

## Ulcère de Buruli

Actualités 2013

Professeur Pierre Aubry. Mise à jour le 04/10/2013

### 1. Généralités

L'ulcère de Buruli (UB) ou Infection à *Mycobacterium ulcerans* est une infection cutanée humaine due à une mycobactérie présente dans l'environnement, *M. ulcerans*. C'est la mycobactériose la plus fréquemment rencontrée actuellement après la tuberculose et devant la lèpre dans un grand nombre de pays de la zone intertropicale. L'OMS a mis en place en 1998 l'initiative mondiale contre l'UB (Conférence de Yamoussoukro), pour coordonner les activités de lutte et de recherche spécifiques à cette pathologie.

L'infection à *M. ulcerans* conduit souvent à une destruction étendue de la peau et des tissus mous, avec formation d'ulcérations importantes généralement sur les membres. N'entraînant que peu de décès, l'UB est à l'origine d'importantes incapacités fonctionnelles.

### 2. Epidémiologie

**2.1. L'ulcère de Buruli** a été reconnu pour la première fois en 1897 à Buruli Country en Ouganda.. Les premières observations ont été publiées en Australie en 1937, puis au Congo ex-Belge en 1942.

Il y a eu une augmentation spectaculaire des cas dans le monde depuis les années 1980. Actuellement, l'UB a été rapporté dans des pays répartis surtout dans les régions tropicales à climat chaud et humide :

- en Afrique : Angola, Bénin, Burkina-Faso, Cameroun, Côte d'Ivoire, Congo, Gabon, Ghana, Guinée, Guinée équatoriale, Liberia, Malawi, Mali, Nigeria, Ouganda, RDC, RCA, Sénégal, Sierra Leone, Soudan, Togo.

- en Amérique latine : Guyane française (foyer endémique le plus important du continent américain), Bolivie, Mexique, Pérou (forêt amazonienne), Suriname,

- en Asie : Inde, Indonésie, Malaisie, Japon, Sri Lanka, Chine,

- en Pacifique occidental : Papouasie Nouvelle Guinée, Kiribati (Micronésie), Australie.

Les foyers sont circonscrits géographiquement, presque toujours autour d'un écosystème aquatique, le long de cours d'eau à faible débit (étangs, marais, lacs artificiels ou naturels, zones marécageuses, systèmes d'irrigation, riziculture, ...).

C'est une maladie tropicale négligée, rurale, touchant majoritairement l'enfant, menace émergente pour la santé publique dans de nombreuses régions rurales intertropicales humides. Chaque année, environ 5 000 nouveaux cas sont répertoriés, mais beaucoup de cas ne sont pas diagnostiqués, car la maladie reste mal connue et que les personnes touchées proviennent principalement des communautés pauvres et rurales. L'UB est hyperendémique en Afrique de l'ouest et en Afrique centrale : 11 517 cas ont été répertoriés en Côte d'Ivoire de 2006 à 2010, 4 651 au Ghana, 4 541 cas au Bénin, 1423 au Cameroun, 982 en RDC, 849 au Congo.

### 2.2. Agent pathogène.

*Mycobacterium ulcerans* est une mycobactérie environnementale. Comme l'ensemble des mycobactéries, *M. ulcerans* possède une paroi riche en lipides, caractéristique des bacilles alcool-acido résistants et lui conférant une grande résistance aux substances antimicrobiennes. Contrairement aux autres mycobactéries, les agrégats de *M. ulcerans* sont recouverts d'une matrice extracellulaire riche en glycophospholipides. Cette matrice est le réservoir d'une toxine, la mycolactone, seul facteur de virulence connu à ce jour, responsable de l'effet cytotoxique des tissus cutanés et donc à l'origine des destructions cellulaires.

### 2.3. Transmission.

L'Ulcère de Buruli est une affection liée à l'écosystème aquatique. La transmission humaine est probablement directe transcutanée à partir du réservoir hydro-tellurique.

Plusieurs scénarios ont été évoqués :

- des lésions traumatiques (coupures, plaies ouvertes) pourraient s'infecter lors d'un contact direct, plus ou moins prolongé avec de l'eau contaminée par *M. ulcerans*;
- *M. ulcerans* présent à la surface de la peau pourrait être introduit dans les tissus sous-cutanés par divers traumatismes (injections, morsures, blessures par explosions de mine ou armes à feu);
- des punaises d'eau infestées par *M. ulcerans* pourraient transmettre la maladie par piqûre. Le rôle des punaises aquatiques comme hôte de *M. ulcerans* est maintenant clairement établi et leur rôle comme vecteur a été démontré expérimentalement. Ceci est conforté par le fait que des bacilles viables ont été détectés dans la salive des punaises aquatiques sauvages.

Cependant l'importance des punaises aquatiques dans l'écologie de *M. ulcerans* reste méconnue et difficile à explorer en raison du manque de connaissances sur la biologie de ces insectes. Récemment, des signatures moléculaires de *M. ulcerans* ont été détectées dans les tissus de punaises aquatiques en dehors de leur environnement aquatique. Ceci conforte l'hypothèse selon laquelle par leur comportement migratoire, les punaises aquatiques contribueraient à la dissémination du bacille, ainsi qu'à sa transmission, hors de l'environnement aquatique.

Des cas d'UB chez des animaux sauvages et domestiques ont été confirmés en laboratoire en Australie, en particulier chez les koalas et les opossums.

### **2.3. Age, sexe :**

L'UB atteint préférentiellement les enfants à partir de 2 ans (dans plus de 50% des cas l'UB touche les enfants âgés de < 15 ans), sans prédilection de sexe. Il atteint plus souvent les femmes que les hommes à l'âge adulte (rôle des points d'eau). On retrouve souvent des groupes de cas autour d'étendues d'eau non potable.

### **3. Aspects cliniques.**

La maladie peut toucher, importe quelle partie du corps, mais la plupart des lésions se trouvent sur les membres : membres inférieurs (60%), membre supérieurs (30%).

Après une incubation de durée inconnue : de quelques semaines à quelques mois, l'UB évolue en 3 stades :

#### **3.1. Les trois stades cliniques de l'UB.**

##### **3.1.1. Stade pré-ulcératif**

C'est le stade de début de la maladie qui peut se présenter sous 4 formes cliniques : nodule, papule, plaque, oedème.

- le nodule est la forme la plus fréquente. Il débute en sous-cutané, il est dur, bien délimité, de 1 à 2 cm de diamètre, le plus souvent unique, indolore, froid, non adhérent au plan profond, accompagné d'une dépigmentation de la peau avoisinante.

- la papule débute par une lésion cutanée surélevée, indolore, de moins de 1 cm de diamètre, accompagnée d'une rougeur de la peau avoisinante. Cette forme est surtout observée en Australie

- la plaque est d'aspect induré, elle est hyperpigmentée, surélevée, de plus de 2 cm de diamètre, aux bords irréguliers, indolore.

- la forme oedémateuse se manifeste par l'apparition brutale ou progressive d'un oedème qui a tendance à s'étendre à un membre entier englobant largement la zone où va débiter l'ulcération. Il peut être accompagné de signes inflammatoires locaux et de fièvre.

Il faut insister sur la forme nodulaire : un nodule froid, récent, visible en relief, mobile au plan profond est un nodule suspect d'UB en zone d'endémie. Son exérèse est indiquée, il cicatrise au bout de 4 semaines, il n'y aurait pas de récurrence.

##### **3.1.2. Stade d'ulcération**

L'UB évolue insidieusement, puis quand l'ulcération apparaît, celle-ci évolue très lentement et reste indolore, sans symptôme systémique. Elle apparaît à n'importe quelle partie de la lésion initiale et s'agrandit plus ou moins rapidement. C'est une perte de substance dermo-épidermique plus ou moins large, à fond nécrotique, jaunâtre, à bords décollés, avec un pourtour oedémateux et noirâtre. Son évolution est longue et émaillée de complications surtout infectieuses

##### **3.1.3. Stade de cicatrisation et séquelles**

La cicatrisation spontanée des lésions apparaît après plusieurs mois d'évolution. Elle fait suite à la détersion de l'ulcère, à l'accolement des bords d'où part l'épidermisation. Le tissu cicatriciel est fibreux, scléreux et les invalidités définitives sont fréquentes à type de rétraction, d'ankylose, d'amputation de membre ou de perte d'organe, de lymphoedème par striction cicatricielle.

### **3.2. L'ostéomyélite**

L'ostéomyélite est une forme particulière de l'UB. Sa fréquence est estimée à 14% des cas d'UB. On considère qu'il s'agit d'une reprise évolutive de la maladie, avec atteinte osseuse 41% des ostéomyélites sont situées en regard de l'ulcère, ce sont les ostéomyélites de contact, contre 59% qui sont d'origine métastatique.

### 3.3. Les atteintes multifocales

Plusieurs lésions identiques ou différentes peuvent coexister chez le même malade avec cependant une conservation relative de l'état général dans un contexte non fébrile.

## 4. Ulcère de Buruli et VIH

Les personnes vivant avec le VIH/Sida sont à risque. Les patients co-infectés sont souvent des adultes qui présentent des lésions multifocales et une ostéomyélite. Une étude menée au Cameroun en 2008 avait montré un taux de positivité du VIH de 33% chez des adultes (20 sujets positifs sur 60 testés), alors que la prévalence du VIH au Cameroun était de 5%. Pâssibles IRIS

## 5. Diagnostic

En pays d'endémie, le diagnostic est clinique. L'infection à *M. ulcerans* doit être suspectée devant tout nodule ou ulcère évolutif, survenant en zone d'endémie, d'autant qu'il s'agit d'un enfant de moins de 15 ans, que les lésions se situent sur les membres, que l'ulcère est à bords décollés avec une hyperpigmentation périphérique.

Quatre examens paracliniques sont proposés par l'OMS pour un diagnostic positif. Il faut au moins 2 examens positifs pour affirmer le diagnostic.

- **examen direct** en zone périphérique nécrotique : présence de BAAR à la coloration de Ziehl-Nelsen, méthode de faible sensibilité (40%),
- **culture** de *M. ulcerans* sur milieu de Loewenstein-Jensen ou de Coletsos : culture difficile, croissance lente, positivité faible. Elle prend au moins 6 à 8 semaines et sa sensibilité est de 20 à 60%. Le système BACTEC est plus performant.
- **examen anatomo-pathologique** qui requiert des biopsies, sa sensibilité est de 90% et montre une nécrose du collagène dermique et du tissu cellulo-adipeux sous-cutané avec une réaction inflammatoire minime et typiquement présence de BAAR en plus ou moins grand nombre,
- **technique d'amplification d'ADN (PCR)** : elle donne des résultats en 2 jours et sa sensibilité est de 90%. Le diagnostic repose donc actuellement sur la PCR, mais elle n'est pas partout réalisable dans les PED.

Le diagnostic positif est donc difficile à obtenir, hors des centres de référence. La maladie reste encore souvent ignorée et non diagnostiquée, entraînant des formes cliniques évoluées et des séquelles.. Un outil de classification clinique est développé par MSF au Cameroun pour aider à la détection des cas. Les résultats seront disponibles en 2014.

## 6. Traitement

### 6.1. Classification de l'UB à visée thérapeutique :

Elle classe les lésions de l'UB en trois catégories :

- Catégorie I : une lésion unique de < 5 cm de diamètre pouvant guérir complètement avec le traitement antibiotique,
- Catégorie II : lésion unique de 5 à 15 cm de diamètre, pouvant guérir complètement avec le traitement antibiotique,
- Catégorie III : lésion unique de plus de 15 cm de diamètre, lésions multiples, une ou plusieurs lésions sur des localisations critiques (oeil, sein, organes génitaux) et une ostéomyélite, nécessitant le recours à la chirurgie (excision, greffe cutanée ou amputation dans les cas graves).

Cette classification contribue à la décision thérapeutique.

### 6.2. Antibiothérapie

En 2004, l'OMS a diffusé une recommandation tendant à utiliser l'antibiothérapie dans le traitement de l'UB, alors que les interventions chirurgicales constituaient alors la base du traitement de l'UB..

Une antibiothérapie de 8 semaines entraîne une réduction de la taille des lésions et donc réduit l'étendue de l'intervention chirurgicale si elle est nécessaire.

En pratique, on prescrit rifampicine (10 mg/kg per os) et streptomycine (15 mg/kg IM) pendant 4 semaines ; on évalue au bout de 4 semaines. En cas de régression ou de stabilisation, on poursuit le traitement antibiotique pendant 8 semaines; en cas d'extension, on associe la chirurgie avec examen anatomo-pathologique. Les effets secondaires de l'association rifampicine et streptomycine se voient surtout chez les enfants, les plus touchés par l'UB : atteinte hépatique, rénale, auditive, vestibulaire.

L'association rifampicine et streptomycine pendant 4 semaines, suivie d'une association par rifampicine et clarithromycine orale pendant 4 semaines a donné un taux de guérison comparable à l'association rifampicine et streptomycine pendant 8 semaines en cas d'UB évoluant depuis moins de 6 mois et mesurant moins de 10 cm de diamètre.

Actuellement, on évolue vers un traitement oral de l'UB par rifampicine et clarithromycine pendant 8 semaines, ce qui évite le risque des injections. Il est bien adapté aux zones rurales. De plus, c'est le traitement de la femme enceinte, la streptomycine étant contre-indiqué.

L'antibiothérapie est peu efficace sur les lésions osseuses.

### 6.3. Soins des plaies

Les pansements quotidiens après lavage à l'eau propre et nettoyage au savon doux (savon à base d'huile de palme), puis des pansements humides de détersion en période d'ulcération tiennent une place significative pour les lésions de moins de 10 cm. Les pansements « modernes » adaptés aux plaies chroniques ont prouvé leur efficacité dans l'accélération de la guérison lorsqu'ils sont combinés avec le traitement antibiotique, la kinésithérapie et l'ergothérapie. Le problème est leur coût.

### 6.4. . Kinésithérapie et ergothérapie

La fréquence des séquelles fonctionnelles nécessite une kinésithérapie et une ergothérapie précoces actives et passives.

### 6.5. Chirurgie

La chirurgie réparatrice et reconstructive initiale vise à limiter les rétractions cutanées source de séquelles invalidantes. Elle fait appel aux techniques d'exérèse-greffe. La chirurgie des séquelles et des rechutes est fondamentale et limite les cicatrices dystrophiques et les rétractions (greffes de peau totale, lambeaux)

Les rechutes après chirurgie surviennent de façon précoce, en moyenne 5 mois après l'intervention et se présentent sous forme d'ulcérations, pour la plupart localisées au niveau de la lésion initiale. Les rechutes signalées dans 16 à 30% des cas après un traitement exclusivement chirurgical ont été ramenées à moins de 2% après l'introduction des antibiotiques.

Le traitement de l'UB associant une bi-antibiothérapie à tous les stades de la maladie pendant 8 semaines entraîne la guérison des lésions précoces, une stabilisation de la maladie ou une régression des lésions permettant une exérèse chirurgicale moins délabrante.

## 7. Prévention

La prévention repose sur l'utilisation des moustiquaires; le lavage fréquent des vêtements et les soins des plaies avec des solutions antiseptiques.

L'expérience montre que l'incidence de la maladie diminue chez les enfants vaccinés par le BCG. L'efficacité de la vaccination BCG a aussi été démontrée dans la prévention des complications osseuses.

L'éducation sanitaire vise à la mise en garde des populations rurales au risque de contamination par le milieu hydro-tellurique lors de la fréquentation des points d'eau.

L'UB nécessite des campagnes de masse, pour une détection précoce : en Côte d'Ivoire, le dépistage des formes nodulaires avait progressé passant de 54% des cas en 1998 à 72% en 2001. Les meilleurs résultats sont observés en Australie et en Guyane française où les malades consultent à des stades peu avancés de la maladie et bénéficient d'un traitement précoce.

## Références

Lagarrigue V, Portaels F, Meyers W.M., Agular J. L'Ulcère de Buruli : attention aux atteintes osseuses. A propos de 33 cas observés au Bénin. *Med. Trop.*, 2000, 60, 262-266.

Marsollier L., Robert R., Aubry J. et coll. Aquatic insects as a vector for *Mycobacterium ulcerans*. *Applied and Environmental Microbiology*, 2002, 68, 4623-4628

OMS. Ulcère de Buruli. Infection à *Mycobacterium ulcerans*. *REH*, 2002, 77, 271- 275.

Ouattara D., Méningaud J.P., 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.

OMS. Ulcère de Buruli. Infection à *Mycobacterium ulcerans*. *REH*, 2003, 78, 163-168.

Pradinaud L., Couppié P., Versapuech J. Mycobactéries cutanées environnementales dont l'infection à *Mycobacterium ulcerans* (« ulcère de Buruli »). *Encycl. Med. Chir*, Maladies infectieuses, 8-038-F-15, 2003, 10p.

Darie H. Infection par *Mycobacterium ulcerans* : aspects épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 2003, 96, 368-371.

Ménard A., Couppié P., Sainte-Marie D., Pradinaud R. Diagnostic par PCR de l'infection due à *Mycobacterium ulcerans* : à propos de trois cas observés en Guyane Française. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 2003, 96, 403-405.

Kanga J.M., Kacou D.E., Sankaré A., Dabila Y., Asse N.H., Djakeaux S. Les rechutes observées après le traitement chirurgical des cas d'Ulcère de Buruli en Côte d'Ivoire. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 2003, 96, 406-409.

OMS. Ulcère de Buruli. Infection à *Mycobacterium ulcerans*. *REH*, 2004, 79, 145-149.

OMS. Ulcère de Buruli. Infection à *Mycobacterium ulcerans* : atlas des cas déclarés dans le monde. *REH*, 2004, 79, 194-199.

Josse R., Tanimono-Kledio B., Johnson R.C., Guedenon A., Anagonou S., Portaels F. Ulcère de Buruli en 2004. *Med. Trop.*, 2004, 64, 133-135.

Ekaza E, Kacou-N'Douba A., Oniangué N.C. Apport de l'amplification génique dans la détection de *Mycobacterium ulcerans* dans les exsudats et les biopsies cutanées en Côte d'Ivoire. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 2004, 97, 95-96.

Portaels F. Mycobactéries et pays tropicaux : de l'environnement à l'homme. *Med. Trop.*, 2004, 64, 219-220.

Kanga J.M., Kacou E.D., Kouame K et coll. L'ulcère de Buruli : aspects épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques en Côte d'Ivoire. *Med. Trop.*, 2004, 64, 238-242.

Ecra E., Kanga J.M., Gbéry I.D. et coll. Détection et traitement des formes précoces de l'infection à *Mycobacterium ulcerans* en Côte d'Ivoire. *Med. Trop.*, 2005, 65, 334-338.

Bercion R., Beyam M.B., Lingoupou F.E. et coll. Premiers cas d'Ulcères de Buruli confirmés en République Centrafricaine. *Méd. Trop.*, 2007; 67, 404.

OMS; Ulcère de Buruli : rapport de situation, 2004-2005. *REH*, 2008, 83, 145-156.

OMS. Ulcère de Buruli : première réunion d'examen du programme pour l'Afrique de l'Ouest : rapport récapitulatif. *REH*, 2009, 84, 43-48.

Abgeguen P., Pichard E. Aubry J. L'ulcère de Buruli ou infection à *Mycobacterium ulcerans*. *Médecine et maladies infectieuses*. 2010, 40, 60-69.

Nienhuis W.A., Stienstra Y., Thompson W.A. et al Antimicrobial treatment for early, limited *Mycobacterium ulcerans* infection : a randomised controlled trial. *Lancet*, 2010, 375, 664-672.

Marion E., Deshayes C. Chauty A. et coll. Détection des signatures moléculaires de *Mycobacterium ulcerans* chez des punaises aquatiques capturées au Bénin en dehors de leur environnement aquatique. *Méd. Trop.*, 2011, 71, 169-172.

Chauty A., Ardant M-F, Marsollier L. et coll. Oral treatment for *Mycobacterium ulcerans* infection : results from a pilot study in Benin. *Clin. Infect. Dis.*, 2011, 52, 94-96.

Marsollier L., Aubry A., Carbonnelle E., Canaan S., Cambeau E., Hermann J-L. Mycobactérioses cutanées dues à *Mycobacterium ulcerans*, *M. marinum*, *M. abscessus*, *M. chelonae* et autres mycobactéries non tuberculeuses. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris) Maladies infectieuses, 8-038-F-15, 2011.

OMS. L'ulcère de Buruli. Aide-mémoire n°199. Août 2012.

MSF. Ulcère de Buruli. Mettre fin à une maladie qui touche les jeunes. Genève. Suisse.