



ELSEVIER

ARTICLE ORIGINAL

## GESNOMA (*Geneva Study group on Noma*) : une recherche médicale de pointe à but humanitaire<sup>☆</sup>

## GESNOMA (*Geneva Study group on Noma*): state-of-the-art medical research for humanitarian purposes

D. Baratti-Mayer \*, B. Pittet, D. Montandon

*Division de chirurgie réparatrice, département de chirurgie, hôpitaux universitaires de Genève,  
24, rue Micheli-du-Crest, 1211 Genève 14, Suisse*

Reçu le 26 avril 2004

### MOTS CLÉS

Noma ;  
Microarrays ;  
Flore buccale ;  
Virus Herpès ;  
Chirurgie humanitaire

**Résumé** Le noma est une maladie gangreneuse qui cause des destructions sévères au niveau de la face. Elle frappe presque exclusivement des enfants vivant dans les pays en voie de développement. La prévalence exacte de la maladie est inconnue et son étiologie également. Les facteurs de risque sont : la malnutrition, une dysfonction du système immunitaire, une mauvaise hygiène orale et une lésion de la barrière muqueuse gingivale, ainsi qu'un facteur bactérien encore non identifié. L'intervention de virus du groupe Herpès n'est pas exclue. Il n'existe pratiquement pas d'études visant à déterminer la flore buccale présente dans les lésions aiguës, ni d'études comparant cette flore à celle d'enfants témoins de la même région. Notre projet se déroule au Niger. Chaque enfant atteint de noma en phase aiguë ainsi que les témoins, bénéficient de prélèvements de fluide gingival, de salive, de sang et d'un frottis de muqueuse buccale. Les analyses se déroulent à Genève dans différents laboratoires. Sont effectuées des sérologies pour divers virus du groupe Herpès ainsi que pour la rougeole. Nous effectuons également un bilan nutritionnel ainsi que la recherche de virus dans les frottis de muqueuse buccale. L'analyse de la flore buccale se fait grâce à la technique des microarrays, qui permettent de tester la présence de milliers de bactéries différentes dans chaque échantillon. Cette méthode permet une description qualitative et quantitative de la flore buccale présente chez ces enfants et les cas témoins. Il s'agit de la première grande étude étiologique sur le noma, utilisant des techniques de laboratoire de pointe, à visée humanitaire.  
© 2004 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

<sup>☆</sup> Les membres de GESNOMA sont : Dr Denise Baratti-Mayer, Dr Ignacio Bolivar, Dr Jacques-Etienne Bornand, Dr Alain Gervais, Dr Alexandre Jaquinet, Dr Stéphane Hugonnet, Prof Denys Montandon, Dr Brigitte Pittet, Prof Didier Pittet, Mme Martina Rusconi et Prof Jacques Schrenzel.

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : dbaratti@gesnoma.org (D. Baratti-Mayer).

**KEYWORDS**

Noma;  
Oral flora;  
Herpes viruses;  
Humanitarian surgery  
Microarrays

**Abstract** Noma is a devastating gangrenous disease that leads to severe tissue destructions in the face. It is seen almost exclusively in children living in less developed countries. The exact prevalence of the disease is unknown and the cause remains unknown too. Risk factors are: malnutrition, a compromised immune system, poor oral hygiene and a lesion of the gingival mucosal barrier, as well as an unidentified bacterial factor. Herpes viruses might also contribute. Studies of the buccal flora in acute phases of noma and comparison with control children do not exist. Our study takes place in Niger. For each child (cases and controls) we take samples of gingival fluid, saliva, blood and mouth mucosal swabs. The samples are analysed in Geneva in different laboratories. We control the serologies for Herpes viruses and measles. We also perform a nutritional assessment and the mucosal swabs are cultivated for the presence of viruses. The gingival flora is investigated by microarrays. These microarrays are instrumental to test for the presence of thousands of different bacteria in each clinical sample. This method allows a qualitative and quantitative description of the oral flora in noma-children and control cases. This is the first large scale study on the etiology of noma which uses new technical approaches for humanitarian purposes.

© 2004 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

## Introduction

Le noma est une maladie gangreneuse qui cause des destructions sévères au niveau de la face et qui est associée à une importante morbidité et mortalité. La chirurgie plastique a été de tous temps sollicitée afin de corriger les séquelles de cette terrible maladie. Ces interventions redonnent un visage à ces enfants et adultes défigurés, leur permettant, bien souvent, de retrouver une vie sociale. Le noma frappe presque exclusivement des enfants en bas âge vivant dans les régions les plus pauvres de pays en voie de développement et plus particulièrement en Afrique. Les prévalence et incidence exactes de la maladie sont inconnues ainsi que son étiologie. Les différents facteurs de risque qui pourraient contribuer à son étiologie sont quant à eux connus de longue date : la malnutrition, une dysfonction du système immunitaire, une mauvaise hygiène orale et une lésion de la barrière muqueuse gingivale, ainsi que, vraisemblablement, un facteur bactérien encore non identifié. En raison de l'immunodépression locale qu'ils provoquent, l'intervention de virus du groupe Herpès comme facteurs déclenchants, n'est pas exclue [1]. Vu les régions reculées où sévit le noma et la rapidité de son évolution, il n'existe pratiquement pas d'études visant à déterminer la flore buccale présente dans les lésions aiguës, ni d'études comparant cette flore à celle d'enfants témoins de la même région.

## Matériel et méthode

Le GESNOMA (*Geneva Study group on Noma*) est un groupe de professionnels de la santé comprenant deux équipes, l'une à Genève et l'autre, au Niger.

Notre équipe genevoise a le mérite d'être pluridisciplinaire. Elle se compose de deux chirurgiens

plasticiens, un chirurgien maxillofacial, un dentiste et médecin, une hygiéniste dentaire, deux épidémiologistes, un virologue, un biologiste, un spécialiste en maladies infectieuses et génomique et un pédiatre.

L'équipe au Niger se compose de deux infirmiers et un chauffeur et nous bénéficions parfois de l'aide de deux assistants sociaux.

Le projet se déroule au Niger, dans la région de Zinder, la deuxième ville du pays. C'est là, dans un centre de consultation spécialisé pour la prise en charge des enfants atteints de noma, géré par l'organisation non gouvernementale (ONG) Sentinelles, que les cas sont recrutés et les prélèvements effectués.

Il s'agit d'une étude de type « Cas-témoins » et son originalité consiste dans le fait que seuls sont inclus les cas se présentant au centre en phase de noma aigu. Tous les enfants ou adultes, consultant au stade de séquelles sont d'emblée exclus de cette étude. En raison des modifications importantes de la flore buccale après l'éruption de tous les éléments dentaires définitifs [2], ainsi que de la survenue de facteurs de risque différents en âge adulte, nous n'incluons que les cas aigus de noma survenant chez les enfants de moins de 12 ans. Il est évident par ailleurs, que la prise d'antibiotiques plus de 24 heures avant les prélèvements constitue un critère d'exclusion.

L'ONG Sentinelles travaille à Zinder depuis 1992 et a suivi jusqu'à présent plus de 600 cas de noma (cas aigus et séquelles confondus). En analysant de manière rétrospective leurs dossiers, nous avons estimé à 20 par année les consultations en phase aiguë. Tenant compte du calcul de la taille de l'échantillon, nous avons déterminé à 60 le nombre minimal de sujets à inclure. Nous avons donc estimé à trois ans la durée de la phase d'inclusion des



Figure 1 Un membre de l'équipe genevoise avec notre infirmier local dans un village : remplissage du questionnaire épidémiologique et prélèvements chez un enfant témoin.

sujets. Chaque fois qu'un nouveau cas est inclus, notre équipe locale se rend dans le village de cet enfant afin de procéder à une enquête épidémiologique ainsi qu'à l'inclusion de quatre enfants témoins du même âge (Fig. 1). L'inclusion de témoins, en effet, n'aura de valeur statistique que si ces témoins sont en nombre quatre fois supérieurs à celui des cas atteints. Chaque enfant (malade ou témoin) bénéficie d'un examen clinique général et d'un examen facial et buccal étendus, puis de prélèvements de fluide gingival, de salive, de sang et d'un frottis de muqueuse buccale. Parallèlement on procède au recueil de données épidémiologiques visant à nous renseigner sur le milieu où vivent les enfants atteints de cette maladie. Ce questionnaire renseigne sur les généralités de l'enfant et de sa famille, mais aussi sur ses habitudes alimentaires, la proximité de certains animaux avec l'enfant, ses antécédents, son statut vaccinal et son anamnèse récente. Pour effectuer ce travail sur le terrain, nous avons engagé deux infirmiers et un chauffeur. Il était impossible pour nous-mêmes d'effectuer cette enquête sur le terrain : certains enfants vivent dans des régions tellement reculées qu'ils n'ont jamais vu de « Blanc » et que les examiner aurait été impossible. Par ailleurs la plupart des parents ne parlant pas le français la récolte des données épidémiologiques aurait été impossible. De cette façon nous avons sur place, tout au long de l'année, une petite équipe formée par nos soins au diagnostic du noma aigu et à la technique des prélèvements. Les différents échantillons sont congelés et transportés à Genève chaque fois que notre hygiéniste dentaire, responsable du terrain, se rend sur place pour l'encadrement nécessaire et l'approvisionnement en matériel.

Les analyses de laboratoire se déroulent à Genève.

Comme examens sérologiques, une détection d'anticorps IgG et IgM est effectuée pour divers

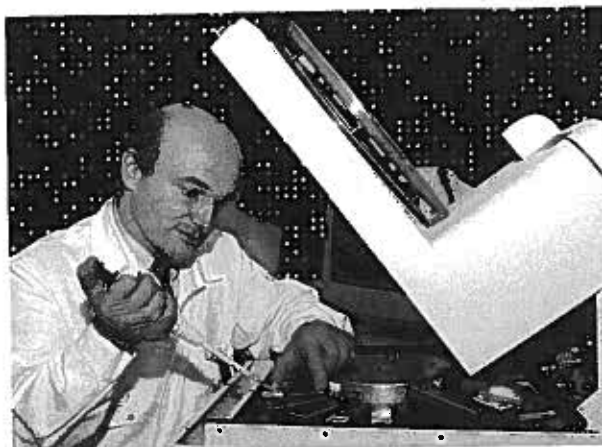


Figure 2 Un de nos collaborateurs genevois dans le laboratoire de génomique.

virus du groupe Herpès (*Cytomégalo*virus, *Epstein Barr Virus*, *Herpes Simplex Virus*, *Varicella-Zoster Virus*) ainsi que pour le virus de la rougeole. Nous effectuons également un bilan sérique nutritionnel et vitaminique. Les recherches de virus à partir des frottis de muqueuse buccale se font par inoculation à des cultures cellulaires.

L'analyse de la flore buccale procède par amplification, clonage et séquençage des gènes ribosomiaux ; les bibliothèques génétiques ainsi obtenues sont comparées aux bases de données publiques. Nous utilisons la totalité de ces informations génétiques pour dessiner des sondes nucléaires qui, déposées sur un microarray, permettront de tester la présence de milliers de bactéries différentes dans chaque échantillon (Fig. 2). En parallèle, nous avons mis en place une approche bio-informatique originale pour analyser des changements de flore gingivale et identifier les gènes bactériens prédominants, même si les bactéries en question sont encore très peu caractérisées. Cette méthode permet une description qualitative et quantitative de la flore buccale présente chez ces enfants et les cas témoins.

## Résultats préliminaires

Après une période de neuf mois nécessaire à la mise en place du protocole, à l'obtention des autorisations nécessaires de la part des autorités nigériennes, à la mise en place des accords de collaboration avec l'ONG Sentinelles et à l'engagement et formation du personnel local, nous avons pu débiter l'inclusion des sujets en septembre 2001.

De septembre 2001 à décembre 2003 ont été inclus 226 sujets dont 47 cas de noma aigus et 179 témoins. Ces chiffres confirment l'exactitude de nos prévisions quant au nombre de nouveaux cas par année.

Nos analyses sont en cours et nos résultats à l'état présent ne sont que partiels. Pour des raisons de validité statistique nous n'effectuerons pas d'analyse statistique avant d'avoir atteint le nombre de sujets désiré.

## Conclusion

Les chirurgiens plasticiens de notre groupe se dédient à la chirurgie plastique humanitaire depuis des années [3-5] et sont continuellement confrontés au noma, à la détresse de ces enfants, au défi chirurgical que représente le noma et aux complications ou problèmes fonctionnels résiduels malgré les interventions. Ces mêmes médecins, conscients des limites de la chirurgie, se sont longtemps interrogés sur l'étiologie de cette maladie avec l'espoir qu'un traitement précoce puisse être proposé. Actuellement, lorsqu'un enfant en phase aiguë parvient à atteindre un centre apte à le prendre en charge, il bénéficie de soins d'hygiène buccale, d'un programme d'alimentation hypercalorique et de l'administration d'antibiotiques. Ce dernier point se fait de manière tout à fait empirique, avec les antibiotiques à disposition et sans aucune preuve scientifique de l'utilité de ce traitement médicamenteux. Ces antibiotiques, s'ils ne bloquent pas toujours l'évolution de la lésion, auront du moins le mérite, dans la plupart des cas, de sauver l'enfant des complications infectieuses qui sont en général la cause du décès.

Malheureusement, toutes les théories étiologiques proposées jusqu'à présent sont restées sans suite.

Grâce à une fondation privée, nous avons pu constituer ce groupe pluridisciplinaire et élaborer ce projet qui représente le premier projet d'aussi grande envergure visant à déterminer l'étiologie du noma.

Il s'agit d'une recherche qui, grâce à un financement privé important, peut mettre en œuvre les dernières techniques de médecine génétique, à but purement humanitaire.

## Remerciements

Nos remerciements vont également à :  
Sentinelles, route de Cery, Les cerisiers,  
1008 Lausanne, Suisse  
O.N.G. Sentinelles, BP 27, 7000 Zinder, Niger.  
GESNOMA-Zinder, c/o Sentinelles, BP 27,  
7000 Zinder, Niger.  
Mme G. Hirzel pour son soutien.

## Références

- [1] Baratti-Mayer D, Pittet B, Montandon D, Bolivar I, Borland J-E, Hugonnet S, et al. Noma : an « infectious » disease of unknown aetiology. *Lancet Infect Dis* 2003;3: 419-31.
- [2] Könönen E, Asikainen S, Saarela M, Karjalainen J, Jousimies-Somer H. The oral gram-negative anaerobic microflora in young children: longitudinal changes from edentulous to dentate mouth. *Oral Microbiol Immunol* 1994;9:136-41.
- [3] Montandon D, Lehmann C, Chami N. The surgical treatment of noma. *Plast Reconstr Surg* 1991;87:76-86.
- [4] Montandon D, Pittet B. Chirurgie plastique humanitaire. Expérience personnelle et réflexions. *Ann Chir Plast Esthét* 1999;44:27-34.
- [5] Montandon D, Pittet B. Reconstruction labiale dans les séquelles de noma. *Ann Chir Plast Esthét* 2002;47:520-35.

Available online at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

SCIENCE @ DIRECT®