

Cas clinique

Infection à *Mycobacterium ulcerans* traitée par Rifater[®], pyrazinamide, Myambutol[®] associés à la chirurgie. À propos d'un cas avec un recul de six ans

Mycobacterium ulcerans infection treated by Rifater[®], pyrazinamide, Myambutol[®], and surgery: A case report with a 6-year follow-up

K. Kibadi^{a,b,c}

^a Département de chirurgie, cliniques universitaires, université de Kinshasa, B.P. 834, Kinshasa XI, République démocratique du Congo

^b Programme national de lutte contre l'ulcère de Buruli, ministère de la Santé, République démocratique du Congo

^c Unité de mycobactériologie, institut de médecine tropicale, Antwerpen, Belgique

Reçu le 26 février 2007 ; accepté le 25 septembre 2007

Disponible sur Internet le 20 février 2008

Résumé

L'auteur rapporte un cas de large ulcère de Buruli thoraco-abdominal associé à une pleurésie massive homolatérale chez une fillette de neuf ans observé en République démocratique du Congo. La preuve d'infection à *Mycobacterium ulcerans* a été microbiologique et histologique. Le traitement a consisté à l'administration des tuberculostatiques (Rifater, Pyrazinamide, Myambutol) associés à la chirurgie. Aucune rechute ni récurrence n'est observée après un suivi post-thérapeutique de six ans.

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Abstract

The author reports a case of pleuritis associated with a large homolateral Buruli thorax ulcer in a nine-year old female patient, in the Democratic Republic of Congo. Smears on Ziehl-Neelsen revealed acid-alcohol-resistant bacilli. The pathological histology confirmed a *Mycobacterium ulcerans* infection (Buruli ulcer). The treatment was surgical (excision-dressing-grafting) associated to antibiotic therapy (Rifater, Pyrazinamide, and Myambutol). After six years of follow up, no relapse was observed.

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : *Mycobacterium ulcerans* ; Rifater ; Pyrazinamide ; Myambutol

Keywords: *Mycobacterium ulcerans*; Rifater; Pyrazinamide; Myambutol

1. Introduction

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) recommande actuellement la combinaison rifampicine et streptomycine associée ou non à la chirurgie dans la prise en charge de l'infection à *Mycobacterium ulcerans* [1]. Le traitement de cette affection, appelée également « ulcère de Buruli » (UB), est resté longtemps essentiellement chirurgical. L'efficacité du traitement chirurgical est variable allant de 80 % chez Kibadi [2] à 94 %

chez Debacker et al.[3]. Suite aux rechutes constatées [4], plusieurs auteurs avaient recouru à des traitements non codifiés en essayant d'aider au mieux les patients face à une maladie dont le traitement n'était pas bien connu, et le plus souvent dans des milieux ruraux et précaires. C'est dans ce contexte que cette patiente a été traitée en 2001 [5] en République démocratique du Congo avec un suivi post-thérapeutique jusqu'en août 2007.

La présente observation clinique est proposée dans la mesure où le recul de l'actuel traitement médicochirurgical de l'UB [1], à ce jour, est encore insuffisant, malgré les résultats prometteurs dans les formes précoces rapportés récemment au Ghana [6].

Adresse e-mail : akibadi@yahoo.fr.

2. Observation

Une fillette de neuf ans a été transférée du dispensaire du site Nkondo de l'IRC à l'hôpital Ime-Kimpese le 12 juin 2001 pour large ulcération aux bords décollés prenant l'hémithorax et le flanc gauche associé à une pleurésie massive homolatérale. La preuve de l'infection à *M. ulcerans* a été microbiologique et histologique. L'examen direct des sécrétions de l'ulcère a montré des bacilles acido-alcool-résistants (BARR) et une culture positive au laboratoire de bactériologie des cliniques universitaires de Kinshasa. L'histologie réalisée à l'institut de pathologie des forces armées américaines à Washington (référence : séquence n° 01SSN : WMM 1em AFIP accession n° 2812801 S-002 A, B, C, D – 01 au 30 avril 2002) a conclu à une infection à *M. ulcerans* (forme active). La ponction pleurale a ramené un liquide d'aspect jaune-citrin avec un résultat négatif à l'examen direct du frottis sur Ziehl-Neelsen et une culture négative sur milieu de Loewenstein.

La chirurgie a consisté en de larges excisions chirurgicales jusqu'aux tissus sains (1 août 2001, 9 août 2001, 16 août 2001) suivis des soins locaux de la plaie par l'association chloramine-métronidazole-nitrofurandoïne [7] jusqu'à l'apparition des tissus de granulation. Les greffes cutanées dermoépidermiques ont été réalisées en deux temps (28 août et 13 septembre 2001).

La reprise de la nécrose aux bordures de l'ulcération après les premières excisions chirurgicales, la présence d'une pleurésie massive, la crainte d'une forme disséminée et de rechute après traitement nous a poussés à la mettre sous tuberculostatiques le 9 août 2001. Elle a été mise sous Rifater® et pyrazynamide pendant deux mois à raison de deux comprimés par jour à jeun (5 mg INH par jour, 10 mg rifampicine par jour et 30 mg éthambutol) et deux comprimés de pyrazynamide 300 mg pendant deux mois. Prednisolone, deux comprimés en quatre prises par jour et diminué progressivement. À la sortie de l'hôpital le 28 septembre 2001, nous avons observé une cicatrisation de lésions et un assèchement de la pleurésie.

Nous l'avons suivie en postthérapeutique dans son village à Nkamuna (environ 70 km de l'hôpital Ime-Kimpese) durant six ans jusqu'en août 2007. Les éléments de contrôle postthérapeutique ont été les suivants :

- la cicatrisation de la lésion ;
- l'apparition de nouvelles lésions (même site, différent site homolatéral, différent site controlatéral) ;
- les événements indésirables en relation avec les médicaments antituberculeux administrés.

Le résultat note l'absence de rechute et de récurrence, mais la présence d'une séquelle fonctionnelle marquée par l'amputation de la glande mammaire gauche.

3. Discussion

La preuve d'infection à *M. ulcerans* a été faite selon les recommandations de l'OMS exigeant deux examens positifs sur les quatre proposés (examen direct, culture, PCR, histologie)

[8]. La mise en route d'un traitement antituberculeux s'est faite après les premières excisions chirurgicales devant une situation désespérée. Le suivi postthérapeutique pour une période de six ans nous a permis d'observer l'efficacité de cette association Rifater®, pyrazynamide, Myambutol® et chirurgie. L'apport des tuberculostatiques aurait été déterminant dans l'assèchement de la pleurésie et celui de la chirurgie dans la cicatrisation de la lésion.

En effet, les excisions chirurgicales macroscopiques doivent être adéquates pour inclure, dans les formes encore non disséminées de l'UB, les mycobactéries dans ses limites. Une large excision de 4 cm donne de bons résultats après recul [9] et un faible taux de rechutes [4]. La persistance de mycobactéries a été observée dans les tissus apparemment sains. Au Ghana, des Baar à l'examen direct avec PCR positive ont été notés chez les patients ayant bénéficié des excisions de moins de 4 cm [10].

M. ulcerans est sensible in vitro aux antimycobactériens. In vivo, la nécrose et la thrombose empêchent la pénétration des antibiotiques. Les effets (immunosuppresseurs, nécrosants) dus à la toxine libérée, mycolactone, réduiraient l'efficacité des antimycobactériens.

Cette observation pourrait nous pousser à émettre le constat selon lequel l'association Rifater®, pyrazynamide, Myambutol®, administrée dans la catégorie 1 du traitement de la tuberculose pulmonaire en association avec la chirurgie, serait avérée efficace in vivo contre *M. ulcerans*, chez cette fillette avec large ulcère de Buruli thoraco abdominal associé à une pleurésie massive homolatérale observée en R.D. Congo. En effet, les antibiotiques administrés (INH, rifampicine, éthambutol, pyrazynamide) chez cette patiente sont actifs in vitro contre *M. ulcerans* [8].

Malgré le résultat satisfaisant observé chez cette fillette après un recul de six ans, les commentaires qui peuvent en découler auraient certaines limites dans la mesure où l'efficacité chez l'homme, pour la plupart de ces antimycobactériens utilisés dans le traitement médical de l'infection à *M. ulcerans*, serait jusqu'à présent anecdotique et les preuves microbiologiques de la guérison, pour la plupart des cas, inexistantes.

Remerciements

Dr Anatole Kibadi Kapay, médecin et chirurgien, est inscrit dans un programme de formation doctorale (PhD) à l'institut de médecine tropicale d'Antwerpen en Belgique et reçoit une bourse de la coopération belge dans l'accord-cadre DGCD-IMT Antwerpen-INRB Kinshasa. Ses recherches portent sur les aspects thérapeutiques de l'infection à *Mycobacterium ulcerans* (ulcère de Buruli). Nos remerciements s'adressent aux personnes suivantes : professeur Portaels F (IMT Anvers, Belgique), professeur Dr Meyers WM (AFIP, Washington, États-Unis), professeur Muyembe JJ (INRB, Kinshasa, R.D. Congo), département de chirurgie (université de Kinshasa), personnel médical (IRC/Nkondo/Kimpese, hôpital Ime-Kimpese, C.S. Nkamuna, BCZR Nsona-Mpangu) ainsi qu'à la malade pour leurs collaborations.

Références

- [1] World Health Organization. Provisional guidance on the role of specific antibiotics in the management of *Mycobacterium ulcerans* disease (Buruli ulcer). WHO/CDS/CPE/GBUI/2004: Geneva: The Organization; 2004. p. 33.
- [2] Kibadi K. Ulcère à *Mycobacterium ulcerans*: prise en charge chirurgicale dans 102 observations en République Démocratique du Congo. *Med Trop* 2005;65:444–8.
- [3] Debacker M, Aguiar J, Steunou C, Zinsou C, Meyers WM, Portaels F. Buruli ulcer recurrence, Benin. *Emerg Infect Dis* 2005;11: 584–9.
- [4] Kibadi K. Les rechutes après traitement de l'ulcère de Buruli par la chirurgie en Afrique. *Bull Soc Pathol Exot* 2006;99:230–5.
- [5] Kibadi K, Muyembe T, Phanzu D, Mbala L, Meyers WM, Portaels F. Association large ulcère de Buruli thoracoabdominal et pleurésie massive homolatérale: aspects diagnostiques et difficultés de prise en charge; à propos d'un cas. *Med d'Afrique Noire* 2004;51:643–8.
- [6] Etuaful S, Carbonnelle B, Grosset J, Lucas S, Horsfield C, Phillips R, et al. Efficacy of the combination rifampin-streptomycin in preventing growth of *Mycobacterium ulcerans* in early lesions of Buruli ulcer in humans. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49(8):3182–6.
- [7] Kibadi K, Tsakala TM, Mputu-Yamba JB, Muyembe T, Kashongwe M, Imposo B. Essai thérapeutique de l'association chloramine-métronidazole-nitrofurandoïne dans le traitement local de l'ulcère de Buruli surinfecté. *Med Afr Noire* 2002;49:239–43.
- [8] World Health Organization. In: Portaels F, Johnson P, Meyers WM, editors. Buruli ulcer: diagnosis of *Mycobacterium ulcerans* disease. WHO/CDS/CPE/GBUI/2001.4: Geneva: The Organization; 2001. p. 92.
- [9] Teelken MA, Sienstra Y, Ellen DE, Quarshie E, Van der Graaf WT, Van der Werf TS. Buruli Ulcer: differences in treatment outcome between two centres in Ghana. *Acta Trop* 2003;88(1):51–6.
- [10] Bretzel G, Siegmund V, Ralt P, Van Vloten F, Ngos F, Thompson W, et al. Post-surgical assessment of excised tissue from patients with Buruli ulcer disease: progression of infection in macroscopically healthy tissue. *Trop Med Int Health* 2005;10(11):1199–206.