplient dans les glandes salivaires et que l'animal de laboratoire peut être infecté par les piqûres des insectes infectieux. Malgré ces résultats, il reste encore beaucoup à faire pour avoir une idée précise de la transmission, l'expliquer pleinement et en déduire des stratégies de prévention et de lutte. Le groupe consultatif de l'OMS, réuni en avril, a reconnu cette situation et recommandé de poursuivre les recherches sur la présence de *M. ulcerans* chez les punaises d'eau (Naucoridae, Belostomidae et Nepidae) dans les régions d'endémie et sur la participation des insectes dans la transmission (OMS, 2002). Au cours de cette période, des travaux ont été entrepris pour cartographier la répartition des Naucoridae, Belostomidae et Nepidae dans les régions d'endémie, établir la prévalence de l'infection chez ces insectes et déterminer le stade de la vie auquel les punaises sont infectées, de façon à obtenir des informations indispensables pour mieux comprendre la transmission de *M. ulcerans*.

Chaque prélèvement a été effectué dans une mare à l'aide d'une épaisse pour déloger les insectes qui ont ensuite été placés dans du polypropylène puis conservés congelés jusqu'à l'analyse par PCR. Avant le traitement par la PCR, une identification des familles, des genres et, si possible, des espèces a été effectuée. Les prélèvements ont eu lieu sur différents sites du district de Ga (Tableau 1). L'ADN a été extrait en vue de la PCR pour diagnostiquer l'infection à *M. ulcerans*.

Des échantillons ont été prélevés sur 15 sites au total à l'est d'Accra. Les premiers résultats indiquent la présence de trois familles de punaises dans la plupart des sites. La carte de la répartition est en cours de préparation. L'analyse par PCR a révélé l'infection naturelle d'une punaise sur l'un des sites (barrage d'Amasaman). Il est trop tôt pour donner une quelconque prévalence de l'infection, la plupart des échantillons n'ayant pas encore été examinés.

A l'avenir, les travaux sur la transmission devront être les suivants :

1. prélèvement d'échantillons dans les régions exemptes d'endémie et dans d'autres régions d'endémie.
2. culture des bactéries à partir de tout insecte reconnu positif par la PCR.
3. analyse des données pour déterminer si les insectes s'infectent par la chaîne alimentaire, par les piqûres entre adultes ou par transmission transovarienne.

ELABORATION D'UN SYSTEME GENETIQUE APPLICABLE A *M. ULCERANS* : IDENTIFICATION DES GENES REQUIS POUR LA BIOSYNTHESE DE LA MYCOLACTONE

P.L.C. Small, Terri Alford et Armand Mve-Obiang, Université de Tennessee, Knoxville.

Généralités

La mycolactone est une toxine macrolide, polykétide responsable pour une grande part de l'immunosuppression et des lésions tissulaires que l'on observe avec l'ulcère de Buruli. Bien que la toxine ait été purifiée et caractérisée en 1999, les gènes qui la codent ont résisté à l'identification pour deux raisons : 1) on estime que la voie de biosynthèse demande un matériel génétique de 100 kb, ce qui rend le clonage très difficile ; 2) nous n'avons à notre disposition aucun outil génétique permettant d'identifier avec succès les gènes de la mycolactone par mutagenèse chez *Mycobacterium ulcerans*. Dans notre laboratoire, nous avons réussi récemment à identifier les gènes de la mycolactone en obtenant des mutants négatifs. Le développement de souches ne produisant pas de mycolactone faisait partie des grandes priorités de recherche en raison des perspectives qu'elles ouvrent pour la mise au point d'un vaccin efficace. De plus, l'identification des gènes régulateurs permettrait d'expliquer les mécanismes régulant la production de mycolactone et donc de comprendre les facteurs indispensables pour la virulence de *M. ulcerans*.

Méthode

La première méthode pour fabriquer des mutants d'insertion a fait appel au kit d'Epicentre : EZ:TN Kan transposase. Cette méthode a permis de créer avec succès une banque de transposons pour les bactéries entériques, mais la réussite a été plus modeste dans le cas de *Mycobacterium smegmatis*. Il s'agit d'insérer l'ADN porteur du gène du transposon responsable de la résistance à la kanamycine par électroporation dans les bactéries à 37 °C, à l'aide d'un électroporateur BioRad et d'une résistance de 800 ohms. La seconde méthode fait appel à un bactériophage, dérivant du bactériophage TM4, le phA87::MycoMarT7 mis au point par Eric Rubin à l'école de Médecine de l'Université de Harvard. Ce bactériophage a un phénotype de répllication thermosensible, ce qui signifie qu'il se réplique à 30 °C, mais pas à 39 °C. Ce système ne semble pas a priori applicable à *M. ulcerans*, qui ne se réplique pas à 39 °C mais, en apportant des modifications mineures au protocole et en opérant à 37 °C, nous avons pu obtenir des mutants de *M. ulcerans*. Dans les deux cas, nous avons sélectionné les mutants négatifs pour la mycolactone en fonction de la résistance à la kanamycine et de l'absence de pigmentation. Nous avons confirmé les résultats par spectroscopie de masse et en testant la cytopathie.

Résultats

Le système EZ Transposase d'Epicentre nous a permis d'obtenir 8 mutations par insertion. L'un de ces 8 mutants n'avait pas de pigment. La séquence d'ADN de la région flanquante du site d'insertion donne à penser que la mutation s'est produite sur un gène régulateur et pas sur un gène commandant la synthèse du polykétide. On estime que la maigre récolte de mutants obtenus par cette méthode est due aux difficultés rencontrées pour électroporer l'ADN dans *M. ulcerans*. Le recours à un système de délivrance par un phage a été beaucoup plus efficace pour produire des mutants. Ainsi que l'indique le tableau ci-dessous, nous avons obtenu une banque de plus de 100 000 mutants à l'aide de cette méthode.

Tableau 1. **Efficacité de la transposition MycoMarT7 pour délivrer le mycobactériophage phA87 dans *M. ulcerans* 1615**

| Numéro de l'expérience | Colonies résistantes à la kanamycine | Fréquence des transduction | Fréquence des transpositions |
|------------------------|--------------------------------------|----------------------------|------------------------------|
| 1 | 5,6 X 10 ⁴ | 5,6 X 10 ⁻⁷ | 5,6 X 10 ⁻⁶ |
| 2 | 5,5 X 10 ⁴ | 5,5 X 10 ⁻⁷ | 5,5 X 10 ⁻⁶ |
| 3 | 10,8 X 10 ⁴ | 10,8 X 10 ⁻⁷ | 10,8 X 10 ⁻⁶ |

Sur toutes les mutations obtenues, 44 colonies non pigmentées ont été mises en cultures et l'on a testé leur action cytopathique sur des fibroblastes L929. Aucun des filtrats de culture des souches non pigmentées n'avait une action cytopathique. L'analyse par spectroscopie de masse des lipides extraits de ces 44 mutants a mis en évidence une interruption de la biosynthèse des mycolactones en plusieurs points. La PCR par amorces incluses (« nested-PCR ») et le séquençage de l'ADN nous ont permis d'identifier le site d'insertion du transposon pour 8 mutants. Dans cinq mutants, les gènes de la polykétide synthase ont été interrompus. Une sixième mutation s'est produite sur un gène de modification des lipides dont la fonction est inconnue et les deux dernières insertions ont eu lieu sur un locus régulateur. Bien que nous n'ayons pas identifié tous les gènes interrompus par mutation, nous savons que 6 mutants sont totalement incapables de réaliser la production complète de la mycolactone. Des travaux antérieurs ont montré que ces souches étaient dépourvues de virulence et pouvaient donc constituer de bons candidats pour un vaccin contre *M. ulcerans*. Les autres classes de mutants produisent des mycolactones tronquées. Si certaines d'entre elles sont inactives, d'autres ont une action cytopathique à très forte concentration.

Il apparaît clairement que la biosynthèse de la mycolactone se fait par une voie extrêmement complexe. Actuellement, nous collaborons avec le Dr Tim Stinear et le Dr Stewart Cole pour assembler et analyser complètement cette voie.

ANALYSE SEQUENTIELLE DU GENOME DE *MYCOBACTERIUM ULCERANS*

*Timothy Stinear*¹, *Thierry Garnier*¹, *Roland Brosch*¹, *Laurence Ma*², *Stéphane Ferris*², *Stéphanie Duthoy*², *Christiane Bouchier*², *Paul Johnson*¹, *Peter Leadley*¹ et *Stewart T. Cole*¹.

¹ Unité de Génétique Moléculaire Bactérienne

² Génopole, Institut Pasteur, Paris (France)

Le projet de séquençage du génome de *Mycobacterium ulcerans* a commencé en février 2001. La première phase (préparation de la génothèque et séquençage) s'est achevée en décembre 2001. La deuxième phase, avec l'assemblage des séquences (ou lectures), a commencé en décembre 2001. Le processus initial d'assemblage est réalisé par ordinateur et nous a permis de ramener les 43 000 lectures environ à 1500 séquences continues (contigs). En juillet 2002, ces informations ont été mises à la disposition du milieu international de la recherche par le biais d'un serveur sur Internet appelé Buruli List (<http://genopole.pasteur.fr/Mulc/BuruList.html>).

L'analyse préliminaire de nos résultats nous a permis d'identifier un groupe discontinu de gènes codant la polykétide synthase (PKS). Avec les travaux accomplis par nos collaborateurs en Australie, nous savons que ces gènes sont absents chez *M. marinum* (bactérie étroitement apparentée à *M. ulcerans*) et pensons donc qu'ils codent probablement la synthèse de la mycolactone. On pense que la mycolactone est le produit d'un seul groupe PKS et qu'elle est le principal facteur de virulence de *M. ulcerans*. Cette découverte ouvre immédiatement de nouvelles voies de recherche pour déterminer les modalités de contrôle de ces gènes qui pourraient devenir la cible de nouveaux principes actifs pharmacologiques.

Nous avons également découvert que les copies des séquences d'insertion déjà identifiées (IS2404 et IS2606) sont présentes en bien plus grand nombre que nous ne nous y attendions. Cela a ralenti le processus d'assemblage, 30 % des contigs se terminant par des copies identiques soit de IS2404 soit de IS2606. Nous avons adopté une double approche pour surmonter ce problème. Nous avons commencé par un séquençage avec amorce interne (primer walking) pour les clones renfermant la séquence d'insertion en fin de contig. Cette stratégie permet de joindre les contigs en identifiant des régions flanquantes uniques. Deuxièmement nous avons créé des cartes physiques et des cartes de contigs du génome à l'aide de chromosomes artificiels bactériens (BAC). Le projet de cartographie des BAC a maintenant bien progressé et nous avons mis en place et cartographié 4 MB du génome. Cette approche permettra d'identifier une suite ordonnée de BAC qui servira de charpente sur laquelle placer le reste des contigs.

L'assemblage actuel laisse deviner un génome de 6 MB, donc plus important que les 4,6 MB initialement prévus. Pour assurer une couverture suffisante de ce génome plus grand et à titre de mesure supplémentaire pour surmonter le problème des séquences d'ADN répétitives, nous allons devoir produire et séquencer 40 000 lectures de plus à partir de la banque génomique aléatoire. Génopole, à l'Institut Pasteur, a accepté de financer le coût de ce séquençage supplémentaire.

De nouveaux experts se sont joints récemment à l'équipe travaillant sur ce projet. Le professeur agrégé Paul Johnson a commencé en août 2002 et a construit la carte BAC du génome. Le professeur Peter Leadley, spécialiste des polykétides, a commencé en octobre 2002 et nous aide dans l'assemblage et l'annotation des loci PKS décrits plus haut. Le professeur agrégé Pam Small a rejoint l'équipe en novembre pour l'annotation du génome.

MISE AU POINT D'UN QUESTIONNAIRE POUR EVALUER LE HANDICAP FONCTIONNEL INDUIT PAR L'ULCERE DE BURULI

Ymkje Stienstra, Pieter U. Dijkstra, Augustin Guédénon, R. Christian Johnson, Edwin O. Ampadu, Thomas Mensah, Erasmus Y. Klutse, Samuel Etuaful, Sunil Deepak, Winette T.A. van der Graaf et Tjip S. van der Werf

Résumé

C'est en Afrique de l'Ouest que l'émergence de l'ulcère de Buruli pose le plus grave problème. Nous avons besoin d'un système de notation pour évaluer la nature et la gravité des conséquences sur le long terme. Une liste des activités quotidiennes a été mise au point puis perfectionnée. Nous avons demandé à 47 personnes au Bénin et à 41 personnes au Ghana de nous dire si elle pouvait accomplir certaines activités quotidiennes. En fonction de l'applicabilité et de la fréquence, nous avons obtenu une échelle de 19 points ayant une bonne cohérence interne. L'âge médian des participants était de 14 ans. En moyenne, ils ne pouvaient accomplir 23 % des activités quotidiennes. Seuls 29 participants ne présentaient aucune gêne fonctionnelle. Le handicap moyen au Bénin était de 31 %, au Ghana de 15 % ($p = 0,006$). Les participants sans contracture visible ($n = 65$) ont eu en moyenne un handicap de 13 %, ceux avec des contractures visibles ($n = 20$) un handicap moyen de 50 % et les sujets ayant subi une amputation ($n = 3$) une moyenne de 64 %. La maladie et ses conséquences ont une grande importance sur le long terme : les enfants interrompent leur scolarité et les agriculteurs ont une productivité plus faible. Il convient d'évaluer ce moyen de mesurer le handicap fonctionnel avec un plus grand nombre de patients de façon à en établir la validité et la fiabilité. Une fois mise au point, cette échelle pourra servir pour examiner les individus, de critère d'évaluation dans les essais d'intervention et, espérons-le, de guide pour la planification des ressources nécessaires pour les soins des patients présentant un handicap fonctionnel.

ETUDES PILOTE POUR ESTIMER LE COUT DE L'ULCERE DE BURULI POUR MENAGES DANS LES REGIONS DU CENTRE ET D'ASHANTI AU GHANA

Mumma G¹, Whitney EAS², Dadzie F¹, Stienstra Y³, Kwame A⁴, Raghunathan P², Enchill P⁵, Adomako J⁵, Etuaful S⁶, Agyeman D⁵, Klutse E⁷, Appah B⁵, Ampadu E⁵, Ashford DA²

¹ Epidemiology Program Office, Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Atlanta, Géorgie (Etats-Unis d'Amérique)

² National Center for Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Atlanta, Géorgie (Etats-Unis d'Amérique)

³ Hôpital universitaire de Groningen, Groningen (Pays-Bas)

⁴ National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Atlanta, Géorgie (Etats-Unis d'Amérique)

⁵ Ministère de la Santé de la République du Ghana, Accra (Ghana).

⁶ Hôpital catholique St-Martin, Agroyesum (Ghana)

⁷ Hôpital public de Dunkwa, Upper Denkyira District (Ghana)

Introduction

L'ulcère de Buruli est une infection qui entraîne une destruction massive de la peau, des incapacités graves et des déformations chez les personnes affectées [1], l'ensemble pouvant avoir des conséquences économiques et sociales désastreuses pour les individus, les familles et les collectivités dans les régions rurales démunies [2, 3]. La longueur potentielle de la prise en charge et les perturbations au niveau des capacités de production imposent de faire des choix difficiles en matière d'affectation des ressources, tout en posant de grandes difficultés à surmonter pour les victimes notamment [2]. Selon les estimations faites pour les cas hospitalisés au Ghana, la maladie entraîne des dépenses substantielles pour la société [1, 2]. A l'heure actuelle, nous ne disposons pas de données généralisables permettant de faire une estimation des coûts économiques pour les individus, les ménages et les collectivités [1]. Il faut donc estimer précisément ces coûts, non seulement au niveau du traitement, mais aussi du point de vue de la société. Nous avons proposé d'estimer les coûts de l'ulcère de Buruli pour les ménages dans les régions ghanéennes du Centre et d'Ashanti et, en novembre 2002, nous avons réalisé une étude pilote pour peaufiner le protocole et le questionnaire avant de procéder à l'enquête à grande échelle.

Méthode

Nous avons mis au point un protocole d'étude et un questionnaire pour recueillir des données permettant d'estimer les coûts de l'ulcère de Buruli au niveau de l'individu et des ménages, obtenu l'autorisation du Comité d'évaluation interne des CDC et au Ghana. Nous nous sommes rendus ensuite au Ghana en novembre 2002 pour un essai préliminaire du questionnaire. Nous avons étudié sa fiabilité, sa validité et recueilli des données indirectes pour déterminer la taille correcte de l'échantillon dans le cadre d'une enquête ultérieure de plus grande ampleur. Nous avons collecté en novembre 2002 les données dans des ménages touchés par l'ulcère de Buruli dans trois districts de forte endémie dans les régions du Centre et d'Ashanti au Ghana : Upper Denkyira, Amansie West et Atwima. Nous avons défini les ménages comme étant l'unité socio-économique de base regroupant des personnes parmi lesquelles il y avait au moins un cas répondant à la définition du cas clinique de l'ulcère de Buruli par l'OMS. Nous avons formé un enquêteur dans chaque district et l'enquête a été réalisée dans au moins un village de chaque district. Nous avons classé les données dans trois catégories en fonction du stade d'évolution de la maladie : nodule, ulcère, cicatrice. Douze autres groupes en fonction des stades évolutifs ont constitué les sous-catégories. Les données recueillies ont porté sur le type de traitement recherché, le temps pris sur d'autres activités, les ressources utilisées, les occasions manquées pendant ce laps de temps, les tentatives de compensation, les pertes de productivité pour le sujet atteint ou celui qui s'en occupe, la situation socio-économique du ménage. Nous avons exclu les questions relatives aux traitements en

institution. Une fois les questionnaires remplis, ils ont été codés puis les données ont été saisies et analysées sur le logiciel Excel.

Résultats

Comme nous nous y attendions, les résultats de l'analyse préliminaire d'un échantillon de taille limitée mettent à jour une différence très grande entre les coûts au stade pré-ulcératif et post-ulcératif de la maladie. Les résultats ne sont pas statistiquement liants et n'incluent pas les frais d'entretien des malades hospitalisés. Le coût préliminaire médian dans les ménages de l'étude pilote s'établit par cas d'ulcère de Buruli de US\$ 6,1 (écart type 68,6) au stade pré-ulcératif à US\$ 114,7 (écart type 410) au stade ulcéreux et de US\$ 133,8 (écart type 552) à US\$ 908,9 (écart type 3 245) pour les cas au stade de la cicatrice. L'analyse des coûts pour les ménages en fonction des 12 sous-catégories plus spécifiques du stade de la maladie montre leur augmentation en parallèle avec la gravité de l'atteinte.

Conclusions

Les coûts pour les ménages de chaque cas d'ulcère de Buruli, ajoutés à ceux des soins en institutions et l'estimation de la prévalence dans une région donnée, nous permettent d'estimer la charge économique que représente l'ulcère de Buruli pour les individus, les ménages, les collectivités et la société ghanéenne dans son ensemble. Il est important de connaître les coûts pour la société en préparation des études qui évalueront le montant des dépenses qu'un individu ou un ménage peut assumer, ce qui permettra d'améliorer les programmes de prévention et de lutte contre l'ulcère de Buruli.

Références

1. Asiedu, K, Etuaful S. Socioeconomic Implications of Buruli Ulcer in Ghana: A Three Year Review. *Am J Trop Med Hyg* 1998; 59 (6):1015-1022.
2. Dadzie NFF. Economic Situation Analysis of Buruli Ulcer in Ghana. Global Buruli Ulcer Initiative (World Health Organization), August 2001.
3. Amofah G, Bonsu F, Tetteh C, Okrah J, Kwame A, Asiedu K, and Addy J. Buruli Ulcer in Ghana: Results of a National Case Search. *Emerg Infect Dis* 2002; 8 (2): 167-170.

EVALUATION DU COUT DIRECT DU TRAITEMENT DE LA PRISE EN CHARGE DE L'ULCERE DE BURULI DANS LES ETABLISSEMENTS DES SOINS ET HORS INSTITUTIONS AU GHANA

F.N.F. Dadzie,¹ K. Asamoah,² G. Amofah,³ E.O. Ampadu,³ F. Mork,³ S. Paintsil,³ E. Laing,³ E. Klutse,³ S.K.N. Etuaful,³ W. Thompson,³ P. Enchill³

¹ Principal Investigator, Department of Economics, Clark Atlanta University, Atlanta, GA, USA

² Coinvestigator, NCCIDD, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, USA

³ Coinvestigators, Ghana Health Service, Ministry of Health, Accra, Ghana

Introduction

La charge économique considérable que représente l'ulcère de Buruli pour les patients est bien connue [1, 2, 3, 5], mais celle qui pèse sur les systèmes de santé n'a pas été suffisamment étudiée. Les auteurs d'un article fondamental sur la maladie au Ghana ont essayé d'en appréhender le coût pour le système de santé ghanéen [1] dans le but de susciter l'intérêt pour de nouveaux travaux en vue d'une évaluation complète. Dans une étude récente [3], la charge économique sur les systèmes de santé a été réévaluée dans ses différents aspects et il s'est avéré que le traitement de l'ulcère de Buruli modifiait régulièrement l'affectation des ressources dans la plupart des établissements, souvent aux dépens d'autres maladies lorsque les fonds disponibles sont limités.

Notre étude avait deux objectifs :

1. saisir l'impact sur les systèmes de soins de trois communautés d'endémie au Ghana.
2. vérifier de manière empirique que, comme on le pense couramment, des économies peuvent être réalisées par la prise en charge active de la maladie dans le cadre de services de proximité, hors institution.

Dans les deux cas, ces travaux entrent dans le cadre des priorités de recherche décidées par l'Initiative mondiale contre l'ulcère de Buruli et leurs résultats mettront en lumière des aspects importants de la charge générale de cette maladie.

Méthodes

A l'origine, l'étude consistait à soumettre un questionnaire pour obtenir une estimation des dépenses indirectes, mais il est apparu que cette méthode allait demander beaucoup de temps et des ressources considérables pour suivre d'anciens patients éparpillés sur de vastes zones dans chaque communauté d'endémie. Ces communautés couvrent d'ailleurs une grande aire géographique autour de chaque établissement de soins. Toutefois, un complément d'enquête est en cours [6] pour appréhender la charge pesant sur les ménages en s'efforçant d'obtenir des informations sur les frais indirects du traitement. Notre étude s'est donc limitée aux coûts directs à partir des données trouvées dans les dossiers médicaux des établissements.

L'enquête a couvert une période de 4,5 ans, de 1998 au deuxième semestre 2002, avec examen de toutes les informations sur les coûts directs des traitements à tous les stades de la maladie. Toutefois, pour permettre la comparaison transversale, nous avons étudié les coûts du traitement des nodules dans les établissements et hors institution. Le nodule est la forme de base dans l'évolution de la maladie et la probabilité que le traitement soit efficace est la même hors institution que dans un établissement de soins.

Résultats

Sur la période étudiée, le coût direct moyen du traitement a été de US\$ 113 (écart-type US\$ 59). Ce résultat a été obtenu à partir d'un échantillon de 489 patients traités pendant cette période. Les coûts directs moyens annuels étaient de US\$ 122 (écart-type US\$ 82) en 1998, US\$ 131 (écart-type US\$ 88) en 1999, US\$ 76,35 (écart-type US\$ 60) en 2000, US\$ 93 (écart-type US\$ 68) en 2001 et US\$ 147 (écart-type US\$ 105,93) au mois de juin 2002. Ils correspondent à une durée moyenne d'hospitalisation de 77 jours en 1998, 78,3 jours en 1999, 68,6 jours en 2000, 79,6 jours en 2001 et 89,6 jours en 2002. A l'exception de l'année 2001, où l'âge moyen des patients était de 29,3 ans, la moyenne va de 11,2 ans en 2002 à 16,7 ans en 1998. En 1999 et 2000, l'âge moyen était respectivement de 11,7 et 13,7 ans. Il en ressort que près de 89 % des malades étaient des enfants de moins de 15 ans.

La signification de ces résultats apparaît pleinement en les comparant à l'ensemble des dépenses de soins et en considérant le nombre de patients traités. On peut également évaluer le montant des dépenses totales par rapport à la situation des établissements de soins qui fonctionnent avec des ressources limitées et qui se voient dans l'obligation de sacrifier d'autres problèmes de santé. Depuis l'article fondamental publié sur cette maladie au Ghana [1], la notification a beaucoup augmenté et les établissements de soins ont dû modifier leurs priorités pour pouvoir satisfaire la demande. Le coût direct moyen annuel pour le traitement de la maladie, en fonction du nombre des patients traités pendant la période couverte par l'enquête, se monte au total à US\$ 29 947,87, l'équivalent de 124,7 millions de cedis (la devise locale). Cette somme a dû être prélevée sur le budget général de la santé. Comme le traitement de l'ulcère de Buruli est en principe gratuit, ce sont les établissements de soins qui assument au premier chef les coûts directs⁵, ce qui les a obligés à puiser dans des ressources normalement affectées à d'autres maladies afin de pouvoir répondre à la demande. Ces dépenses se sont ajoutées à d'autres frais indirects pour lesquels les établissements n'ont reçu aucun remboursement. Les études [1, 2] montrent que le traitement de l'ulcère de Buruli entraîne des dépenses indirectes relativement élevées. Asiedu et al. ont montré que les coûts indirects représentaient respectivement 62 %, 75 % et 79 % des dépenses totales en 1994, 1995 et 1996. Nous ne sommes pas en mesure de confirmer ou d'infirmier cette tendance tant que le complément d'enquête évoqué plus haut n'est pas encore terminé.

La notification de la maladie continuant de s'améliorer et la population y étant de plus en plus sensibilisée, il n'est pas rare d'observer que les coûts directs ont une influence positive sur la durée d'hospitalisation. Le dépistage précoce se traduit par un raccourcissement du séjour en hôpital et donc des frais directs moins importants. On a observé le phénomène en 2000 où environ 70 % des cas traités en institution sont restés moins de 60 jours.

Pour répondre au second objectif de l'étude, nous avons évalué les coûts de la prise en charge hors institution et des efforts de lutte. Pour calculer ces coûts, nous nous sommes basés sur un total de 26 déplacements par an avec 10 patients au maximum traités à chaque déplacement. En partant donc du principe qu'au total ce sont 260 nodules qui sont dépistés et traités chaque année, les résultats montrent que le coût moyen du traitement des nodules dans les établissements de soins se chiffre à US\$ 84,86. Ce coût a varié de US\$ 74,38 en 1998 à US\$ 103,75 en 2002. L'âge moyen des patients était de 13,2 ans et la durée moyenne d'hospitalisation de 38,78 jours.

En revanche, dans le cadre d'un dépistage actif des nodules et du traitement par des équipes mobiles hors institution, le coût moyen par nodule traité a varié de US\$ 0,75 en 1998 à US\$ 2,26 en 2002. Ces chiffres comprennent les frais de personnel et de logistique, le coût de la chirurgie, les consommables et les médicaments. Ces résultats plaident donc en faveur de l'idée que des économies considérables pourraient être réalisées en recherchant activement la maladie là où elle se trouve, plutôt que d'attendre que les patients se présentent dans les établissements de soins. Ces économies se montent, par nodule traité, à US\$ 73,63 en 1998 et US\$ 101,49 en 2002. Elles

⁵ Les établissements de soins n'appartenant pas au service public se font rembourser les frais encourus pour le traitement de la maladie.

pourraient être en fait encore plus conséquentes si l'on tenait compte des autres stades de la maladie : tous les frais de traitement en institution pourraient en effet être économisés si l'on pouvait dépister et traiter systématiquement l'ulcère de Buruli au stade du nodule. Notre enquête nous amène donc à faire les recommandations suivantes :

Conclusions et recommandations

Les coûts directs du traitement de l'ulcère de Buruli accaparent une part croissante des ressources limitées des systèmes de santé, la durée d'hospitalisation continuant de s'accroître. Associés aux frais indirects, ils exercent une pression considérable sur les systèmes de santé et les amènent à modifier l'affectation des ressources pour répondre à la demande croissante de soins curatifs pour l'ulcère de Buruli.

La solution consiste à investir dans des stratégies permettant de réaliser des économies mais qui demandent une réévaluation complète de la politique nationale de lutte contre cette maladie. L'accent doit porter davantage sur des stratégies empêchant au maximum le développement des stades avancés qui imposent une hospitalisation prolongée.

Pour ce qui est de minimiser la charge sur les systèmes de soins et les familles des malades, des équipes périphériques, qui recherchent activement la maladie au stade nodulaire et qui la traitent, permettraient de faire des économies. Mais pour y parvenir, il faudra sans doute investir des ressources avec audace et maintenir l'activité des équipes de proximité tout au long de l'année. Les possibilités d'économies mises à jour dans cette étude justifient de tels investissements.

Références

1. Asiedu K. and Samuel Etuaful, Socioeconomic implications of Buruli Ulcer in Ghana: A three-year review. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1998 Dec 59(6): 1015-1022.
2. Marston BJ, Diallo MO, Horsburgh Jr. R, Diomande I, Saki MZ, Kanga J, Patrice G
3. Lipman HB, Ostroff SM, Good RC Emergence of Buruli ulcer disease in the Daloa Region of Côte d'Ivoire. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1995, 52(3): 219-224
4. Dadzie FNF. Economic situation analysis of Buruli ulcer in Ghana. Unpublished Mimeo. Prepared for GBUI (WHO), Aug 2001.
5. Dadzie FNF. Conceptual problems in estimating the burden of Buruli ulcer. WHO Report Series # *WHO/CDS/CPE/GBUI/2000.2*
6. Amofah GK et al. The Burden and Epidemiological Characteristics of Buruli ulcer in Ghana: Results of a National Case Search. Ministry of Health, Accra, Ghana 2000.
7. Mumma GA et al. Estimation of costs to households due to the burden of Buruli ulcer in the Central and Ashanti regions of Ghana. [Study currently in progress.]

ANNEXES

ANNEXE 1 – 6ème Réunion du Groupe consultatif spécial de l’OMS sur l’ulcère de Buruli, 10 au 13 mars 2003, Siège de l’OMS, Genève

| Lundi 10/03/03 | | |
|-----------------------|--|---|
| 09:00 – 09:20 | Allocutions de bienvenue | Dr David Heymann |
| 09:20 – 09:30 | Raisons et objectifs de la réunion de 2003 | Dr Kingsley Asiedu |
| | Activités du Bureau régional de l’OMS pour l’Afrique, AFRO | Dr Eugene Nyarko |
| 09:30 – 09:45 | Bénin | Dr Christian Johnson |
| 09:45 – 10:00 | Cameroun | Dr Charles Nsom Mba |
| 10:00 – 10:15 | Congo-Brazzaville | Dr Hilaire Bassakouaou |
| 10:15 – 10:30 | Côte d’Ivoire | Prof. Jean-Marie Kanga |
| <i>10:30 – 11:00</i> | <i>Pause café</i> | |
| 11:00 – 11:15 | Lutte contre l’ulcère de Buruli en situation de conflit : le cas de la Côte d’Ivoire/ Aperçu sur les atteintes ostéoarticulaires dans l’ulcère de Buruli | Prof Henri Assé |
| 11:15 – 11:30 | République démocratique du Congo | Dr Jacquie Singa Nyota |
| 11:30 – 11:45 | Ghana | Dr Edwin Ampadu |
| 11:45 – 12:00 | Guinée | Dr Adama Marie Bangoura |
| 12:00 – 12:15 | Ouganda | Dr Henry Wabinga |
| 12:15 – 12:30 | Soudan | Dr Abdouramane Sow Dr Ayana Yeneabat |
| <i>12:30 – 14:00</i> | <i>Déjeuner</i> | |
| 14:00 – 14:15 | Guyane Française | Dr Roger Pradinaud |
| 14:15 – 14:30 | Papouasie-Nouvelle-Guinée | Sœur Joseph |
| 14:30 – 14:45 | Australie | Dr John Hayman |
| 14:45 – 15:30 | Discussions sur les présentations des pays | Tous |
| <i>15:30 – 16:00</i> | <i>Pause café</i> | |
| 16:00 – 16:15 | Fondation Sasakawa/Fondation nipponne (Japon) | Prof Kenzo Kiikuni |
| 16:15 – 16:30 | ANESVAD (Espagne) | Mlle Verónica Malda M. Andrés Ginés |
| 16:30 – 16:45 | MAP International (Côte d’Ivoire) | M. Edouard Yao |
| 16:45 – 17:00 | American Leprosy Missions (ALM, USA) | Dr Paul Saunderson |
| 17:00 – 17:15 | Health Foundation of Ghana (HFG, Ghana) | Mme Lynda Arthur |
| 17:15 – 17:30 | Humanitarian Aid Relief Team (HART, USA) | Dr Kimball Crofts |

| Mardi 11/03/03 | | |
|-----------------------|---|--|
| 09:15 – 09:30 | Associazione Italiana Amici di Raoul Follereau AIFO (Italie) | Dr Giovanni Gazzoli Dr George Abram |
| 09:30 – 09:45 | Rotary Club de Milan (Italie) | Dr Franco Poggio |
| 09:45 – 10:00 | Fondation luxembourgeoise Raoul Follereau (FFL, Luxembourg) | Prof. Henry Kiniffo M. Robert Kohll |
| 10:00 – 10:15 | Interplast (France) | Dr Remy Zilliox |
| 10:15 – 10:30 | PHANS (France) | Dr Vincent Stoffel |
| <i>10:30 – 11:00</i> | <i>Pause café</i> | |
| 11:00 – 11:15 | Association Française Raoul Follereau (AFRF, France) | Mr Jehan-Michel Rondot |
| 11:15 – 11:30 | Médecins Sans Frontières (MSF) - Luxembourg | Dr Peter Firmenich |
| 11:30 – 11:45 | Aide Aux Lépreux EMMAUS-SUISSE (ALES, Suisse) | Mme Patricia Beauverd |
| 11:45 – 12:00 | Médecins Sans Frontières (MSF) - (Suisse) | Dr Elisabeth Le Saout |
| 12:00 – 12:30 | Discussions sur les présentations des ONG | Tous |
| <i>12:30 – 14:00</i> | <i>Déjeuner</i> | |
| 14:00 – 14:15 | Proposition de recherches prioritaires sur l'ulcère de Buruli | Dr Paul Johnson |
| 14:15 – 14:30 | Projet de protocole de vaccination par le BCG | Dr Paul Johnson |
| 14:30 – 14:45 | Ulcère de Buruli et ostéomyélite | Prof. Françoise Portaels |
| 14:45 – 15:00 | Le point sur la transmission | Prof. Bernard Carbonnelle M. Laurent Marsollier |
| 15:00 – 15:15 | Développement de nouveaux outils de détection de <i>M. ulcerans</i> | Prof. Gerd Pluschke |
| 15:15 – 15:30 | Le point sur les possibilités de sérodiagnostic de l'ulcère de Buruli | Dr Harold King |
| <i>15:30 – 16:00</i> | <i>Pause café</i> | |
| 16:00 – 16:15 | Mise en œuvre d'une méthode de PCR à sec pour la confirmation en laboratoire de l'infection à <i>M. ulcerans</i> au Ghana | Dr Gisela Bretzel |
| 16:15 – 16:30 | Immunoréactivité des produits de type PGL-1 dans les échantillons histopathologiques typiques de l'ulcère de Buruli | Dr Milanga Mwanatambwe |
| 16:30 – 16:45 | Initiative pour les médicaments destinés aux maladies orphelines | Dr Els Torreele |
| 16:45 – 17:00 | Traitement de l'ulcère de Buruli par application locale d'oxydes d'azote | Dr Richard Phillips |
| 17:00 – 17:15 | Résultats d'un essai de traitement médicamenteux en Côte d'Ivoire | Prof. Jean-Marie Kanga |
| 17:15 – 17:30 | Résultats préliminaires d'un essai de traitement médicamenteux au Ghana | Dr Mark Wansbrough-Jones |

| Mercredi 12/03/03 | | |
|--------------------------|---|--------------------------------------|
| 09:00 – 09:15 | Réaction immunitaire au cours de l'infection à <i>M. ulcerans</i> en Guyane Française | Dr G.Prévo-Linguet Dr Kris Huygen |
| 09:15 – 09:30 | Travaux de recherche à l'Institut Noguchi (Ghana) | Prof. D. Ofori-Adjei |
| 09:30 – 09:45 | Identification des gènes de la mycolactone et possibilités de construction d'un vaccin | Dr Pamela Small |
| 09:45 – 10:00 | Séquençage du génome de <i>M. ulcerans</i> - rapport de situation | Dr Tim Stinear |
| 10:00 – 10:15 | Mise au point d'un questionnaire pour évaluer le handicap fonctionnel induit par l'ulcère de Buruli | Dr Ymkje Stienstra |
| 10:15 – 10:30 | Estimation des coûts de l'ulcère de Buruli pour les ménages | Mlle E. Whitney M. Frank Dadzie |
| <i>10:30 – 11:00</i> | <i>Pause café</i> | |
| 11:00 – 12:30 | Discussions sur les exposés des travaux de recherche | |
| <i>12:30 – 14:00</i> | <i>Déjeuner</i> | |
| 14:00 – 15:40 | Groupes de travail | |
| <i>15:40 – 16:00</i> | <i>Pause café</i> | |
| 16:00 – 17:30 | Groupes de travail | |

| Jedi 13/03/03 | | |
|----------------------|---|-----------|
| 09:00 – 10:30 | Finalisation des travaux des groupes | |
| <i>10:30 – 11:00</i> | <i>Pause café</i> | |
| 11:00 – 11:20 | Présentation des conclusions et des recommandations du groupe 1 | |
| 11:20 – 11:40 | Présentation des conclusions et des recommandations du groupe 2 | |
| 11:40 – 12:00 | Présentation des conclusions et des recommandations du groupe 3 | |
| 12:00 – 12:20 | Présentation des conclusions et des recommandations du groupe 4 | |
| <i>12:20 – 14:00</i> | <i>Déjeuner</i> | |
| 14:00 – 14:20 | Présentation des conclusions et des recommandations du groupe 5 | |
| 14:20 – 15:30 | Discussions sur les conclusions et les recommandations présentées par les groupes | |
| <i>15:30 – 16:00</i> | <i>Pause café</i> | |
| 16:00 – 16:30 | Allocution de clôture | Président |

Groupes de travail

| <u>Groupe</u> | <u>Thème de discussion</u> | <u>Lieu</u> |
|---------------|-------------------------------|---|
| Groupe 1 | Activités de lutte (anglais) | L-14 |
| Groupe 2 | Activités de lutte (français) | C-102 |
| Groupe 3 | Traitement médicamenteux | X-10 |
| Groupe 4 | Recherche | L-18 |
| Groupe 5 | ONG | Salle du Conseil exécutif (avec interprétation) |

ANNEXE 2 – Liste des participants – 6ème Réunion du Groupe consultatif spécial de l’OMS sur l’ulcère de Buruli, 10 au 13 mars 2003, Siège de l’OMS, Genève

Dr George Abram, International Anti-Leprosy Organization, Takoradi, Ghana
Mme Laurence Ahoua, Epicentre, Paris, France
Dr Julien Aké Aké, MAP International, West Africa, Côte d’Ivoire
Dr Edwin Ampadu, Manager, National Buruli Ulcer Programme, Accra, Ghana
M. Bill Ansell, IGI, London, Angleterre
Mme Lynda Arthur, Health Foundation of Ghana, Accra, Ghana
Dr Sica Asso, Institut Raoul Follereau, Manikro, Côte d’Ivoire
Professeur Henri Assé, Institut Raoul Follereau, Adzopé, Côte d’Ivoire
Dr Eric Bafende, Hôpital de Kimpese, République démocratique du Congo
Dr Patrick Biason, Médecins Sans Frontières, Yaounde, Cameroun
Dr Adama Marie Bangoura, Programme National de lutte contre l’ulcère de Buruli, Guinée
Dr Hilaire Bassakouaou, Ministry of Health/Ministère de la Santé, Congo
Mme Patricia Beauverd, Aide aux Léproux Emmaüs-Suisse, Berne, Suisse
Dr Gisela Bretzel, Bernhard Nocht Institute for Tropical Medicine, Hamburg, Allemagne
Professeur Bernard Carbonnelle, Laboratoire de Bactériologie, CHU Angers, France
Dr Frédérick Chague, Projet Humanitaire Afrique Nord Sud, Pfastatt, France
Mme Bénédicte de Charette, Association Française Raoul Follereau, Paris, France
Dr Kimball Crofts, Humanitarian Aid Relief Team (HART), Provo, UT, Etats-Unis d’Amérique
M. Frank Dadzie, Clark Atlanta University, Atlanta, GA, Etats-Unis d’Amérique
Dr Pieter U. Dijkstra, Groningen University Hospital. Groningen, Pays-Bas
Dr Christophe Dupont, Médecins Sans Frontières-Luxembourg, Cotonou, Bénin
Dr Samuel Etuaful, St Martin’s Catholic Hospital, Agroyesum, Ghana
Dr Peter Firmenich, Médecins Sans Frontières, Luxembourg
M. Kazuyuki Fukunishi, Aberystwyth, Angleterre
M. Andrés Ginés, ANESVAD, Bilbao, Espagne
Professeur Jacques Grosset, Center for Tuberculosis Research, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD, Etats-Unis d’Amérique
Dr Giovanni Gazzoli, Associazione Italiana Amici di Raoul Follereau, Bologna, Italie
Dr John Hayman, Department of Anatomy and Cell Biology, Monash University, Clayton, Melbourne, Australie
Dr Richard Helh, c/o Aide aux Léproux Emmaüs-Suisse, Berne, Suisse
Dr Kris Huygen, Mycobacterial Immunology, Pasteur Institute of Brussels, Brussels, Belgique
Professeur Komlanvi Denis James, Faculté de médecine et de pharmacie, Lomé, Togo
Dr Baohong Ji, Faculté de Médecine, Pitié-Salpêtrière, Paris, France
Dr Christian Johnson, Programme National de Lutte contre l’Ulcère de Buruli, Cotonou, Bénin
Dr Paul Johnson, Department of Infectious Diseases, Austin & Repatriation Medical Centre, Heidelberg, Melbourne, Australie
Soeur Joseph, Wewak General Hospital, Wewak, East Sepin Province, Papouasie-Nouvelle-Guinée
Dr Jacques Kaltenback, Projet Humanitaire Afrique Nord Sud, Pfastatt, France
Professeur Jean-Marie Kanga, Programme National de Lutte contre l’Ulcère de Buruli, Abidjan, Côte d’Ivoire

Professeur Kenzo Kiikuni, Sasakawa Memorial Health Foundation, Tokyo, Japon

Dr Harold King, Department of Medicine, Division of Infectious Diseases, Emory University, Atlanta, GA, Etats-Unis d'Amérique

Professeur Henry-Valère T. Kiniffo, Fondation luxembourgeoise Raoul Follereau, Luxembourg

Dr Erasmus Klutse, Government Hospital, Dunkwa-on-Offin, Ghana

M. Robert Kohll, Fondation luxembourgeoise Raoul Follereau, Luxembourg

Dr Kanga Kouamé, Programme National de Lutte contre l'Ulcère de Buruli, Abidjan, Côte d'Ivoire

M. Samuel Kouassi Kouakou, Groupes Bibliques des Hôpitaux de Côte d'Ivoire, Abidjan, Côte d'Ivoire

Mlle Verónica Malda, ANESVAD, Teófilo Guiard, Bilbao, Espagne

M. Laurent Marsollier, Laboratoire de Bactériologie, CHU Angers, France

M. Johan Mouton, IGI, Victoria, Afrique du Sud

Dr Charles Nsom Mba, Ministry of Public Health, Cameroun

Dr Wayne M. Meyers, Division of Microbiology, Armed Forces Institute of Pathology, Washington, DC, Etats-Unis d'Amérique

Dr Mwanatambwe Milanga, Department of Pathology, Nippon Medical School, Tokyo, Japon

Dr Sara Ngo Niobe-Eyangoh, Laboratoire Des Mycobactéries, Centre Pasteur, Yaoundé, Cameroun

Professeur David Ofori-Adjei, Noguchi Memorial Institute for Medical Research, Accra, Ghana

M. Makiko Ogihara, The Nippon Foundation, Japon

Dr Richard Phillips, Division of Infectious Disease, St. George's Hospital Medical School, London, Angleterre

Dr Gerd Pluschke, Dept. of Molecular Immunology, Swiss Tropical Institute, Basel, Switzerland

Dr Franco Poggio, Rotary International, Rotary Club Milano, Italie

Professeur Françoise Portaels, Department of Microbiology, Institute of Tropical Medicine, Antwerp, Belgique

Dr Roger Pradinaud, Service de Dermatologie, Centre hospitalier général de Cayenne, Cayenne, Guyane Française

Dr G. Battista Priuli, Hôpital St Jean de Dieu, Tanguieta, Bénin

M. Jehan-Michel Rondot, Association Française Raoul Follereau, Paris, France

Dr Jacquie Singa Nyota, Programme National de Lutte contre l'Ulcère de Buruli, République démocratique du Congo

Dr Pamela L. Small, Department of Microbiology, University of Tennessee, Knoxville, TN, Etats-Unis d'Amérique

Mlle Agnès Sommet, Paris, France

M. René Stäheli, Aide aux Lépreux Emmaüs-Suisse, Berne, Suisse

Dr Vincent Stoffel, Projet Humanitaire Afrique Nord Sud, Pfastatt, France

Dr Ymkje Stienstra, Department of Internal Medicine, University Hospital, Groningen, Pays-Bas

Dr Tim Stinear, Unité de Génétique Moléculaire Bactérienne, Institut Pasteur, Paris, France

Dr Issaka Tiembre, Groupes Bibliques des Hôpitaux de Côte d'Ivoire, Abidjan, Côte d'Ivoire

Dr Napo Tignokpa, Programme contre la Lèpre et la Tuberculose, Ministère de la Santé, Lomé, Togo

Dr Els Torreele, Médecins Sans Frontières, Brussel, Belgique

Dr Alphonse Um Boock, Aide aux Lépreux Emmaüs, Yaoundé, Cameroun

Dr T. S. van der Werf, Department of Internal Medicine, University Hospital, Groningen, Pays-Bas

Dr Henry Wabinga, Department of Pathology, Faculty of Medicine, Makerere University, Kampala, Ouganda

Dr Mark Wansbrough-Jones, Division of Infectious Disease, St. George's Hospital Medical School, London, Angleterre

Mlle Ellen Whitney, Meningitis and Special Pathogens Branch, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, Etats-Unis d'Amérique

M. Atsushi Yagi, Aberystwyth, Angleterre

M. Edouard Yao, Regional Office for West Africa, MAP International, Abidjan, Côte d'Ivoire

Dr Remy Zilliox, Interplast, France

WHO/OMS

Dr Ayana Yeneabat, Bureau de l'OMS pour le sud du Soudan

Dr Kingsley Asiedu, Initiative mondiale contre l'ulcère de Buruli, CEE, Prévention, Lutte et Eradication des Maladies transmissibles

Dr Denis Daumerie, Lèpre, CEE, Prévention, Lutte et Eradication des Maladies transmissibles

Dr Ulrich Josef Fruth, Vaccins et produits biologiques, Technologie de la santé et produits pharmaceutiques

Dr David L. Heymann, Directeur exécutif, Maladies transmissibles

Dr Amedée Molamou, Bureau de l'OMS au Congo

Dr Will Parks, Mobilisation sociale et Formation (SMT), Prévention, Lutte et Eradication des Maladies transmissibles

Dr Piero Luigi Olliaro, Programme spécial pour la recherche et la formation des maladies tropicales, Maladies transmissibles

Dr Elil Renganathan, Mobilisation sociale et Formation (SMT), Prévention, Lutte et Eradication des Maladies transmissibles

Dr Abdourahmane Sow, Coordinateur, Bureau de l'OMS pour le sud du Soudan

Dr Nevio Zagaria, Coordinateur, Elaboration et suivi des stratégies d'éradication et d'élimination (CEE), Prévention, Lutte et Eradication des Maladies transmissibles

ANNEXE 3 – Proposition pour la recherche sur l’ulcère de Buruli – Projet

Informations générales et situation actuelle

L’ulcère de Buruli, maladie due à *Mycobacterium ulcerans*, est en grande partie un problème **négligé** concernant les pauvres qui habitent dans des zones rurales isolées et il **apparaît** depuis 1980 comme une cause importante de souffrances humaines. Méconnue de la communauté médicale comme du grand public, cette maladie est toujours mal reconnue et sous-notifiée. Après la tuberculose et la lèpre, il s’agit de la troisième infection mycobactérienne la plus courante. Sa présence a été notifiée ou suspectée dans plus de 30 pays (Angola, Australie, Bénin, Bolivie, Burkina Faso, Cameroun, Chine, Congo, Côte d’Ivoire, Gabon, Ghana, Guinée, Guinée équatoriale, Guyane française, Inde, Indonésie, Japon, Kiribati, Libéria, Malaisie, Malawi, Mexique, Nigéria, Ouganda, Papouasie-Nouvelle-Guinée, Pérou, République démocratique du Congo, Sierra Leone, Sri Lanka, Soudan, Suriname et Togo). Selon les informations dont nous disposons actuellement, l’Afrique de l’Ouest semble la région la plus touchée.

Plus de 50 % des personnes atteintes sont des enfants de moins de 15 ans. L’ulcère de Buruli survient fréquemment dans des zones centrées sur des nappes d’eau stagnante ou s’écoulant lentement. On ne connaît pas avec certitude le mode de transmission, mais des données récentes semblent indiquer l’implication de certains insectes aquatiques. Il n’y a pas de contamination interhumaine. On a signalé quelques cas en dehors des zones d’endémie, en Amérique du Nord et en Europe, en relation avec des voyages internationaux.

L’ulcère de Buruli commence souvent par un nodule indolore qui, en l’absence de traitement, évolue vers une destruction massive des tissus cutanés et parfois même osseux (voir annexe 3). Les lésions tissulaires sont provoquées par la toxine produite par la bactérie, la mycolactone. La chirurgie est actuellement le seul traitement et la précocité conditionne la simplicité de l’intervention et la limitation des coûts. Malheureusement, la plupart des patients africains attendent trop longtemps avant de consulter, en raison de leurs croyances et de leurs coutumes socioculturelles ou de facteurs géographiques ou financiers limitant l’accès aux soins médicaux. L’antibiothérapie a été décevante dans le passé, mais de nouvelles données laissent penser que certaines associations, administrées à un stade précoce de l’affection, pourraient guérir l’ulcère de Buruli. Bien que la mortalité soit faible, cette maladie entraîne une morbidité très élevée et de nombreuses incapacités. Dans certains endroits, 25 % de ceux qui ont guéri gardent des incapacités qui auront des conséquences socio-économiques sur le long terme. On trouve dans les complications de l’ulcère de Buruli des déformations par contracture, des amputations des membres et des atteintes des yeux, des seins et des organes génitaux.

Face à la propagation et aux répercussions croissantes de la maladie, l’Organisation mondiale de la Santé (OMS) a créé en 1998 l’Initiative mondiale contre l’ulcère de Buruli afin de coordonner la recherche et les efforts de lutte. Peu après, en juillet 1998, a eu lieu à Yamoussoukro (Côte d’Ivoire) la première conférence internationale sur le sujet. Les participants ont alors adopté la Déclaration de Yamoussoukro sur l’ulcère de Buruli (voir annexe 4), paraphée par les Présidents de trois pays d’endémie et le Directeur général de l’OMS. Cette conférence a marqué une étape importante dans la lutte contre cette maladie. Depuis lors, des progrès considérables ont été accomplis. Plusieurs partenaires se sont joints à l’effort mondial et de nombreux autres manifestent leur intérêt. Certains pays d’endémie ont instauré des programmes de lutte et d’autres sont en train de les imiter.

Sur le front de la recherche, les progrès réalisés depuis 4 ans sont encourageants. Il reste néanmoins à apporter des réponses définitives à certaines questions essentielles de façon à pouvoir instaurer une lutte et des mesures de prévention efficaces. Personne ne sait avec certitude où la bactérie se

localise dans l'environnement. Les modalités de sa pénétration dans l'organisme sont également un mystère, même s'il est clair qu'elle ne peut y parvenir toute seule. Tout le monde ignore pourquoi cette maladie tropicale apparaît spontanément sous des climats tempérés, comme celui de l'Australie, ou dans tout autre des 30 pays où on l'a repérée. On ne sait pas non plus si toute personne infectée développe la maladie et, dans la négative, pourquoi certains sont capables de la combattre. Il n'y a pas d'autre moyen de diagnostic que l'examen visuel, la durée d'incubation donne lieu à des spéculations et, pour des raisons tout aussi obscures, les médicaments restent fréquemment sans effet.

Justification

Un petit groupe de spécialistes se consacrant à l'ulcère de Buruli a fait de nombreuses découvertes en 30 ans. Mais le besoin de nouvelles méthodes de lutte devient **urgent** compte tenu de la propagation et des répercussions croissantes de la maladie. L'insuffisance des services chirurgicaux et des compétences dans les régions touchées limite les possibilités de traitement, de même que les coûts et la complexité des interventions chirurgicales. L'OMS pense que l'on est sur le point de trouver la réponse à certaines questions mystérieuses à propos de cette maladie. Les informations données par le projet sur le séquençage du génome de *M. ulcerans* faciliteraient grandement la mise au point de meilleures méthodes de diagnostic et de traitement (voir annexe 2). **Pourtant, à cause du financement insuffisant et de la faible visibilité de l'ulcère de Buruli, les progrès ont été lents. L'OMS est convaincue qu'à ce stade, un organisme centralisé de financement, capable de commander, d'orienter et de coordonner les travaux de recherche, peut accélérer la progression de manière significative.**

Parmi tous les domaines de recherche potentiellement importants, le sous-groupe de la recherche a sélectionné, lors de la cinquième réunion du Groupe consultatif de l'OMS sur l'ulcère de Buruli, organisée du 11 au 14 mars 2002 à Genève (Suisse), **cinq domaines prioritaires** comme étant les plus susceptibles d'avoir des effets positifs directs pour les patients à moyen terme (voir annexe 1) :

1. **Le mode de transmission ;**
2. **Le développement de méthodes de diagnostic précoce ;**
3. **Le traitement médicamenteux et les nouvelles modalités thérapeutiques ;**
4. **Les essais sur le BCG et le développement de nouveaux vaccins ;**
5. **Les études dans le domaine culturel et socio-économique.**

Objectif

Cette proposition a pour objectif de créer à l'OMS un Fonds pour la recherche sur l'ulcère de Buruli afin de promouvoir, faciliter et accélérer la recherche dans les domaines prioritaires susmentionnés. Une somme d'au moins US\$ 4 000 000 à 5 000 000 pendant les cinq premières années permettrait de répondre aux besoins essentiels de la recherche et de donner espoir aux victimes potentielles de cette maladie débilitante.

But

La proposition a pour but à moyen terme de produire aussi vite que possible les connaissances scientifiques qui nous manquent, de façon à pouvoir élaborer de meilleurs outils pour combattre et prévenir l'ulcère de Buruli.

Stratégie du BURF

La stratégie de l'OMS/GBUI a consisté à ce jour à rassembler les compétences de la communauté scientifique mondiale, à créer des

partenariats avec d'autres organismes, comme des instituts de recherche, des ministères de la santé, des établissements universitaires et des organisations non gouvernementales. De cette manière, l'OMS a joué le rôle « d'animateur mondial » de la recherche. La concurrence pour les financements et les connaissances relativement pauvres sur l'ulcère de Buruli, par rapport à d'autres maladies comme la tuberculose, le paludisme ou le VIH, ont limité considérablement les progrès de la recherche. L'OMS décide de faire un nouveau pas en avant en créant un fonds consacré spécifiquement à l'ulcère de Buruli, de façon à pouvoir financer directement la recherche prioritaire.

Les fonds seront accordés en fonction de la qualité des propositions de travaux et des dossiers des candidats. L'OMS calquera le système de candidature pour ces subventions sur ceux qui ont déjà fait leurs preuves dans d'autres programmes comme le Programme spécial de recherche et de formation concernant les maladies tropicales (TDR) ou le Programme spécial de Recherche, de Développement et de Formation à la Recherche en Reproduction humaine (HRP).

Elle incitera activement les chercheurs à travailler en collaboration pour éviter les doublons inutiles et à se concentrer sur les **5 domaines prioritaires**. Elle les encouragera également à rechercher aussi d'autres sources de financements, l'objectif étant d'ajouter des moyens et non de remplacer des appuis existants.

Qui peut contribuer

Tout organisme, fondation, organisation gouvernementale ou non gouvernementale, individu travaillant sur l'ulcère de Buruli ou intéressé par cette maladie peut apporter sa contribution.

Qui peut être candidat

Le Fonds sera ouvert à tous les chercheurs et les scientifiques. Les candidatures seront jugées en fonction de leur valeur. L'OMS publiera les appels d'offre sur le site Internet de l'ulcère de Buruli (www.who.int/gtb-buruli).

Conditions essentielles à respecter pour les demandes

Accord pour l'aspect éthique: si l'étude proposée fait appel à des sujets humains, il convient tout d'abord de consulter les lignes directrices du Conseil des organisations internationales (CIOMS) à ce sujet et d'obtenir les accords nécessaires.

Modes opératoires normalisés (MON)

Toutes les études cliniques recevant l'appui de l'OMS/GBUI doivent être effectuées dans le respect des normes des bonnes pratiques cliniques de l'OMS et de l'International Conference on Harmonisation (ICH), des réglementations en vigueur et des modes opératoires normalisés (MON).

Application

L'OMS sera chargée de l'administration générale et de la coordination. Le sous-groupe de la recherche du Conseil consultatif aidera l'OMS à examiner les candidatures. D'autres spécialistes seront invités le cas échéant.

Procédure d'examen et évaluation

Le sous-groupe de la recherche se réunira une fois par an à Genève pour étudier et accepter les candidatures ainsi que pour évaluer la progression des travaux. Les membres pourront également recevoir les candidatures par courrier postal ou électronique.

Rapports

Les rapports annuels et les rapports de réunion seront envoyés à tous les partenaires ayant fait des contributions.

Publication et diffusion des résultats

Les résultats des travaux de recherche seront publiés dans des revues avec comité de lecture et présentés lors de réunions et de conférences. Les principales découvertes seront communiquées aux ministères de la santé dans les pays concernés en vue de les intégrer dans les mesures prises contre la maladie.

1. Mode de justification :

Plus de 50 années d'expérience montrent que transmission l'ulcère de Buruli se contracte en s'exposant à l'environnement, notamment à des nappes d'eau stagnante ou s'écoulant lentement. L'importance de comprendre le mécanisme de transmission de l'eau à l'être humain est évidente : si l'on arrive à déterminer où la bactérie se multiplie et comment elle s'introduit chez l'homme, il sera éventuellement possible d'éviter les expositions. On n'a encore jamais réussi à isoler *M. ulcerans* à partir d'échantillons prélevés dans l'environnement. Pourtant, les connaissances sur la transmission se sont améliorées récemment grâce à de nouvelles techniques moléculaires comme l'amplification génique (PCR : polymérase chain reaction). Les dernières découvertes établissant qu'on peut isoler *M. ulcerans* à partir des punaises d'eau dans les régions d'endémie et que la bactérie peut se multiplier dans les glandes salivaires de ces insectes ont permis d'avancer énormément dans la compréhension de l'écologie de *M. ulcerans*. Les insectes que l'on a associés jusqu'ici à l'agent causal sont de grande taille, facilement identifiables et en général confinés dans des niches aquatiques spécifiques. Si elles sont confirmées par de nouvelles études, ces données pourraient avoir des conséquences énormes sur la lutte contre l'ulcère de Buruli et permettre d'élaborer des stratégies visant à éviter tout contact entre l'homme et les insectes infectés dans les régions d'endémie. Leur mise en œuvre pourrait être relativement simple et peu onéreuse. De plus, si l'on informe les populations du risque d'exposition à ces insectes, il est probable qu'elles feront plus attention aux piqûres infligées à proximité des nappes d'eau, ce qui entraînerait une plus grande précocité du diagnostic dans certains cas. Le diagnostic des lésions à un stade précoce est extrêmement important puisqu'il donne la possibilité de les traiter localement.

Il faut aussi souligner ici que nous disposons déjà de tous les moyens scientifiques et de toutes les connaissances nécessaires pour entreprendre avec succès de telles études.

Etudes recommandées :

1. Confirmer la prévalence de *M. ulcerans* chez les punaises d'eau (*Naucaridae*, *Belostomatidae* et *Nepidae*) dans les régions d'endémie de l'ulcère de Buruli et leur rôle dans la propagation de l'infection.
2. Identifier d'autres espèces susceptibles d'entretenir la présence de *M. ulcerans* dans l'environnement. Ces études sont importantes au vu des nombreuses espèces qui pourraient jouer un rôle de réservoir de *M. ulcerans*.

2. Développement de méthodes de diagnostic précoce

Justification: Bien que l'on puisse confirmer l'ulcère de Buruli dans les hôpitaux du niveau tertiaire ou dans les laboratoires de recherche ayant un équipement moderne leur permettant de pratiquer l'histopathologie, la culture ou la PCR, on ne dispose d'aucun moyen de diagnostic précoce applicable en milieu rural dans les pays en développement où se trouve la charge de morbidité. Cette situation est particulièrement malheureuse dans la mesure où l'on peut traiter cette maladie au niveau local, sans grand traumatisme pour le patient, lorsqu'elle en est à un stade nodulaire précoce, alors que les stades tardifs imposent une chirurgie lourde dans de grands hôpitaux, une hospitalisation prolongée et, au total, des soins très coûteux. En outre, l'antibiothérapie pourrait être efficace à un stade précoce et permettre ainsi d'éviter la chirurgie. Un simple test sanguin serait la méthode la plus souhaitable pour déceler l'infection chez un patient ou, à défaut, une épreuve reposant sur l'examen d'une petite quantité de tissu prélevé sur une lésion suspecte. Le test doit reposer sur une simple colorimétrie ou une réaction d'agglutination pour pouvoir être pratiqué dans les centres de soins de l'Afrique rurale. Ces essais existent déjà pour de nombreuses maladies infectieuses. Il faut donc donner une grande priorité à la mise au point de méthodes de diagnostic précoce.

Etudes recommandées :

1. Identifier les protéines spécifiques de *M. ulcerans* dans les lésions ;
2. Identifier la toxine de *M. ulcerans*, la mycolactone, dans les lésions ;
3. Identifier les anticorps spécifiques anti-*M. ulcerans* dans le sang.

3. Traitement médicamenteux et nouvelles modalités thérapeutiques

Justification : Actuellement, le seul traitement reconnu de l'ulcère limite à des interventions chirurgicales s'accompagnant éventuellement de greffes cutanées. Ce type de traitement n'est pas forcément disponible dans certaines régions rurales où les cas surviennent ; il est aussi très invasif et coûteux, impose l'hospitalisation et les patients le craignent. Pourtant, compte tenu de la nature de la maladie, la chirurgie continuera sans doute de jouer un rôle dans la prise en charge de certains cas, même après la découverte d'autres types d'interventions. Certaines études en cours ont déjà donné des résultats préliminaires très prometteurs et laissent penser que l'antibiothérapie (rifampicine + streptomycine ou amikacine) serait efficace contre l'ulcère de Buruli à un stade précoce. Elle pourrait également compléter la chirurgie en permettant de diminuer l'ampleur des excisions et en prévenant les récurrences.

L'antibiothérapie présente de nombreux avantages par rapport à la chirurgie. Elle est moins onéreuse, moins handicapante pour le patient, elle peut être administrée au niveau local et elle est en général bien acceptée. Il est important de confirmer le plus vite possible les résultats des essais récents. Des protocoles sont déjà en place pour nombre de ces études et seuls les fonds manquent pour la mise en œuvre.

Etudes recommandées :

1. Etablir les associations antibiotiques les plus efficaces et fixer la durée du traitement à respecter ;
2. Etablir l'efficacité d'un protocole thérapeutique qui ne fait appel qu'à l'administration des antibiotiques par voie orale ;
3. Etablir le rôle de l'antibiothérapie en complément de la chirurgie pour diminuer l'ampleur de l'excision (une fois prouvée l'efficacité des médicaments) ;
4. Etudier le rôle des nouveaux traitements locaux, à l'argile ou au monoxyde d'azote, dans la prise en charge.

4. Essais sur le BCG et développement de nouveaux vaccins

Justification : D'après les données disponibles, il semble que le BCG et BCG pourrait jouer un certain rôle dans la prévention de l'ulcère de Buruli. En plus, du fait que le processus pathologique semble largement faire appel à la production d'une toxine, le développement d'une antitoxine pourrait constituer l'une des approches pour la mise au point d'un vaccin et s'avérer utile sur le plan thérapeutique. Le fait que l'infection à *M. ulcerans* soit en grande partie extracellulaire est un autre facteur rendant possible le développement d'un vaccin sous-unité contre cette mycobactérie. Il en résulte que les anticorps dirigés contre les structures à la surface des bacilles pourraient avoir une action protectrice.

Etudes recommandées :

1. Evaluer l'administration d'une dose unique ou d'une seconde dose de BCG en prévention de l'ulcère de Buruli dans les populations où cette maladie est endémique.
2. Développer une antitoxine devant servir de vaccin.
3. Chercher et évaluer des vaccins candidats protéiques.

5. Etudes dans le domaine culturel et socio-économique

Justification : En général, les études dans ce domaine ont deux objectifs :

- a) aider à la conception et à l'évaluation de mesures de prévention et d'intervention thérapeutique, adaptées sur le plan culturel et réalisables au niveau des comportements ;
- b) informer les responsables politiques pour qu'ils intègrent les résultats de ces études dans la conception ou la modification des directives applicables à la prise en charge de la maladie.

La perception qu'ont les patients d'une maladie, l'efficacité du traitement, les ruptures socio-économiques entraînées par l'affection et les symptômes ont en général beaucoup d'influence sur le moment et sur le lieu du diagnostic et du traitement. Bien que ces croyances varient beaucoup d'une culture à l'autre, il y a certains traits généraux. Si une maladie n'évolue pas comme prévu (par exemple des « lésions qui ne guérissent pas »), des causes surnaturelles ou la sorcellerie seront souvent invoquées. Dans ce cas, les patients recherchent le traitement dans ce domaine. Un autre comportement rationnel et universel chez les patients aux ressources limitées (notamment dans les régions rurales) consiste à se faire soigner auprès du service le plus proche et le moins cher. Il arrive parfois que les malades recherchent les soins simultanément ou consécutivement auprès de plusieurs personnes ou services (par exemple à domicile, chez le guérisseur, à la pharmacie, au dispensaire local, etc.). La conception locale de ce qu'est un problème « grave » de santé constitue le troisième facteur de réaction à la maladie (ou, dans le cas de l'ulcère de Buruli, d'une dermatose grave). La perception de la gravité, de l'intensité et de la persistance des symptômes varie d'une tranche d'âge à l'autre (par exemple, ce que l'on considère comme « grave » pour un nourrisson, ne l'est plus forcément pour un jeune adulte), selon le sexe et le niveau d'éducation. Certaines dermatoses font l'objet d'une forte stigmatisation (comme les tâches cutanées associées à la lèpre). Pour l'ulcère de Buruli, la situation se complique du fait que même des détériorations sévères de la peau sont très peu douloureuses.

La menace, ou l'absence de menace, perçue par l'individu représente le quatrième facteur. Si les gens pensent que le risque de contracter la maladie est très faible, ils seront très peu enclins à prendre des mesures de prévention. Il faut comprendre le calcul rationnel fait par chaque individu pour évaluer la menace qu'il perçoit (maladie ou symptômes), le coût des mesures préventives ou du traitement précoce par rapport aux avantages ou à la valeur retirée des comportements recommandés. Il est très important de comprendre ces facteurs liés au comportement au moment d'élaborer et d'appliquer des interventions à ce niveau. Il arrive que les croyances culturelles empêchent les malades de se présenter et d'être recensés dans les cas d'ulcère de Buruli, ce qui les rend peu enclins à aller consulter des services médicaux.

Les guérisseurs locaux peuvent savoir qui a contracté l'infection et même connaître des remèdes efficaces.

Enfin, on ne peut évaluer pleinement le « coût » d'une maladie qu'en tenant compte des facteurs culturels et socio-économiques. Diverses questions n'ont pas encore eu de réponses concluantes. L'ulcère de Buruli entraîne-t-il des difficultés au niveau de la scolarité ou de l'emploi ? Quelles conséquences a-t-il sur les activités agricoles dans les régions touchées ? Quelles conséquences a-t-il pour la famille ou les proches d'un malade ? A-t-il des répercussions au niveau des possibilités de mariage ? Les facteurs culturels auront également des conséquences importantes sur la détermination exacte de l'épidémiologie, le diagnostic, la volonté des patients de consulter et leur acceptation des traitements ou d'autres interventions médicales.

Les facteurs économiques pourraient s'associer à la charge pesant sur les membres de la famille. [Par exemple : le coût du traitement d'un patient oblige-t-il un enfant d'âge scolaire à abandonner sa scolarité pour subvenir aux besoins de la famille en travaillant ?] Ils peuvent également être liés à l'évaluation des coûts relatifs (directs et indirects) du traitement de la maladie à ses différents stades. On sait que la perspective de réaliser des économies est une composante de l'identification de la maladie à un stade très précoce au moyen d'actions de proximité dans les villages d'endémie et il est souhaitable d'évaluer les coûts de ces actions. Une telle étude doit commencer au niveau des centres de traitement qui disposent de données considérables permettant d'établir un cadre d'évaluation du traitement aux différents stades de la maladie. Après avoir fait une telle étude dans un pays, celle-ci pourra servir à élaborer un instrument pour recueillir le même type de données dans d'autres pays. Avec l'évaluation de la charge de morbidité pour la santé publique, les estimations des coûts permettront d'analyser le rapport entre le coût et l'efficacité des futures stratégies thérapeutiques.

Les études économiques doivent inclure les répercussions de la maladie sur les services de santé des collectivités et de l'ensemble du pays. Elles peuvent comporter une évaluation de la pression sur les ressources limitées du système et les infrastructures de soins, ainsi que de la charge financière pesant sur l'ensemble du système de santé.

Etudes recommandées :

1. Etablir les modèles explicatifs locaux des pathologies cutanées et de l'ulcère de Buruli en particulier (signes, causes, gravité relative, traitements, perception de la menace), la terminologie locale en relation avec l'ulcère de Buruli, les modalités de traitement (recours à des remèdes maison, aux tradipraticiens, aux dispensaires locaux, aux pharmacies, à d'autres ressources thérapeutiques), les facteurs influant à ce niveau ;
2. Etablir les opinions des communautés sur les interventions proposées, comme l'éducation sanitaire, la chirurgie cutanée, la réadaptation locale ;
3. Etablir le rôle potentiel des tradipraticiens dans la reconnaissance précoce et le traitement de l'ulcère de Buruli, ainsi que l'utilisation éventuelle de remèdes traditionnels ou maison ;
4. Etablir les ruptures socio-économiques imposées aux normes sociales et culturelles par l'ulcère de Buruli et les stratégies déjà mises en œuvre par les malades pour y faire face ;
5. Etablir les conséquences de l'ulcère de Buruli (y compris les incapacités) sur la vie des patients et de leur famille ;
6. Etablir les coûts des soins dans des structures fixes (soins en établissement) et des soins périphériques de proximité pour la prise en charge de l'ulcère de Buruli. Ce point doit comprendre à la fois les coûts directs et indirects de ces stratégies de prise en charge. Ces études peuvent inclure l'évaluation des coûts du traitement aux divers stades de la maladie.
7. Etablir les répercussions économiques du traitement de la maladie sur le système de santé de la communauté et du pays. Il faut y inclure l'évaluation des conséquences sur les infrastructures et les ressources du système, ainsi que la charge administrative et financière.

Il est à noter que ces études pourraient avoir un coût très réduit et être très fructueuses. On se rappellera également que des manuels, portant sur les méthodes anthropologiques rapides, les méthodes d'évaluation rurale rapide, les techniques d'ethnographie centrées sur les maladies et la commercialisation à but social, ont été conçus pour la recherche sur d'autres maladies infectieuses et pourraient s'adapter facilement aux études recommandées ci-dessus. On pourrait également concevoir des protocoles simples pour étudier les questions socio-économiques dans le cadre des points 4 à 6

*Appendice 2. Projet sur le génome de *M. ulcerans* – contribution à la recherche*

L'Institut Pasteur de Paris a entrepris en février 2001 un projet de deux ans pour établir la séquence complète du génome de *M. ulcerans*. Il devrait s'achever vers la fin de l'année 2002. Un serveur public, appelé **BuruList**, sera ouvert aux alentours de juillet 2002 pour permettre aux chercheurs du monde entier d'accéder aux données génomiques préliminaires.

Le génome est l'ensemble des gènes d'un organisme. Les gènes sont constitués d'ADN et chacun d'entre eux renferme une information spécifique indispensable à la vie de l'organisme, à sa reproduction et à sa pathogénicité (pour les micro-organismes pathogènes). La génomique est l'analyse systématique du génome d'un organisme. Elle permet aux chercheurs de déterminer les caractéristiques biochimiques, physiologiques et génétiques de cet organisme. Elle a révolutionné la biologie et la médecine et elle a notamment eu un impact majeur dans l'étude des infections mycobactériennes. On connaît depuis peu les séquences complètes des génomes de *M. tuberculosis* et de *M. leprae*, ce qui a permis aux chercheurs d'établir de nouvelles stratégies en matière de diagnostic, de vaccination et de chimiothérapie pour lutter contre la tuberculose et la lèpre.

Pour ce qui est de *M. ulcerans*, les connaissances détaillées apportées par ce travail donneront aux chercheurs du monde entier les ressources fondamentales pour entreprendre les travaux indispensables pour lutter contre cette maladie. Ce projet joue notamment un rôle crucial dans l'élaboration de techniques de diagnostic précoce et de prévention en identifiant les protéines antigéniques spécifiques de *M. ulcerans* susceptibles d'être utilisés pour les sérodiagnostics ou les stratégies vaccinales. Il occupe également une place centrale pour déterminer de nouvelles stratégies thérapeutiques en établissant les mécanismes fondamentaux de la pathogénie. En déterminant par exemple les voies métaboliques de production par *M. ulcerans* de sa toxine, la mycolactone, il sera peut-être possible de concevoir des médicaments qui les bloqueront.

A ce jour, le projet a déjà bien progressé et a mis en lumière plusieurs caractéristiques essentielles de *M. ulcerans*. L'une des premières découvertes les plus importantes a été de constater que le génome contient un très grand bloc de gènes uniques qui, pense-t-on, produisent les enzymes intervenant dans la synthèse de la mycolactone. On a également trouvé qu'il renfermait une grande quantité d'ADN répétitif et il semble ainsi probable que *M. ulcerans* a acquis la capacité de muter facilement.

La détermination complète du génome n'est pas une fin en soi. En ce qui concerne les micro-organismes pathogènes, c'est la première étape vers une compréhension globale des voies de la pathogénie. Une séquence génomique est une ressource à partir de laquelle de nombreuses disciplines scientifiques peuvent travailler. Nous avons donné ci-dessus plusieurs exemples montrant comment le génome de *M. ulcerans* est utilisé pour orienter directement la lutte contre l'ulcère de Buruli.

ANNEXE 4 – Plan pour accélérer le renforcement des capacités de prise en charge de l’ulcère de Buruli (2003-2007) – Projet

I. INTRODUCTION

L’ulcère de Buruli, provoqué par *Mycobacterium ulcerans*, est dans la plupart des pays une maladie orpheline frappant les populations pauvres dans les zones rurales isolées. Elle est pourtant devenue dans les années 1980 une cause importante de souffrances chez l’homme. On a signalé ou l’on soupçonne la présence de cette maladie dans plus d’une trentaine de pays. Actuellement, l’Afrique semble être la région la plus touchée. Le milieu médical, comme le grand public, connaît mal cette maladie et elle est donc souvent mal identifiée et sous-notifiée, ce qui masque son importance relative. **Le traitement impose d’exciser les tissus atteints, avec ou sans greffe cutanée et physiothérapie. Mais, dans la plupart des zones d’endémie, le personnel de santé a très rarement les qualifications requises pour exécuter ces greffes et pratiquement aucun hôpital rural ne dispose d’un service de physiothérapie.** Des recherches sont en cours pour évaluer le rôle potentiel des antibiotiques. Si l’ulcère de Buruli entraîne une mortalité relativement faible, il provoque en revanche des souffrances prolongées et laisse de nombreuses incapacités. Dans certains endroits, la proportion des sujets guéris présentant des incapacités peut atteindre 25 %, avec toutes les répercussions sociales et économiques que cela suppose sur le long terme.

Depuis 1998, l’OMS et ses partenaires ont mis au point de nombreuses lignes directrices et documents techniques pour combler les lacunes dans les connaissances et améliorer la lutte contre l’ulcère de Buruli. Avec les moyens existants et l’appui financier requis, il sera possible de développer rapidement les capacités et les compétences des agents de santé pour prendre efficacement en charge cette maladie.

Dans le cadre des efforts pour améliorer les connaissances des personnels de santé, l’OMS, avec l’aide financière d’une organisation non gouvernementale espagnole, l’ANESVAD, a organisé un atelier international sur la prise en charge chirurgicale de l’ulcère de Buruli à Cotonou (Bénin), du 7 au 11 octobre 2002. Cette première réunion technique a rassemblé des participants venus des pays d’endémie suivants : Australie, Bénin, Burkina Faso, Cameroun, Congo-Brazzaville, Côte d’Ivoire, Gabon, Ghana, Guinée, Kenya, Malawi, Nigéria, Papouasie-Nouvelle-Guinée, Ouganda, République démocratique du Congo, Togo et Zambie. D’autres participants et animateurs sont venus de Belgique, des Etats-Unis d’Amérique, de France et du Japon.

L’atelier de Cotonou avait principalement deux objectifs : 1) former des chirurgiens sélectionnés dans les pays d’endémie à la prise en charge standardisée de l’ulcère de Buruli, puis transmettre ce savoir-faire à leurs confrères et aux médecins généralistes ; 2) mettre au point des plans nationaux pour former d’autres agents de santé dans leurs pays respectifs.

Le plan préliminaire pour accélérer le renforcement des capacités reprend les questions essentielles soulevées à Cotonou, ainsi que les recommandations qu’il cherche à mettre en œuvre. Les activités de formation seront intensifiées dans un certain nombre de pays d’endémie⁶ dans le but de développer les capacités nationales de diagnostic et de traitement en s’appuyant sur les participants de l’atelier de Cotonou et sur d’autres spécialistes nationaux. En outre, le plan vise à améliorer les qualifications des agents de santé et à équiper certains services du matériel chirurgical indispensable pour permettre aux personnels formés de mettre en œuvre leurs compétences techniques et assurer un meilleur service.

⁶ Pays prioritaires (7) : Bénin, Cameroun, Congo, Côte d’Ivoire, Ghana, Guinée et Togo.

Autres pays (9) : Burkina Faso, République démocratique du Congo, Ouganda, Nigéria, Malawi, Zambie, Gabon, Soudan et Papouasie-Nouvelle-Guinée.

II. BUT

Diminuer la morbidité et les incapacités provoquées par l'ulcère de Buruli en améliorant la capacité des agents de santé de prendre en charge les cas.

III. OBJECTIFS

1. Renforcer les connaissances et les compétences des chirurgiens, des médecins et des autres professionnels de santé pour améliorer la précocité du diagnostic et la prise en charge de l'ulcère de Buruli ;
2. Renforcer les services de santé des pays d'endémie et faire de certains établissements des centres de formation et de recherche sur l'ulcère de Buruli.
3. Fournir aux services de santé l'équipement indispensable pour améliorer la prise en charge des cas d'ulcère de Buruli.

IV. ACTIVITÉS

Objectif 1. Renforcer les connaissances et les compétences des chirurgiens, des médecins et des autres professionnels de la santé pour améliorer la précocité du diagnostic et la prise en charge de l'ulcère de Buruli.

Activité 1. Ateliers nationaux et régionaux

Des ateliers seront organisés au niveau national et régional à l'intention des chirurgiens et des médecins, ayant l'expérience et les responsabilités requises, dans les pays d'endémie ou les régions exposées au risque dans ces pays. Le but consiste à former un grand nombre de médecins et de chirurgiens pour améliorer le diagnostic et la prise en charge de l'ulcère de Buruli. Ces ateliers permettront d'identifier ceux qui, par la suite, pourront former d'autres agents de santé. Les ateliers nationaux seront organisés à l'intention de certains chirurgiens et médecins des régions d'endémie du pays, tandis que les ateliers régionaux s'adresseront aux chirurgiens et médecins des districts.

Activité 2. Ateliers pour les districts

Ces ateliers seront organisés à l'intention des personnes travaillant dans les domaines de la santé, de l'éducation et pour les communautés en général.

- **Groupe 1 :** Formation initiale ou continue des agents de santé (assistants médicaux, infirmières, techniciens de laboratoire, responsables de la lutte contre les maladies, etc.) au dépistage précoce, à l'enregistrement des données et à la notification à l'aide des formulaires OMS de surveillance ; aux techniques élémentaires de physiothérapie et à l'orientation des cas.
- **Groupe 2 :** Formation des enseignants pour qu'ils puissent parler de la maladie, ce qui favorisera le dépistage précoce, et qu'ils adressent les cas au service de santé le plus proche.
- **Groupe 3 :** Formation des agents communautaires, par ex. les bénévoles dans les villages, les accoucheuses traditionnelles, les guérisseurs, etc. pour les sensibiliser, favoriser le dépistage précoce des cas et renforcer les systèmes locaux de surveillance.

Activité 3. Stages de formation pratique à l'intention des chirurgiens, des médecins et d'autres agents de santé.

Ils ont pour objectif de :

- Former les chirurgiens et les généralistes intéressés par les techniques de **greffe cutanée** ;
- Former les autres agents de santé intéressés (assistants médicaux, infirmières, etc.) par les techniques d'excision des lésions.

En consultation avec les spécialistes du pays, les programmes de lutte nationaux établiront les critères pour sélectionner des participants intéressés et motivés afin que ces programmes comme les patients tirent le meilleur parti de ces stages. Les stagiaires retenus doivent être en mesure d'assurer un service durable aux patients et de former d'autres agents de santé.

Activité 4. Echange des expériences de chirurgie plastique à l'intérieur des pays et d'un pays à l'autre.

Nombre de spécialistes de la chirurgie plastique dans les pays d'endémie exercent dans des hôpitaux de troisième recours dans les villes, bien loin de là où se trouvent les cas d'ulcère de Buruli. Les patients n'ont donc que très rarement accès à ces spécialistes.

Considérant le problème, l'atelier de Cotonou a recommandé que l'OMS aide à organiser des missions de chirurgie plastique dans les pays d'endémie et d'un pays à l'autre pour que ces services puissent être proposés à proximité des patients et des communautés où ils vivent. Cet atelier a eu pour résultat de créer un bon réseau d'experts susceptibles d'aider les pays d'endémie à se doter des moyens nécessaires.

Au niveau des pays, les programmes nationaux de lutte vont mettre au point un dispositif permettant de proposer les services spécialisés dans les hôpitaux des districts d'endémie. Certains pays s'y sont déjà employés avec succès.

Au niveau international, l'OMS demandera la collaboration d'un réseau d'experts désignés à Cotonou pour venir en aide aux pays touchés en organisant des missions chirurgicales de courte durée. Des dispositions devront être prises au préalable avec les programmes nationaux de lutte des pays bénéficiaires : calendrier, choix des hôpitaux (de préférence l'un des centres de formation), sélection et préparation des patients, consommables, etc. Parallèlement, l'OMS demandera la collaboration des associations de spécialistes de la chirurgie plastique et des organisations non gouvernementales pour effectuer des missions chirurgicales dans les pays en développement. A titre d'exemple, on peut citer International Association of Plastic Surgeons, Interplast ; Humanitarian Aid Relief Team (HART), Etats-Unis, etc. ; leur objectif sera de fournir une aide technique lors de missions de courte durée s'ajoutant aux moyens nationaux.

La pérennité de ces capacités dépend du transfert des technologies et des techniques dans les services de santé locaux. En plus d'apporter des soins de meilleure qualité aux patients qui en ont besoin, l'équipe chirurgicale en visite (spécialistes de la chirurgie plastique, anesthésistes, infirmières, physiothérapeutes) pourra, avec cette approche, enseigner ses compétences médico-chirurgicales et les techniques de soins infirmiers à ses homologues locaux par la démonstration. Ces missions permettront en outre de repérer les candidats prometteurs pour des formations complémentaires. L'aide et la collaboration continues des partenaires permettront de renforcer ce dispositif.

Objectif 2. Renforcer les services de santé des pays d'endémie et faire de certains des centres de formation et de recherche sur l'ulcère de Buruli

Les programmes nationaux de lutte sélectionneront deux ou trois établissements traitant régulièrement un certain nombre de sujets atteints d'ulcère de Buruli et pouvant servir de centres de formation. Il faudra ensuite évaluer leurs atouts et leurs faiblesses au niveau de la prise en charge chirurgicale des ulcères de Buruli et des services disponibles pour assurer des formations. Le cas échéant, l'OMS et ses partenaires aideront ces établissements à satisfaire aux normes en vigueur pour les centres de formation. Les chirurgiens, les médecins et les autres personnels de santé ayant besoin d'une formation pratique feront des stages de deux à quatre semaines dans ces centres. Pour des raisons d'économie, il sera possible d'envoyer les stagiaires en équipes (par exemple 2 à 4 stagiaires par centre en fonction des services disponibles et des possibilités d'hébergement). De plus, ces centres pourront servir de centres de formation à l'ulcère de Buruli pour les écoles de médecine, d'infirmières et autres, ainsi que pour les instituts de recherche.

Objectif 3. Fournir aux services de santé l'équipement indispensable pour améliorer la prise en charge des cas d'ulcère de Buruli⁷

Certains établissements de santé ont des blocs opératoires mais ne disposent pas du matériel nécessaire pour pratiquer des greffes cutanées. Le matériel de base se compose d'un **dermatome** et de l'**appareillage pour les greffes cutanées en filet**. Les participants à l'atelier international sur la prise en charge chirurgicale de l'ulcère de Buruli, du 7 au 11 octobre 2002 à Cotonou, ont recommandé que l'OMS aide les pays à se procurer ce matériel.

Pour veiller à ce que les compétences acquises en matière de greffes cutanées pendant les stages pratiques soient immédiatement utilisées, l'OMS demandera la collaboration des gouvernements et des partenaires pour équiper les établissements de santé dont les stagiaires sont issus dès qu'ils auront terminé leur formation. Ce matériel sera également fourni aux établissements ayant du personnel compétent qui ne peut travailler à cause de l'insuffisance des équipements. Des kits d'ablation des nodules seront fournis aux centres de santé des stagiaires lorsqu'ils auront terminé leur formation à l'excision des nodules.

V. CONTRÔLE ET ÉVALUATION

Les participants et les instructeurs procéderont systématiquement à l'évaluation des formations pour veiller à l'amélioration constante de la qualité. Les experts de l'OMS et d'autres contrôleront et évalueront cette qualité par rapport aux normes fixées par l'OMS.

Après les stages pratiques, les instructeurs rendront visite au moins deux fois par an aux stagiaires pour évaluer leurs progrès. Les critères de cette évaluation seront mis au point ultérieurement pendant la première phase d'exécution du projet. Au second niveau, l'évaluation portera sur les effets des programmes de formation dans l'amélioration de la prise en charge des cas d'ulcère de Buruli et, notamment sur la diminution des souffrances et des incapacités.

⁷ Pour garantir la viabilité, l'OMS conseille aux pays de prévoir dans le budget du Ministère de la Santé l'achat de dermatomes et d'appareils pour les greffes en filet. Cet équipement est également utile pour d'autres types de patients, à la fois dans les zones d'endémie et en dehors.

Indicateurs de base

Indicateurs de processus

- Nombre d'agents de santé et d'autres personnes formés dans les ateliers au niveau national, régional et à celui des districts ;
- Nombre de centres de formation sélectionnés et remis à niveau ;
- Nombre de chirurgiens ou médecins ayant suivi des stages pratiques ;
- Nombre d'autres professionnels de santé ayant suivi des stages pratiques ;
- Nombre de dermatomes, d'appareils à greffe cutanée en filet et de kits d'ablation des nodules fournis aux pays ;
- Nombre de missions de suivi assurées par les instructeurs au niveau du pays ;
- Nombre de missions chirurgicales effectuées ou préconisées dans les pays ou d'un pays à l'autre, nombre de médecins formés, nombre et type de patients traités au cours de ces missions.

Indicateurs d'impact

- Nombre de cas dépistés à un stade précoce ;
- Proportion de nodules par rapport aux ulcères et autres formes de la maladie ;
- Proportion de cas d'ulcères de Buruli pris en charge rapidement et correctement ;
- Durée des hospitalisations ;
- Nombre ou proportion de cas présentant des incapacités.

VI. GESTION ET COORDINATION

L'OMS sera chargée de la gestion et de la coordination générales de ce plan, tandis que l'exécution reviendra aux programmes nationaux de lutte ou aux ministères de la santé. Les bureaux de l'OMS dans les pays superviseront les aspects techniques et administratifs de l'exécution et feront rapport au Siège à Genève et au Bureaux régionaux de l'Organisation. Tous les partenaires seront tenus régulièrement informés des progrès des activités.

VII. RÉSULTATS ESCOMPTÉS

- Cette stratégie permettra de développer les connaissances et les compétences d'un grand nombre de professionnels de santé pour prendre en charge l'ulcère de Buruli dans les situations les plus diverses. Elle favorisera ainsi le traitement précoce des cas, ce qui réduira la charge actuelle de morbidité qui ne pèsera plus que sur quelques établissements. En outre, elle contribuera à rapprocher les services des patients et facilitera leur traitement en diminuant les distances à parcourir pour eux pour se rendre dans des établissements spécialisés.
- Les services de santé tireront profit de cette amélioration de leurs moyens et de la fourniture du matériel nécessaire.
- L'échange des compétences en matière de chirurgie plastique dans les pays ou d'un pays à l'autre permettra de renforcer encore les capacités nationales.
- Les techniques apprises pour les greffes cutanées bénéficieront en premier lieu aux sujets atteints d'ulcères de Buruli, mais elles seront utiles pour traiter d'autres problèmes cutanés, dus par exemple à des brûlures ou à des traumatismes.
- Finalement, les connaissances acquises par les agents de santé leur permettront de mieux reconnaître, documenter et notifier les cas. Nous arriverons ainsi à connaître la véritable ampleur du problème et sa relative importance pour mobiliser l'attention et le soutien nécessaire.

VIII. DOCUMENTS DE FORMATION

1. Diagnostic de l'infection à *Mycobacterium ulcerans* (anglais et français) (2001)
2. Prise en charge de l'infection à *Mycobacterium ulcerans* (anglais et français) (2001)
3. Bande dessinée sur l'ulcère de Buruli (anglais et français) (2001)
4. Ulcère de Buruli – infection à *Mycobacterium ulcerans* (2000)
5. Ulcère de Buruli – infection à *Mycobacterium ulcerans* (anglais, espagnol et français)
6. Guide du diagnostic (publié par l'Institut de Médecine tropicale, Anvers, Belgique)
7. Affiches
8. Brochures
9. Formulaire OMS de surveillance – BU 01 et 02

Appendice 1. Partenaires potentiels

La liste n'est pas exhaustive.

1. Programmes nationaux de lutte, ministères de la santé des pays cités plus haut ;
2. Organisations non gouvernementales engagées dans la lutte contre l'ulcère de Buruli
 - Aide aux Lépreux Emmaüs-Suisse (ALES) Case postale 5252, 3001 Berne, Suisse ;
 - American Leprosy Missions (ALM) 1 ALM Way, Greenville SC 29601, USA ;
 - ANESVAD, Teófilo Guiard, 2, 48001 Bilbao, Espagne ;
 - Association française Raoul Follereau (AFRF), 31 rue de Dantzig BP79, F-75722 Paris Cedex 15, France ;
 - Associazione Italiana Amici di Raoul Follereau (AIFO), 4 via Borseli, 40135 Bologne, Italie ;
 - Catriona Hargreaves Charitable Trust (CHCT) Parc Cottage, Teston, Maidstone Kent ME18 5AY, Royaume-Uni ;
 - Fondation Luxembourgeoise Raoul Follereau (FFL), 151, avenue du 10 septembre, 2551 Luxembourg ;
 - Humanitarian Aid Relief Team (HART), 3650 N. University Avenue, Suite 200, Provo, UT 84604, USA ;
 - Interplast, Centre des Brûlés, 1 rue Laborde, 69500 Lyon/Bron ;
 - Médecins sans Frontières (MSF) - Suisse, 12, rue du Lac, Case postale 6090, 1211 Genève 6, Suisse ;
 - Médecins sans Frontières (MSF), 70 route de Luxembourg, L7240 Bereldange, Luxembourg ;
 - MAP International, West Africa Office, Immeuble de la Ligue, 23 av. Jean Mermoz, Cocody, 01 B.P. 1658 Abidjan 01, Côte d'Ivoire ;
 - Sasakawa Memorial Health Foundation (SMHF) Nippon Zaidan Building, 1-2-2 Akasaka, Minatoku, Tokyo 107-0052, Japon
 - The Nippon Foundation (TNF), Nippon Zaidan Building, 1-2-2 Akasaka, Minatoku, Tokyo 107-0052, Japon
3. Etablissements universitaires, instituts de médecine et de recherche
4. Spécialistes de la chirurgie plastique, physiothérapeutes et autres agents de santé bénévoles
5. Organisation mondiale de la Santé