

## Les injections répétées de streptomycine dans le traitement de l'infection à *Mycobacterium ulcerans* (ulcère de Buruli) : à propos d'une enquête dans une zone de santé rurale en République démocratique du Congo

Kapay Kibadi

Institut de médecine tropicale,  
Unité de microbiologie,  
Nationalestraat 155,  
B 2000 Antwerpen  
Belgique  
<akibadi@yahoo.fr>

### Résumé

Cet article présente les résultats d'une étude réalisée sur le traitement de l'infection à *Mycobacterium ulcerans*, infection appelée également ulcère de Buruli (UB), dans une zone de santé rurale, la plus endémique d'UB, en République démocratique du Congo (RDC). Une enquête a été effectuée auprès d'un premier groupe de 14 patients en fin du traitement par rifampicine et streptomycine associé à la chirurgie, recommandé par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) dans la prise en charge de cette affection. S'y est adjoint un second groupe de 14 autres patients (cas-témoins) qui se trouvaient au début de leur traitement, de même sexe, âge, niveau d'études et niveau socio-économique. Les caractéristiques générales des patients sont identiques à celles décrites dans la littérature : une majorité d'enfants en pleine scolarité ou sans niveau d'études, et des adultes jeunes cultivateurs. Les patients, en fin de traitement, sont plus favorables au schéma proposé par l'OMS que les malades au début du traitement. On note une acceptabilité faible pour le recours à la chirurgie dans les deux groupes interrogés. Les opinions des patients enquêtés vis-à-vis des injections répétées de streptomycine révèlent que leurs connaissances générales sur les effets secondaires de la streptomycine injectable sont faibles : 57 % pour le premier groupe et 28 % pour le second ; l'acceptabilité des patients pour les injections répétées de streptomycine reste variable (70 % pour le premier groupe et 57 % pour le second). Mais la majorité des patients d'UB enquêtés préfèrent le remplacement de la streptomycine injectable par un autre produit à administrer par voie orale.

**Mots clés :** antibiotique, milieu rural, *Mycobacterium ulcerans*, thérapeutique, ulcère de Buruli

### Abstract

#### **Streptomycin injections for the treatment of *Mycobacterium ulcerans* (Buruli ulcer) in a rural health zone in the Democratic Republic of the Congo**

This paper presents the results of a study conducted in a rural zone of the Democratic Republic of the Congo (DRC) in two groups of 14 patients with *Mycobacterium ulcerans* infection, also known as Buruli ulcer. The first group underwent the treatment recommended by the World Health Organization (WHO): rifampicin and streptomycin, combined with surgery. They were surveyed after treatment, while the control group was awaiting the onset of treatment. Most patients in this study were children. The patients in first group found the treatment acceptable, although the patients in both groups preferred to avoid surgery. Patients' knowledge about the effects of streptomycin was rather poor: 58% in the first group and 28% in the second had inadequate knowledge. In the first group, 70% found the injections acceptable, and in the second group, 57%. Most patients would prefer oral administration of a different but equally effective drug rather than injected streptomycin.

**Key words:** antibiotics, Buruli ulcer, *Mycobacterium ulcerans*, rural area, therapeutics

Tirés à part : K. Kibadi

**L'**infection à *Mycobacterium ulcerans*, appelée également ulcère de Buruli (UB) [1], sévit encore dans les populations rurales pauvres en République démocratique du Congo (RDC) [2]. Son traitement est resté longtemps essentiellement chirurgical [3]. La prise en charge de cette infection par la chirurgie seule, pour une période de 5 ans (2000-2005) en RDC a montré ses limites, avec des taux de rechutes de plus de 20 % [4]. Le traitement actuel, recommandé par l'Organisation mondiale de la santé (OMS), est la combinaison rifampicine-streptomycine associée à la chirurgie [5]. Il a déjà fourni des résultats prometteurs au Ghana, surtout pour des formes précoces de la maladie [6]. En 2006, un protocole de recherche a été initié en RDC pour évaluer l'efficacité du schéma proposé par l'OMS dans les formes ulcérées avancées (plus de 10 cm) de l'UB [7].

Le traitement recommandé par l'OMS pour l'UB [5] que nous évaluons par une étude observationnelle en RDC [7] présente le désavantage de contenir un produit injectable : la streptomycine.

Devant les souhaits de remplacement de la streptomycine par un produit oral (une quinolone par exemple), et compte tenu des difficultés de mise en application de ce schéma thérapeutique qui apparaissent dans les situations médicales précaires de nos zones de santé rurales et des contraintes pour les patients à suivre ces injections répétées prolongées de streptomycine, il nous est apparu important de mener une étude qualitative auprès de deux groupes de patients (patients au début du traitement et patients déjà en fin de traitement) pour connaître leurs opinions vis-à-vis de la streptomycine injectable que nous leur administrerons ou avons administré en injection intramusculaire pendant 12 semaines. Cette étude est la première à avoir été menée en RDC. L'objectif de ce travail est de juger de l'acceptabilité, et de l'efficacité opérationnelle en milieu rural du schéma thérapeutique recommandé par l'OMS pour le traitement de l'infection à *Mycobacterium ulcerans*.

## Matériel et méthode

### Nature et période d'étude

La présente étude a été réalisée en RDC entre le 1<sup>er</sup> avril 2007 et le 30 avril 2007.

### Cadre de l'étude

La zone de santé rurale (ZSR) de Nsona-Mpangu (province du Bas-Congo) a été choisie, compte tenu des résultats préliminaires de l'enquête nationale sur la situation de l'UB en RDC réalisée en 2004, qui ont présenté cette ZSR de Nsona-Mpangu comme la plus endémique d'UB en RDC [2].

### Population d'étude

Il s'agissait d'un échantillon non aléatoire mais exhaustif de deux groupes de patients avec infection à *Mycobacterium ulcerans*, l'un au début du traitement par rifampicine-streptomycine associé à la chirurgie et l'autre en post-thérapeutique pendant la période de l'enquête.

Les critères d'inclusion dans l'étude étaient d'accepter librement de participer aux interviews après la sensibilisation éclairée selon la déclaration d'Helsinki II, d'avoir accepté de prendre ou avoir déjà reçu la streptomycine en injection intramusculaire à la dose journalière de 10 mg/kg de poids pendant 12 semaines, et d'être âgé d'au moins 6 ans (âge scolaire).

### Déroulement de l'enquête

Les interviews se sont déroulées d'abord auprès de 14 patients déjà en fin de traitement. Ensuite, nous avons intégré un second groupe (14 cas-témoins) de patients se trouvant au début de leur traitement, de même sexe, âge, niveau d'études et niveau socio-économique. Les patients ont été recrutés dans les structures médicales suivantes de prise en charge médico-chirurgicale de l'UB de la ZSR de Nsona-Mpangu : hôpital général de référence (HGR) de Nsona-Mpangu (4 patients), centre de santé de référence (CSR) Nkamuna (6 patients), CSR CBCO Songololo (4 patients), CSR Songololo-Tétidio (6 patients), CSR Minkelo (4 patients), CSR Mayanga (2 patients) et CSR Km 70 Vemadiya (2 patients).

Nous avons utilisé la technique de l'entretien individuel à partir d'un guide d'entretien suivi d'un enregistrement sur bandes magnétiques. L'entretien durait environ 1 heure.

Les patients étaient interrogés de manière anonyme et assurés de la confidentialité des renseignements fournis. L'entretien commençait par des questions d'ordre général, suivies de questions plus spéci-

Questions d'ordre général :

- le traitement de votre maladie par la rifampicine et la streptomycine associée à la chirurgie est-il efficace ? Et pourquoi ?
- souhaitez-vous que la prise en charge de cette maladie (UB) consiste uniquement au traitement médical (rifampicine et streptomycine) sans que l'on recoure à la chirurgie ? Et pourquoi ?

Questions plus spécifiques (opinions de patients vis-à-vis des injections répétées de streptomycine) :

- connaissez-vous les effets secondaires de la streptomycine. Si oui, lesquels ?
- acceptez-vous que l'on vous injecte la streptomycine pendant 12 semaines ? Ou avez-vous accepté les injections de streptomycine reçues pendant 12 semaines ? Et pourquoi ?
- préféreriez-vous que l'on remplace la streptomycine par un autre produit pris par voie orale avec la même efficacité thérapeutique ? Et pourquoi ?

## Résultats

Les données recueillies ont été regroupées en paramètres d'intérêts de la manière suivante :

- caractéristiques générales des sujets : âge, niveau d'étude, profession ;
- opinion des patients sur le schéma thérapeutique proposé par l'OMS : réponses des patients sur l'efficacité du traitement reçu, non-recours à la chirurgie (débridement chirurgical et greffe cutanée) dans la prise en charge de la maladie ;
- opinions des patients vis-à-vis des injections répétées de streptomycine : connaissances sur les effets secondaires de la streptomycine, acceptabilité des injections répétées de streptomycine, remplacement de la streptomycine injectable par un produit à administrer par voie orale.

### Caractéristiques générales des sujets

L'âge des patients varie entre 7 et 65 ans, l'âge médian est de 16 ans (tableau 1).

Le niveau d'études des patients est bas, aucun d'eux n'a atteint un niveau supérieur. La profession varie entre écolier et cultivateur. Quatre patients de moins de 15 ans ne fréquentent pas l'école à cause de l'UB.

**Tableau 1. Répartition par tranche d'âge (14 patients traités).**

Table 1. Distribution by age group (14 patients treated).

Tranche d'âge	Effectif	Taux (%)
< 10 ans	4	28,5
10-20 ans	6	42,8
> 20 ans	4	28,5
Total	14	100

### Opinions des patients sur le schéma thérapeutique proposé

Tous les 14 patients du premier groupe (100 %) en fin de traitement ont répondu que le traitement reçu rifampicine et streptomycine associé à la chirurgie était efficace. Tous ont lié l'efficacité à la guérison clinique de leur ulcère. Huit patients sur 14 (57 %) du second groupe se trouvant au début de leur traitement ont répondu que le schéma thérapeutique proposé était efficace (5 patients parce que les médecins le leur avait recommandé et les 3 autres parce qu'ils ont vu des patients guéris à la suite de ce traitement) ; les 6 autres patients de ce second groupe n'avaient pas d'opinion sur le traitement proposé.

Huit patients du premier groupe (58 %) et 6 patients du second (42 %) ont préféré le recours à la chirurgie dans le traitement de leur ulcère. Ils souhaitent le recours à la chirurgie si les médecins le jugent nécessaire pour leur guérison. Le refus de la chirurgie est motivé dans les deux groupes par les mutilations, les plaies supplémentaires aux sites de prélèvements des greffes, l'addition de traumatismes et de douleurs provoqués par les actes chirurgicaux.

### Opinions des patients sur les injections répétées de streptomycine

Le *tableau 2* regroupe toutes les réponses de l'enquête sur les opinions des patients vis-à-vis des injections répétées de streptomycine. Seule l'opinion la plus majoritaire a été reprise dans le tableau, exprimant l'opinion la plus partagée du groupe de patients enquêtés.

## Discussion

### Caractéristiques générales des sujets

Cette étude relève un âge médian de 16 ans pour l'ensemble des 28 patients enquêtés. Ce résultat est proche des données de la littérature. L'étude de 1 700 cas (toutes formes confondues) d'UB réalisée au Bénin entre 1997 et 2001 par Debacker et *al.* [8] donne un âge médian de 15 ans. Lors d'une enquête antérieure sur les connaissances-attitudes-pratiques sur l'UB de la population de Songololo dans la même province du Bas-Congo (RDC) que nous avons réalisée en 2001, nous avons des résultats similaires : une majo-

rité d'enfants et d'adultes jeunes en pleine scolarité ou sans niveau d'études [9]. Cela s'explique en partie par les activités ludiques des enfants et champêtres des adultes menées autour de points d'eau. La ZSR de Nsona-Mpangu est une zone marécageuse avec des cours d'eau stagnantes.

### Opinion des patients sur le schéma thérapeutique proposé

Les patients traités et guéris sont plus favorables au schéma proposé par l'OMS que leurs collègues au début du traitement. Leur expérience personnelle leur suffit pour croire à l'efficacité du traitement qui se résume uniquement à une guérison clinique (cicatrisation de leur ulcère). Aujoulat interrogeant les patients au Bénin sur « la croyance en l'efficacité du traitement » pense que « les avis, au sujet de l'efficacité du traitement chirurgical proposé au centre de Zangnanado, sont partagés. En cas de réapparition de la maladie après guérison, il est commun de penser que le traitement n'est pas efficace » [10]. Ainsi, les patients déjà guéris peuvent être des arguments de conviction à l'efficacité du traitement pour les patients se trouvant au début de leur traitement. L'expérience dans le traitement de la lèpre [11] peut servir pour l'UB.

L'acceptabilité du recours à la chirurgie dans la prise en charge de l'UB est très faible dans les deux groupes interviewés. Les patients enquêtés évoquent les effets traumatisants, les plaies supplémentaires aux sites de prélèvements des greffes, les douleurs, la « perte d'esthétique » du corps du fait des nombreuses cicatrices, tous effets dus aux actes chirurgicaux. Des constats similaires sont observés au Bénin [12].

**Tableau 2. Opinions des patients vis-à-vis de la streptomycine en injections répétées.**

Table 2. Patients' responses about streptomycin injections.

Groupe d'étude	Connaissances des effets secondaires de streptomycine	Acceptabilité des injections répétées de streptomycine	Remplacement de streptomycine par un produit oral
1 <sup>er</sup> groupe (14 patients en fin de traitement)	8/14 (57 %)	10/14 (70 %)	11/14 (78 %)
2 <sup>e</sup> groupe (14 patients au début du traitement)	4/14 (28 %)	8/14 (57 %)	12/14 (85 %)

## Opinions des patients sur les injections répétées de streptomycine

Les connaissances générales des patients sur les effets secondaires de la streptomycine sont faibles malgré les informations médicales reçues lors de l'accord du patient pour l'étude (consentement éclairé avant le recrutement). Cela se justifie en partie par leur bas niveau d'études et l'insuffisance des informations supplémentaires données aux malades par le corps médical pendant la phase du traitement. Cependant, cette étude montre que les connaissances générales des patients sur la streptomycine semblent être élevées dans le groupe de patients en fin de traitement. En effet, les entretiens réguliers sur les produits administrés (rifampicine et streptomycine) dont bénéficient certains patients par les soignants durant les 12 semaines du traitement pourraient avoir contribué à ce taux élevé.

L'étude montre également que le seuil d'acceptabilité des injections répétées de streptomycine est plus élevé (70 %) chez les patients en fin de traitement plutôt que chez ceux qui sont au début du traitement (57 %) (tableau 2). La guérison de leurs ulcères a positivement contribué à leurs opinions. La non-acceptabilité se justifie dans la majorité des cas par des douleurs répétées lors des injections de streptomycine, et par la présence des « petites taches pointillées noires » aux fesses sur les sites d'injection. Mais aucun patient n'a évoqué les autres effets néfastes des injections répétées de streptomycine connus par le corps médical : risque accru de tétanos, contamination VIH lors d'utilisation de matériels contaminés ; possibilité de troubles trophiques, vasculaires et neurologiques en cas de mauvais site d'injection du produit.

Malgré l'apport d'une conception populaire selon laquelle « les produits administrés en injection sont plus efficaces que ceux reçus par voie orale parce qu'ils pénètrent directement dans le corps », les deux groupes de patients interviewés préfèrent le remplacement de la streptomycine injectable par un produit oral de même efficacité thérapeutique (tableau 2).

Un autre obstacle important à surmonter dans nos cultures serait celui de la non-croyance, chez certains patients, en l'efficacité du traitement moderne, du fait de l'origine de la maladie souvent attribuée à la sorcellerie ou au mauvais sort.

La streptomycine a par ailleurs été incriminée pour ses effets d'ototoxicité et de néphrotoxicité.

## Conclusion

À l'issue de cette étude réalisée sur les injections répétées de streptomycine dans le traitement médical de l'infection à *Mycobacterium ulcerans* dans une zone de santé rurale, la plus endémique d'UB en RDC, il se dégage que :

- les connaissances générales des patients sur les effets secondaires de la streptomycine malgré les informations reçues lors du consentement éclairé restent faibles ;
- l'acceptabilité des patients pour les injections répétées de streptomycine est variable (plus élevée en fin du traitement qu'au début) ;
- les patients préfèrent dans la majorité des cas le remplacement de la streptomycine injectable par un produit oral de même efficacité thérapeutique ■

## Remerciements

Cette étude a été financée par la Direction générale de la coopération au développement (DGCD) du Royaume de Belgique dans l'accord-cadre DGCD-IMT Anvers et INRB Kinshasa. Le docteur Kapay Kibadi est inscrit dans le programme PhD de l'Institut de médecine tropicale (IMT) d'Anvers et reçoit une bourse de la DGCD. Ses recherches portent sur les aspects thérapeutiques (traitement médical, chirurgie) de l'infection à *Mycobacterium ulcerans* (ulcère de Buruli).

Nous remercions d'abord les patients interviewés ainsi que la population du site d'enquête. Nos remerciements vont aussi aux professeurs F. Portaels (IMT/Anvers), professeurs J.J. Muyembe (INRB/Kinshasa), docteurs J.B. Minuku et E. Kayinua (ZSR

Nsona-Mpangu) ainsi qu'aux infirmiers titulaires de CSR (Nkamuna, CBCO Songololo, Songololo Tétidjo, Minkelo, Mayanga, Km 70 Vémadiya)

## Références

1. World Health Organization (WHO). Buruli ulcer : *Mycobacterium ulcerans* infection. In : Asiedu K, Scherpber R, Raviglione M, eds. WHO/CDS/CPE/GBUI/1. Geneva : WHO, 2000.
2. Kibadi K, Singa N, Wembanyama H, Portaels F. Résultats préliminaires de l'enquête nationale sur l'ulcère de Buruli en République Démocratique du Congo. *Bull ALLF* 2006 ; 18 : 23-6.
3. Aguiar J, Steunou C. Les ulcères de Buruli en zone rurale au Bénin : prise en charge de 635 cas. *Med Trop* 1997 ; 37 : 83-90.
4. Kibadi K. Ulcère à *Mycobacterium ulcerans* : prise en charge chirurgicale dans 102 observations en République Démocratique du Congo. *Med Trop* 2005 ; 65 : 444-8.
5. World Health Organization (WHO). *Provisional guidance on the role of specific antibiotics in the management of Mycobacterium ulcerans disease (Buruli ulcer)*. WHO/CDS/CPE/GBUI/2004.10. Geneva : WHO, 2004.
6. Etuaful S, Carbone B, Grosset, et al. Efficacy of the combinaison rifampin-streptomycin in preventing growth of *Mycobacterium ulcerans* in early lesions of Buruli ulcer in humans. *Antimicrob Agents Chemother* 2005 ; 49 : 3182-6.
7. Kibadi K et al. *Protocole de recherche. « Étude observationnelle de l'efficacité de la combinaison rifampicine et streptomycine associée à la chirurgie dans le traitement des formes ulcérées de l'infection à Mycobacterium ulcerans (ulcère de Buruli) en République Démocratique du Congo »*. Comité Éthique. École de Santé publique. Ministère de l'Enseignement supérieur. République Démocratique du Congo. N° d'approbation : ESP/CE/043 du 29 novembre 2006.
8. Debacker M, Aguiar J, Steunou BSC, et al. *Mycobacterium ulcerans* disease : role of age and gender in incidence and morbidity. *Trop Med Int Health* 2004 ; 9 : 1297-304.
9. Kibadi K. Enquête connaissances-attitudes-pratiques (CAP) de la population de Songololo (RDC) sur l'ulcère de Buruli. *Bull Soc Pathol Exot* 2004 ; 97 : 56-61.
10. Aujoulat I. (Enquête sur les perspectives et les représentations de l'ulcère de Buruli dans une région endémique du Bénin : le Zou). *Rapport de recherche pour l'AGCD*. Anvers : Institut de médecine tropicale, 1999 (document non publié).
11. Tiendrebeogo A. Les malades traités contribuent au dépistage de nouveaux cas de lèpre. *Bull ALLF* 2003 ; 13 : 14-6.
12. Johnson RC, Makoutodé M, Hougnyhin R, et al. Le traitement traditionnel de l'ulcère de Buruli au Bénin. *Med Trop* 2004 ; 64 : 145-50.