

Ulcère à bacilles acido-résistants.
Revue de la question,
à propos d'un cas diagnostiqué à Elisabethville

PAR

S. R. PATTYN.

Laboratoire de Bactériologie et de Virologie,
Institut de Médecine Tropicale, Anvers.

(Reçu pour publication le 1^{er} mars 1961.)

Au courant du mois de mars 1960, le docteur Moors de l'Hôpital Prince Léopold à Elisabethville nous soumit une biopsie d'un ulcère prélevé chez un enfant congolais d'environ 7-8 ans.

A la coloration simple à l'hémalum-éosine, nous reconnaissons immédiatement la nature de l'affection et une coloration au Ziehl — selon la technique de Fite-Faracco — nous confirma le diagnostic d'ulcère à bacille acido-résistant (B. A. R.).

Il s'agissait d'un ulcère situé dans le pli du genou gauche, d'un diamètre de 4 cm. Au centre de la lésion il y avait du tissu de granulation d'aspect normal, la périphérie de l'ulcère était recouverte d'un enduit verdâtre. L'épiderme des bords était en maints endroits décollé. En soulevant l'épiderme, on y trouvait un tissu nécrotique. C'est dans ce tissu nécrotique que l'on pouvait trouver à l'examen direct de très nombreux B. A. R., granuleux, parfois légèrement courbés, soit isolés, soit en petits amas ou en véritables globi. Le centre de l'ulcère en montrait beaucoup moins.

Des prélèvements furent faits à l'aide d'un écouvillon sous les bords de l'ulcère. Ces écouvillons furent trempés dans de l'eau physiologique et homogénéisés à la soude à 4 p. cent. Des milieux selon Loewenstein furent ensemencés et incubés à 33 et à 37°C. Ils furent malheureusement tous contaminés, par des germes saprophytes (B. pyocyanique). Des souris furent également inoculées dans la plante d'une patte. Elles ont montré des pattes gonflées après un temps d'incubation d'environ six semaines. Par suite des événements politiques, le travail fut interrompu.

Anatomo-pathologie.

Nous avons donné antérieurement une description de l'image histologique de ces lésions (Pattyn, 1959). C'est grâce à l'examen des multiples biopsies, envoyées de Kasongo par le docteur Quertinmont, que nous avons pu nous familiariser avec cette affection. Répétons-en brièvement les caractéristiques.

Lésions situées dans le derme et l'hypoderme. Infiltrats composés par des lymphocytes surtout, moins de neutrophiles, apparition — dans certains cas seulement — de quelques cellules géantes (du type corps étranger), sans qu'il n'y ait jamais formation de follicules. Ces infiltrats sont localisés dans les couches profondes du derme, juste au-dessus de la graisse hypodermique. Les organes annexes de la peau : glandes sudoripares — filets nerveux, sont donc chaque fois pris dans les lésions. Jamais pourtant nous n'avons, dans les nombreuses coupes, et malgré des recherches prolongées, trouvé des bacilles dans les filets nerveux. (La présence de bacilles dans les nerfs est, comme on le sait, un caractère qui jusqu'à présent est la propriété exclusive du bacille lépreux.)

La seconde caractéristique de la lésion est la nécrose étendue de la graisse sous-cutanée. Cette nécrose prend la graisse en nappe sur des grandes étendues, et semble être en rapport direct avec les thromboses artérielles et veineuses que l'on trouve dans les coupes. La nécrose est suivie de l'envahissement par les infiltrats inflammatoires, débutant par les travées conjonctives interlobulaires. Ces nécroses avec réaction inflammatoire secondaire se prolongent à distance de l'ulcération superficielle, sous la peau indemne. C'est là l'explication des bords décollés de l'ulcère. C'est également dans ce tissu graisseux nécrosé que l'on trouve les bacilles acido-résistants, rarement isolés, le plus souvent en agglomérations très importantes.

Parfois on trouve des calcifications dans les lésions. L'allure générale de ce tissu de granulation avec cette nécrose unique du tissu graisseux sous-cutané fait soupçonner le diagnostic d'ulcère à bacilles acido-résistants. Il suffit alors de faire une coloration de Ziehl pour voir les germes en cause.

Rôle étiologique des B. A. R.

Nous avons, lors de l'examen des nombreux cas de Quertinmont, toujours fait remarquer que, ni les coupes, ni les cultures ne prouvaient en rien le rôle étiologique de ces bacilles dans ces lésions. Il se pourrait en effet fort bien qu'il s'agisse ici de contaminants

secondaires s'installant dans ces lésions nécrotiques. Mais nous devons accepter le rôle étiologique de ces bacilles acido-résistants, puisque Janssens et ses collaborateurs (1958-1959) ont signalé des phlegmons contenant des B. A. R. Quertinmont nous en a soumis des biopsies; leur image histologique est entièrement superposable à celle des ulcérations.

Nous avons donc réellement affaire à une entité nosologique : une image clinique, admirablement décrite par Janssens et al. (1958-1959), s'accompagnant d'une image histologique propre et d'un germe déterminé. Puisque des lésions fermées, avec présence de ces germes ont été observées, nous devons admettre leur rôle étiologique, sans toutefois avoir une explication pour la manière dont ils s'introduisent dans une peau saine.

Répartition géographique.

De tels ulcères ont déjà été décrits en Australie, en Suède et en Afrique centrale, notamment au Congo. Dans ce dernier pays, respectivement au Kwilu, dans l'Uele, dans le Maniema et maintenant à Elisabethville.

Nous allons passer les diverses descriptions en revue.

1. Mc. Callum et coll. — Mycobacterium ulcerans.

Mc Callum et ses collaborateurs décrivent en 1948 une série de malades chez lesquels ils avaient observé des ulcères. Ils en avaient fait l'étude clinique, anatomo-pathologique et bactériologique. La description clinique concorde parfaitement avec celle que Quertinmont a faite chez nous, les images anatomo-pathologiques sont parfaitement comparables avec celle que je viens de donner (j'ai d'ailleurs eu l'occasion depuis, d'examiner des coupes de leurs cas). Les auteurs australiens étaient parvenus à isoler un bacille acido-résistant particulier : il ne se développait sur milieu de Loewenstein-Jensen qu'à la température de 33° C et pas à 37° C. Il se développe en outre assez lentement : en environ 3-4 semaines. Ils étudient la maladie expérimentale chez le rat, la souris, le lapin et le cobaye. Le cobaye et le lapin se révèlent réfractaires. Les souris inoculées par voie intraveineuse développent des lésions au niveau des pattes et font de l'ascite. La rétroculture est positive.

L'inoculation intrapéritonéale du rat et de la souris est suivie d'ascite.

2. Linell et Norden. — Mycobacterium balnei.

Ces auteurs décrivent en 1954, 70 cas d'ulcères observés sur des bras chez des malades suédois. Ils en isolent un bacille acido-

résistant qui ne pousse également qu'à 33° C mais qui se développe beaucoup plus rapidement *in vitro* : huit à dix jours. Ils trouvent une corrélation entre ces cas et des bassins de natation, les malades signalant eux-mêmes que les ulcères se seraient développés à la suite d'égratignures encourues par les bords bétonnés d'un bassin de natation. Ils examinent le bassin de natation incriminé, y trouvent des B. A. R. identiques et appellent les germes, *Mycobacterium balnei*.

Les auteurs suédois font quelques expériences sur la maladie expérimentale. La souris inoculée par voie intraveineuse développe des lésions au niveau de la queue, du scrotum, du museau. Des rats inoculés par voie intra-péritonéale ne font pas de lésions.

Jusqu'ici il n'y a donc pas de différences notables entre *Mycobacterium ulcerans* et *balnei*, si ce n'est la rapidité de multiplication de cette dernière *in vitro*.

3. Les deux souches sont comparées par Fenner.

Fenner (1956) établit tout d'abord que le meilleur moyen de mettre en évidence le *Mycobacterium ulcerans* est son inoculation à la plante du pied de la souris. Cette voie d'inoculation serait aussi sensible que la culture *in vitro* à 33° C.

Fenner trouve qu'on obtient des lésions en une semaine si on inocule au moins $3 \cdot 10^6$ germes. Chaque dilution au 1/10 donne un retard de six semaines. On n'observe pas de lésions à distance mais les cultures à partir de la rate et du foie sont positives.

Fenner trouve en outre que *M. balnei* se comporte exactement comme *M. ulcerans* mais les symptômes apparaissent plus rapidement avec les premiers. Leur culture était positive en deux à trois jours, et on trouve des lésions métastatiques chez quelques animaux.

En comparaison, l'inoculation de la plante des pieds de la souris avec le BCG, le *Mycobacterium muris*, et *avium* reste négative.

L'inoculation par la même voie de la souche H37Rv. (*Mycobacterium tuberculosis hominis*) donne un gonflement transitoire; parfois une tuberculose généralisée.

En conclusion nous pouvons dire qu'il n'existe que des différences qualitatives entre *M. ulcerans* et *balnei*, le premier se multipliant beaucoup plus lentement, aussi bien *in vitro* que chez les animaux d'expérience. Le travail de Shepard (1957) a mis en évidence une autre différence entre *M. balnei* et *ulcerans*. Cet auteur a comparé le comportement de ces germes en cultures cellulaires. Il a trouvé qu'alors que les *M. balnei* se développent aussi bien en cultures de cellules Hela, de reins de singe que des cellules amniotiques humaines, une souche de *M. ulcerans* ne se multipliait que dans

des cultures de cellules rénales de singe à l'exclusion des deux autres.

4. *Van Oye et Baillon en 1950* décrivent un ulcère sur le dos du pied d'un enfant de 6 ½ ans, de nationalité américaine, ayant résidé au Kwilu, depuis 4 ans. Ils y trouvent des B. A. R. en paquets, ils ne peuvent continuer leurs recherches, l'enfant étant rapatrié aux E. U. A. A New-York où l'enfant est soigné, il est étudié par Middlebrook et Dubos. Ces bactériologues trouvent dans l'ulcère des streptocoques et staphylocoques hémolytiques et des B. A. R. mais Middlebrook ne parvient pas à les cultiver à partir de ces prélèvements. On traite le pied par la chaleur (40° C) mais on doit intervenir chirurgicalement et Middlebrook parvient à cultiver le germe à partir des lésions excisées lors de l'intervention (excision large des lésions, amputation des quatrième métatarsien et orteil, greffes de la peau). Les germes se développent à 32° C et pas à 37° C. L'inoculation au cobaye reste négative.

5. *Janssens fait remarquer*, lors de la présentation des observations de Van Oye et Baillon, à la Société belge de Médecine Tropicale, qu'il a observé de nombreux cas d'ulcères à B. A. R. dans l'Uele. Ces remarques sont reprises dans la discussion de l'article de Van Oye et Baillon et donnent toute l'importance à l'article, vu le nombre de cas dont il est question.

Janssens avait en effet observé 81 de ces ulcérations. Mais cet auteur signale qu'il n'a jamais obtenu des cultures *in vitro*, ayant essayé une grande gamme de milieux bactériologiques, ayant fait des incubations en aérobie, anaérobie, en atmosphère de CO₂ à 22° C et à 37° C. Pourtant des rats inoculés avec des prélèvements de ces lésions développaient une péritonite hémorragique après deux ou trois mois, et on trouvait des B. A. R. dans les testicules des animaux inoculés. Des cultures à partir des organes de ces animaux restaient à nouveau sans résultats, tandis que les passages de rat à rat réussissaient. Janssens n'ayant pas essayé des cultures de ces souches à 33° C, il n'était pas possible d'affirmer qu'il s'agissait là de *Mycobacterium ulcerans* ou pas.

6. Quelques années plus tard, en 1958 et 1959, *Janssens, Quertinmont et leurs collaborateurs* publient les résultats de leurs observations de nombreux cas d'ulcères à B. A. R. faites dans l'Uele et à l'hôpital de l'Institut de Médecine Tropicale à Kasongo. Ils en donnent d'une manière magistrale la description clinique et en font le diagnostic différentiel clinique. Chose plus importante encore; ils décrivent des lésions métastatiques et osseuses avec formation de séquestres.

Cinq souches de mycobactéries sont isolées *in vitro* à 33° C. Leur primoculture est très lente : six à dix semaines. Les passages pour- tant se développent en dix à douze jours. Ces germes ont été appe- lés provisoirement *Mycobacterium kasongo*. L'étude de ces souches est en cours en ce moment dans notre laboratoire.

7. *Van den Abbeele* en 1959 parvient à isoler une souche de B. A. R. à Bunia (Uele) par inoculation à la patte et dans le testicu- le de rat. Des organes contaminés avec cette souche sont expédiés à l'Institut de Médecine Tropicale d'Anvers où elle est toujours en étude (Souche « Tora »).

8. Nous-mêmes avec l'expérience surtout des biopsies de Kasongo sommes capables de diagnostiquer via la biopsie le premier cas à *Elisabethville*. Malheureusement il ne nous a pas été possible de faire l'étude bactériologique de la souche.

9. Tout dernièrement encore nous avons pu observer un cas chez une religieuse rapatriée de la région de Kongolo. La souche a pu être isolée et est à l'étude.

L'affection a donc été observée dans l'Uele, le Maniema, le Nord Katanga, Elisabethville et le Kwilu.

On pourrait se demander si le nombre de cas d'ulcères à B. A. R. n'est pas beaucoup plus grand encore au Congo.

Sans doute y a-t-il encore beaucoup de ces cas. Il est probable que pas mal de médecins se bornent à les soigner sans faire de diagnostic étiologique (qui se donne la peine de faire une coloration de Ziehl sur l'exsudat d'un « simple » ulcère ?). D'autre part, ces cas ne guérissant pas si facilement spontanément, on peut supposer que de nombreux médecins sont amenés tôt ou tard à faire des biopsies de ces ulcères. Malheureusement la plupart de ces biopsies sont faites d'une façon beaucoup trop superficielle, pour que le pathologiste soit frappé par cette nécrose caractéristique de la graisse sous-cutanée, qui exige l'examen immédiat d'une coupe colorée au Ziehl.

Nous avons réexaminé, dans la collection histo-pathologique du Laboratoire Médical d'Elisabethville, toutes les biopsies d'ulcérations cutanées, afin de découvrir d'éventuels cas méconnus anté- rieurement ainsi que tous les ganglions lymphoïdes (dans le but de dépister des cas méconnus d'affections à champignons). Cette col- lection, d'environ 5.000 biopsies, et allant de 1949 jusque 1960, com- portant environ 1/7 de biopsies d'ulcérations et de ganglions, ne nous a montré aucun autre cas d'ulcère à B. A. R., bien que nous y ayons trouvé plusieurs cas méconnus de chromoblastomycose et un cas

d'histoplasmose à *Histoplasma duboisii* (chez un Européen au Kasai en 1952).

C'est dire que l'affection est réellement rare, ou n'est pas biopsiée ou n'est, ce qui nous semble le plus probable, pas convenablement biopsiée.

Conclusion.

Le Congo est un foyer à ulcères à B. A. R.; plus l'affection est connue, plus on la voit. Deux germes ont été décrits à l'étranger : *M. ulcerans* et *balnei*, qui pourraient être les agents en cause.

Malheureusement, peu de souches ont été conservées : celles de Janssens n'ont jamais pu être cultivées *in vitro* et ont été perdues. Il nous reste une souche (« Tora ») isolée dans le foyer de l'Uele par K. G. Van den Abbeele et cinq souches isolées à Kasongo, dans le foyer du Maniema.

L'étude bactériologique, surtout en comparaison avec des souches connues de *M. ulcerans* et *balnei*, reste à faire.

De nombreuses questions se posent en rapport avec les B. A. R. congolais : Existe-t-il au moins deux espèces de B. A. R. : *M. « kasongo »*, cultivable *in vitro* et *M. « tora »*, non cultivable *in vitro* ? *M. kasongo* est-il identique à *M. ulcerans* ? Quel est le réservoir à virus de ces bacilles, quelle est la voie d'infection, quelle est la pathogénèse chez l'homme ?

Des travaux actuellement en cours en notre laboratoire espèrent fournir des éclaircissements dans ce domaine.

Résumé. — *Aperçu historique des ulcères à B. A. R. au Congo et à l'étranger. Signalisation d'une nouvelle localisation géographique : Elisabethville. Les souches de mycobactéries isolées à partir de cas congolais et actuellement à l'étude sont énumérées.*

Samenvatting. — *Historisch overzicht van de zweren veroorzaakt door zuurvaste bacillen in Kongo en elders. Een nieuwe geografische lokalisatie wordt vermeld : Elisabethstad. Een opsomming wordt gegeven van de mycobacterienstammen die uit de Kongolese gevallen werden geïsoleerd en waarvan de studie thans aan de gang is.*

Summary. — *Historical review of the ulcers due to acid-fast bacilli in the Congo and in other areas; notification of a new affected area : Elisabethville. Enumeration of the strains of mycobacteria isolated from the Congolese patients and at present under study.*

Zusammenfassung. — *Geschichtliche Übersicht über das Vorkommen von durch säurefeste Stäbchen verursachten Geschwüren im Kongo und in anderen Ländern. Hinweis auf ein neues Befallsgebiet: Elisabethville. Die Mycobacterien-Stämme werden aufgezählt, die aus den im Kongo beobachteten Fällen isoliert wurden und jetzt unter Kontrolle stehen.*

Resumen. — *Resumen histórico de las úlceras por B. A. R. en el Congo y extranjero. Consignación de una nueva localización geográfica: Elisabethville. Son enumeradas las cepas de micobacterias aisladas a partir de los casos congolese y actualmente en estudio.*

BIBLIOGRAPHIE.

- Fenner, F., 1956, The pathogenic behavior of *Mycobacterium ulcerans* and *Mycobacterium balnei* in the mouse and the developing chick embryo. Amer. Rev. Tuberc., **73**, 650-673.
- Janssens, P. G., Quertinmont, M. J., Sieniawski, J. and Gatti, F., 1959, Necrotic tropical ulcers and mycobacterial causative agents. Trop. Geogr. Med., **11**, 293-312.
- Janssens, P. G., Quertinmont, M. J., Sieniawski, J. en Gatti, F., 1958, Necrotische tropenzweer en nieuwe mycobacteriele verwekkers (*Mycobacterium* n. sp.). Verh. Koninkl. VI. Acad. Geneesk. België, **20**, 420-439.
- Linell, F. and Norden, A., 1954, *Mycobacterium balnei*: a new acid-fast bacillus occurring in swimming pools and capable of producing skin lesions in humans. Acta Tuberc. Scandinav., Suppl. 33.
- MacCallum, P., 1948, A new mycobacterial infection in man. Jl. Path. Bact., **60**: 1, 93-102.
- Pattyn, S. R. et Delville, J. P., 1959, Aspect histologique des ulcères à B.A.R. 1^{er} Colloque International sur les Mycobactéries, Anvers, 178-180.
- Shepard, C. C., 1957, Growth characteristics of tubercle bacilli and certain mycobacteria in Hela cells. Jl. Exp. Med., **105**, 39-48.
- Van Oye, E. et Ballion, M., 1950, Faudra-t-il tenir compte d'une nouvelle affection à bacilles acido-résistants en Afrique? Ann. Soc. Belge Méd. Trop., **30**, 619-621.