

## L'infection à *Mycobacterium ulcerans* (ulcère de Buruli) : maladie négligée en 2009 ?

Portaels Françoise

*Institut de Médecine Tropicale, Unité de Mycobactériologie, Anvers, Belgique.*

*Med Trop* 2009 ; 69 : 429-430

**A**u cours de ces dernières années, l'OMS a joué un rôle crucial dans la (re)connaissance au niveau mondial de l'infection à *Mycobacterium ulcerans* classiquement nommée ulcère de Buruli (UB). Ces efforts et ceux des ONG engagées dans la lutte contre l'UB et des chercheurs de par le monde, ont permis de mobiliser davantage de fonds pour lutter contre cette maladie et l'inscrire parmi les 13 maladies tropicales négligées (1). Malgré tout, l'UB reste toujours en 2009 un réel problème de santé publique. En 2004, nous avons publié un article sur le sujet dans la rubrique « sur le front des émergences » de la revue « Médecine Tropicale » (2). Cet éditorial a pour objectif de présenter l'état actuel de cette endémie, les avancées dans la recherche depuis cinq ans et les perspectives d'avenir.

L'UB a été signalé dans plus de 30 pays. Néanmoins, parmi ceux-ci, seuls les cas de 26 pays sont confirmés par des tests microbiologiques. Les foyers avec cas confirmés sont principalement situés dans les régions intertropicales : 1) l'Afrique : Angola, Bénin, Burkina Faso, Cameroun, Congo-Brazzaville, Côte d'Ivoire, Gabon, Ghana, Guinée, Guinée Equatoriale, Kenya, Liberia, Nigeria, République Démocratique du Congo (RDC), Ouganda, Soudan, Togo; 2) les Amériques : Guyane française, Mexique, Pérou, Suriname; 3) l'Asie : Malaisie; 4) l'Océanie : Australie, Papouasie Nouvelle-Guinée. Des cas ont également été confirmés en zones non tropicales : au sud de l'Australie, en Chine et au Japon. Les tests microbiologiques ont permis de découvrir récemment des nouveaux foyers d'UB en Angola, en RDC et, par exemple au Kenya (3).

La réelle prévalence et incidence de l'UB au niveau mondial restent encore inconnues pour des raisons diverses telles que :

- un manque de connaissance des signes cliniques de chaque stade de la maladie (nodules, papules, placards, oedèmes, ulcères, atteintes osseuses);
- un manque de connaissance du diagnostic différentiel de ces formes cliniques dans les régions endémiques;
- le fait que, dans de nombreux pays, l'UB n'est pas une maladie à déclaration obligatoire;
- un manque de confirmation microbiologique des cas cliniquement suspects d'UB;
- des problèmes d'accessibilité dans certaines régions endémiques.

Contrairement à ce qui est généralement mentionné dans de nombreuses publications (y compris celles de l'OMS), le diagnostic clinique de l'UB en zone d'endémie n'est pas aisé, même pour des professionnels de la santé expérimentés. A cet effet, une étude intéressante a été effectuée récemment dans une zone endémique de RDC (Bas-Congo). Sur 92 patients présentant des ulcères larges (> 10 cm), dont les caractères cliniques étaient typiques de l'UB, à savoir : un ulcère cutané peu ou pas douloureux caractérisé par un centre nécrosé, des



Ulcère de Buruli chez un enfant congolais (© Dr Kibadi K).

bords creusés (« sous-minés ») et une peau oedémateuse. Le diagnostic clinique avait été posé par 3 agents de santé expérimentés dans l'UB (deux infirmiers et un médecin). Les examens de laboratoire (examen direct, culture, PCR et histopathologie) ont révélé que 30% de ces cas n'étaient pas des cas d'UB, malgré l'excellente qualité des prélèvements et l'excellente connaissance de l'UB par les professionnels de la santé impliqués dans cette étude (4).

Le diagnostic clinique de l'UB est difficile pour deux raisons essentielles :

- la spécificité des caractères cliniques est faible;
- la maladie se manifeste sous des formes différentes ayant chacune des caractères spécifiques différents.

D'où l'importance de la confirmation microbiologique afin de mieux connaître la réelle prévalence et incidence de l'UB dans les régions endémiques et pour attester l'existence de nouveaux foyers. Elle est essentielle pour éviter la surestimation ou la sous-estimation du nombre de cas, le traitement inadéquat de patients atteints d'autres maladies et l'utilisation inappropriée des ressources au niveau régional et national.

Comme pour la tuberculose, sur le terrain, seule la mise en évidence des bacilles acido-alcoolo-résistants dans les prélèvements reste un examen aisément praticable par des personnels entraînés. Cette détection pose néanmoins plusieurs problèmes :

- si le prélèvement est aisé pour les formes ulcérées (écouvillonnages sur les bords décollés de l'ulcère), il en est autrement pour les formes non ulcérées;
- la sensibilité de l'examen direct est faible et varie suivant les formes, entre 60% pour les formes nodulaires et 80% pour les formes oedémateuses chez des patients positifs pour *M. ulcerans* par PCR (5);
- comme pour le diagnostic de la tuberculose pulmonaire, l'examen direct devrait être soumis à des contrôles de qualité, ce qui n'est pas encore le cas actuellement.

Les autres examens de laboratoire (culture, histopathologie et PCR) ne peuvent être réalisés qu'au niveau de centres régionaux ou nationaux. La culture n'est pas très sensible (de l'ordre de 50%), surtout si les échantillons doivent être acheminés vers un laboratoire de référence. L'histopathologie et la PCR sont des techniques très sensibles (> 90%). L'histopathologie permet, dans certains cas, de poser un diagnostic différentiel de l'UB et la spécificité de la PCR utilisée pour la détection de *M. ulcerans* dans les échantillons cliniques (PCR IS2404) approche les 100%.

La PCR IS2404 est un des tests de diagnostic les plus sensibles disponible actuellement car elle amplifie une séquence d'insertion (IS2404) présente plus de 200 fois dans le génome de *M. ulcerans*.

• Correspondance : fportaels@itg.be

Au cours de ces cinq dernières années, les avancées dans la recherche ont été nombreuses et couvrent des domaines très variés tels que : des recherches sur *M. ulcerans*, l'épidémiologie, le réservoir, la pathogénèse et l'immunité, et les nouveaux traitements.

Le génome de *M. ulcerans* a été séquencé, ce qui a permis de découvrir des protéines probablement spécifiques de *M. ulcerans* (1). Celles-ci devraient permettre le développement de nouveaux tests diagnostiques simples et applicables sur le terrain. Les nouvelles technologies de séquençage ont récemment permis d'obtenir une meilleure discrimination entre des souches issues d'une même région, grâce à l'identification de polymorphismes au niveau d'un seul nucléotide. Ces résultats sont de toute première importance car ils devraient permettre, entre autres, comme dans la tuberculose, la distinction entre les rechutes et les réinfections.

Des nouveaux foyers d'UB, confirmés par des tests microbiologiques, ont été découverts, notamment en Angola au Kenya et en RDC. Au Bénin, de grandes variabilités dans la prévalence de la maladie ont été observées, au sein d'un même arrondissement, entre des villages très proches l'un de l'autre. L'existence d'une telle variabilité géographique dans la distribution de la maladie devrait être prise en compte lors d'études de prévalence à l'échelle nationale ou au niveau district (5).

Plusieurs études cas-témoins ont permis de mettre en évidence certains facteurs de risque pour l'UB tels que :

- la proximité de rivières et plans d'eau à débit lent
- l'infection par le VIH
- l'utilisation de sources d'eau non protégées pour les activités domestiques
- une désinfection inappropriée des plaies.

De l'ADN de *M. ulcerans* a été mis en évidence chez plusieurs organismes aquatiques. En Afrique, plusieurs travaux semblent impliquer des punaises aquatiques dans la transmission de la maladie (5). En Australie, de l'ADN de *M. ulcerans* a été détecté chez des moustiques (1). Pour la première fois, une culture pure de *M. ulcerans* a été obtenue à partir d'une punaise aquatique récoltée au Bénin. Néanmoins, la punaise impliquée (*Gerris*) est incapable de piquer l'homme (6) !

Le rôle des insectes aquatiques dans la transmission de l'UB n'est donc pas encore établie avec certitude et des investigations devraient être poursuivies sur le rôle d'autres formes de transmission comme les traumatismes cutanés (5).

Le réservoir de *M. ulcerans* reste inconnu. Les nombreuses études épidémiologiques réalisées depuis des décennies ont établi un lien entre les eaux stagnantes et les cours d'eau à débit lent ; des liens ont également été établis entre la fréquence de la maladie et la présence d'ADN de *M. ulcerans* dans l'environnement. Néanmoins, personne n'a pu, jusqu'à présent, découvrir où *M. ulcerans* se multiplie dans l'environnement.

Mais est-il vraiment nécessaire que *M. ulcerans* se multiplie dans l'environnement ? N'est-il pas suffisant que la bactérie soit vivante, comme nous l'avons démontré en cultivant *M. ulcerans* à partir d'un *Gerris* (6) ?

L'homme pourrait s'infecter directement ou indirectement à partir de l'environnement aquatique contaminé par des individus malades (humains ou animaux). Ceux-ci pourraient constituer des «réservoirs» ou «hôtes» de *M. ulcerans* capables de contaminer l'environnement aquatique qui, à son tour, pourrait devenir un réservoir passif à partir duquel l'homme ou l'animal s'infecterait.

Plusieurs études démontrent que, contrairement à ce qui a été affirmé pendant des années, *M. ulcerans* n'est pas un organisme uniquement extracellulaire mais possède toutes les caractéristiques d'un

organisme intracellulaire, comme *M. marinum* et *M. tuberculosis*. *M. ulcerans* produit une infection accompagnée d'une réponse inflammatoire, avec une immunité à médiation cellulaire et une hypersensibilité de type retardé.

Bien que *M. ulcerans* se comporte comme les autres mycobactéries pathogènes, il s'en distingue par une plus importante cytotoxicité due à la sécrétion d'une exotoxine : la mycolactone.

Le fait que l'UB soit causé par un organisme intracellulaire a des implications prophylactiques et thérapeutiques de toute première importance quant au développement de vaccins stimulant l'immunité à médiation cellulaire et l'application de protocoles chimiothérapeutiques incluant des antibiotiques actifs contre les bactéries intracellulaires (7).

L'utilisation d'antibiotiques spécifiques (rifampicine et streptomycine) depuis 2004 suivant les recommandations provisoires de l'OMS (1) a contribué à l'amélioration du traitement de l'UB.

Le recours à la chirurgie a été diminué de manière significative pour les formes précoces et les taux de récurrences semblent également avoir diminué de manière impressionnante depuis l'utilisation des antibiotiques antimycobactériens.

Néanmoins, pour les formes graves telles que les larges ulcères, les formes disséminées et les atteintes osseuses, la chirurgie associée à une antibiothérapie spécifique reste indispensable (4).

Néanmoins, les cas traités par antibiothérapie spécifique n'ont pas tous été confirmés par des tests microbiologiques. La confirmation des cas par des tests microbiologiques et la prise en compte des résultats s'avèrent néanmoins essentielles dans l'évaluation de l'efficacité de l'antibiothérapie spécifique dans le traitement de l'UB. Le travail du Dr Kibadi l'a clairement démontré. Des patients suspects cliniquement d'UB mais atteints d'autres pathologies infectieuses, comme l'ulcère phagédénique tropical ou la fasciite nécrosante, ont été inclus dans ces études thérapeutiques. Ceux-ci ont en général bien répondu au traitement antibiotique. Ces patients auraient néanmoins pu bénéficier d'une antibiothérapie moins « lourde » que le traitement antimycobactérien.

En conclusion, la surveillance internationale de l'UB devrait être améliorée afin de mieux connaître la réelle prévalence et incidence de la maladie. La poursuite des recherches sur les modes de transmission et le réservoir s'avère essentielle. L'application de l'antibiothérapie spécifique devrait être impérativement accompagnée de la confirmation des cas. La mise au point d'une antibiothérapie par voie orale est une priorité. Le diagnostic différentiel des différentes formes d'UB en zone d'endémie devrait être mieux connu. Un groupe de travail rassemblant, entre autres, des dermatologues, des anatomopathologistes, des microbiologistes et des spécialistes en médecine tropicale devrait être mis sur pied afin d'améliorer la prise en charge de toutes les affections qui peuvent être confondues avec l'UB.

## RÉFÉRENCES

1. World Health Organization (WHO). Buruli ulcer: progress report. *Weekly Epidemiol Rec* 2008; 83 : 145-56.
2. Josse R, Taninomo-Kledjo B, Johnson RC, Guédénon A, Anagonou S, Portaels F. L'Ulçère de Buruli en 2004. *Med Trop* 2004; 64 : 133-135.
3. Janssens PG, Pattyn SR, Meyers WM, Portaels F. Buruli Ulcer: An historical overview with updating to 2005. *Bull Seanc Acad R Sci Outre-Mer* 2005; 51 : 165-199.
4. Kibadi K, Boelaert M, Fraga A, Kayinua M, Longatto-Filho A, Meyers WM *et al*. Response to treatment in a prospective cohort of patients with large ulcerated lesions suspect of Buruli ulcer (*Mycobacterium ulcerans* disease). (Article en préparation).
5. Portaels F, Silva MT, Meyers WM. Buruli ulcer. *Clin Dermatol* 2009; 27 : 291-305.
6. Portaels F, Meyers WM, Ablordey A, Castro A, Chemlal K, De Rijk P *et al*. First cultivation and characterization of *Mycobacterium ulcerans* from the environment. *PLoS Negl Trop Dis* 2008; 2 : e178.
7. Silva MT, Portaels F, Pedrosa J. Pathogenetic mechanisms of the intracellular parasite *Mycobacterium ulcerans* leading to Buruli ulcer. *Lancet Infect Dis* 2009; 9 : (in press).