

L'ULCÈRE DE BURULI EN 2004

R. JOSSE, B. TANIMOMO-KLEDJO, R.C. JOHNSON, A. GUEDENON, S. ANAGONOU, F. PORTAELS

• Travail du Service de Médecine des Collectivités (RJ, Spécialiste en Santé Publique) de l'HIA R.Picqué à Bordeaux, du Laboratoire National de Référence des Mycobactéries (BTK, SA, Spécialistes en Biologie) d'Akpakpa à Cotonou, du Programme National de Lutte contre l'ulcère de Buruli au Bénin (AG, Spécialiste en Dermatologie; RCJ, Spécialiste en santé publique), à Cotonou et du Département de Microbiologie, Service des Mycobactéries (FP, Professeur agrégé) de l'Institut de Médecine tropicale d'Anvers • E-mail : cga.is@wanadoo.fr •

Med Trop 2004; **64** : 133-135

Initialement rapportées en Afrique Centrale, les infections cutanées à *Mycobacterium ulcerans*, communément décrites sous le nom d'ulcère de Buruli, connaissent depuis les années quatre-vingt une expansion très importante en Afrique de l'Ouest (1, 2).

ÉMERGENCE D'UN VRAI PROBLÈME DE SANTÉ PUBLIQUE

A ce jour, l'ulcère de Buruli a été recensé par l'O.M.S dans plus de 30 pays (2, 3), répartis surtout dans les zones tropicales à climat chaud et humide (Fig. 1) d'Afrique Centrale (Angola, Cameroun, Congo, Gabon, Ouganda, Soudan, ex-Zaïre), d'Afrique de l'Ouest (Bénin, Burkina Faso, Côte d'Ivoire, Ghana, Guinée, Libéria, Nigeria, Sierra Leone, Togo), d'Amérique Centrale et du Sud (Mexique, Guyane française, Surinam, Pérou), du Pacifique Oriental (Australie, Papouasie-Nouvelle-Guinée) et d'Asie (Chine, Japon, Malaisie). Aujourd'hui, dans plusieurs pays d'Afrique, comme en Côte d'Ivoire ou au Bénin, cette affection est en passe de supplanter la lèpre, arrivant désormais au second

rang des pathologies mycobactériennes derrière la tuberculose et devenant ainsi, au sein des foyers d'endémie, un véritable problème régional de santé publique en terme de morbidité, de prise en charge thérapeutique et de handicaps résiduels (1, 2). En dehors de ces zones, quelques cas ont été signalés en Europe et Amérique du Nord chez des expatriés, touristes ou militaires (4) de retour de séjours, voyages ou missions en Afrique ou Guyane.

ÉMERGENCE DE NOUVELLES FORMES CLINIQUES

A côté des classiques atteintes cutanées (oedèmes, nodules, placards ou ulcérations chroniques), les travaux récents soulignent dorénavant l'importance croissante des atteintes osseuses graves et invalidantes, à type d'ostéomyélite voire d'ostéo-arthrites (5). Qu'elles soient la conséquence de la surinfection sus-jacente de l'ulcération (ostéomyélite de contiguïté) ou en rapport avec une dissémination hémato-gène ou lymphatique de la mycobactérie (ostéomyélite métastatique), ces formes graves et mutilantes sont préférentiellement

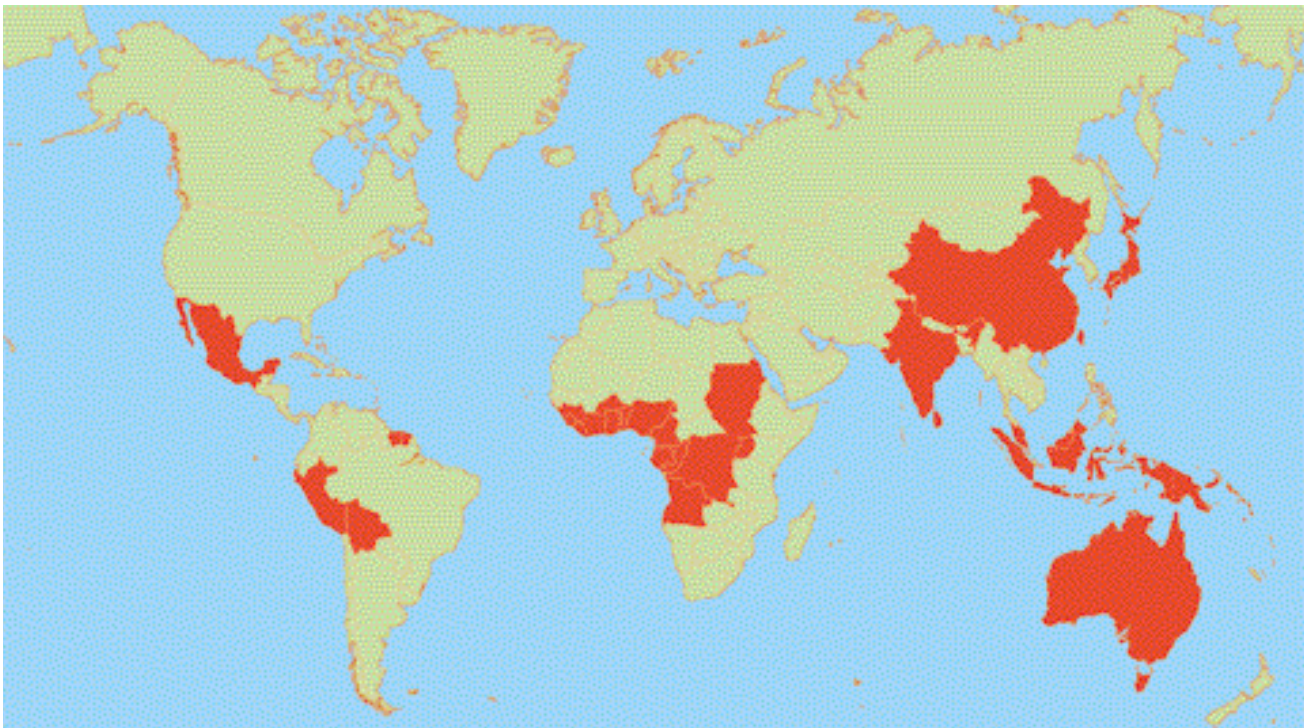


Figure 1 - Répartition mondiale de l'ulcère de Buruli selon l'O.M.S (source : www.who.org).



Figure 2 - Forme ulcérée de la jambe.

localisées aux extrémités des membres : chevilles, pieds, poignets, mains (Fig. 2 et 3). Pour certains auteurs, les formes multifocales sont particulièrement malignes et de prise en charge très difficile (6), quelques uns d'entre eux parlent même maintenant de maladie systémique (7).

ÉMERGENCE DE MOYENS DE DIAGNOSTIC PERFORMANTS

Sur le terrain, la mise en évidence des bacilles acido-alcool-résistants dans les prélèvements reste un examen aisément praticable par des personnels entraînés. Dans certains pays, comme actuellement au Bénin, la culture de *Mycobacterium ulcerans* et



Figure 3 - Ulcération du dos.

l'histopathologie peuvent être réalisées au niveau de centres régionaux ou nationaux bien individualisés. Le recours aux techniques de biologie moléculaire, chaque fois que cela est possible et dans un pôle national de référence, permet une détection rapide et précise des mycobactéries en utilisant les méthodes de PCR les plus récentes (8,9). Dans le cadre d'un diagnostic précoce, de nombreuses équipes travaillent actuellement sur des tests de détec-

tion immunologique comme la mise en évidence d'IgM spécifique (10) ou la recherche du PGL-1 (phénolglycolipide 1) sur des prélèvements histologiques (11).

ÉMERGENCE DE NOUVELLES HYPOTHÈSES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

Classiquement, l'homme se contaminerait essentiellement à partir d'un réservoir environnemental hydrotellurique, végétal ou forestier par inoculation directe transcutanée lors de microtraumatismes. D'autres modalités sont désormais envisagées : ainsi, le rôle de vecteur du germe par des punaises d'eaux (*Naucoridae*) a été mis en évidence (12) et un modèle expérimental de transmission a été récemment proposé : mollusques d'eau douce se nourrissant de plantes aquatiques enduites d'un biofilm infecté par *Mycobacterium ulcerans*, ingestion de ces hôtes intermédiaires phytophages par les punaises carnivores et, in fine, transmission à l'homme par piqûre après multiplication de la mycobactérie dans les glandes salivaires de l'insecte (13, 14).

ÉMERGENCE DE VOIES DE RECHERCHES INNOVANTES

Concernant la stratégie de lutte, un dépistage précoce des formes préulcératives ou des lésions peu évoluées a été mis en œuvre sur certains districts pilotes de Côte d'Ivoire (15). Cette détection rapide nécessite une formation adaptée et une bonne connaissance de la maladie par les professionnels de santé comme cela est fait au Bénin (16). Si la chirurgie réparatrice reste encore le traitement principal de l'affection, la mise au point de schémas thérapeutiques standardisés, à base de polychimiothérapies antibiotiques, est en cours d'étude, particulièrement pour les formes débutantes. Les associations rifampicine-amikacine (17), rifampicine-streptomycine (18), rifampicine-dapsone (19), voire amikacine-streptomycine (15), efficaces *in vitro*, sont en cours d'évaluation sur le terrain en attendant l'élaboration future d'un hypothétique vaccin (20). Pour certains (21), des lésions de petite taille peuvent même être traitées efficacement par antibiothérapie sans avoir recours à l'excision-greffe.

Enfin concernant la mycolactone, toxine sécrétée par *Mycobacterium ulcerans* et exprimant sa virulence (22), une avancée majeure s'est concrétisée par la découverte récente des bases génétiques de ce polykétide aux propriétés cytotoxiques et doué d'un pouvoir immunosuppresseur et analgésique. Les équipes coordonnées par S. Cole ont montré que six gènes impliqués dans la synthèse de la mycolactone (*mlsA1*, *mlsA2*, *mlsB* et trois autres gènes *mls*) sont portés par un plasmide géant baptisé pMUM001 (23). Seul plasmide de virulence connu à ce jour chez une mycobactérie, son décryptage ouvre désormais la voie à de nouvelles approches thérapeutiques de l'infection à *Mycobacterium ulcerans*.

En passe de supplanter la lèpre dans plusieurs pays d'Afrique, l'ulcère de Buruli recèle encore quelques part i-

cularités épidémiologiques inexplicées et un arsenal thérapeutique limité. Ceci a amené l'OMS à promouvoir, dès 1998 lors de la conférence de Yamoussokro, une initiative mondiale contre l'ulcère de Buruli (GBUI), avec comme objectifs la coordination des activités de lutte et de recherche spécifiques à cette pathologie jusqu'alors négligée.

RÉFÉRENCES

- 1 - JOSSE R, GUEDENON A, DARIE H *et Coll* - Les infections cutanées à *Mycobacterium ulcerans* : ulcères de Buruli. *Med Trop* 1995 ; **55** : 363-373.
- 2 - ASIEDU K, SCHERPIER R, RAVIGLIONE M - Ulcère de Buruli : infection à *Mycobacterium ulcerans*. Organisation Mondiale de la Santé, Genève, 2000, monographie, 118 p.
- 3 - CARBONNELLE B, GROSSET J - Ulcère de Buruli : 6^e réunion du groupe consultatif ulcère de Buruli de l'OMS. *Bull ALLF* 2003 ; **13** : 32-35.
- 4 - JOSSE R, GUIGUEN Y, ATTRAIT X *et Coll* - Infection cutanée à *Mycobacterium ulcerans* au retour de Guyane. *Med Armees* 2004 ; **2** : 127-133.
- 5 - PORTAELS F, ZINSOU C, AGUIAR J *et Coll* - Les atteintes osseuses dues à l'ulcère de Buruli : à propos de 73 cas. *Bull Seance Acad R Sci Outre Mer* 2003 ; **49** : 161-190.
- 6 - OUATTARA D, MENINGAUD JP, SALIBA F - Formes plurifocales de l'ulcère de Buruli : aspects cliniques et difficultés de prise en charge, à propos de 11 cas. *Bull Soc Pathol Exot* 2002 ; **95** : 287-291.
- 7 - PSZOLLA N, SARKAR MR, STRECKER W *et Coll* - Buruli : a systemic disease. *Clin Infect Dis* 2003 ; **37** : 78-82.
- 8 - STIENSTRA Y, VAN DER WERF TS, GUARNER J *et Coll* - Analysis of an IS2404-based nested PCR for diagnosis of Buruli ulcer disease in regions of Ghana where the disease is endemic. *J Clin Microbiol* 2003 ; **41** : 794-797.
- 9 - RONDINI S, MENSAH-QUAINOO E, TROLL H *et Coll* - Development and application of real-time PCR assay for quantification of *Mycobacterium ulcerans* DNA. *J Clin Microbiol* 2003 ; **41** : 4231-4237.
- 10 - OKENU DM, OFIELU LO, EASLEY KA *et Coll* - Immunoglobulin M antibody responses to *Mycobacterium ulcerans* allow discrimination between cases of active Buruli ulcer disease and matched family controls in area where the disease is endemic. *Clin Diagn Lab Immunol* 2004 ; **11** : 387-391.
- 11 - MWANATAMBWE M, YAJIMA M, ETUAFUL S *et Coll* - Phenolic glycolipid 1 (PGL-1) in Buruli ulcer lesion : first demonstration by immuno-histochemistry. *Int J Lepr Mycobact Dis* 2002 ; **70** : 201-205.
- 12 - PORTAELS F, SCOTT J, MARTIN A *et Coll* - Mise en évidence de *Mycobacterium ulcerans* chez des insectes aquatiques, des poissons et des mollusques échantillonnés dans l'environnement au Bénin. *Bull ALLF* 2003 ; **13** : 30-31.
- 13 - MARSOLLIER L, AUBRY J, SAINT ANDRE JP *et Coll* - Ecologie et mode de transmission de *Mycobacterium ulcerans*. *Pathol Biol* 2003 ; **51** : 490-495.
- 14 - MARSOLLIER L, STINEAR T, AUBRY J *et Coll* - Aquatic plants stimulate the growth of and biofilm formation by *Mycobacterium ulcerans* in axenic culture and harbor these bacteria in the environment. *Appl Environ Microbiol* 2004 ; **70** : 1097-1103.
- 15 - ANONYME - Buruli ulcer disease : *Mycobacterium ulcerans* infection. *Wkly Epidemiol Rec* 2003 ; **78** : 163-168.
- 16 - GUEDENON A, PORTAELS F - Ulcère de Buruli (infection à *Mycobacterium ulcerans*). Guide diagnostique à l'usage des professionnels de la santé. DGIS / DGCI, Belgique, 2000, 46 pages.
- 17 - MARSOLLIER L, PREVOT G, HONORE N *et Coll* - Susceptibility of *Mycobacterium ulcerans* to a combination of amikacin / rifampicin. *Int J Antimicrob Agents* 2003 ; **22** : 562-566.
- 18 - GROSSET J - Essai clinique d'un traitement de l'ulcère de Buruli par l'association rifampicine-streptomycine. *Bull ALLF* 2004 ; **14** : 330.
- 19 - ESPEY DK, DJOMAND G, DIOMANDE I *et Coll* - A pilot study of treatment of Buruli ulcer with rifampicin and dapsone. *Int J Infect Dis* 2002 ; **6** : 60-65.
- 20 - HUYGEN K. - Prospects for vaccine development against Buruli disease. *Expert Rev Vaccines* 2003 ; **2** : 561-569.
- 21 - DARIE H, GUIGEN Y, JOSSE R - Infection cutanée à *Mycobacterium ulcerans* : 2 cas traités par association aminoside-fluoroquinolone. *Bull ALLF* 2002 ; **10** : 27.
- 22 - MVE OBIANG A, LEE RE, PORTAELS F, SMALL PL - Heterogeneity of mycolactones produced by clinical isolates of *Mycobacterium ulcerans* : implication for virulence. *Infect Immun* 2003 ; **71** : 774-783.
- 23 - STINEAR TP, MVE-OBIANG A, SMALL PL *et Coll* - Giant plasmid-encoded polyketide synthases produce the marcolide toxin of *Mycobacterium ulcerans*. *PHAS* 2004 ; **101** : 1345-1349.



AVENTURIERS DU MONDE

(Les grands explorateurs français au temps des premiers photographes, 1866-1914) • Editions L'Iconoclaste, Paris, 2003, 306 pages.

Sous la plume d'écrivains de renom (J. Lacouture, A. Kourouma, J.C. Ruffin, L. Gardel, K. White, etc.), cet ouvrage retrace l'histoire d'une poignée d'hommes résolu et d'une vingtaine d'expéditions lointaines que la France dépêcha à travers le monde au début du siècle dernier. Qu'ils soient diplomates, missionnaires, marins ou savants, explorateurs illustres comme Charcot, Savorgnan de Brazza, Marchand, Ségalen... ou quidams quasi anonymes comme Moll, Bonin, Chantre ou les frères Gain., ces aventuriers, en quête de rêves et d'absolu, ont parcouru tous les continents à la découverte de contrées nouvelles. Magnifiquement illustrés de cartes originales et de presque 500 photos inédites en provenance des archives du Ministère des Affaires Étrangères, de la Société de géographie, du musée Guimet, du centre des archives d'Outre-mer, de l'armée de terre et de la marine, leur récits nous transportent de l'Amazonie au Congo, de l'Antarctique au Yunnan, de Bangassou à Samarkand ou des rives de l'Ogoué aux sources du Mékong. Avec à leurs côtés, toujours enthousiastes, avides de savoir et pour la plupart méconnus, des médecins de la marine, de l'armée de terre et de l'université. Qui d'entre nous connaît encore aujourd'hui les noms de Bayol, Thorel, Tautain, Joubert, Hyades, du Chazaud, Liouville et autre Crozat ? Praticiens cités au fil de toutes ces épopées et dont l'omniprésence transparait à la vue de ces superbes clichés sépias ou instantanés autochromes, qui constituent l'iconographie de ce véritable « livre de collection » ■

R. Josse