

L'ULCÈRE DE BURULI : ASPECTS ÉPIDÉMIOLOGIQUES, CLINIQUES ET THÉRAPEUTIQUES EN CÔTE D'IVOIRE

J.M. KANGA, E.D. KACOU, K. KOUAME, E. KASSI, M. KALOGA, J.K. YAO, M. DION-LAINE, L.E. AVOAKA, P. YOBOUE-YAO, A. SANGARE, J.E. ECRA, C. AHOGO, M.S. DJEDJE, A.J. KADIRI, C. AYE

Med Trop 2004; 64 : 238-242

L'ulcère de Buruli est une maladie infectieuse qui aboutit à de vastes délabrements cutanés chroniques provoqués par *Mycobacterium ulcerans* (*M. ulcerans*).

L'ulcération n'étant qu'un stade évolutif de cette infection dont l'histoire naturelle est relativement bien connue, il serait convenable de parler désormais de maladie à *M. ulcerans*.

HISTORIQUE

La première description de l'ulcère de Buruli a été faite en 1948 par Mac Callum à partir de cas documentés en Australie.

C'est à la suite d'un foyer épidémique dans les années 60 parmi des réfugiés rwandais dans le district de Buruli en Ouganda, que la maladie prend la dénomination d'ulcère de Buruli.

L'expansion de la maladie en Afrique de l'Ouest a amené l'Organisation mondiale de la santé à lancer en 1997, en Côte d'Ivoire, une initiative mondiale de lutte. La première conférence sur l'ulcère de Buruli a suivi en 1998 et a abouti à la déclaration de Yamoussoukro (Côte d'Ivoire), adoptée et paraphée par trois Chefs d'état africains présents à la cérémonie d'ouverture.

REPARTITION GÉOGRAPHIQUE ET FREQUENCES

L'ulcère de Buruli se rencontre dans les régions tropicales et subtropicales, touchant quatre continents : l'Afrique, l'Asie, l'Amérique du Sud et l'Océanie.

En Afrique, les pays affectés sont l'Angola, le Bénin, le Burkina Faso, le Cameroun, les deux Congo, la Côte d'Ivoire, le Gabon, le Ghana, la Guinée, la Guinée équatoriale, le Libéria, le Malawi, le Nigeria, l'Ouganda, la Sierra Leone, le Soudan et le Togo.

• Travail de la Direction de Coordination du Programme national de lutte contre les ulcères à mycobactéries (J.M.K., MD, Chef du service dermatologie au CHU de Treichville; E.D.K., J.K.Y., MD), Abidjan, Côte d'Ivoire et du Service de dermatologie du Centre hospitalier et universitaire de Treichville (J.M.K., E.D.K., K.K., E.K., M.K., M.D., L.E.A., P.Y.Y., A.S., J.E.E., C.A., M.S.D., A.J.K., C.A., MD), Abidjan, Côte d'Ivoire.

• Correspondance : J.M. KANGA, Service de dermatologie, CHU de Treichville, 18 BP 2890, Abidjan, Côte d'Ivoire. • Fax : +225 21 241 555 •

• E-mail : burulici@globeaccess.net •

Dans la plupart des pays, la maladie sévit sous forme de foyers endémiques bien délimités. Le manque général de données précises ne permet pas de connaître entièrement la charge de morbidité au niveau mondial. Cependant, l'ulcère de Buruli est considéré comme la troisième maladie mycobactérienne chez l'homme après la tuberculose et la lèpre.

RESERVOIR ET MODE DE TRANSMISSION

L'ulcère de Buruli est une maladie liée à l'eau car les foyers sont situés près des marais, des lacs, des cours d'eau et des terrains inondables ou irrigués.

Ces conditions environnementales, qu'elles soient naturelles (inondations, marais, lacs naturels) ou provoquées par l'homme pour des besoins énergétiques ou agro-pastoraux (barrages, lacs artificiels, espaces irrigués, bas-fonds marécageux), jouent un rôle majeur dans l'éclosion de la maladie, en créant des zones faiblement drainées, propices au développement du germe.

Le mode de transmission n'est pas bien connu. Cependant, *M. ulcerans* a été mis en évidence par *polymérase chain reaction* (PCR) chez des petits animaux aquatiques filtrants dont des poissons et plus récemment, des punaises d'eau douce du genre *Naucoris* et *Diplonchus* vivant en symbiose avec les racines de certaines plantes aquatiques.

Par ailleurs, il n'y a pas de preuve de contagion interhumaine, malgré l'observation de cas familiaux. Les sujets se contamineraient lors de contacts répétés avec le même milieu environnemental infectant.

ASPECTS CLINIQUES

L'infection mycobactérienne peut être localisée, locorégionale diffuse ou multifocale. Elle reste le plus souvent cantonnée à la peau et à la graisse sous-cutanée mais peut atteindre l'os et les articulations. Les atteintes viscérales ne sont pas encore connues même si nous avons observé en Côte d'Ivoire deux cas de pleurésie de type exsudatif.

La maladie évolue dans un contexte non fébrile et l'infection n'affecte pas l'état général du sujet.

On décrit trois stades évolutifs à l'ulcère de Buruli.

Le stade pré-ulcératif

C'est le stade de début de la maladie qui peut se présenter sous quatre formes cliniques :

- une papule prurigineuse, adhérent à la peau, de diamètre inférieur à un centimètre ;
- un nodule froid, indolore, plus ou moins prurigineux, adhérent à la peau et mobile au plan profond avec parfois un halo œdémateux ;
- un placard froid, indolore, aux bords tranchés et à surface hypopigmentée ;
- un œdème froid, plus ou moins douloureux, aux limites floues et s'étendant à un membre, à une région du tronc, à tout le visage ou à toute la région périnéale.

Cette dernière forme peut être soit une tuméfaction diffuse, tendue, ne prenant pas le godet avec parfois un aspect de peau d'orange (forme infiltrante diffuse), soit une tuméfaction étendue, composée de plusieurs placards juxtaposés ou coalescents (forme en placards multiples)

Ces formes de début doivent être différenciées de certaines pathologies rencontrées dans les mêmes régions : leishmaniose cutanée, nodule onchocercien, léprome, tuberculose cutanée, lipome, nodule de la maladie de Kaposi, mycétome, basidiobolomycose, fasciite streptococcique subaiguë de la jambe.

Le stade d'ulcération

La phase pré-ulcéreuse a une durée variable selon la forme clinique et selon le sujet.

L'ulcération 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 œdémateux et noirâtre.

Son évolution est longue et émaillée de complications surtout infectieuses. Des cas de survenue d'épithélioma spinocellulaire ont été observés.

Le stade de cicatrisation-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'épidémisation.

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 lymphœdème par striction cicatricielle.

À côté de la description classique, d'autres formes cliniques sont de plus en plus observées.

Les atteintes ostéo-articulaires et des os longs

Cliniquement, elles se présentent sous la forme d'un œdème non inflammatoire siégeant à une ou deux articulations, sans ulcération. L'impotence fonctionnelle est partielle ou totale.

L'atteinte osseuse peut se manifester par un œdème localisé avec une petite fistule intarissable. La radiographie peut objectiver une géode ou un séquestre.

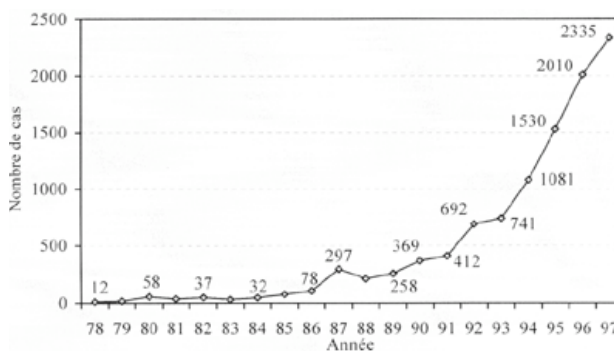


Figure 1 - Nombre de cas d'ulcère de Buruli recensés en Côte d'Ivoire, de 1978 à 1997.

Les atteintes multifocales

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

Tous ces aspects cliniques se rencontrent en Côte d'Ivoire.

L'ULCÈRE DE BURULI EN CÔTE D'IVOIRE

Profil épidémiologique

La première observation de la maladie a été faite en 1978 chez un jeune Français qui avait fréquenté les bords du lac Kossou, au centre du pays. Un épisode « épidémique » de Daloa, au centre-ouest du pays, en 1989, a suscité la réalisation d'une enquête et d'un essai clinique en collaboration avec le Centers of Disease Control d'Atlanta (CDC).

En 1995, le gouvernement ivoirien crée le programme national de lutte contre les ulcères à mycobactéries (PNUM), chargé du contrôle de l'ulcère de Buruli en Côte d'Ivoire. Sa première action est la réalisation d'une enquête nationale exhaustive en 1997 qui a permis de dénombrer les cas de



Figure 2 - Répartition géographique des cas cumulés d'ulcère de Buruli en Côte d'Ivoire de 1978 à 1997.

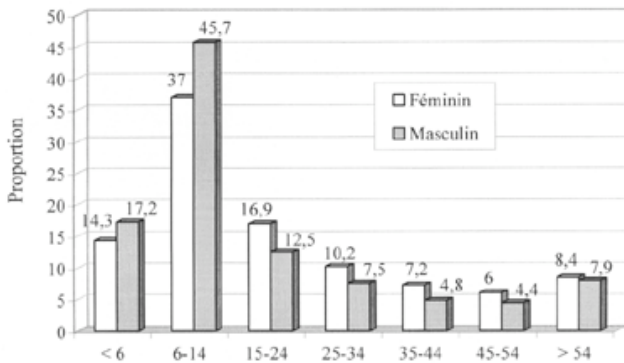


Figure 3 - Distribution selon l'âge et le sexe des 10.382 cas d'ulcère de Buruli dénombrés en Côte d'Ivoire de 1978 à 1997.

façon rétrospective depuis 1978. Le total cumulé ainsi recensé était de 10 382 cas avec une tendance évolutive nette à partir de 1989 (Fig. 1). Presque tous les départements sanitaires étaient affectés par l'ulcère de Buruli (Fig. 2).

L'incidence cumulative a évolué et est estimée en 2003 à plus de 17 000 cas.

Le profil épidémiologique des 10 382 cas montre une atteinte prédominante des enfants sans distinction de sexe (Fig. 3). Le contact fréquent avec un point d'eau a été mis en évidence dans la plupart des cas (Fig. 4).

Prise en charge thérapeutique

- *La chirurgie réparatrice*

- *Résultats*

Sa mise en œuvre en Côte d'Ivoire a commencé en 1982 d'abord dans les blocs opératoires du Centre de dermatologie du CHU de Treichville puis, dans les antennes de l'Institut Raoul Follereau de Côte d'Ivoire équipées pour le traitement chirurgical des malades lépreux.

A partir de 1992, des centres de santé de type confessionnel s'impliquent dans la prise en charge des malades et ceux, dotés de bloc opératoire, bénéficient depuis 2001 des missions d'interventions chirurgicales effectuées en moyenne

Pas de contact avec un point d'eau
2 285 (22 %)

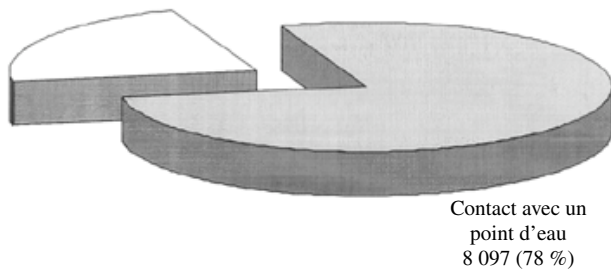


Figure 4 - Distribution selon la fréquentation ou non d'un point d'eau par les 10382 cas d'ulcère de Buruli dénombrés en Côte d'Ivoire de 1978 à 1997.

Tableau I - Résultats des missions chirurgicales effectuées dans les centres de prise en charge des cas d'ulcère de Buruli de Kongouanou, Zoukougbeu et Zouan-Hounien, en Côte d'Ivoire, pour la période 2001-2002.

Centre	Nombre de missions	Nombre d'interventions	Nombre de malades opérés
Kongouanou	3	36	28
Zoukougbeu	6	112	70
Zouan-Hounien	5	122	84
Total	14	270	182

une fois tous les deux mois par les équipes du Centre de dermatologie et de l'Institut Raoul Follereau.

Le tableau I fournit les résultats de cette activité pour la période 2001-2002.

- *Contraintes et limites*

L'insuffisance de structures sanitaires possédant un équipement approprié ou une équipe soignante formée limite l'accessibilité géographique des malades.

La mise en œuvre de missions chirurgicales est une solution palliative car ce sont des activités ponctuelles et limitées dans le temps qui ont leurs propres contraintes logistiques.

Les rechutes, les atteintes multifocales ou osseuses et les localisations au visage et au périnée constituent également des limites du traitement chirurgical.

- *Les autres interventions de prise en charge*

Devant ces contraintes et limites de la chirurgie réparatrice, deux axes stratégiques ont été développés depuis 1998.

- *Le dépistage à base communautaire et le traitement des cas de nodules*

La stratégie consiste en des campagnes d'interventions incluant une sensibilisation des communautés visitées, un dépistage des cas d'ulcère de Buruli et le traitement des nodules sur le terrain.

Elle a été mise en œuvre selon les deux étapes suivantes :

- une campagne pilote dans la zone d'endémie de Zoukougbeu ayant permis de définir des critères de reconnaissance d'un nodule dû à l'ulcère de Buruli ;
- une vulgarisation de la stratégie dans neuf autres zones d'endémie.

L'impact immédiat et à long terme de cette stratégie est positif : taux de cicatrisation de 98% en 1 mois et inversion du ratio forme non ulcérée - forme ulcérée (Fig. 5 et 6).

- *Le développement d'un traitement médical*

Plusieurs essais thérapeutiques ont été menés sur l'ulcère de Buruli. En Côte d'Ivoire, un essai clinique a été conduit en 1994 en collaboration avec le CDC. Il associait la dapsonne et la rifampicine contre un placebo. Les résultats de tous ces travaux étaient relativement décevants malgré l'activité *in vitro* de la plupart des molécules utilisées sur *M. ulcerans*.



Figure 5 - Forme nodulaire d'ulcère de Buruli traitée sur le terrain au cours de la campagne pilote de dépistage et de traitement précoces.

Parti de l'hypothèse que l'inefficacité du traitement chez l'homme était liée à l'absence de diffusion des médicaments dans les tissus infectés, et ceci du fait de la thrombose des vaisseaux dermiques suivie d'une nécrose ischémique

du site de l'infection provoquée par la mycolactone, toxine sécrétée par *M. ulcerans*, nous avons supposé que la revascularisation du siège de la lésion pourrait permettre d'obtenir une diffusion des médicaments et d'obtenir une concentration tissulaire suffisante pour être active sur le germe.

Cette revascularisation du site lésionnel pouvait se faire de deux manières :

- soit par excision chirurgicale jusqu'en peau saine hémorragique avec détersion mécanique des lésions nécrotiques ;
- soit par la prévention ou la levée de la thrombose par un antithrombotique.

L'administration des antinycobactériens actifs *in vitro* sur *M. ulcerans* devrait dès lors permettre d'observer une bonne efficacité du traitement médical chez l'homme.

L'énoxaparine, une héparine de bas poids moléculaire, a été utilisée pour cette action anti-ischémique.

Le premier patient traité en 1998 était un cas de forme œdémateuse d'ulcère de Buruli du visage. Le traitement associait l'énoxaparine à la rifampicine seule. L'essai a abouti à la guérison sans rechute (Fig. 7).

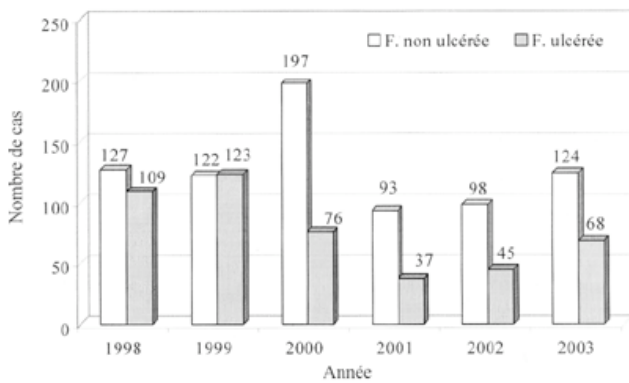


Figure 6 - Distribution selon le stade évolutif des cas d'ulcère de Buruli enregistrés dans la zone de Zoukougbeu (Côte d'Ivoire) de 1998 à 2003.



Figure 7 - Premier cas d'ulcère de Buruli traité par association rifampicine-énoxaparine.

Tableau II - Résultats du traitement médical par voie générale de 157 cas d'ulcère de Buruli.

Formes cliniques	Inclusion		Guérison (cas cumulés)				Durée médiane de guérison
	n ¹	n ¹ /157	après 90 jours n ²	n ² /n ¹	après 180 jours n ³	n ³ /n ¹	
Nodule non ulcéré	13	08 %	12	92 %	13	100 %	39,5 jours
Placard non ulcéré	29	18 %	25	86 %	26	90 %	50 jours
Placard ulcéré	24	15 %	20	84 %	22	92 %	39,5 jours
Œdème non ulcéré	8	05 %	05	63 %	06	75 %	81 jours
Œdème ulcéré	11	07 %	02	18 %	06	55 %	84,5 jours
Ulcère 2 cm	33	21 %	25	76 %	27	82 %	75 jours
Ulcère > 2 cm	63	40 %	16	25 %	19	30 %	82,5 jours
Ostéite sans ulcère	08	05 %	02	26 %	03	37 %	58 jours
Ostéite avec ulcère	12	08 %	07	58 %	07	58 %	81 jours

Puis, une étude multicentrique sur 150 cas de toutes formes a été menée sur la période 2002-2003.

Les patients étaient à la fois des nouveaux cas et des cas de rechute. Deux types de protocole thérapeutique ont été adoptés :

- au niveau des centres périphériques, c'était l'association rifampicine (1 ou 2 gélules de 300 mg par jour) et ofloxacine (1 ou 2 comprimés de 200 mg par jour);

- au niveau du centre de référence (centre de dermatologie), le traitement associait les deux antibactériens et l'énoxaparine (20 ou 40 mg deux fois par jour).

La durée du traitement était de 2 mois pour l'énoxaparine et variait de 3 à 6 mois pour les antibactériens, selon l'évolution de la maladie.

Les résultats de cette étude multicentrique sont résumés dans le tableau II.

BULLETIN D'ABONNEMENT *Revue Médecine Tropicale*

IMTSSA

BP 46 - Le Pharo - 13998 MARSEILLE - ARMEES •

Tel. : 04 91 15 01 47 • Fax : 04 91 15 01 29 • e-mail : imtssa.medtrop@wanadoo.fr

Service Abonnements • Tel. 04 91 15 01 23

NOM et Prénoms :

Profession :

(ou désignation de l'Etablissement)

Adresse :

.....

(destinataire de la Revue) :

.....

Date et Signature

Les abonnements débutent à la date de la commande. Ils assurent le service de quatre numéros annuels et donnent droit aux numéros spéciaux susceptibles d'être publiés en cours d'année.

Tarif d'abonnement 2004 (Tarif unique pour tous pays, frais de port inclus) 40 €

Prix d'un numéro 8 €

Règlement

- Par chèque bancaire ou postal, à l'ordre de : **Régisseur d'avances et de recettes de l'IMTSSA**, Parc du Pharo, BP 46, 13998 Marseille-Armées, France.
- Par virement à : Domiciliation : **TPMARSEILLE**, n° banque : **10071**, n° guichet : **13000**, n° compte : **00001005337**, RIB 38