

Rechutes après traitement chirurgical exclusif de l'infection à *Mycobacterium ulcerans* (ulcère de Buruli) : étude des facteurs de risque chez 84 patients congolais

Kibadi K^{1,2,3,4}, Mputu-Yamba JB¹, Mokassa B¹, Panda M¹, Muyembe-Tamfum JJ²

1. Département de Chirurgie, Faculté de Médecine, Université de Kinshasa, 2. Institut National de Recherche Biomédicale (INRB), Kinshasa, République Démocratique du Congo
3. Unité de Mycobactériologie, Institut de Médecine Tropicale, 4. Faculté de Médecine, Université d'Anvers, Anvers, Belgique

Med Trop 2009; 69 : 471-474

RÉSUMÉ • *Objectif*. Déterminer les facteurs de risque des rechutes après un traitement chirurgical exclusif de l'infection à *Mycobacterium ulcerans* (ulcère de Buruli). *Méthodologie*. 102 patients congolais ont bénéficié d'un traitement chirurgical exclusif du 1^{er} janvier 2000 au 1^{er} janvier 2005 dans les différentes structures de prise en charge de l'ulcère de Buruli. *Résultats*. Vingt-deux patients (21,5 %) ont présenté une rechute *versus* 62 (60,7 %) une guérison et 18 (17,6 %) « cas indéterminés ». L'analyse statistique a retenu l'excision chirurgicale incomplète (OR = 91,83; P = 0,0000; IC à 95 %), l'âge inférieur à 16 ans (OR = 14,80; P = 0,0000; IC à 95 %) et la forme clinique non ulcéreuse (œdèmes et plaques) (OR = 3,18; P = 0,0215; IC à 95 %) comme étant des facteurs de risque indépendants de rechute après traitement chirurgical exclusif. *Conclusion*. La qualité d'excision chirurgicale, l'âge du patient ainsi que la forme clinique déterminent le pronostic après le traitement chirurgical exclusif de l'ulcère de Buruli.

MOTS-CLÉS • *Mycobacterium ulcerans*. Ulcère de Buruli. Chirurgie. République Démocratique du Congo.

RELAPSE AFTER EXCLUSIVELY SURGICAL TREATMENT OF MYCOBACTERIUM ULCERANS INFECTION (BURULI ULCER): STUDY OF RISK FACTORS IN 84 CONGOLESE PATIENTS

ABSTRACT • *Objective*. To identify risk factors for relapse after exclusively surgical treatment of *Mycobacterium ulcerans* infection (Buruli ulcer). *Methods*. Study was carried out in 102 patients treated exclusively by surgery for Buruli ulcer at various care facilities in the Congo from January 1, 2000 to January 1, 2005. *Results*. Outcomes included relapse in 22 patients (21.5%), cure in 62 (60.7%), and unknown in 18 (17.6%). Statistical analysis identified the following variables as independent risk factors for relapse after exclusively surgical treatment: incomplete surgical excision (OR = 91.83; P = 0.0000; IC to 95%), age under 16 years (OR = 14.80; P = 0.0000; IC to 95%) and pre-ulcerative Buruli lesions (edema and plaque) (OR = 3.18; P = 0.0215; IC to 95%). *Conclusion*. Quality of excision, patient age, and clinical form of lesion are the main predictors of relapse after isolated surgical treatment of Buruli ulcer.

KEY WORDS • *Mycobacterium ulcerans*. Buruli ulcer. Surgery. Democratic Republic of Congo.

L'infection à *Mycobacterium ulcerans*, entraîne des lésions cutanées d'évolution nécrotique d'où son appellation commune : «ulcère de Buruli» (UB) (1, 2). Aujourd'hui encore, l'UB appartient au groupe des 13 maladies tropicales négligées en Afrique (3). Le traitement de l'UB est resté longtemps essentiellement chirurgical (4-6). Or les rechutes après chirurgie exclusive surviennent dans 16 à 30 % des cas (7-9). De ce fait et devant l'extension de la maladie notamment en Afrique, l'OMS propose actuellement un traitement médical combinant la rifampicine (R) et la streptomycine (S) associé ou non à la chirurgie (10).

Dans nos milieux ruraux isolés et précaires, la chirurgie reste encore le seul recours thérapeutique d'UB en présence d'une contre-indication (grossesse, insuffisance rénale, troubles d'audition...) aux deux molécules (R et S). Une étude préliminaire menée en République Démocratique du Congo (RDC) (11) a révélé 21,5 % de rechute après traitement chirurgical exclusif de l'UB alors que des pourcentages de rechute relativement faibles ont été obtenus dans d'autres pays africains, plus particulièrement au Bénin, avec un taux de rechute de 6,1 % (12).

Ce travail s'est fixé pour objectif d'identifier les facteurs de risque des rechutes après traitement chirurgical exclusif de l'UB en milieu congolais.

Matériel et Méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective de 102 patients ayant bénéficié d'un traitement chirurgical exclusif de l'UB du 1^{er} janvier 2000 au 1^{er} janvier 2005 dans les différentes structures de prise en charge d'UB dans trois provinces de la RDC: Bandundu, Bas-Congo et Kinshasa (11). Le diagnostic d'UB a été confirmé par au moins deux tests positifs sur les trois réalisés (examen direct de frottis selon la méthode de Ziehl-Neelsen, culture sur milieu de Loewenstein et analyse histopathologique), conformément aux recommandations de l'OMS (13).

- Les paramètres d'intérêt étaient :
 - l'âge «réparti» en deux groupes : premier groupe (< 16 ans) et deuxième groupe (≥ 16 ans);
 - le sexe;
 - la forme clinique d'UB traitée : ulcérée et non ulcérée (cicatrice, nodule, œdème et plaque);

• Correspondance : akibadi@yahoo.fr

• Article reçu le 4/08/2009, définitivement accepté le 25/09/2009.

Tableau 1. Résultats des analyses statistiques de 6 co-facteurs de risque étudiés

Paramètre	Variable	Effectif	Guérison	Rechute	P-value	OR	IC	95 %
Sexe	Féminin	26	20	6	0,6638	0,79	0,23<OR< 2,59	95 %
	Masculin	58	42	16				
Age (année)	<16 ans	45	25	20	0,0000	14,80	2,92<OR< 100,83	95 %
	≥ 16 ans	39	37	2				
Excision	Incomplète	23	4	19	0,0000	91,83	15,74<OR< <672,34	95 %
	Complète	61	58	3				
Lésion scléreuse	Non	31	20	11	0,1384	2,10	0,70<OR< 6,35	95 %
	Oui	53	42	11				
Lésion granuleuse	Non	30	19	11	0,1035	2,26	0,75<OR< 6,88	95 %
	Oui	54	43	11				
Lésion ulcéreuse	Non	29	17		0,0215	3,18	1,04<OR< 9,85	95 %
	- Cicatrices : 3		- Cicatrices : 3					
	- Nodules : 6		- Nodules : 6					
	- Œdèmes et plaques : 20		- Œdèmes et plaques : 8	- Œdèmes et plaques : 12				
	Oui	55			45	10		

- l'état des bords de la lésion au moment du traitement chirurgical (bords scléreux et non scléreux c'est-à-dire bords décollés);
 - l'état du fond de la lésion au moment du traitement chirurgical (tissu de granulation et absence de tissu de granulation);
 - le type d'excision chirurgicale réalisée (complète c'est-à-dire à 4 cm et au-delà des limites visibles de la lésion ou incomplète c'est-à-dire en deçà de 4 cm). La solution aqueuse chloramine (2 g) -métronidazole (2 g) - nitrofurandoïne (2 g) a été appliquée sur la plaie après excision chirurgicale. Après bourgeonnement par cicatrisation dirigée, une greffe cutanée a été posée (11);

- l'issue thérapeutique : rechute (apparition d'une nouvelle lésion sur l'ancien site lésionnel ou à distance, dans l'année qui suit la dernière intervention chirurgicale), guérison (absence d'une nouvelle lésion sur l'ancien site lésionnel ou à distance de la première lésion traitée, 12 mois après la cicatrisation complète de la lésion).

Le risque de rechute a été évalué au moyen du rapport de chances (odds ratio) et de son intervalle de confiance à 95 %. Le niveau de précision de la signification a été précisé au moyen du test de Fisher à double issue.

Résultats

Notre étude a comporté 22 cas de rechute *versus* 62 cas guéris. Dix-huit patients sur les 102 patients rapportés ont été exclus de l'étude, car perdus de vue ou n'ayant pas totalisé un recul d'au moins 12 mois. Les résultats obtenus de 6 facteurs de risque étudiés (sexe, âge, excision, lésion scléreuse, lésion granuleuse, lésion ulcérée) sont répartis dans le tableau I.

L'analyse statistique a retenu l'excision chirurgicale incomplète c'est-à-dire à < 4 cm (OR = 91,83; P = 0,0000; IC à 95 %), l'âge inférieur à 16 ans (OR = 14,80; P = 0,0000; IC à 95 %) et le caractère non ulcéré de la lésion (œdème et plaque) (OR = 3,18; P = 0,0215; IC à 95 %) comme étant des facteurs de risque indépendants de rechute après traitement chirurgical exclusif d'UB.

Discussion

Nos résultats montrent que les variables étudiées: sexe, état des berges ainsi que l'état du fond de la lésion au moment de la prise en charge ne constituent pas des facteurs de risque de survenue des rechutes après traitement de l'UB par la chirurgie seule.

Trois variables constituent des facteurs de risque dans notre série: excision chirurgicale incomplète, jeune âge du patient ainsi que la présence d'une lésion non ulcéreuse (œdème et plaque).

Excision chirurgicale incomplète comme facteur de risque

Dans notre série, les excisions chirurgicales incomplètes sont des facteurs de risque de rechute d'UB après traitement par la chirurgie seule. Dans la littérature, des études abordant les excisions chirurgicales dans le traitement d'UB ont été menées par Cornet *et al.* (14) et Ouattara *et al.* (5). Cornet *et al.* (14) ont rapporté une technique classique de délimitation de la zone d'excision 2 cm au-delà de la zone de décollement de l'ulcère. L'OMS a décrit les différentes modalités du traitement chirurgical de l'UB (6). Dans notre série, seulement 61 (72,6 %) des excisions chirurgicales réalisées débordaient de 4 cm la limite de la lésion et en emportant tous les tissus nécrotiques et dévitalisés, le fond étant détergé par grattage au bistouri ou à la curette. Cette large excision était suivie d'une suture directe pour les nodules ou d'une cicatrisation dirigée pour les œdèmes, plaques et ulcères.

Une étude (15) portant sur les patients UB traités par la chirurgie et l'antibiothérapie spécifique (R et ciprofloxacine) en Australie (1998-2004) montre que sur 59 lésions traitées, 29 lésions ont été traitées par la chirurgie seule, 26 par la chirurgie associée à l'antibiothérapie et 4 par l'antibiothérapie seule. Les taux d'échec étaient de 28 % pour la chirurgie seule, et de 19 % pour la chirurgie associée à l'antibiothérapie spécifique. L'antibiothérapie spécifique associée à une chirurgie large permet un meilleur taux de guérison (P < 0,01). Dans cette étude (15), les excisions chirurgicales larges (plus de 3 cm) étaient suivies d'un recouvrement cutané dans 60 % des cas, par lambeau cutané vascularisé ou par greffe de peau. Les auteurs pensent que ces taux d'échec élevés (28 %), de traitement par la chirurgie seule, n'auraient pas été améliorés sensiblement par une chirurgie locale initiale plus agressive, car presque 70 % de rechutes ont bénéficié d'une excision chirurgicale de plus de 3 cm.

Cependant notre étude démontre que l'excision chirurgicale incomplète (< 4 cm) est un important facteur de risque de rechute après traitement d'UB par la chirurgie seule (OR = 91,83; P = 0,0000; IC à 95 %).

Une large excision de 4 cm à partir de la limite de la lésion donne de bons résultats après recul (16) et un faible taux de rechutes (12). Néanmoins la persistance de mycobactéries a été observée dans



Figure 1. Forme œdémateuse d'UB à l'avant-bras droit chez une patiente enceinte, Zone de Santé Rurale de Nsona-Mpangu, Province du Bas-Congo, RDC. (© Kibadi).

les tissus apparemment sains après excisions chirurgicales. Au Ghana, des BAAR à l'examen direct et une PCR positive ont été notés chez des patients ayant bénéficié des excisions de 4 cm (17). Ces auteurs précisent que des excisions larges (4 cm dans les tissus apparemment sains d'un point de vue macroscopique) ne semblent pas suffisantes pour extirper tous les tissus infectés. Afin d'établir une relation entre la présence de *M. ulcerans* dans les bords excisés et le risque de rechute, Rondini *et al.* (18) proposent de quantifier les BAAR présents dans les bords en utilisant la PCR en temps réel.

Lésion non ulcérée (œdème et plaque) comme facteur de risque.

Parmi les 84 patients repris dans la présente étude (Tableau I), 29 présentent des formes non ulcérées dont 17 guérisons et 12 rechutes. Ces dernières ne concernent que les œdèmes et les plaques, formes cliniques qui, après analyse statistique, constituent d'importants facteurs de risque de rechute après traitement d'UB par la chirurgie seule (OR = 3,18 ; P = 0,0215 ; IC à 95 %).

La forme œdémateuse est en fait un œdème peu inflammatoire qui apparaît progressivement en quelques jours voire quelques semaines. Cet œdème peut englober tout un membre ou même l'ensemble du tronc, avec parfois un aspect de peau d'orange. La partie atteinte est tendue, luisante et les limites de la lésion sont difficiles à définir (Fig. 1). Il en est de même pour la plaque qui est une lésion indolore ou peu douloureuse, de consistance cartonnée, dure, avec parfois l'aspect de peau d'orange et dont les limites de la lésion sont plus ou moins imprécises (Fig. 2). Les difficultés dans



Figure 2. Plaque UB à l'avant-bras gauche chez un jeune patient, Zone de Santé Rurale de Nsona-Mpangu, Province du Bas-Congo, RDC. (© Kibadi).

la limitation des marges d'excision, volontiers réduites par le chirurgien du fait du risque hémorragique important, de ces lésions (œdèmes et plaques), contribuent peut-être au plus fort risque de rechutes par excision incomplète.

Jeune âge du patient comme facteur de risque

Dans notre série, nous avons regroupé les tranches d'âge en deux groupes (premier groupe <16 ans et deuxième groupe ≥ 16 ans) pour des raisons de faibles effectifs et pour que notre regroupement d'âge corresponde également à ce que l'on retrouve dans la littérature, où l'âge médian rapporté de patients UB est de 15 ans (q1=7, q3=30) (19).

L'analyse statistique montre que le premier groupe semble être le plus exposé (OR = 14,80 ; P = 0,0000 ; IC à 95 %). Plusieurs hypothèses peuvent expliquer cette fréquence élevée de rechutes dans ce premier groupe. Nous évoquons principalement : l'existence de localisations infra-cliniques multiples d'UB et de petites lésions précoces ainsi que la qualité des soins chirurgicaux administrés.

- Existence de localisations infra-cliniques et de petites lésions précoces

En effet, lors de l'anamnèse, le patient moins âgé peut ne pas se plaindre de ces petites lésions cutanées pré-ulcéraires d'UB (nodules, papules) et ne pas les présenter au médecin. Ce dernier peut également, par un examen clinique incomplet ne pas détecter ces petites lésions précoces d'UB. L'existence de localisations infra-cliniques d'UB ou de petites lésions précoces méconnues qui auraient échappé à l'exérèse chirurgicale pourraient avoir contribué, en l'absence d'une ré-infection, au taux élevé de rechute dans cette tranche d'âge.

- Qualité des soins administrés

Le fait que certains de nos enfants aient été traités dans les conditions précaires de nos structures de prise en charge pourrait également avoir contribué aux résultats obtenus. La peur d'une large excision chirurgicale avec ses conséquences (hémorragie, anémie), l'absence de matériel anesthésique pédiatrique adéquat et d'outils de réanimation ont rendu la pratique chirurgicale très difficile dans nos zones rurales isolées, endémiques d'UB en RDC. La présence de Centre de Dépistage et Traitement de l'ulcère de Buruli (CDTUB) de bonne qualité (19), la formation des médecins aux procédures correctes d'excision chirurgicale ainsi que le suivi régulier des patients traités influencent les taux de rechute (16).

Pour obtenir des meilleurs résultats dans la prise en charge de nos patients, les conditions de travail dans nos centres de santé (CDTUB) en RDC doivent être améliorées.

Rôle des antimycobactériens

Il reste difficile d'établir une corrélation de « cause à effet » entre la non-administration des antimycobactériens dans notre série et le taux élevé de rechutes obtenu (11). Au Bénin des taux de rechutes bas (6 %), ont été observés, après un recul de 7 ans et après traitement chirurgical sans antimycobactérien (12). Après 1 an, ces taux de rechutes n'étaient que de 3,0 %.

Selon certains auteurs, l'apport de l'antibiothérapie spécifique (R et S) semble significatif dans l'amélioration de la prise en charge d'UB en terme de taux de rechute (21, 22). Sur base de ces travaux, l'OMS dans son rapport publié en 2008, mentionne que les rechutes signalées dans 16 à 30 % des cas après un traitement exclusivement chirurgical d'UB ont été ramenées à < 2 % après l'introduction de l'antibiothérapie spécifique (1).

Il existe peu de littérature sur les facteurs de risque de rechutes après traitement d'UB par la chirurgie. L'étude de Kanga *et al.* (8) en Côte d'Ivoire montre, après une analyse de 346 patients atteints d'UB ayant subi uniquement le traitement chirurgical, que l'âge du sujet inférieur à 30 ans, le contact antérieur avec un point d'eau, l'ancienneté de la maladie de plus de 75 jours avant l'admission, une surinfection pré ou postopératoire de la lésion, une incapacité fonctionnelle associée, le traitement par excision-greffe ou la cicatrisation partielle de la plaie opératoire étaient des facteurs de risque de survenue d'une rechute d'UB. Malheureusement dans notre série, tous ces facteurs n'ont pas été explorés. La méthode rétrospective utilisée pour collecter les informations à partir des dossiers de malades ne nous permettait pas d'obtenir certains éléments importants d'analyse, comme la part de la surinfection, le délai écoulé entre le début de l'infection et le moment de la prise en charge chirurgicale, le retard du diagnostic dans la rechute, le contact antérieur avec un point d'eau.

Signalons également qu'un traitement fructueux d'UB par voie orale avec R et clarithromycine a été rapporté au Bénin chez une femme enceinte avec contre-indication à la S (23).

Conclusion

Malgré les limites de cette étude rétrospective, nos résultats devraient contribuer à l'amélioration de la prise en charge de l'UB. En effet, même si le traitement actuel recommandé par l'OMS est l'antibiothérapie (R et S) associée ou non à la chirurgie, dans certains cas cliniques d'UB avec contre-indications à la R et S (grossesse, maladies rénales, hépatiques, auditives...), la place de la chirurgie dans le traitement de l'UB, reste importante. Néanmoins, pour être optimale celle-ci nécessite des procédures bien codifiées (marges d'excision, durée du suivi).

Notre étude démontre que, en milieu congolais, le pronostic dans le traitement d'UB par la chirurgie seule est déterminé par la qualité de l'excision chirurgicale, le jeune âge du patient ainsi que la forme clinique de l'UB en présence.

Remerciements • Nous remercions profondément le Professeur Françoise Portaels (Institut de Médecine Tropicale, Antwerpen, Belgique) et le Professeur Paul Mulumba (Université de Kinshasa, RDC) pour leur contribution dans l'élaboration du manuscrit.

Références

- World Health Organization (WHO) - Buruli ulcer: progress report, 2004-2008. *Weekly Epidemiol Rec* 2008; 83 : 145-56.
- Portaels F, Silva MT, Meyers WM. Buruli ulcer. *Clin Dermatol* 2009; 27 : 291-305.
- Molyneux DH, Hotez PJ, Fenwick A. «Rapid-impact interventions»: how a policy of integrated control for Africa's neglected tropical diseases could benefit the poor. *Plos Medicine* 2005; 2 : e336.
- Aguiar J, Steunou C. Les ulcères de Buruli en zone rurale au Bénin: prise en charge de 635 cas. *Med Trop* 1997; 57 : 83-96.
- Ouattara D, Meningaud JP, Kaba L, Sica A, Assé H. Traitement de l'ulcère de Buruli par excision-greffe: à propos de 118 observations. *Ann Chir Plast Esthet* 2004; 49 : 11-6.
- World Health Organization. Surgical treatment. In «Buntine J, Crofts K. Buruli ulcer. Management of *Mycobacterium ulcerans* disease». WHO ed, Geneva, 2001, pp 28-40.
- van der Werf TS, van der Graaf WT, Groothuis DG, Knell AJ. *Mycobacterium ulcerans* infection in Ashanti region, Ghana. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1989; 83 : 410-3.
- Kanga JM, Kacou DE, Sangaré A, Dabila Y, Asse NH, Djakeaux S. Les rechutes observées après le traitement chirurgical des cas d'ulcères de Buruli en Côte d'Ivoire. *Bull Soc Pathol Exot* 2003; 96 : 406-9.
- Kibadi AK. Les rechutes après traitement de l'ulcère de Buruli par la chirurgie en Afrique. *Bull Soc Pathol Exot* 2006; 99 : 230-5.
- World Health Organization (WHO) - Provisional guidance on the role of specific antibiotic in the management of *Mycobacterium ulcerans* disease (Buruli ulcer). WHO/CDS/CPE/GBUI/2004, WHO, Geneva, 33p.
- Kibadi K. Ulcère à *Mycobacterium ulcerans*: prise en charge chirurgicale dans 102 observations en République Démocratique du Congo. *Med Trop* 2005; 65 : 444-8.
- Debacker M, Aguiar J, Steunou C, Zinsou C, Meyers WM, Portaels F. Buruli ulcer recurrence, Benin. *Emerg Infect Dis* 2005; 11 : 584-9.
- World Health Organization. Buruli Ulcer. Diagnosis of *Mycobacterium ulcerans* disease. In «Portaels F, Johnson P, Meyers WM. A manual for health care providers». WHO ed, Geneva, 2001, 92 p.
- Comet L, Richard-Kadio M, N'Guessan HA, Yapo P, Hossoko H, Dick R *et al.* Le traitement des ulcères de Buruli par excision-greffe. *Bull Soc Path Exot* 1992; 85 : 355-8.
- O'Brien DP, Hughes AJ, Cheng AC, Henry MJ, Callan P, McDonald A *et al.* Outcomes for *Mycobacterium ulcerans* infection with combined surgery and antibiotic therapy: findings from a south-eastern Australian case series. *Med J Aust* 2007; 186 : 58-61.
- Teelken MA, Stienstra Y, Ellen DE, Quarshie E, Klutse E, van der Graaf WT *et al.* Buruli ulcer: differences in treatment outcome between two centres in Ghana. *Acta Trop* 2003; 88 : 51-6.
- Bretzel G, Siegmund V, Racz 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 : 1199-206.
- Rondini S, Mensah-Quainoo E, Junghans T, Pluschke G. What does detection of *Mycobacterium ulcerans* DNA in the margin of an excised Buruli ulcer lesion tell us? *J Clin Microbiol* 2006; 44 : 4273-5.
- Debacker M, Aguiar J, Steunou C, Zinsou C, Meyers WM, Scott JT *et al.* *Mycobacterium ulcerans* disease: role of age and gender in incidence and morbidity. *Trop Med Int Health* 2004; 9 : 1297-304.
- Debacker M, Aguiar J, Steunou C, Zinsou C, Meyers WM, Guédénon A *et al.* *Mycobacterium ulcerans* disease (Buruli ulcer) in rural hospital, Southern Benin, 1997-2001. *Emerg Infect Dis* 2004; 10 : 1391-8.
- 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 : 3182-6.
- Chauty A, Ardant MF, Adeye A, Euverte H, Guédénon A, Johnson RC *et al.* Promising clinical efficacy of streptomycin-rifampin combination for treatment of Buruli ulcer (*Mycobacterium ulcerans* disease). *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51 : 4029-35.
- Dossou AD, Sopoh GE, Johnson CR, Barogui YT, Affolabi D, Anagonou SY *et al.* Management of *Mycobacterium ulcerans* infection in a pregnant woman in Benin using rifampicin and clarithromycin. *Med J Aust* 2008; 189 : 532-3.