

■ L'ULCÈRE DE BURULI EN AFRIQUE DEPUIS SA DÉCOUVERTE JUSQU'À NOS JOURS

Françoise Portaels*



Prof. P.G. Janssens



Prof. S.R. Pattyn

Avant-propos

Cet article a pour objectif de présenter les progrès effectués en Afrique dans la compréhension de l'infection à *M. ulcerans* (Ulcère de Buruli, ou UB) depuis sa découverte jusqu'à nos jours. Cet aperçu historique nous permet également de rendre hommage à deux éminents scientifiques belges, qui nous ont quittés récemment et qui ont joué un rôle important dans le domaine de l'UB en Afrique : le Pr. P. G. Janssens, décédé le 13 décembre 2005 et le Pr. S. R. Pattyn, décédé le 15 mars 2008.

Le Pr. Pattyn nous a quittés rapidement et en pleine conscience, comme il le souhaitait. Il m'avait personnellement fait savoir qu'il ne désirait pas de grands discours à son sujet après son décès. Je respecterai donc sa volonté mais voudrais partager avec les lecteurs du *Bulletin de l'ALLF*, quelques mots prononcés le jour de ses funérailles, le 22 mars dernier, la veille de Pâques.

« Nous venons de perdre un très grand homme et ami. Sa contribution à la médecine tropicale est immense dans des domaines aussi variés que les fièvres hémorragiques, la lèpre, la tuberculose et l'ulcère de Buruli. Son héritage lui survit, non seulement dans son œuvre mais aussi dans les chercheurs qu'il a formés.

Personnellement, je connais le Pr. Pattyn depuis bientôt 40 ans. En effet, c'est en 1968 qu'il m'a engagée comme assistante en Microbiologie à l'Institut de Médecine Tropicale (IMT) d'Antwerpen (Belgique).

Quelques semaines avant son décès, nous parlions du Pr. P.G. Janssens, ancien directeur de l'IMT. Nous étions tous les deux d'accord pour dire qu'il s'agissait d'un "grand homme", d'une personne intelligente, tolérante, ouverte au monde, possédant une vaste culture générale et, de plus, dotée d'une très grande humilité ! J'ai ajouté "tout comme toi" !

Oui, le Pr. Pattyn était un homme brillant, universel, tolérant, doté d'une grande humilité et d'une grande sincérité ! Tous

ceux qui ont pu découvrir son cœur, derrière des attitudes parfois un peu brusques, ont découvert une personnalité brillante et attachante !

Le Pr. Pattyn restera vivant dans nos cœurs. Le plus beau cadeau que nous puissions lui faire est de poursuivre nos activités scientifiques avec la même ouverture, la même tolérance et le même esprit critique. »

Dans les années 50, le Pr. P. G. Janssens fut le premier à attirer l'attention de l'IMT (dont il fut le directeur de 1957 à 1976) sur l'UB et sur son importance en tant que maladie tropicale en Afrique.

Dans les années 60, le Pr. S. R. Pattyn posa le premier diagnostic histopathologique de l'UB chez un patient congolais et publia ensuite plusieurs ouvrages sur la bactériologie de *M. ulcerans*. Leur grande expérience, sur le terrain et au laboratoire, a inspiré et encouragé de nombreux chercheurs à suivre leur exemple dans la lutte contre l'UB.

En 1998, l'Initiative Mondiale contre l'Ulcère de Buruli (IMUB) a été créée par l'OMS. Nous venons de fêter les 10 ans de l'IMUB, lors de la réunion annuelle de l'OMS sur l'UB qui s'est déroulée du 31 mars au 2 avril 2008. La création de l'IMUB a sans conteste eu un impact inestimable sur l'historique de l'UB en Afrique et ailleurs. C'est la raison pour laquelle nous tenons à présenter l'historique de l'UB en Afrique en deux parties : avant 1998 et depuis 1998.

Ce qui a été réalisé avant 1998

L'infection à *Mycobacterium ulcerans* existait depuis de nombreuses années en Afrique Centrale, avant même le premier rapport publié par MacCallum *et coll.* (1948). Ces infections étaient probablement considérées comme une forme « d'ulcère tropical phagédénique » (UTP). Sir Albert Cook (1897) fut probablement le premier médecin expatrié à consigner une description d'ulcères chroniques nécrotiques aux bords décollés vus en Ouganda. Durant les années 1923 à 1964, Ralph E. Kleinschmidt, un médecin missionnaire dans le Nord-Est du Congo, observait également des ulcères à bords décollés, riches en bacilles acido-alcooloo résistants (Meyers *et coll.*, 1974).

Les ulcères cutanés à *M. ulcerans* furent découverts à peu près à la même période dans 2 régions aux antipodes : en 1937 au sud-est de l'Australie et en 1942 en Afrique tropicale. Ce qui fut particulièrement important pour l'UB c'est la longue expérience en Afrique du traitement des UTP. Celle-ci était consécutive à leur impact sur les activités économiques telles que les mines et les diverses plantations. Les programmes de lutte contre les UTP stimulèrent ainsi clairement l'intérêt pour les autres maladies cutanées ulcérales, UB inclus.

Les recherches cliniques et de laboratoire sur l'UB ainsi que celles de son agent étiologique (*M. ulcerans*) eurent lieu en

Afrique, dans les conditions rudes et difficiles qui caractérisaient à cette époque la transition d'un système de santé colonial à un système de santé national. En Afrique, les médecins possédaient des connaissances pointues dans le domaine de l'UTP et furent, de façon tout à fait compréhensible, les premiers à se rendre compte que l'infection à *M. ulcerans*, bien qu'ayant quelques similarités avec l'UTP, était une autre maladie.

A la même période, les scientifiques australiens avaient d'ores et déjà accès aux patients mais également aux laboratoires sophistiqués. Ils furent dès lors à même de contribuer de manière significative aux premiers pas vers la compréhension de la maladie et la culture de son agent étiologique.

Les plus importantes contributions vinrent d'Ouganda et de la République Démocratique du Congo (RDC). Elles furent publiées avant 1980. L'Uganda Buruli Group fit l'étude approfondie des aspects clinicopathologiques et épidémiologiques de la maladie, et choisit le terme « ulcère de Buruli » en raison du grand nombre de cas qui furent étudiés en premier dans le district de Buruli, près du lac Kyoga (Clancey *et coll.*, 1961 ; Lunn *et coll.*, 1965). Ces données furent abondamment décrites dans diverses revues de la littérature. L'Uganda Buruli Group observa également que l'épidémiologie de l'UB était fortement associée aux eaux stagnantes et aux débits lents ; sans toutefois que le groupe ne parvienne à isoler *M. ulcerans* de l'environnement. De la même façon, nos essais pour cultiver *M. ulcerans* à partir de plus de 1 000 échantillons de l'environnement, prélevés en RDC entre 1970 et 1974, restèrent infructueux. Ces expériences ont toutefois permis d'isoler plus de 1 000 autres mycobactéries de l'environnement, pour certaines, totalement inconnues de la Science (Portaels, 1978, 1995).

Entre 1965 et 1973, le Dr W.M. Meyers fut responsable de patients lépreux à Kimpese (Bas Congo). Durant cette période, il traita également de nombreux patients UB. En 1970, grâce à la riche expérience du Dr Meyers, j'eus l'opportunité d'étudier l'UB dans l'environnement et d'apprendre les aspects cliniques de la maladie et de son traitement.

Les informations sur l'UB en RDC furent résumées par Janssens en 1972, et par Meyers *et coll.* en 1974. Plus récemment, en 2005, Janssens *et coll.* ont exposé comment l'UB fut découvert dans l'ancien Congo Belge. Meyers fut probablement le premier à traiter sans chirurgie et avec succès des patients UB qui présentaient des lésions ulcérées. L'efficacité de la rifampicine per os chez des patients avec des lésions précoces ulcérées fut démontrée en 1971, et la thérapie par la chaleur en 1974 (Meyers *et coll.*, 1974 ; Meyers, 1995). Sur la base de vastes études cliniques et des éléments de l'anamnèse détaillée des patients ou de leur famille, le rôle potentiel des traumatismes dans la transmission de *M. ulcerans* à l'homme fut postulé par Meyers *et coll.* en 1974.

Grâce à la motivation du Dr A. Guédénon et grâce aux précieuses archives de Sœur J. Aguiar ainsi qu'à sa grande expérience dans le diagnostic et le traitement de l'UB, les premières études sur l'ampleur de la maladie au Bénin furent publiées (Aguiar *et coll.*, 1997).

Pour la première fois, la détection directe et l'identification de *M. ulcerans* dans des échantillons cliniques en provenance du Bénin furent effectuées en utilisant la PCR, et une variabilité fut découverte parmi des isolats de *M. ulcerans* originaires de différentes régions géographiques (Portaels *et coll.*, 1996 ; 1997).

La majorité des foyers d'UB connus en Afrique furent identifiés et décrits avant 1998. Depuis 1998, seuls 3 nouveaux pays africains ont rejoint la liste des pays endémiques pour l'UB : le Burkina Faso, la Guinée Equatoriale et le Soudan (Janssens *et coll.*, 2005).

La plupart des données dont nous disposons actuellement sur la clinique, le traitement et l'épidémiologie de l'UB, étaient déjà disponibles avant 1998, en grande partie grâce aux études effectuées en Afrique.

Ce qui a été réalisé depuis 1998

Pour évaluer ce qui a été fait en Afrique ou en collaboration avec les collègues africains depuis 1998, nous avons colligé les publications reprises dans PubMed avant 1998 et de 1998 à nos jours.

Etant donné le grand nombre de ces publications de qualité et la disponibilité de la plupart d'entre elles dans PubMed, nous ne les citerons pas, à l'exception de quelques références clef. Nous avons trouvé 570 références ; parmi celles-ci, 222 furent publiées avant 1998 sur une période de 40 ans et 348 au cours de ces 10 dernières années. Nous les avons classées en 8 catégories : diagnostic, traitement, programmes de lutte, épidémiologie, santé publique, environnement et transmission, recherche fondamentale et revues générales. Une augmentation du nombre de documents publiés est perceptible dans toutes les catégories exceptées en épidémiologie et dans les revues générales de la littérature.

Les contributions les plus importantes en Afrique sont les suivantes :

Diagnostic. Un meilleur diagnostic clinique et de laboratoire surtout grâce à l'introduction de la confirmation par PCR. Un intérêt particulier fut porté aux études bactériologiques et histopathologiques des ostéomyélites causées par *M. ulcerans* (Portaels *et coll.*, 2003).

Traitement. Un meilleur traitement des patients grâce à l'utilisation des antimycobactériens dans plusieurs pays d'Afrique selon les recommandations de l'OMS et l'amélioration de la prévention des séquelles (WHO, 2004).

Programmes de lutte. La création de Programmes Nationaux de Lutte contre l'UB dans tous les pays où l'UB est hautement prévalent, et dans certains pays où la maladie est moins fréquemment diagnostiquée.

Epidémiologie. De meilleures études sur la prévalence et l'incidence de la maladie dans plusieurs pays d'Afrique, particulièrement au Bénin (Debacker *et coll.*, 2004).

Santé publique. Pour la première fois, le fait que le BCG pourrait protéger l'homme contre les formes graves d'UB a pu être démontré. Plusieurs études cas-témoin ont été réalisées au

Ghana, au Bénin et au Cameroun, et des facteurs de risque de l'UB ont pu être identifiés. Les premières données suggérant que l'infection HIV puisse augmenter le risque d'UB ont été publiées tout récemment (Johnson *et coll.*, 2008).

Environnement et transmission. Pour la première fois, la PCR IS2404 a été appliquée à des échantillons de l'environnement collectés en Afrique, et l'ADN de *M. ulcerans* a pu être mis en évidence dans des mollusques aquatiques, des sangsues, des petits poissons et des insectes aquatiques capturés dans des zones endémiques pour l'UB. Il fut alors suggéré que les hémiptères aquatiques pourraient jouer un rôle dans la transmission naturelle de la maladie. Pour la première fois, une culture pure de *M. ulcerans* a pu être obtenue à partir d'un hémiptère aquatique capturé au Bénin. Les hémiptères sont toutefois à considérer comme des réservoirs passifs (Portaels *et coll.*, 2008). Le rôle des hémiptères aquatiques en tant que possibles réservoirs n'a toutefois pas été mis en évidence au Ghana (Williamson *et coll.*, 2008).

Recherche fondamentale. Durant ces 10 dernières années, la recherche fondamentale opérée en Afrique, parfois en collaboration avec des scientifiques internationaux, a essentiellement porté sur la biologie moléculaire et sur l'immunologie. Le développement de plusieurs techniques d'empreintes génétiques a permis de différencier des isolats de *M. ulcerans* en provenance de différentes zones géographiques. Certaines études retiennent particulièrement l'attention : il s'agit des études d'Ablordey, un scientifique ghanéen, qui a décrit avec d'autres collègues des techniques d'empreintes génétiques permettant aux scientifiques australiens, américains et européens de confirmer que dans une même zone géographique les souches de *M. ulcerans* isolées de l'environnement sont identiques à celles trouvées chez l'homme (Ablordey *et coll.*, 2005 ; 2007).

En mars 2008, le Dr A. Ablordey est devenu le premier scientifique africain à recevoir le Prix Yourassowsky. Madame Yourassowsky lui a remis ce prix pour son exceptionnelle contribution à la génétique de *M. ulcerans*.

D'importantes études préliminaires ont été publiées sur l'immunologie et la pathogénèse de *M. ulcerans* et sur la génétique humaine. Ces découvertes auront des implications importantes pour les stratégies de vaccination.

Conclusion

L'augmentation spectaculaire depuis 1998 du nombre de publications sur différents aspects de l'UB en Afrique et ailleurs doit clairement être reliée à la création de l'IMUB par l'OMS. Le nombre d'articles revus par des experts a permis à des collaborateurs du Nord et du Sud d'acquérir une reconnaissance internationale.

Au travers de son leadership dynamique, le Dr K. Asiedu a su développer une atmosphère de cohésion parmi tous les scientifiques impliqués dans l'UB. Il est important de souligner la création début 1998 de programmes nationaux contre l'UB, de programmes pour l'éducation des populations et des agents de santé, résultant en un meilleur dépistage des malades, une meilleure prise en charge de la maladie, et une meilleure compréhension de l'épidémiologie et de la pathogénèse de l'UB. Le partenariat entre les pays industrialisés et plusieurs pays africains a conduit à la création de laboratoires de référence nationaux et régionaux, et au renforcement des centres de santé fournissant ainsi de meilleurs soins aux patients. Grâce à la formation des professionnels de la santé, à la mise en place des programmes de maîtrise et de doctorat ainsi qu'au transfert des technologies, la pérennité sera garantie (Portaels, 2004).

Nous sommes reconnaissants envers l'OMS, le Dr K. Asiedu, ses collègues et les membres de son équipe, et envers tous les chercheurs de bonne volonté dans le monde qui, grâce à leur implication active dans la lutte contre cette maladie, ont retiré l'ulcère de Buruli de la catégorie des maladies orphelines pour le propulser dans l'arène des autres maladies importantes qui sévissent en Afrique.

Références

Cet article comporte 24 références qui ne peuvent être reproduites ici par manque de place. Elles peuvent être obtenues en contactant la rédaction du Bull de l'ALLF (pibobin@wanadoo.fr)

**Institut de Médecine Tropicale (IMT), Antwerpen, Belgique, portaels@itg.be*



photo du personnel du service