

## ULCÈRE À *MYCOBACTERIUM ULCERANS* : PRISE EN CHARGE CHIRURGICALE DANS 102 OBSERVATIONS EN RÉPUBLIQUE DÉMOCRATIQUE DU CONGO

K. KIBADI

*Med Trop* 2005 ; 65 : 444-448

**RÉSUMÉ** • Cette étude présente les résultats préliminaires du traitement chirurgical de 102 patients atteints d'ulcère de Buruli (UB) sur une période de 5 ans (1<sup>er</sup> janvier 2000 au 1<sup>er</sup> janvier 2005). L'objectif général a été d'améliorer la prise en charge thérapeutique de l'UB en République Démocratique du Congo. Les caractéristiques générales de l'affection ont été les mêmes que celles décrites dans la littérature. Les formes ulcérées, mixtes, disséminées ont été les plus rencontrées à l'hôpital et au centre de santé. La preuve d'infection à *Mycobacterium ulcerans* a été bactériologique et histologique. Le traitement de l'UB a été chirurgical (excision - suture, excision - pansement - greffe). Les soins locaux quotidiens après débridements ont été réalisés avec la suspension aqueuse de chloramine-métronidazole-nitrofurandoïne. L'autogreffe cutanée à l'air libre ou avec pansement a été réalisée. Les résultats préliminaires montrent après un recul de 12 mois, 62 cas de guérison, 22 de rechutes et 18 «cas indéterminés». Quoique le traitement chirurgical préconisé se soit avéré possible dans nos milieux ruraux et précaires, son coût financier dépendant des formes cliniques reste élevé et les rechutes sont fréquentes. D'où l'intérêt d'une prise en charge précoce et d'un traitement antimycobactérien.

**MOTS-CLÉS** • ulcère de Buruli - Résultats du traitement chirurgical - République Démocratique du Congo

**MYCOBACTERIUM ULCERANS DISEASE (BURULI ULCER): SURGICAL TREATMENT OF 102 CASES IN THE DEMOCRATIC REPUBLIC OF CONGO**

**ABSTRACT** • This report describes the preliminary results of surgical treatment of 102 patients presenting Buruli ulcer (BU) over the 5-year period from January 1, 2000 to January 1, 2005. The overall purpose is to improve therapeutic management of BU in the Democratic Republic of Congo. The main disease features were the same as those described in the literature. Diffuse mixed ulcerative forms were the most common in the hospital and at the health care center. Infection by *Mycobacterium ulcerans* was confirmed by microbiological analysis and histological study. Surgical removal of the BU was performed with primary suture, protective dressing or skin grafting. Local care consisted of application of an aqueous solution of chloramine-metronidazole-nitrofurandoïne daily after debridement. Skin grafting was performed with or without protective dressing. Preliminary results with a follow-up of 12 months showed healing in 62 cases, recurrence in 22, and «unknown outcome» in 18. Although surgical treatment was feasible in poor rural facilities, the cost depending on clinical form is high and recurrence is frequent. These findings underscore the importance of early detection and treatment with antimycobacterials.

**KEY WORDS** • Buruli ulcer – Outcome of surgical treatment – Democratic Republic of Congo.

L'ulcère de Buruli (UB) est une affection provoquée par *Mycobacterium ulcerans* (1). Cette mycobactérie sécrète une toxine appelée mycolactone (2) qui cause une ischémie tissulaire avec absence de réaction inflammatoire qui pourrait limiter l'extension. D'où l'intérêt de la chirurgie ayant pour but d'arrêter l'évolution de la maladie, de cicatrifier les lésions, de prévenir ou corriger les invalidités.

En République Démocratique du Congo (RD Congo), on peut distinguer trois grandes périodes dans la prise en

charge de l'ulcère dit de «Buruli». La première période avant 1950 avec Kleinschmidt, Van Den Abbeele, Lubiczs (3) qui ont soigné à l'Est du pays les plaies probablement à *Mycobacterium ulcerans* mais non documentées. La deuxième période partant du 1<sup>er</sup> cas publié par Van Oye (4) en 1950 jusqu'en 1980, est marquée par des cas documentés par Janssens *et Coll* (5), Meyers *et Coll* (6). Après 2000, débute la troisième période, où de nouveaux cas sont de plus en plus rapportés, par Kibadi *et Coll* (7), Bafende *et Coll* (8).

Devant le vide épidémiologique de la fin de la 2<sup>e</sup> période, il nous était apparu important, à partir de 2000, d'apporter notre contribution sur les recherches de solutions dans la prise en charge chirurgicale de l'ulcère de Buruli en RD Congo. Les objectifs spécifiques sont : de confirmer le diagnostic d'UB, de décrire les formes cliniques rencontrées, d'accélérer le processus de cicatrisation des lésions, d'adapter les techniques chirurgicales aux conditions de précarité rencontrées sur le terrain, d'évaluer l'impact socio-économique.

• Travail de l'unité de Mycobactériologie de l'Institut de Médecine Tropicale d'Anvers (K.K., Médecin Spécialiste en chirurgie aux Cliniques Universitaires, Université de Kinshasa, Directeur Adjoint du Programme National de Lutte contre l'Ulcère de Buruli (Ministère de la Santé, R.D Congo) et Responsable du Laboratoire national de référence de l'ulcère de Buruli à l'Institut national de recherches bio-médicales (INRB-Kinshasa, R.D Congo)), (IMT-Anvers, Belgique).

• Correspondance : Anatole KIBADI Kapay, Servico-Kinshasa - RD Congo, C/° Av. de la Reine, 141, 1030 Bruxelles, Belgique.

• Courriel : akibadi@yahoo.fr •

• Article reçu le 7/02/2005, définitivement accepté le 5/10/2005.

Pour atteindre les objectifs cités, nous avons choisi, comme stratégies :

- d'aller périodiquement sur le terrain dans des foyers endémiques pour mener nos recherches (province du Bas-Congo, ville de Kinshasa, Province de Bandundu);
- de publier régulièrement nos résultats préliminaires (7, 9-14). Toutes ces publications visent à solliciter la réaction d'autres experts pour enrichir et améliorer nos recherches.

## PATIENTS ET METHODES

### Approche générale

Ce travail est une étude prospective partant du 1<sup>er</sup> janvier 2000 au 1<sup>er</sup> janvier 2005 chez des patients provenant des foyers endémiques des provinces du Bas-Congo, Bandundu, ville de Kinshasa. Le diagnostic a été fait chez ces patients vivant en zone endémique d'UB sur des données cliniques, et confirmé par au moins deux diagnostics positifs sur les quatre envisagés, à savoir : l'écouvillonnage sur Ziehl-Neelsen, la culture sur milieu de Löwenstein, l'histologie et l'amplification génique (PCR). Les variables étudiées sont : variables anthropométriques, mode de contamination, aspects cliniques, associations (HIV, drépanocytose...), extension des lésions, traitement chirurgical, impact socio-économique.

### Méthodologie de la prise en charge

#### • Etape 1

Confirmation d'infection à *Mycobacterium ulcerans* par l'écouvillonnage et coloration de Ziehl-Neelsen sur place (hôpital, centre de santé), culture sur milieu de Löwenstein (hôpital ou laboratoire de mycobactériologie ou cliniques universitaires), l'histologie (Hôpital ou à l'Institut de Pathologie des Forces Armées Américaines à Washington). Des prélèvements dans des milieux de transport ont été aussi expédiés pour Ziehl-Neelsen, culture, et PCR au Laboratoire de Mycobactériologie de l'IMT Anvers.

#### • Etape 2

Le traitement chirurgical (protocole opératoire) était adapté aux lésions :

- nodules, papules : excision - suture;
- œdèmes, plaques, ulcères : excision - pansement - greffe.

La solution aqueuse Chloramine (2 g) - métronidazole (2 g) - nitrofurantoin (2 g) (7) a été préparée pour le pansement des plaies après débridement (Fig. 1). L'autogreffe libre ou avec pansement a été réalisée à l'aide d'une lame de rasoir montée sur pince (9). Les plasties ont été réalisées pour les brides rétractiles (cicatrices d'UB). La kinésithérapie débutait après l'acte chirurgical pour la récupération fonctionnelle.

La rechute d'UB a été définie dans cette étude comme l'apparition au décours des douze premiers mois après la cicatrisation complète de la plaie, d'une nouvelle lésion sur l'an-



Figure 1 - Ulcère de Buruli à la cuisse : traitement chirurgical (excision - pansement - greffe).

ancien site lésionnel traité et cicatrisé, en dehors de toute réinfection. La guérison d'UB a été définie comme l'absence d'une nouvelle lésion sur l'ancien site lésionnel traité durant 12 mois après la cicatrisation complète de la plaie. Les « cas indéterminés » englobent tous les patients perdus de vue, n'ayant pas totalisé un recul d'au moins 12 mois (Fig. 2).

Les données sont saisies sur ordinateur à l'aide du logiciel Excel 2000 pour Windows et l'analyse est réalisée à l'aide du programme SPSS 10.05 pour Windows.

## RESULTATS ET DISCUSSIONS

### Caractéristiques générales des sujets

Nous avons pris en charge du 1<sup>er</sup> janvier 2000 au 1<sup>er</sup> janvier 2005 (5 ans) 102 patients atteints d'UB, dont 56 du sexe masculin et 46 du sexe féminin. L'analyse des taux de détection par groupe d'âge montre que l'ulcère de Buruli était observé avec une fréquence plus élevée chez les enfants de moins de 16 ans soit 40% et les personnes de plus de 30 ans soit 38%. Pour les enfants, il pourrait s'agir d'une susceptibilité accrue à *Mycobacterium ulcerans* due à l'exposition constante lors de leurs activités ludiques menées de préférence autour et dans les points d'eau.



Figure 2 - Résultat après un recul de 12 mois : cicatrisation complète.

Tableau I - Confirmation microbiologique.

Examens positifs réalisés	Nombre de patients confirmés	Pourcentage
Examen direct au Ziehl-Neelsen et analyse histopathologique	69	68
Examen direct au Ziehl-Neelsen et culture sur milieu de Loëwenstein	33	32
Total	102	100

Pour les personnes âgées de plus de 30 ans, il pourrait s'agir d'une réactivation d'une infection latente révélée par la dépression immunitaire du sujet âgé. Les mêmes constatations ont été faites au Bénin par Aguiar *et Coll* (15), Portaels *et Coll* (16), en Côte d'Ivoire par Marston *et Coll* (17), Kanga *et Coll* (18).

### Objectifs spécifiques assignés à la recherche

- Confirmation d'infection à *Mycobacterium ulcerans*

Nous présentons dans le tableau I les résultats du diagnostic microbiologique montrant le respect du critère « 2 examens positifs sur les 4 disponibles ».

L'examen direct au Ziehl-Neelsen est le plus réalisé dans notre série, à cause de son accessibilité même au niveau des centres de santé ruraux. L'analyse histopathologique a été fréquemment réalisée, suite à la conservation facile de la biopsie dans du formol à 10 % et aussi à la possibilité de sa réalisation à l'Hôpital IME-Kimpese et à l'Université de Kinshasa. La culture sur milieu de Loëwenstein est réalisable au Laboratoire de Mycobactériologie de l'Institut de Recherches Bio-Médicales (INRB-Kinshasa) et à l'Université de Kinshasa. Mais dans nos milieux, la culture est parfois contaminée, l'identification et le séquençage de la mycobactérie ne sont pas encore réalisables. La PCR n'a été réalisée, dans notre série, qu'à l'unité de Mycobactériologie de l'Institut de Médecine Tropicale d'Anvers.

L'examen direct au Ziehl-Neelsen a été positif dans 38 % des cas suspects (268 patients). N'Guessan en Côte d'Ivoire (19) a obtenu 13 % de cas positifs. Mais tous les 102 cas traités dans notre série ont eu un résultat positif à l'examen direct au Ziehl-Neelsen. Les difficultés (surinfection, manque de matériel et milieux de transport) dans la réalisation des cultures ont été les mêmes que celles rapportées par Pattyn (20) et Portaels (21). Nos taux de BAAR par biopsie d'UB à l'histopathologie ont été de 29,7 %, proches de 32 %

obtenus par Guimaraes *et Coll* en Côte d'Ivoire (22) et éloignés de 49 % obtenus par Guarner *et Coll* au Ghana (23).

#### • Description des formes cliniques rencontrées

A l'hôpital et aux centres de santé, les formes ulcérées (66,6 %) et les formes mixtes (21,5 %) sont les plus rencontrées. Le diagnostic d'UB dans « nos milieux » est fait tardivement.

### Adaptation des techniques chirurgicales aux conditions de précarité rencontrées sur le terrain

La solution aqueuse de chloramine - métronidazole - nitrofurandoïne a raccourci la durée de stérilisation et de bourgeonnement des plaies à moins de deux semaines chez 87 % de nos patients, contre une moyenne de 2 à 3 semaines avec la solution de Dakin 2 % (7). Dans la littérature, d'autres antiseptiques donnent aussi de bons résultats (24).

Nous avons introduit pour la première fois, pour l'UB, en plus de la greffe avec pansement utilisé autrefois, l'autogreffe cutanée à l'air-libre (9). Pour cette dernière, nous avons obtenu 87,5 % de succès contre 91,9 % pour Munabe (25) et 85 % pour Gibraiel (26,27). Mais ces deux auteurs (25, 26) ont utilisé l'autogreffe cutanée à l'air-libre sur des pathologies autres que l'ulcère de Buruli. Avec un même recul de 12 mois, nous avons eu 70 % de succès pour les autogreffes avec pansement contre 87,5 % à l'air-libre (9).

Au total 102 patients ont été traités chirurgicalement avec 62 cas de guérison, 22 cas de rechute, 18 cas indéterminés après un recul de 12 mois, tel que représenté dans le tableau II.

Le coût approximatif de la prise en charge dans notre série est discuté avec ceux de la littérature, dans le tableau III, présentant son impact socio-économique.

Nos coûts du traitement chirurgical sont proches du Togo (28), un peu éloignés du Ghana (29). Bafende en RD Congo n'a repris que le coût moyen d'hospitalisation (30). Mais plusieurs paramètres doivent être pris en compte dans l'interprétation du coût de traitement de l'UB. Les meilleurs

Tableau II - Résultats des patients traités après recul de 12 mois.

Observations cliniques	Protocoles thérapeutiques	Evolution du traitement chirurgical			Total
		Guérisons	Rechutes	Indéterminés	
Nodules papules	Excision - suture	6	-	-	6
Œdèmes, plaques	Excision - pansement - greffe	8	12	6	26
Ulcères	Excision - pansement - greffe	45	10	12	67
Cicatrices	Plasties (brides rétractiles)	3	-	-	3
Total		62	22	18	102

Tableau III - Coût approximatif comparé de la prise en charge.

Pays	Auteurs	Formes cliniques traitées	Coût approximatif (en \$US)
Togo	Napo-Tignokpa	formes ulcérées	587
Ghana	Asiedu K, Etuafuls	formes ulcérées	783
RD Congo	Bafende	coût moyen du traitement	466
RD Congo	Notre série (Kibadi)	nodules, papules	20
		œdèmes, plaques	288
		ulcères (formes mixtes, disséminées)	520



Figure 3 - Ulcère de Buruli à la cuisse gauche : avant le traitement chirurgical.



Figure 4 - Rechute de surve nue précoce au 5<sup>e</sup> mois post-traitement chirurgical : ulcérations localisées au niveau de la lésion initiale.

succès dans la prise en charge sont rapportés au Bénin (31, 32). Nos taux de rechutes de 22 % sont supérieurs à ceux de 19 % rapportés par Kanga *et Coll* (33).

Les résultats du traitement chirurgical d'ulcère de Buruli sont décrits dans la littérature (34-36). Nous avons tenu, à travers ces résultats préliminaires sur une période de 5 ans, à présenter notre expérience, nos efforts dans les recherches de solutions locales adaptées à nos conditions, nos difficultés et les limites de cette chirurgie (22 % de rechutes).

Durant la période de notre étude (1<sup>er</sup> janvier 2000 au 1<sup>er</sup> janvier 2005), l'Organisation mondiale de la santé n'avait pas encore proposé aux pays endémiques l'utilisation des antimycobactériens (34). Mais à partir de 2004, l'Organisation mondiale de la santé propose, en plus de la chirurgie, l'utilisation des antimycobactériens (streptomycine et rifampicine) (37).

### CONCLUSION

Les résultats préliminaires de la prise en charge chirurgicale de l'ulcère de Buruli dans notre série sur une période de cinq ans montrent que : l'UB est toujours fréquent en RD Congo, les sujets jeunes sont les plus atteints et les formes ulcérées sont les plus rencontrées à l'hôpital et au centre de santé. Le diagnostic est bactériologique et histopathologique. La suspension aqueuse chloramine - métronidazole - nitrofurandoïne permet de raccourcir le temps de pansement. Malgré le peu d'équipement, le traitement chi-

rurgical est possible, dans nos milieux ruraux précaires et peu équipés.

La prise en charge de l'UB peut aussi être contrôlée et les résultats évalués. Mais les résultats préliminaires de ce traitement chirurgical d'UB dans notre série montrent que les rechutes sont fréquentes (22 cas de rechute sur 102 patients traités).

**Remerciements** • Professeur Portaels (IMT Anvers), Professeur Muyembe (INRB Kinshasa), Docteur Meyers (AFIP Washington), Professeurs Panda et Mputu-Yamba (Université de Kinshasa), Docteur Nsiangani (IME Kimpese), Docteur Singa (PNLUB, RDC), Le personnel médical (Foyers endémiques, Bas-Congo, Bandundu, Kinshasa, ...).

### RÉFÉRENCES

- 1 - MAC CALLUM P., TOLHURST JC, BUSKLE G, SISSONS HA - A new mycobacterial infection in man: clinical aspects. *J Pathol Bacteriol* 1948 ; **60** : 93-102.
- 2 - MVE-OBIANG, LEE RE, PORTAELS F, SMALL PLC - Heterogeneity of mycolactones produced by clinical isolates *Mycobacterium ulcerans*: implications for virulence. *Infect Immun* 2003 ; **71** : 774-783.
- 3 - HOUSSIAU F, DU SOLEIL G. Des plaies infectées chez les noirs aux mines de Kilo. Du phagédénisme vrai et faux. *Ann Soc Belge Med Trop* 1935 ; **15** : 85-98.
- 4 - VAN OYE E, BAILLON M. Faudra-t-il tenir compte d'une nouvelle affection à bacilles acido-résistants en Afrique ? Note préliminaire. *Ann Soc Belge Med Trop* 1950 ; **30** : 619-627.
- 5 - JANSSENS SP, QUERTINMONT MJ, SIENIAWSKI J, GATTI F. Necrotic tropical ulcers and mycobacterial causative agents. *Trop Geogr Med* 1959 ; **11** : 293-313.

- 6 - MEYERS WM, SHELLY WM, CONNOR DH - Heart treatment of *Mycobacterium ulcerans* infection without surgical excision. *Am J Trop Med Hyg* 1974; **23** : 924-929.
- 7 - KIBADI K, TSAKALA TM, MPUTU-YAMBA JB, MUYEMBE T *et Coll* - Essai thérapeutique de l'association chloramine - métronidazole - nitrofurandoïne dans le traitement local de l'ulcère de Buruli suinfecté. *Med Afr Noire* 2002; **49** : 239-243.
- 8 - BAFENDE AE, LUKANU NP, NUMBI AN. Buruli ulcer in an AIDS patient. *S Afr Med J* 2002; **92** : 437.
- 9 - KIBADI K, MPUTU-YAMBA JB, MUYEMBE T *et Coll* - Apport de l'autogreffe cutanée à l'air-libre dans le traitement de l'ulcère de Buruli. *Bull Soc Pathol Exot* 2005; **98** : 21-25.
- 10 - KIBADI K, TSAKALA M, MPUTU-YAMBA JB, MUYEMBE T *et Coll* - L'ulcère de Buruli chez les réfugiés angolais des sites de Kimpese, Bas-Congo, RD Congo. *Cahiers Sante* 2003; **13** : 39-41.
- 11 - KIBADI K, MUYEMBE T, PHANZU D *et Coll* - Association large ulcère de Buruli thoraco-abdominal et pleurésie massive homolatérale : aspects diagnostiques et difficultés de prise en charge. A propos d'un cas. *Med Afr Noire* 2004; **51** : 643-648.
- 12 - KIBADI, IMPOSSO B, MALENGA M. Les complications ostéo-articulaires de l'ulcère de Buruli : intérêt de la radiologie. *J Afr Imag Med* 2004; **5** : 361-5.
- 13 - KIBADI K - Absence de co-infection HIV et ulcère de Buruli : à propos de 24 cas. *Congo Medical* 2004; **1** : 57-59.
- 14 - KIBADI K - Enquête - connaissance - attitudes - pratiques (CAP) de la population de Songololo (RD Congo) sur l'ulcère de Buruli. *Bull Soc Pathol Exot* 2004; **97** : 56-61.
- 15 - AGUIAR J, DOMINGO MC, GUEDENON A, MEYERS WM, *et Coll* - Ulcère de Buruli : une maladie mycobactérienne importante et en recrudescence au Bénin. *Bull Seanc Acad R Sci Outre-mer* 1997; **43** : 325-338.
- 16 - PORTAELS F, ZINSOU C, AGUIAR J, DEBACKER M *et Coll* - Les atteintes osseuses dans l'ulcère de Buruli : à propos de 73 cas. *Bull Seanc Acad R Sci Outre-mer* 2003; **49** : 161-190.
- 17 - MARS TONBJ, DIALLO MO, HORS BURGHCR, DIOMANDE I *et Coll* - Emergence of Buruli ulcer disease in the Daloa region of Côte d'Ivoire. *Am J Trop Med Hyg* 1995; **52** : 219-224.
- 18 - KANGA JM, KACOU ED - Aspects épidémiologiques de l'ulcère de Buruli en Côte d'Ivoire : résultats d'une enquête nationale. *Bull Soc Pathol Exot* 2001; **94** : 46-51.
- 19 - N'GUESSAN K, KOUASSI Y, BOUZID S, ENUIE P *et Coll* - Intérêt et limites de la microscopie des exsudats au cours de l'infection cutanée à *Mycobacterium ulcerans* en Côte d'Ivoire. *Bull Soc Pathol Exot* 2001; **94** : 9-10.
- 20 - PATTYN SR. Bactériologie et pathologie humaine et expérimentale des ulcères à *Mycobacterium ulcerans*. *Ann Soc Belge Med Trop* 1965; **45** : 121-130.
- 21 - PORTAELS F - Ulcère de Buruli : une maladie émergente en Afrique. Travail présenté pour le prix Smithkline Beecham. Pharma des Sciences médicales d'Outre-mer. Institut de Médecine Tropicale. Département de microbiologie. Unité de mycobactériologie. 155, Nationalestraat, 2000 Antwerpen, Mai 1998.
- 22 - GUIMARAES-PERES A, PORTAELS F, DE RIJK P *et Coll* - Comparison of two PCRs for detection of *Mycobacterium ulcerans*. *J Clin Microbiol* 1999; **37** : 206-208.
- 23 - GUARNER J, ZAKI S, TAPERO JN, ASHFORD DA *et Coll* - Analyse histopathologique de l'ulcère de Buruli (rapport des Centers for Disease Control and Prevention E.U.A). 4<sup>e</sup> réunion du groupe spécial pour l'ulcère de Buruli. Genève, WHO, GBUI, 2001.
- 24 - YAO-KS. Essai clinique par BIAFINE versus acide acétique en solution aqueuse à 2 % dans le traitement local de l'ulcère de Buruli. Thèse de Médecine, Unité de formation et de recherche en sciences médicales de l'Université de Cocody, Abidjan 1999.
- 25 - MUNABE K.K. Autogreffes cutanées minces à l'air-libre. Etude clinique, expérimentale et histo-chimique. Thèse d'agrégation. Presses Universitaires du Zaïre eds, Kinshasa, 1983, 120 p.
- 26 - GIBRAIEL E.A. Simple bed side skin grafting procedure. *Br J Plast Surg* 1971; **24** : 238.
- 27 - GIBRAIEL EA - Open skin grafting in developing countries. *Br J Plast Surg* 1973; **60** : 1-13.
- 28 - NAPO-TIGNOKPA. Prise en charge des ulcères de Buruli au CHR de Sokodé. L'expérience du Togo. 4<sup>e</sup> Réunion du Groupe consultatif spécial de l'OMS sur l'ulcère de Buruli 2001, WHO, GBU I, Genève
- 29 - ASIEDU K, ETUAFUL S - Socioeconomic implications of Buruli ulcer in Ghana : a three year review. *Ann J Trop Med Hyg* 1998; **58** : 1015-1022.
- 30 - BAFENDE AE - Le point sur l'ulcère de Buruli dans la province du Bas-Congo. Rapport de la 6<sup>e</sup> réunion du Groupe consultatif spécial de l'OMS sur l'ulcère de Buruli. Genève WHO/CDS/CPE/GBUI/2003 : 8.
- 31 - AGUIAR J, STEUNOU C. Les ulcères de Buruli en zone rurale au Bénin : prise en charge de 635 cas. *Med Trop* 1997; **57** : 83-90.
- 32 - DEBACKER M, AGUIAR J, STEUNOU C, ZINSOU Q *et Coll* - *Mycobacterium ulcerans* disease (Buruli ulcer) in rural hospital, Southern Benin, 1997-2001. *Emerg Inf Dis* 2004; **10** : 1391-1998.
- 33 - KANGA JM, KACOU DE, SANGARE A, DADILA *et Coll* - Les rechutes observées après traitement chirurgical des cas d'ulcère de Buruli en Côte d'Ivoire. *Bull Soc Pathol Exot* 2003; **96** : 409-419.
- 34 - ASIEDU K, MEYERS WM, AGBENOR KU P. Manifestations cliniques et traitement in : Asiedu K, Scherpbier R, Raviglione M, eds. Ulcère de Buruli. Infections à *Mycobacterium ulcerans* WHO/CDS/CPE/GBUI/2000, Genève, WHO, 200 p. 92.
- 35 - CORNET I, RICHARD -KADIO M, N'GUESSAN HA, YAPO P. Le traitement des ulcères de Buruli par excision - greffe. *Bull Soc Pathol Exot* 1992; **85** : 355-358.
- 36 - DARIE H, DJAKEAUX S, CAUTOCLAUDA. Approche thérapeutique des infections à *Mycobacterium ulcerans*. *Bull Soc Pathol Exot* 1994; **87** : 19-21.
- 37 - WORLD HEALTH ORGANIZATION. Provisional guidance on the role of specific antibiotics in the management of *Mycobacterium ulcerans* disease (Buruli ulcer). WHO/CDS/CPEGBUI/2004.10.WHO, Geneva, 33 p.