

LES INFECTIONS CUTANÉES A MYCOBACTERIUM ULCERANS : ULCÈRES DE BURULI

R. JOSSE, A. GUEDENON, H. DARIE, S. ANAGONOU, F. PORTAELS, W. M. MEYERS

RESUME - Les infections cutanées à *Mycobacterium ulcerans* ou ulcères de Buruli s'observent avec une grande fréquence chez l'enfant de certaines régions rurales. Le tableau clinique le plus évocateur est celui d'un ulcère cutané profond, chronique, d'extension rapide, caractérisé par une nécrose des tissus graisseux sous-cutanés. Les malades sont très souvent vus à un stade avancé des lésions. La confirmation bactériologique n'est pas toujours obtenue en raison des difficultés de l'isolement de l'agent pathogène, *Mycobacterium ulcerans*, mycobactérie atypique dont la culture est ardue et la croissance très lente. L'aspect histopathologique des lésions, de peu d'intérêt en zone d'endémie, est cependant très évocateur et peut contribuer à affirmer le diagnostic dans des régions où l'affection est rare et méconnue. La pathogénicité de *Mycobacterium ulcerans* est liée à la production d'une exotoxine nécrosante aux propriétés immunosuppressives. Les traitements à base de chimiothérapies antituberculeuse ou antihansénienne, restent encore mal codifiés et sont décevants. Ils nécessitent très souvent le recours à la chirurgie, parfois mutilante et source de séquelles, dont l'excision-greffe représente la meilleure technique dans cette indication. Cette affection, qui sévit en foyers endémiques étroitement reliés à des écosystèmes aquatiques, intrigue toujours du fait de particularités épidémiologiques non encore élucidées concernant son mode d'infection, sa transmission et son réservoir. Son expansion récente, particulièrement en Afrique de l'ouest, pourrait s'expliquer par des modifications environnementales du milieu naturel.

MOTS-CLES - Ulcère cutané - Ulcère de Buruli - *Mycobacterium ulcerans* - Mycobactérie atypique.

MYCOBACTERIUM ULCERANS SKIN INFECTION: BURULI ULCERS

ABSTRACT - *Mycobacterium ulcerans* skin infections or Buruli ulcers are common in children in many rural tropical areas. The usual clinical appearance is a deep, rapidly developing, chronic ulcer associated with necrosis of subcutaneous fat. Patients are usually seen at an advanced stage. Bacteriologic identification is not always possible because the pathogen, *Mycobacterium ulcerans*, is an atypical mycobacteria that is difficult to isolate and grows slowly in culture. Medium although of little assistance in tropical regions, the histological features are highly characteristic and can allow diagnosis in areas in which the disease is rare and unsuspected. The pathogenic effects of *Mycobacterium ulcerans* are due to the production of a necrotizing exotoxin with an immunosuppressive action. Treatment using antituberculosis and antileprosy drugs has been disappointing. Surgery is usually required and causes extensive sequels in many cases, the best technique being an excision/graft procedure. Many epidemiologic characteristics of Buruli ulcers which are endemic in regions with an aquatic ecosystem are still unclear including the mode of infection, transmission, and reservoir. Recent outbreaks, particularly in west Africa, may be related to changes in the natural environment.

KEY-WORDS - Skin ulcer - Buruli ulcer - *Mycobacterium ulcerans* - Atypical mycobacteria.

Les infections cutanées à *Mycobacterium ulcerans*, encore communément appelées «ulcères de Buruli», représentent, après la tuberculose et la lèpre, l'affection humaine à mycobactérie la plus fréquemment rencontrée en zone intertropicale (1, 2, 3). Actuellement cette mycobactériose atypique paraît s'étendre, particulièrement en Afrique de l'ouest et en Australie, comme le rapportent plusieurs publications récentes (4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11). L'importance épidémiologique de cette pathologie demeure cependant difficile à évaluer car totalement ignorée des statistiques sanitaires de routine et souvent méconnue des personnels de santé (8). Il nous est donc paru intéressant de rappeler les principales caractéristiques épidémiologiques, cliniques, diagnostiques, thérapeutiques et pronostiques de cette maladie aux lésions souvent spectaculaires et aux séquelles très invalidantes.

- Travail du Ministère de la Santé de la République du Bénin (R. J., Spécialiste du SSA, Direction Nationale de la Protection Sanitaire ; A. G., Dermatologue, Programme National de Lutte contre la Lèpre ; S. A., Professeur Agrégé, Laboratoire National de Référence des Mycobactéries d'Akpakpa), Cotonou, République du Bénin, de la Clinique de Dermatologie (H. D., Spécialiste du SSA) de l'Hôpital d'Instruction des Armées Bégin, Saint-Mandé, France, du Département de Microbiologie (F. P., Professeur Agrégé) de l'Institut de Médecine Tropicale Prince Léopold, Anvers, Belgique, et de l'Institut de Pathologie des Forces Armées (W. M. M., Mycobacteriology Chief), Washington, Etats-Unis.

- Correspondance : R. JOSSE, Ministère de la Santé Publique et des Populations, BP 85, Moroni, République Fédérale Islamique des Comores.

- Article sollicité.

EPIDEMIOLOGIE

Historique, répartition géographique et temporo-spatiale.

C'est en Australie, en 1940, que MAC CALLUM met en évidence, pour la première fois, une mycobactérie différente de celles connues jusque là. Elle a été isolée sur un ulcère de jambe d'un enfant dont l'observation clinique est publiée en 1948 (12). D'abord dénommé «bacille de Bairnsdale» du fait de l'origine du patient, elle prend le nom de *Mycobacterium ulcerans*, en 1950, après étude expérimentale chez l'animal de laboratoire (13) et description de ses principaux caractères cultureux (14). Cette même année, au Congo belge, un cas est rapporté par VAN OYE et BALLION à propos d'un enfant expatrié (15), puis JANSSENS notifie ensuite 80 autres malades vus au nord-est de ce pays (16).

En 1961, de nombreux cas sont signalés en Ouganda, près du Nil blanc, dans la région de Buruli (17) où des cas semblables avaient déjà été décrits par COOK depuis 1897 (18). Dès lors, l'affection sera appelée «ulcère de Buruli». Par la suite, d'autres foyers seront observés, en Afrique centrale, Ouganda encore (17, 19, 20, 21, 22, 23), Zaïre (24, 25, 26), Cameroun (27, 28), Congo (29), Gabon (30, 31), Angola et Soudan (in 32), et en Afrique de l'ouest, Ghana (33, 34), Nigéria (35, 36, 37), Côte d'Ivoire (38, 39) et Libéria (40). Plus récemment, l'infection a été identifiée au Bénin (41, 42, 43) et au Togo (9). L'Amérique intertropicale est également touchée : Guyane française (44, 45, 46), Surinam (1), Bolivie (in 32) et Mexique (47). La maladie est également présente en Océanie où de nouveaux foyers sont répertoriés en Australie (10, 11, 48, 49, 50, 51), en Papouasie-Nouvelle Guinée (52, 53) et dans quelques îlots du Pacifique (54). En Asie, on la retrouve en Indonésie (55), en Malaisie (56), à Ceylan (57), à Sumatra (58) et aux Indes (in 1 et 32).

Bien que sévissant dans quelques régions au climat tempéré (11), les infections à *Mycobacterium ulcerans* se rencontrent avant tout dans les zones rurales tropicales et subtropicales à climat chaud et humide (1, 2, 32, 45). Les ulcères de Buruli apparaissent en foyers endémiques bien circonscrits géographiquement, presque toujours localisés autour d'un écosystème aquatique: fleuves, cours d'eau, lacs naturels ou artificiels, zones marécageuses, bas-fonds inondables (Fig. 1) ou périmètres irrigués (1, 3, 20, 32, 44, 50). Le plus souvent, il s'agit de sols siliceux et d'eaux acides dont le pH varie entre 5,5 et 6,9 (3, 45, 59). Certains auteurs soulignent une recrudescence des cas à la saison des basses eaux, après les crues et inondations (1, 6, 8, 25, 49). D'autres notent des variations saisonnières avec incidence accrue en saison sèche (27, 49, 60) ou en fin d'automne et en hiver en Océanie (50).

Agent pathogène responsable.

Mycobacterium ulcerans, agent responsable de l'ulcère de Buruli, est l'une des 40 mycobactéries atypiques identifiées à ce jour (61). Le genre *Mycobacterium* est défini par le caractère acido-alcoolo-résistant du bacille (BAAR), dont la recherche doit être répétée car les germes, souvent

peu nombreux (Fig. 2), sont surtout situés en profondeur des lésions. Ils sont plus facilement mis en évidence sur les pièces de biopsie, à condition que cette dernière intéresse le derme profond et l'hypoderme (32, 38).

Mycobacterium ulcerans appartient au groupe III de RUNYON (62) des mycobactéries pathogènes non photochromogènes (achromogène). Son isolement en primoculture est difficile (61) et sa croissance lente sur milieu de Loewenstein-Jensen ou de Coletsos, même à température optimale entre 30 et 32°C (3, 32). Dans les meilleurs cas, les colonies mettent 6 à 12 semaines pour apparaître (32). Parfois elles ne sont visibles qu'après plusieurs mois d'incubation (45). Elles sont luisantes, rugueuses, et parfois de coloration jaune ocré. Les BAAR se présentent en amas serrés et torsadés de 3 à 4µ en moyenne (28). Les échecs restent cependant fréquents car *Mycobacterium ulcerans* est particulièrement sensible à la décontamination qui tue un grand nombre de BAAR (63). La décontamination reste néanmoins indispensable pour l'isolement de *Mycobacterium ulcerans* en primoculture, à partir d'échantillons souvent surinfectés par d'autres micro-organismes. L'identification précise de *Mycobacterium ulcerans* repose sur la différenciation avec les autres mycobactéries à croissance lente. Celle-ci s'effectue au moyen de test cultureux, enzymatiques et biochimiques (64). Une étude récente a démontré que certains caractères phénotypiques pouvaient varier d'après l'origine géographique des souches (65). L'inoculation intraveineuse de *Mycobacterium ulcerans*, à la souris (66), au rat, voire au tatou (in 32), entraîne l'apparition d'un oedème, puis de lésions ulcérées, au niveau des zones cutanées froides: peau, queue et testicules (61, 66). Récemment mises au point, les techniques de biologie moléculaire, telles les sondes d'hybridation ou la PCR, permettent une détection plus rapide et très précise des diverses mycobactéries (67, 68, 69). C'est ainsi que ROGALL et Coll. (67) et HOFER et Coll. (70) ont montré que l'amplification de la séquence 16S rRNA individualise en position 1248 une guanine, nucléotide spécifique, permettant de différencier *Mycobacterium ulcerans* de *Mycobacterium marinum* (adénine en 1248). D'autre part, l'équipe de PORTAELS a étudié l'extrémité 3' de la séquence codant pour l'ARNr 16S de souches d'origine géographique différente et a comparé les résultats aux caractères phénotypiques de ces souches (65). Ces auteurs ont pu caractériser 3 sous-groupes géographiques de *Mycobacterium ulcerans*: type 1 (Afrique), type 2 (Australie) et type 3 (Amérique).

Réservoir, contamination et transmission.

Le lien étroit établi entre régions endémiques et biotopes stéréotypés a fait rechercher un éventuel réservoir de *Mycobacterium ulcerans* dans l'environnement (1, 59, 71, 72, 73) d'où il n'a jamais pu encore être isolé à ce jour (3) alors que de nombreuses autres mycobactéries y ont été individualisées (1,3,73). Le mode d'infection et de transmission n'est pas encore tout à fait élucidé. L'homme pourrait se contaminer à partir d'un réservoir hydrotellurique (72, 73), végétal (2), forestier (58) ou même animal (74), par pénétration directe de la mycobactérie dans la peau à la faveur d'une brèche cutanée: micro-traumatismes (75), points d'inoculation vaccinale (25), cou-

pures par plantes du type *Echinocloa pyramidalis* (2), piqûres d'insectes (76), morsures de serpent (70) ou au contact avec certains poissons (1, 6, 73). En effet, il est connu que les poissons peuvent être infectés par des mycobactéries (77). D'autre part, PORTAELS (1, 73), puis DARIE et Coll. (6) ont mis en cause le poisson Tilapia. Le premier auteur, ayant isolé des souches semblables à *Mycobacterium ulcerans* au niveau des branchies de ce poisson, a émis l'hypothèse reprise par DARIE, que la filtration branchiale pourrait concentrer, puis disséminer la mycobactérie. Ce fait semble corroboré par l'observation d'un de ses malades chargé de la capture et de la dissection des Tilapias d'une station piscicole (6). PATTYN privilégie la notion de transmission par voie aérienne, comme dans la tuberculose et la lèpre (78). Cependant, MEYERS considère cette voie de transmission comme beaucoup moins probable que celle par inoculation directe (32). Quant à la contamination interhumaine, elle reste possible (7, 41, 79, 80), mais demeure exceptionnelle (38). Outre l'être humain, l'infection naturelle par *Mycobacterium ulcerans* a été rapportée également chez les koalas (*Phascolarctos cinereus*) d'Australie, sans preuve aucune de sa transmission à l'homme (81).

Age, sexe, race.

Pour la majorité des auteurs (4, 8, 21, 38, 42, 45, 70), les enfants, filles comme garçons (19, 37), sont la cible prioritaire de l'affection. La prédominance de l'infection chez les 5 à 14 ans (38) peut s'expliquer par l'absence d'immunité anti-mycobactérienne (6, 38, 82, 83) et par la multiplicité des traumatismes en liaison avec des occupations ludiques, souvent à même le sol (6, 45). Chez l'adulte, les femmes paraissent plus touchées (2, 4, 45), peut être, selon PRADINAUD (45), à cause de contacts plus réguliers et intimes avec le réservoir microbien lors de leurs fréquentes activités champêtres (6). A noter cependant qu'en Australie l'âge moyen des malades est plus élevé que partout ailleurs (26, 49). Enfin, tout groupe ethnique vivant en zone endémique peut être infecté, quel que soit le statut socio-professionnel de ses composants (45). Ainsi, au Nigéria, OLUWASANMI et Coll. (37) ont pu identifier parmi leurs malades du campus universitaire d'Ibadan des nigériens certes, mais également des sujets caucasiens et un indien. De plus, plusieurs cas d'ulcères de Buruli ont été diagnostiqués chez des touristes ou expatriés ayant séjourné en zone endémique (15, 26, 38).

ASPECTS CLINIQUES ET DIAGNOSTIQUES

Signes cliniques.

Eminemment variable (32), la période d'incubation peut aller de quelques jours (52) à plusieurs mois ou même années (32), de l'ordre de 6 à 12 semaines en moyenne pour JACQUIER (26). Classiquement, la maladie évolue en trois phases bien distinctes (6, 26, 33, 38, 39, 84).

Tout d'abord une phase préulcérate, souvent négligée par les patients, marque le début de la maladie. Elle se caractérise par l'apparition d'une (ou plusieurs) petite tuméfaction sous-cutanée, nodulaire, pal-

pable, indolore, adhérente à la peau mais non aux plans profonds (26). Ce nodule, parfois prurigineux, passe souvent inaperçu pendant plusieurs semaines (6, 26). Certains nodules peuvent cependant s'ulcérer en quelques jours (6, 84). On voit alors apparaître à la surface du derme induré, une zone pustuleuse, phlycténulaire ou nécrotique (6, 33). Dans d'autres cas, la forme initiale se limite à un oedème localisé, dur, inconstamment chaud et douloureux, qui va diffuser rapidement à toute la zone attenante.

Suit alors la phase d'état marquée par l'élimination d'un sphacèle cutané de taille variable, qui laisse place à une ulcération cutanée profonde, indolore et chronique. Unique ou multiple, à l'emporte-pièce, elle présente un décollement périphérique de ses bords épaissis et indurés avec destruction et nécrose des tissus sous-cutanés graisseux et affouillement sur au moins deux centimètres (8, 42). Une hyperpigmentation cutanée franche est souvent retrouvée autour de l'ulcération (Fig. 3). L'ulcère présente un fond rougeâtre, granulomateux, recouvert de fausses membranes gris-jaunâtre (Fig. 3, 4, 5). A ce stade, la lésion atteint généralement l'aponévrose sans la dépasser et l'isolement des BAAR est possible, surtout sur le pourtour nécrosé de l'ulcération. En l'absence de traitement, l'évolution ira vers les complications (voir chapitre formes cliniques), plus rarement elle se fera favorablement vers la guérison spontanée en plusieurs mois, voire années (6, 26, 39, 84), au prix de séquelles inesthétiques ou invalidantes.

La phase de cicatrisation est longue avec rechutes fréquentes. La réépithélialisation se fait à partir des bords apparemment dévitalisés (6), mais elle est souvent concomitante d'une nécrose voisine (38), entraînant une chronicité parfois désespérante de l'affection. Brides chéloïdiennes, rétractions, ankylose, raideur, atrophies vicieuses, gêne et impotence fonctionnelle (Fig. 6) en constituent le lourd tribut séquellaire (6, 7, 8, 41, 43, 49).

Plus récemment, MUELDER et NOUROU (7, 41, 80) ont proposé une classification clinique en quatre stades distincts : stade 1 = nodule sous-cutané ; stade 2 = cellulite ; stade 3 = ulcération ; stade 4 = cicatrisation. Cette catégorisation reste discutée par HAYMAN qui l'estime trop tranchée, plusieurs stades pouvant s'imbriquer selon cet auteur sur des lésions coalescentes (85). Dans la majorité des cas, les auteurs s'accordent à constater que l'état général des sujets est relativement bien conservé, sans fièvre, ni asthénie marquée, ni localisations viscérales (8, 26, 38, 39). Observée à plusieurs reprises chez des porteurs d'ulcère de Buruli, l'infection rétrovirale semble constituer un facteur de gravité (6, 86), sans que l'on puisse parler d'infection opportuniste spécifique (6).

Formes cliniques.

L'évolution de la maladie amène à décrire des formes quelque peu différentes du tableau clinique habituel. Des formes nodulaires ou oedémateuses persistantes, sans ulcération, puis régressives, surtout après traitement précoce, ont été signalées (6). Quant aux formes compliquées, elles peuvent revêtir différents aspects: soit une extension en surface, de proche en proche avec cependant limitation prédéterminée de la perte de substance (6, 26),



Figure 1 - Biotope environnemental caractéristique de l'ulcère de Buruli : bas-fonds inondables, zones marécageuses.



Figure 2 - Ulcère de Buruli : présence de bacilles acido-alcoolo-résistants après coloration de Ziehl-Nielsen.

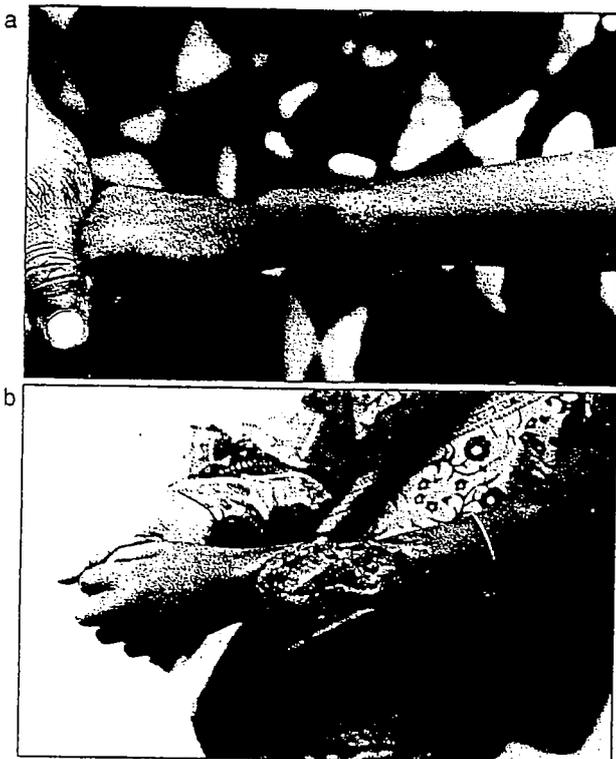


Figure 3 - Ulcère de Buruli :
a) Ulcération débutante de stade 3 du tiers inférieur de l'avant-bras. Notez l'hyperpigmentation de la peau péri-ulcéreuse.
b) Lésions analogues à un stade plus avancé (stade 4).



Figure 4 - Ulcère de Buruli :
a) Lésions extensives du tronc (stade 3 et 4).
b) Aspect après décapage et excision.
c) Guérison après autogreffe dermo-épidermique.



Figure 5 - Ulcère de Buruli : ulcération unique du dos à la forme d'état (stade 3).



Figure 6 - Ulcère de Buruli de jambe : cicatrice avec perte de substance et gêne fonctionnelle.



Figure 7 - Ulcère de Buruli : lésions multiples de la jambe, avec oedème sus et sous-lésionnel.



Figure 8 - Ulcère de Buruli du genou traité par emplâtre traditionnel.

soit propagation en profondeur de la nécrose hypodermique avec résurgence, à distance du foyer initial, de lésions satellites métastatiques. La convergence de lésions rapprochées peut entraîner de vastes ulcérations où coexistent alors différents stades de la maladie (Fig. 3 et 4). Ces formes extensives ou à ulcérations multiples représenteraient 2 à 10 % des cas (8, 19, 20, 26, 49, 57). Les formes surinfectées ne sont pas rares, atteignant jusqu'à 10 % des cas dans une étude béninoise (8). Elles sont parfois compliquées d'atteinte septique osseuse, musculaire et/ou articulaire. Ostéites, ostéo-arthrites, ostéomyélites sont les tableaux les plus décrits (17, 22, 23, 24, 29, 30, 70, 87). En Guyane française, des cas d'atteinte ganglionnaire ont été également rapportés (44, 45). D'autres travaux insistent sur la gravité potentielle de complications plus rares, tétanos (42, 55), septicémie (8, 15, 52), et ils estiment que cette affection est plus grave que décrite classiquement car pouvant mener à des amputations de propreté ou à des décès par complications septiques infectieuses (26, 38, 39, 41, 42).

La localisation des lésions est typique. L'ulcère siège préférentiellement au niveau des zones découvertes (5, 39, 42). Les membres inférieurs et supérieurs (Fig. 3 et 7) sont atteints en priorité, surtout à leurs extrémités (4, 5, 6, 19, 34, 38, 43). Les lésions siègent plus rarement au niveau du tronc et de l'abdomen (Fig. 4), du dos (Fig. 5) ou des fesses (5, 26, 39, 42). Elles sont rares au niveau de la tête et du cou et exceptionnelles sur la face (4, 6, 8, 25).

Diagnostic biologique.

En zone d'endémie, les examens biologiques présentent peu d'intérêt pour le diagnostic qui demeure avant tout clinique dans la grande majorité des cas. L'examen bactériologique direct est cependant réalisé presque systématiquement. La mise en évidence des BAAR est

d'autant plus difficile que les prélèvements sont tardifs (6, 28). Ces derniers, pratiqués en zone périphérique nécrotique, doivent être répétés et leur positivité est fluctuante: 1/3 des cas pour DARIE et Coll. (6), 40 % chez CLANCY et Coll. (17) et 65 % dans la série de JOSSE et Coll. (8). Pour BOISVERT (28) et PATTYN (66), le prélèvement est surtout nécessaire pour la mise en culture de *Mycobacterium ulcerans*. En zone tropicale, cet examen n'est que rarement réalisable au niveau des formations sanitaires de référence et son rendement est faible du fait des contaminations fréquentes par des germes de suppuration (63) et à cause des difficultés même de l'isolement de la mycobactérie. Cette culture permettrait pourtant l'étude de la sensibilité aux antibiotiques des différentes souches isolées.

L'examen anatomopathologique est de peu d'intérêt dans les foyers endémiques (6). Très évocateur (23, 32, 61, 88, 89, 90), il peut cependant contribuer à affirmer le diagnostic dans des régions et pays où l'affection est rare et très souvent méconnue en mettant en évidence une panniculite nécrosante. Au stade du nodule non ulcéré, l'épiderme est intact alors que le derme profond et surtout le tissu graisseux hypodermique sont le siège d'une nécrose au centre de laquelle peuvent être retrouvés des BAAR. On note l'absence de réaction inflammatoire au niveau et autour du foyer de nécrose. A la phase d'état (ulcération), l'hypoderme est le siège d'une nécrose massive, homogène, éosinophile et de type ischémique avec des lésions vasculaires majeures (90). Au sein de cette nécrose, on peut observer couramment des dépôts calciques (89). Une réaction macrophagique et parfois giganto-cellulaire existe à la périphérie de la nécrose, mais cette réaction inflammatoire demeure modérée et limitée (38). Inconstamment, on retrouve quelques granulomes tuberculoïdes, non caséux, dans le chorion. Notons pourtant que des aspects de nécrose caséuse ont été décrits en Guyane française (44, 45). A ce stade, la présence de BAAR est

inconstante au sein de la nécrose. A terme, une fibrohyalinose cicatricielle se substitue à cette dernière.

CONNOR et LUNN (23) et l'Uganda Buruli Group (84) ont classés les lésions en quatre groupes. Le groupe A est celui des lésions non réactives : nécrose massive, absence de réaction cellulaire, richesse en BAAR, tests cutanés négatifs (tuberculine, buruline). Le groupe B est celui des lésions réactives : granulome tuberculoïde, cellules épithélioïdes et géantes, nécrose minime, présence de BAAR, tests cutanés positifs. Le groupe C a les mêmes caractéristiques que le groupe B en l'absence cependant de BAAR. Quant au groupe D, la présence d'un infiltrat polymorphe l'individualise.

Diagnostic différentiel.

Le problème posé est celui d'une ulcération cutanée en région tropicale. Très souvent l'aspect clinique, surtout dans un foyer connu, suffira à poser le diagnostic. La bactériologie et l'histopathologie seront souvent utiles, particulièrement en dehors des zones hyperendémiques.

A la phase d'ulcération établie, on pourra discuter plusieurs diagnostics :

- L'ulcère phagédénique. Très souvent confondu avec l'ulcère de Buruli sous les tropiques, il en diffère cependant par son mode d'installation rapide et brutal, par son caractère douloureux, et par le terrain sur lequel il survient : malades dénutris, débilités, anémiés, en carence immunologique et nutritionnelle

- Les ulcères parasitaires. Il s'agit de l'ambiasie cutanée de localisation abdominale ou anale, et surtout de la leishmaniose cutané-muqueuse où la coloration de May-Grunwald-Giemsa permettra la mise en évidence des leishmanies sur les frottis.

- Les ulcères infectieux. Staphylococciques, streptococciques ou à autres germes, ils se caractérisent par des lésions croûteuses et surtout par un état fébrile constant.

- Les autres ulcères mycobactériens. Ils sont tropiques, d'origine nerveuse comme dans la lèpre, en n'oubliant pas que la maladie de Hansen peut être associée exceptionnellement à *Mycobacterium ulcerans* (92). Quant à la tuberculose, sa localisation cutanée est rare. Les examens bactériologiques et histologiques et la notion de foyer endémique écarteront son existence.

- Les ulcères tréponémiques. L'aspect framboisé des lésions du pian et les ulcérations circulaires, régulières, à bords adhérents et abrupts des gommées syphilitiques sont très évocateurs.

- Les ulcères drépanocytaires. Ils sont faciles à reconnaître car ils surviennent chez des sujets homozygotes. Ils ont un fond cyanotique, siègent toujours en position déclive (malléole, crête tibiale) et sont très douloureux.

- Les ulcères mycosiques (sporotrichose, histoplasmosse, blastomycose, torulose, coccidioidomycose). Rares, voire exceptionnels, ils seront écartés sur l'examen direct des prélèvements (coloration PAS), sur les cultures sur Sabouraud, et sur l'histopathologie après biopsie.

- Les ulcérations cutanées liées à une envenimation. Fréquentes en régions tropicales, elles seront aisément identifiées sur la notion de morsure (serpent) ou de piqûres (arthropodes, coelentérés, poissons) qui est au premier plan.

- Les autres ulcérations (troubles circulatoires artério-veineux, diabète, affections malignes, lupus érythémateux disséminé, botryomycose, diphtérie cutanée, *pyoderma gangrenosum*) seront également à envisager.

Pour la phase préulcérationnelle, la présence d'un nodule sous-cutané, associé ou non à un oedème, fera évoquer de nombreuses hypothèses en zone tropicale : granulome à corps étranger, nodule onchocerquien, kyste sébacé, fibrome, abcès, furoncle, cellulite, basidiobolomycose, par exemple. La biopsie et l'anatomopathologie seront souvent nécessaires pour le diagnostic précoce de cette lésion qui ne provoque habituellement aucun trouble et passe ainsi souvent inaperçue.

TRAITEMENT

La prise en charge thérapeutique des infections cutanées à *Mycobacterium ulcerans* est fonction du stade évolutif de la maladie. La phase nodulaire préulcérationnelle est le plus souvent traitée médicalement par antibiotiques ou/et par chimiothérapies antituberculeuse ou antilépreuse. Toutefois, dans les grandes séries de malades rapportées par la littérature (4, 5, 6, 7, 8, 19, 20, 25, 37, 39, 50, 53), l'ensemble des auteurs s'accordent à reconnaître que la plupart des patients sont vus à un stade clinique tardif de l'affection. C'est malheureusement au stade de l'ulcération étendue et avancée que le thérapeute intervient le plus souvent. A ce stade, la chirurgie réparatrice représente alors la thérapeutique la plus efficace pour la majorité des praticiens (29, 30, 35, 39, 45, 80, 92, 93, 94). Quant aux complications et séquelles, souvent importantes et gênantes, elles relèvent en grande partie de la kinésithérapie et, parfois encore, de la chirurgie ou autres antibiotiques.

Le traitement médical.

Presque toujours mis en route sans antibiogramme préalable, le traitement médical repose sur l'utilisation de substances antituberculeuses, antihanséniennes ou antibiotiques.

Parmi les antituberculeux, *Mycobacterium ulcerans* est classiquement résistant à l'isoniazide, l'éthambutol, l'acide para-amino-salicylique et l'éthionamide (95) mais il reste sensible à la rifampicine (95, 96), la streptomycine et la kanamycine (95). *In vitro* et expérimentalement chez la souris, la rifampicine possède une activité remarquable (97). Administrée quotidiennement à raison de 300 mg chez l'enfant et de 600 à 900 mg chez l'adulte, elle a donné *in vivo* des résultats très variables : efficacité rapide et régulière en Guyane française (44, 45), action plus discutée en Afrique (95, 98). Dans son étude ivoirienne, DARIE et Coll. notent que la streptomycine est l'antibiotique qui présente les meilleurs résultats et ils préconisent donc, avant toute chirurgie, l'instauration d'une cure de streptomycine d'un mois au minimum (95).

Mycobacterium ulcerans est également sensible *in vitro* aux antihanséniens, à la dapsonne (99) et à la clofazimine (100). Seule la seconde molécule a été utilisée en série chez l'homme, le cas mexicain soigné par dapsonne (47) étant le seul publié à ce jour. Malgré les espoirs suscités (44, 56, 100), la clofazimine, elle aussi, a déçu par des résultats peu probants (53, 100).

Les antibiotiques ont un intérêt certain dans le traitement des surinfections locales (52). Certains d'entre eux ont démontré une efficacité réelle *in vitro* et ont donc été utilisés. Cotrimoxazole (41, 44, 45, 95, 101), minocycline (95, 102), clindamycine (38), quinolones chez l'adulte (95), semblent avoir un certain impact lié à leur bonne diffusion tissulaire (95). Quant à la clarithromycine (95, 103) et à l'azithromycine (95), macrolides de dernière génération, ils constituent un recours prometteur pour l'avenir même si, à l'instar de la lèpre et de la tuberculose, une polyantibiothérapie sera probablement souhaitable.

Le traitement chirurgical.

L'excision-greffe en est l'indication de choix. Précédée d'une phase de décapage chimique ou mécanique, l'excision doit être large (93, 94) emportant tous les tissus nécrosés ou en cours de nécrose (Fig. 8). L'exérèse s'étend jusqu'à la peau saine périphérique bien vascularisée et s'arrête en profondeur à l'aponévrose musculaire. Le parage chirurgical doit être minutieux et ne laisser persister aucun foyer nécrotique afin d'éviter les métastases infectieuses (30).

Une autogreffe dermoépidermique mince, de 2 à 3/10^{ème} de millimètres, constitue le second temps chirurgical. Elle est pratiquée en général 3 à 4 semaines après l'excision (93, 94), après obtention d'un bourgeonnement granuleux substantiel. Cette technique satisfaisante (Fig. 4) est cependant réservée aux structures hospitalières bien équipées. C'est pourquoi DARIE et Coll. préconisent plutôt une exérèse limitée et des greffes en îlots de Davis, plus adaptée aux centres médico-chirurgicaux ruraux, car simple à réaliser techniquement, ne nécessitant qu'une anesthésie locale et donnant dans son expérience jusqu'à 65 % de très bons résultats (95).

A l'unanimité (7, 84, 93, 94, 95), les lésions nodulaires débutantes se doivent d'une exérèse simple suivie de suture ou si nécessaire de greffe assurant ainsi en un seul temps l'éradication du foyer infectieux et la réparation de la brèche cutanée.

Le traitement des séquelles et complications.

Les séquelles fonctionnelles et esthétiques post-interventionnelles (Fig. 6) dépendent avant tout d'une kinésithérapie précoce, quelle soit passive ou active. La participation de l'entourage du malade est souhaitable pour assurer une continuité favorable. En ce qui concerne les ankyloses, raideurs et autres déformations, elles peuvent être justiciables d'actes chirurgicaux (ténolyses, ténotomies, désinsertions musculo-tendineuses) pratiqués dans un troisième temps (93, 94, 95).

Les autres traitements.

D'autres pratiques médicales ont été envisagées : les soins locaux avec antiseptiques (polyvidone iodée) ou antibiotiques *in situ*, telles la rifamycine ou la poudre de streptomycine (44, 45), ne sont que des adjuvants. L'utilisation de la chaleur a également été proposée (52, 104). La thermo-thérapie, à 40°C, par manchons chauffants (105) ou par pulvérisations (45), vise à empê-

cher la croissance et la multiplication de *Mycobacterium ulcerans*. De réalisation délicate et astreignante, elle a pour corollaire désagréable la pullulation des germes saprophytes. L'exposition des patients au soleil une demi-heure par jour (8, 42), d'efficacité limitée, est plus simple à mettre en oeuvre et d'un coût nul. L'oxygénation hyperbare a été recommandée (106), mais elle semble utopique sous les tropiques. Très en vogue, les thérapies traditionnelles (107) consistent en l'application locale de pansements réalisés avec de la terre et des plantes (Fig. 8) ou imprégnées d'infusions chaudes. Son impact réel est d'analyse difficile car les sujets consultent à la fois auprès du tradipraticien et de l'hôpital.

Au total.

Ainsi, l'absence de traitement spécifique de *Mycobacterium ulcerans* ne permet pas une codification et une standardisation des attitudes thérapeutiques des praticiens. On doit cependant retenir que le stade nodulaire requiert l'exérèse chirurgicale en bloc, sous anesthésie locale, avec suture primaire (23, 84, 93, 94), que la phase d'ulcération établie nécessite un traitement médico-chirurgical combiné utilisant la rifampicine ou la streptomycine (8, 41, 84, 93) et que systématiquement devra être associée une séro-anatoxino-prévention du tétanos ainsi qu'un traitement de la surinfection locale. La guérison surviendra alors dans des délais variables selon les auteurs : 8 mois en moyenne pour CORNET et Coll. (94), 6 à 9 mois pour JOSSE et Coll. (8) ou 5 à 12 semaines pour DARIE et Coll. (95) avec des taux de réussite allant de 50 à 70 % des cas selon ces praticiens. Une surveillance attentive devra être de mise pendant au moins 6 mois suivant la guérison clinique afin de dépister rapidement toute récurrence éventuelle.

PATHOGENIE ET PHYSIOPATHOLOGIE

Le schéma pathogénique de l'infection cutanée à *Mycobacterium ulcerans* n'est encore appréhendé, à ce jour, que de manière toujours imprécise. C'est surtout aux travaux de l'équipe de l'Institut de Pathologie des Forces Armées de Washington que nous devons les hypothèses récentes les plus plausibles.

Le processus de nécrose dermoépidermique extensive aux tissus sous-cutanés graisseux est caractéristique de l'infection à *Mycobacterium ulcerans*. La localisation élective de la bactérie au niveau de ces zones s'explique par son étroite thermodépendance (3, 32, 108). Dès 1965, CONNOR et LUNN (23), à la lumière de l'anatomopathologie des lésions rencontrées, ont émis l'hypothèse de l'existence d'une substance cytotoxique, diffusible, fibrinolytique (109), élaborée par cette mycobactérie. Cette idée est reprise par READ et Coll. (110), KRIEG et Coll. (111), et enfin par HOCKMEYER et Coll. (112) qui, à partir de filtrats de cultures de *Mycobacterium ulcerans*, ont individualisé une exotoxine phospholipoglycoprotéique polysaccharidique de poids moléculaire élevé (112). Cependant, des données plus récentes indiquent que la substance toxique résiderait dans une entité moléculaire assez petite (PIMSLER, communication personnelle). L'inoculation intradermique de cette toxine

au cobaye va engendrer des lésions nécrotiques similaires à celles rencontrées chez les sujets malades (112). Puis PIMSLER et Coll. (113) et enfin MEYERS (108) vont affirmer les propriétés immunosuppressives de la toxine vis-à-vis des lymphocytes T murins et son inhibition de la phagocytose macrophagique locale. Les faits reconnus de l'immunosuppression ne sont pas formellement expliqués : la substance pourrait être directement toxique pour les cellules inflammatoires ou alors inhibitrice de la production, de la libération ou de l'activité des cytokines (32).

Sur ces suppositions, et selon MEYERS (32, 108), la pathogénie de l'ulcère de Buruli pourrait être envisagée comme suit. Introduit par effraction dans la peau, *Mycobacterium ulcerans* produirait de petites quantités de toxine entraînant alors la nécrose des tissus sous-cutanés avec remaniements et infarctissement des travées conjonctivo-vasculaires interlobulaires (6, 32, 38, 108) et inhibition de la réaction immunologique de l'hôte. Les tissus nécrosés graisseux constitueraient un nutriment idéal pour *Mycobacterium ulcerans* (108) qui proliférerait progressivement, accélérant encore la nécrose et entraînant l'effondrement de l'immunité à médiation cellulaire (stade nodulaire préulcérateur et ulcération, stade B et C de CONNOR), avec tests à la buruline négatifs (89, 109). Au stade de la guérison, en l'absence de preuve d'anticorps circulants, dirigés contre l'exotoxine (32, 108), la multiplication des bactéries pourrait cesser, soit faute de nutriments (PIMSLER cité in 32), soit par action immunitaire cellulaire. A ce stade, les tests cutanés sont devenus positifs, suggérant donc une réponse immunologique de l'hôte aux composantes antigéniques de la mycobactérie (32). Le processus pathologique évoluerait ensuite, après destruction des bactéries, vers la constitution de granulomes et la cicatrisation ultérieure.

Ainsi donc, la pathogénèse des lésions «buruliennes» reste encore incertaine, mais l'ensemble des hypothèses avancées laisse supposer qu'à court terme les connaissances de la microbiologie et de l'histoire naturelle de la maladie seront suffisamment approfondies pour qu'un candidat vaccin puisse être envisagé avec optimisme (108).

CONCLUSION

Affection avant tout rurale dont les jeunes enfants demeurent la cible prioritaire, l'ulcère de Buruli connaît un regain d'actualité du fait d'une apparente recrudescence en Afrique de l'ouest (Côte d'Ivoire, Ghana, Bénin, Togo, Nigéria) et en Australie. Cet accroissement progressif de l'incidence peut s'expliquer en partie par une amélioration sensible du dépistage en zone d'endémie et donc par une notification accrue des cas de la maladie. Ceci est dû à une sensibilisation active des personnels de santé et des populations des foyers connus, sensibilisation menée autour de centres médico-chirurgicaux ruraux performants dans la prise en charge précoce de tels patients (8, 9, 41, 114). Il convient cependant de noter que dans le foyer béninois de Zangnanado (8, 43), l'ulcère de Buruli représente près de 2 % des consultations ce qui relativise l'importance de cette affection dans l'ensemble des pathologies rencontrées mais démontre que cette affection devient un véritable problème de santé publique local

au niveau des zones endémiques. Le développement de l'infection rétrovirale ne semble pas la cause de l'expansion actuelle des infections cutanées à *Mycobacterium ulcerans*. Certains sont enclins à penser que la raison de cette progression pourrait être en rapport avec des modifications du milieu naturel, en particulier la prolifération des poissons Tilapia (6), lesquels pourraient constituer un réservoir de germes au niveau des zones piscicoles ou rizicoles irriguées. En effet, comme il a été observé par PORTAELS pour d'autres maladies causées par des mycobactéries non tuberculeuses (3), il semble de plus en plus évident que les modifications de l'environnement (déforestation, construction de barrage) favorisent l'apparition de nouvelles zones d'émergence d'ulcères de Buruli (11, 37). Comme les pays en développement, pour des raisons économiques, sont de plus en plus amenés à modifier leur environnement naturel, on peut s'attendre à ce que de nouveaux foyers apparaissent dans un avenir proche.

A ce jour, de nombreuses interrogations subsistent encore à propos de l'ulcère de Buruli. Il convient tout d'abord de mesurer l'ampleur réelle du phénomène, au travers d'enquêtes épidémiologiques comme celles réalisées récemment en Côte d'Ivoire (5), afin de mettre en place des programmes de lutte adaptés aux contextes locaux (114). Ces projets devront prendre en compte dépistage, soins curatifs avec protocoles thérapeutiques standardisés et information sanitaire pour assurer une prise en charge rapide et correcte des sujets concernés. Quant à la recherche opérationnelle et fondamentale, elle ne devra pas être négligée afin de progresser dans la connaissance des infections cutanées à *Mycobacterium ulcerans*.

REFERENCES

- 1 - PORTAELS F. - Epidémiologie des ulcères à *Mycobacterium ulcerans*. *Ann. Soc. Belg. Med. Trop.* 1989 ; 69 : 91-103.
- 2 - HAYMAN J. - Skin ulceration in the tropics. *Trop. Surgery* 1995 ; 29 : 8-10.
- 3 - PORTAELS F. - Epidemiology of mycobacterial diseases. In «SCHUSTER Ed. - Clinics in Dermatology» 13, Elsevier Science Inc., New York, 1995, pp 207-222.
- 4 - AMOFAH G. K., SAGOE-MOSES C., ADJEI-ACQUAH C., FRIMPONG E. H. - Epidemiology of Buruli ulcer in Amansia, West district, Ghana. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1993 ; 87 : 644-645.
- 5 - MARSTON B. J., DIALLO M. O., HORSBURGH C. R., DIOMANDE I., SAKI M. Z., KANGA J. M., G'BERY P., LIPMAN H. B., OSTROFF S. M., GOOD R. C. - Emergence of Buruli ulcer disease in Daloa region of Cote d'Ivoire. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1995 ; 52 : 219-224.
- 6 - DARIE H., LE GUYADEC T., TOUZE J-E. - Aspects épidémiologiques et cliniques de l'ulcère de Buruli en Côte d'Ivoire : à propos de 124 observations récentes. *Bull. Soc. Pathol. Exot.* 1993 ; 86 : 272-276.
- 7 - MUELDER K., NOUROU A. - Buruli ulcer in Benin. *Lancet* 1990 ; 336 : 1109-1111.
- 8 - JOSSE R., GUEDENON A., AGUIAR J., ANAGONOU S., ZINSOU C., PROST C., FOUNDOHOU J., TOUZE J-E. - L'ulcère de Buruli, une pathologie peu connue au Bénin (à propos de 227 cas). *Bull. Soc. Pathol. Exot.* 1994 ; 87 : 170-175.
- 9 - MEYERS W. M., TIGNOKPA N., PRIULI G. B., PORTAELS F. - *Mycobacterium ulcerans* infection (Buruli ulcer) : first reported patients in Togo. *Br. J. Dermatol.* 1996 (sous presse).

- 10 - FLOOD P., STREET A., O'BRIEN P., HAYMAN J. - *Mycobacterium ulcerans* infection on Phillip Island, Victoria. *Med. J. Aust.* 1994 ; 160 : 160.
- 11 - JOHNSON P. D., VEITCH M. G. K., FLOOD P., LESLIE D. E., STREET A., HAYMAN J. - *Mycobacterium ulcerans* infection in Victoria, Australia : epidemiology of a temperate region outbreak. Conférence Européenne de Médecine Tropicale, Hambourg, Allemagne, 22-26 octobre 1995, Ref. M-71.
- 12 - MAC CALLUM P., TOLHURST J. C., BUCKLE G., SISSONS H. A. - A new bacterial infection in man : clinical aspects. *J. Pathol. Bacteriol.* 1948 ; 60 : 93-101.
- 13 - TOLHURST J. C., BUCKLE G. - A new mycobacterial infection in man : experimental investigations in laboratory animals. *J. Pathol. Bacteriol.* 1948 ; 60 : 102-110.
- 14 - BUCKLE G., TOLHURST J. C. - A new mycobacterial infection in man : cultivation in the mycobacterium. *J. Pathol. Bacteriol.* 1948 ; 60 : 116-122.
- 15 - VAN OYE E., BALLION M. - Faudra-t-il tenir compte d'une nouvelle affection à bacilles acidorésistants en Afrique ? *Ann. Soc. Belg. Med. Trop.* 1950 ; 30 : 619-621.
- 16 - JANSSENS P. G. - In «Discussion de l'article de VAN OYE et BALLION». Faudra-t-il tenir compte d'une nouvelle affection à bacilles acido-résistants en Afrique (note préliminaire) ? *Ann. Soc. Belg. Med. Trop.* 1950 ; 30 : 621.
- 17 - CLANCEY J. K., DODGE O. G., LUNN H. F., ODUORI M. L. - Mycobacterial skin ulcers in Uganda. *Lancet* 1961 ; 2 : 1951-1954.
- 18 - ANONYMOUS - Buruli ulcer. *BMJ* 1970 ; 2 : 378-379.
- 19 - UGANDA BURULI GROUP. - Epidemiology of *Mycobacterium ulcerans* infection (Buruli ulcer) at Kinyara, Uganda. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1971 ; 65 : 763-775.
- 20 - BARKER J. P. D. - Epidemiology of *Mycobacterium ulcerans* infection. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1973 ; 67 : 43-47.
- 21 - DODGE O. G., LUNN H. F. - Buruli ulcer : a mycobacterial skin ulcer in a Ugandan child. *J. Trop. Med. Hyg.* 1962 ; 65 : 139-142.
- 22 - LUNN H. F., CONNOR D. H., WILKS N. E., BARNLEY G. R., KAMONVI F., CLANCEY J. K., BEE J. D. A. - Buruli (mycobacteria) ulceration in Uganda. *East. Afr. Med. J.* 1965 ; 42 : 275-288.
- 23 - CONNOR D. H., LUNN H. F. - Buruli ulceration : a clinico-pathologic study of 38 Ugandans with *Mycobacterium ulcerans* infection. *Arch. Pathol.* 1966 ; 81 : 183-199.
- 24 - JANSSENS P. G., QUERTIMONT M. J., SIENAWSKI J., GATTI F. - Necrotic tropical ulcers and mycobacterial causative agents. *Trop. Geogr. Med.* 1959 ; 2 : 293-312.
- 25 - MEYERS W. M., CONNOR D. H., MAC CULLOUGH B., BOURLAND J., MORIS R., PROOS L. - Distribution of *Mycobacterium ulcerans* infection in Zaire including the report of new foci. *Ann. Soc. Belg. Med. Trop.* 1974 ; 54 : 147-157.
- 26 - JACQUIER P. - Ulcère cutané à *Mycobacterium ulcerans* (ulcère de Buruli). A propos d'une observation chez un enfant ayant séjourné au Zaïre. Thèse de Médecine, Faculté de Médecine Pitié Salpêtrière, Paris VII, 1980.
- 27 - RAVISSE P., ROQUES M. C., LE BOURTHE F., TCHUEMBOU J., JAN C., MENARD J. C. - Une affection méconnue au Cameroun : l'ulcère à mycobactérie. *Med. Trop.* 1975 ; 35 : 471-474.
- 28 - BOISVERT H. - L'ulcère cutané à *Mycobacterium ulcerans* au Cameroun. *Bull. Soc. Pathol. Exot.* 1977 ; 70 : 125-131.
- 29 - PERQUIS P., MURET G., RAVISSE P., MAYDAT L. - Ulcères tropicaux à mycobactéries. A propos de 8 observations. *Med. Trop.* 1966 ; 26 : 642-648.
- 30 - CARAYON A., PERQUIS P., HONORAT M., BLIN F. - Ulcères par mycobactéries en Afrique. *Bull. Soc. Med. Afr. Noire Langue Fr.* 1968 ; 13 : 670-679.
- 31 - BURCHARD G. D., BIERTHER M. - Buruli ulcer : clinical, pathological study of 23 patients in Lambarene (Gabon). *Trop. Med. Parasitol.* 1986 ; 37 : 1-8.
- 32 - MEYERS W. M. - Mycobacterial infections of the skin. In «G. SEIFERT - Tropical Pathology» Springer-Verlag ed., Berlin-Heidelberg, 1995, pp 291-377.
- 33 - BAYLEY A. C. - Buruli ulcer in Ghana. *Br. Med. J.* 1971 ; 2 : 401-402.
- 34 - VAN DER WERF T. S., VAN DER GRAFF W. T., GROOTHUIS D. G., KNELL A. J. - *Mycobacterium ulcerans* infection in Ashanti region, Ghana. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1989 ; 83 : 410-413.
- 35 - N'GU V. A. - Tropical ulcers in Ibadan. *West Afr. Med. J.* 1960 ; 9 : 247-255.
- 36 - GRAY H. H., KINGMA S., KOH S. H. - Mycobacterial skin ulcers in Nigeria. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1967 ; 61 : 712-714.
- 37 - OLUWASANMI J. O., SOLANKO T. F., OLURIN E. O., ITAYEMI S. O., ALABHI G. O., LUCAS A. O. - *Mycobacterium ulcerans* (Buruli) skin ulceration in Nigeria. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1976 ; 25 : 122-128.
- 38 - PERRAUDIN M. L., HERRAULT A., DESBOIS J.-C. - Ulcère cutané à *Mycobacterium ulcerans*. *Ann. Pediatr.* 1980 ; 27 : 687-692.
- 39 - KOUAME N. - Contribution à l'étude des ulcères à mycobactéries atypiques (ulcères de Buruli) à Abidjan. Thèse Médecine, Abidjan, 1984, n° 545.
- 40 - ZIEFER A., CONNOR D. H., GYBSON D. V. - *Mycobacterium ulcerans* infection of two patients in Liberia. *Int. J. Dermatol.* 1981 ; 20 : 362-367.
- 41 - MUELDER K. - Buruli ulcer in Benin. *Trop. Doctor* 1988 ; 18 : 53.
- 42 - JOSSE R., ANDRES L., ZINSOU C. - Etude clinique et épidémiologique de l'ulcère de Buruli chez le jeune au Bénin. *Cahiers Santé* 1992 ; 2 : 23-27.
- 43 - JOSSE R., ZINSOU C., ANAGONOU S., BOTINEAU M., GUEDENON A. - Quel est votre diagnostic ? Un ulcère pas bénin. *Concours Médical* 1992 ; 114 : 3765-3767.
- 44 - PRADINAUD R., BASSET A., GROSSHANS E. - Vingt cas de mycobactérioses cutanées en Guyane française. *Castellania* 1974 ; 2 : 273-274.
- 45 - PRADINAUD R. - Mycobactérioses cutanées atypiques. *Encycl. Med. Chir. Dermatologie* 1980 ; 12510 : B10-2.
- 46 - DE GENTILE P. L., MAHAZA C., ROLLAND F., CARBONELLE B., VERRET J.-L., CHABASSE D. - L'ulcère cutané à *Mycobacterium ulcerans* : à propos d'une observation en provenance de Guyane française. *Bull. Soc. Pathol. Exot.* 1992 ; 85 : 212-214.
- 47 - LAVALLE AGUILAR R., ITURRIBARRIA F. M., MIDDELBROOK G. - Une case de infection humana por *Mycobacterium ulcerans* en el hemisferio oriental : nota previa. *Int. J. Lepr.* 1953 ; 21 : 469-476.
- 48 - ABRAHAMS E. W., TONGE J. I. - *Mycobacterium ulcerans* infection in Queensland. *Med. J. Aust.* 1964 ; 1 : 334-335.
- 49 - RADFORD A. J. - *Mycobacterium ulcerans* in Australia. *Aust. N. Z. J.* 1975 ; 5 : 162-169.
- 50 - HAYMAN J. - Clinical features of *Mycobacterium ulcerans* infection. *Aust. J. Dermatol.* 1987 ; 26 : 67-73.
- 51 - HAYMAN J. - *Mycobacterium ulcerans* infection in Victoria: celebration of a golden jubilee. *Australas J. Dermatol.* 1987 ; 28 : 99-105.
- 52 - REID I. S. - *Mycobacterium ulcerans* infection : a report of 13 cases at the Port Moresby General Hospital, Papua. *Med. J. Aust.* 1967 ; 1 : 427-431.
- 53 - RADFORD A. J. - *Mycobacterium ulcerans* infections in Papua New Guinea. *Papua New Guinea Med. J.* 1974 ; 17 : 145-149.
- 54 - CHRISTIE M. - Suspected *Mycobacterium ulcerans* disease in Kiribati. *Med. J. Aust.* 1987 ; 146 : 600-609.
- 55 - SHATTOCK F. H. S. - Mycobacterial skin ulceration. *East. Afr. Med. J.* 1965 ; 42 : 548-551.
- 56 - PETTIT J. H. S., MARCHETTE N. J., REES R. J. W. - *Mycobacterium ulcerans* infection : clinical and bacteriological study of the first cases recognized in South East Asia. *Br. J. Dermatol.* 1966 ; 78 : 187-197.

- 57 - SEEVANAYAGAM S., HAYMAN J. - *Mycobacterium ulcerans* infection is the Bairnsdale ulcer also a Ceylonese disease ? *Ceylon. Med. J.* 1992 ; 37 : 125-127.
- 58 - HAYMAN J. - Postulated epidemiology of *Mycobacterium ulcerans* infection. *Int. J. Epidemiol.* 1991 ; 20 : 1093-1098.
- 59 - STANFORD J. L., PAUL R. C. - A preliminary report on some studies of environmental mycobacteria for Uganda. *Ann. Soc. Belg. Med. Trop.* 1973 ; 53 : 389-393.
- 60 - REVILL W. D. L., BARKER D. J. P. - Seasonal distribution of mycobacterial skin ulcers. *Br. J. Prev. Soc. Med.* 1972 ; 26 : 23-27.
- 61 - GROSSHANS E. - Infections cutanées dues aux mycobactéries atypiques. *Rev. Prat.* 1988 ; 38 : 894-899.
- 62 - RUNYON E. H. - Anonymous mycobacteria in pulmonary disease. *Med. Clin. North. Am.* 1959 ; 43 : 273-290.
- 63 - PALOMINO J. C., PORTAELS F. - Evaluation of decontamination methods for the recovery of *Mycobacterium ulcerans*. Conférence Européenne de Médecine Tropicale, Hambourg (Allemagne), 22-26 octobre 1995, Ref. M-72.
- 64 - LEVY-FREBAULT V., PORTAELS F. - Proposed minimal standards for the genus *Mycobacterium* and for description of new slowly growing *Mycobacterium* species. *Int. J. Syst. Bacteriol.* 1992 ; 42 : 315-323.
- 65 - PORTAELS S. F., FONTEYNE P. A., DE BEENHOUWER H., DE RISK P., GUEDENON A., HAYMAN J., MEYERS W. M. - Variability in the 3' end of the 16S rRNA sequence of the species *Mycobacterium ulcerans* is related to geographic origins of isolates. *J. Clin. Microbiol.* 1996 ; 34 (sous presse).
- 66 - PATTYN S. R. - Bactériologie et pathologie humaines et expérimentales des ulcères à *Mycobacterium ulcerans*. *Ann. Soc. Belg. Med. Trop.* 1965 ; 45 : 121-130.
- 67 - ROGALL T., FLOHR T., BOTTGER E. C. - Differentiation of *Mycobacterium* species by direct sequencing of amplified DNA. *J. Gen. Microbiol.* 1990 ; 136 : 1915-1920.
- 68 - PIERRE AUDIGIER C. - Techniques biologiques récentes pour le diagnostic des infections à mycobactéries. *Presse Med.* 1994 ; 23 : 665-670.
- 69 - JACKSON K., EDWARDS R., LESLIE D. E., HAYMAN J. - A molecular method for typing *Mycobacterium ulcerans*. Australian Society for Microbiology : Annual Scientific Meeting «Multicultural Microbiology», Melbourne, 26-30 september 1994, Ref. n° 10.
- 70 - HOFER M., HIRSCHL B., KIRSCHNER P., BEGHETTI M., KAELIN A., SIEGRIST C. A., SUTER S., TESKE A., BOTTGER E. C. - Disseminated osteomyelitis from *Mycobacterium ulcerans* after a snakebite. *N. Engl. J. Med.* 1993 ; 328 : 1007-1009.
- 71 - GRANGE J.-M. - Infection and disease due to environmental mycobacteria. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1987 ; 81 : 179-182.
- 72 - HAYMAN J. - *Mycobacterium ulcerans* : an infection from jurassic time ? *Lancet* 1984 ; 2 : 1015-1016.
- 73 - PORTAELS F. - Contribution à l'étude des mycobactéries de l'environnement au Bas Zaïre. *Ann. Soc. Belg. Med. Trop.* 1973 ; 53 : 373-387.
- 74 - RADFORD A. J. - *Mycobacterium ulcerans* : a review. I. Epidemiology. *Papua New Guinea Med. J.* 1974 ; 17 : 129-133.
- 75 - MEYERS W. M., SHELLY W. M., CONNOR D. H., MEYERS E. K. - Human *Mycobacterium ulcerans* infections developing in sites of trauma to skin. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1974 ; 23 : 919-923.
- 76 - HARVEY M. S., RAVEN R. J. - Necrotising arachnidism in Australia : a simple case of misidentification. *Med. J. Aust.* 1991 ; 154 : 856.
- 77 - PARISOT T. J., EDWARDS M. W. - A comparative study of the causative agents of a mycobacterial disease of Salmonoid fishes. *Am. Rev. Resp. Dis.* 1960 ; 82 : 212-222.
- 78 - PATTYN S. R. - *Mycobacterium ulcerans* infection from Zaïre. Conference on *Mycobacterium ulcerans*, Middlessex Hospital, London, 1973, July 5-6th (communication personnelle).
- 79 - SMITH J. H. - Epidemiologic observations on cases of Buruli ulcer seen in an hospital in the lower Congo. *J. Trop. Med. Hyg.* 1970 ; 19 : 657-663.
- 80 - MUELDER K. - Wounds that will not heal : the Buruli ulcer. *Int. J. Dermatol.* 1992 ; 31 : 25-26.
- 81 - MITCHELL P. J., JARRET I. V., SLEE K. J. - Skin ulcers caused by *Mycobacterium ulcerans* in koalas near Bairnsdale, Australia. *Pathology* 1984 ; 16 : 256-260.
- 82 - UGANDA BURULI GROUP. - BCG vaccination against *Mycobacterium ulcerans* infection Buruli ulcer. First results of a trial in Uganda. *Lancet* 1969 ; 1 : 111-115.
- 83 - SMITH P. G., REVILL W. D. L., LUKWAGO E., RYKUSHIN Y. - The protective effect of BCG against *Mycobacterium ulcerans* disease : a controlled trial in an endemic area of Uganda. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1975 ; 74 : 7-16.
- 84 - UGANDA BURULI GROUP - Clinical features and treatment of preulcerative Buruli lesions (*Mycobacterium ulcerans* infection). *Br. Med. J.* 1970 ; 2 : 390-393.
- 85 - HAYMAN J. - *Mycobacterium ulcerans* infection. *Lancet* 1991 ; 337 : 124.
- 86 - ALLEN S. - Buruli ulcer and HIV infection. *Int. J. Dermatol.* 1992 ; 31 : 744-745.
- 87 - DELAPORTE E., SAVAGE C., ALFANDARI S., PIETTE F., LECLERC H., BERGOEND H. - Ulcère de Buruli chez une malade zaïroise infectée par le virus de l'immunodéficience humaine. *Ann. Dermatol. Venereol.* 1994 ; 121 : 557-560.
- 88 - LUNN H. F. - Mycobacterial lesions in bone. *East. Afr. Med. J.* 1963 ; 40 : 113-116.
- 89 - DODGE O. G. - Mycobacterial skin ulcers in Uganda : histopathological and experimental aspects. *J. Pathol. Bacteriol.* 1964 ; 88 : 167-174.
- 90 - RAVISSE P. - L'ulcère de Buruli au Cameroun : étude clinique, épidémiologique et histologique. *Bull. Soc. Pathol. Exot.* 1977 ; 70 : 109-124.
- 91 - HAYMAN J. - Out of Africa : observations of the histopathology of *Mycobacterium ulcerans* infections. *J. Clin. Pathol.* 1993 ; 46 : 5-9.
- 92 - MEYERS W. M., CONNOR D. H. - *Mycobacterium ulcerans* infections in leprosy patients. *Lepr. Rev.* 1975 ; 46 : 21-27.
- 93 - RICHARD-KADIO M., DICK R., DJEHA D., ELOIFLIN B., KOSSOKO K., DJEMADJE N., CASANELLI J.-M., N'GUESSAN H. A., HEROIN P., CORNET L. - Les ulcères cutanés à mycobactéries atypiques et leur traitement par la chirurgie plastique. *Med. Afr. Noire* 1990 ; 37 : 276-282.
- 94 - CORNET L., RICHARD-KADIO M., NGUESSAN H. A., YAPO P., KOSSOKO H., DICK R., CASANELLI J.-M. - Le traitement des ulcères de Buruli par excision-greffe. *Bull. Soc. Pathol. Exot.* 1992 ; 85 : 355-358.
- 95 - DARIE H., DJAKEAUX S., CAUTOCLAUD A. - Approche thérapeutique des infections à *Mycobacterium ulcerans*. *Bull. Soc. Pathol. Exot.* 1994 ; 87 : 19-21.
- 96 - SCHRODER K. H. - Investigations into the relationship of *Mycobacterium ulcerans* to M. Buruli and other mycobacteria. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1975 ; 111 : 559-562.
- 97 - HAVEL A., PATTYN S. R. - Activity of rifampicin on *Mycobacterium ulcerans*. *Ann. Soc. Belg. Med. Trop.* 1975 ; 55 : 105-108.
- 98 - STANFORD J. L., PHILLIPS I. - Rifampicine in experimental *Mycobacterium ulcerans* infection. *J. Med. Microbiol.* 1972 ; 5 : 39-45.
- 99 - PATTYN S. R., VAN ERMENGEM J. - DDS sensitivity of Mycobacteria. Antagonistic effect of PABA for *Mycobacterium ulcerans* and *Mycobacterium Kansasi*. *Int. J. Lepr.* 1968 ; 36 : 427-431.
- 100 - REVILL W. D. L., MORROW R. H., PIKE M. C., ATENG J. - A controlled trial of treatment of *Mycobacterium ulcerans* infection with clofazimine. *Lancet* 1973 ; 2 : 873-877.
- 101 - HANSRUEDIFEHR A., EGGER M., SENN I. - Cotrimoxazol in the treatment of *Mycobacterium ulcerans* infection (Buruli ulcer) in West Africa. *Trop. Doctor* 1994 ; 24 : 61-66.

- 102 - LUNN H. F., REES R. J. W. - Treatment of mycobacterial skin ulcers in Uganda with a riminophenazine derivative. *Lancet* 1964 ; 1 : 247-249.
- 103 - DAUTZENBERG B., TRUFFOT C., LEGRIS S., MEYOHAS M. C., BERLIE H. C., MERCAT A., CHEVRET S., GROSSET J. - Activity of clarithromycin against *Mycobacterium avium* infection in patients with AIDS : a controlled clinical trial. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991 ; 144 : 564-569.
- 104 - GLYNN J. P. - The use of surgery and local temperature elevation in *Mycobacterium ulcerans* infection. *Aust. N Z Surgery* 1972 ; 41 : 312-317.
- 105 - MEYERS W. M., SHELLY W. M., CONNOR D. H., MEYERS E. K. - Heat treatment of *Mycobacterium ulcerans* infection without surgical excision. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1974 ; 23 : 924-929.
- 106 - KRIEG R. E., WOLCOTT J. H., CONFER A. - Treatment of *Mycobacterium ulcerans* infection by hyperbaric oxygenation. *Aviat. Space Environ. Med.* 1975 ; 46 : 1241-1245.
- 107 - GUEDENON A., ZINSOU C., JOSSE R., ANDELE K., PRITZE S., PORTAELS F., MEYERS W. M. - Traditional treatment of Buruli ulcer in Benin. *Arch. Dermatol.* 1995 ; 131 : 741-742.
- 108 - MEYERS W. M. - Pathogenesis and pathology of Buruli ulcer. Conférence Européenne de Médecine Tropicale, Hambourg (Allemagne), 22-26 octobre 1995, Ref. M-62.
- 109 - CONNOR D. H., LUNN H. F. - *Mycobacterium ulcerans* infection (with comments on pathogenesis). *Int. J. Lepr.* 1965 ; 33 : 698-709.
- 110 - READ R. G., HEGGIE C. M., MEYERS W. M., CONNOR D. H. - Cytotoxic activity of *Mycobacterium ulcerans*. *Infect. Immunol.* 1974 ; 9 : 1114-1122.
- 111 - KRIEG R. E., HOCKMEYER W. T., CONNOR D. H. - Toxin of *Mycobacterium ulcerans* : production and effects in guinea pig skin. *Arch. Dermatol.* 1974 ; 110 : 783-788.
- 112 - HOCKMEYER W. T., KRIEG R. E., REICH M., JOHNSON R. D. - Further characterization of *Mycobacterium ulcerans* toxin. *Infect. Immun.* 1978 ; 21 : 124-128.
- 113 - PIMSLER M., SPONSLER T. A., MEYERS W. M. - Immunosuppressive properties of the soluble toxin from *Mycobacterium ulcerans*. *J. Infect. Dis.* 1988 ; 157 : 577-580.
- 114 - AUJOULAT I., HUGUET-RIBAS M-P., KONA Y., LE BRAS M., GARSAUD P. - Projet de lutte contre l'ulcère de Buruli en Côte d'Ivoire. Conférence Européenne de Médecine Tropicale, Hambourg (Allemagne), 22-26 octobre 1995, Ref. M-63.