

La lutte contre l'ulcère de Buruli.

Expérience de la Côte-d'Ivoire.

J. M. Kanga (1, 2), E. D. Kacou (1, 2), K. Kouamé (2), K. Kassi (2), M. Kaloga (2), J. K. Yao (1), M. Dion-Lainé (2), L. E. Avoaka (2), P. Yoboué-Yao (2), A. Sangaré (2), J. E. Ecra (2), C. Ahogo (2), M. S. Djédjé (2), A. J. Kadiri (2) & C. Ayé (2)

(1) Direction de coordination du Programme national de lutte contre les ulcères à mycobactéries, Abidjan, Côte-d'Ivoire.

(2) Service de dermatologie du Centre hospitalier et universitaire de Treichville, Abidjan, Côte-d'Ivoire.

Manuscrit n° 2704. "Santé publique". Reçu le 14 septembre 2004. Accepté le 26 avril 2005.

Summary: **Fighting against Buruli ulcer: the Côte-d'Ivoire experience.**

Caused by Mycobacterium ulcerans, Buruli ulcer is an infectious disease which leads to large cutaneous ulceration and is responsible for huge socio-economic consequences. Since 1997 the World Health Organization has started a global Buruli ulcer initiative in which African endemic countries are committed.

After an epidemiological background of the disease in Côte-d'Ivoire and a description of the different clinical aspects, we report the main disease management actions carried out in the country by the National Program for Buruli ulcer control from 1998 to 2003.

It seems that surgical team missions carried out in health center to treat cases, early detection and treatment of cases together with the implementation of a specific poly-chemotherapy lead to an effective control of the disease.

Résumé:

Due à Mycobacterium ulcerans, l'ulcère de Buruli est une maladie infectieuse qui aboutit à de vastes délabrements cutanés et qui est responsable d'importantes conséquences socio-économiques. L'Organisation mondiale de la santé a engagé depuis 1997 une initiative mondiale de lutte contre cette maladie, à laquelle les pays d'endémie en Afrique ont adhéré.

Après avoir fait l'historique épidémiologique de la maladie en Côte-d'Ivoire et décrit les différents aspects cliniques rencontrés, nous rapportons les actions majeures de prise en charge développées dans ce pays par le Programme national de lutte contre les ulcères à mycobactéries, de 1998 à 2003.

Il apparaît que les missions d'équipes chirurgicales effectuées dans des centres de santé pour le traitement des cas, le dépistage précoce des cas et leur traitement ainsi que la mise en œuvre d'une poly-chimiothérapie spécifique pourraient permettre, de façon conjointe, de parvenir à un contrôle efficace de la maladie.

Buruli ulcer
Mycobacterium ulcerans
early detection
surgery
poly-chemotherapy
Côte-d'Ivoire
Sub-Saharan Africa

ulcère de Buruli
Mycobacterium ulcerans
dépistage précoce
chirurgie
poly-chimiothérapie
Côte-d'Ivoire
Afrique intertropicale

Introduction

L'ulcère de Buruli est synonyme, pour les malades, de souffrance, de dégradation de la qualité de vie et d'exclusion; pour les parents des malades et la communauté, de sentiments d'impuissance, de culpabilité ou de révolte. Il est source de désorganisation de la structure familiale traditionnelle et d'une paupérisation accrue. Pour les États, il constitue un frein à tous les efforts de développement et de réduction de la pauvreté.

Pour les scientifiques, l'ulcère de Buruli est une maladie infectieuse qui aboutit à de vastes délabrements cutanés chroniques provoqués par *Mycobacterium ulcerans* (*M. ulcerans*) (1, 3, 4, 15).

L'ulcération n'étant qu'un stade évolutif de cette infection, dont l'histoire naturelle est relativement bien connue (15, 7), il serait convenable de parler désormais de maladie due à *M. ulcerans*.

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 (2).

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 (13). Un épisode « épidémique » survenu à Daloa, au centre-ouest du pays en 1989, a alors suscité la réalisation d'une enquête (11) et d'un essai clinique (6) en collaboration avec le Centers of disease control d'Atlanta.

En 1995, le gouvernement ivoirien a créé le Programme national de lutte contre les ulcères à mycobactéries, en abrégé PNUM, chargé du contrôle de l'ulcère de Buruli en Côte-d'Ivoire. Sa première action a été la réalisation d'une enquête nationale exhaustive en 1997 qui a permis de dénombrer les cas de façon rétrospective depuis 1978 (9). Le nombre cumulatif ainsi recensé était de 10 382 cas, avec une tendance évolutive nette à partir de 1989 (figure 1). Presque tous les départements sanitaires étaient affectés par l'ulcère de Buruli (figure 2).

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

L'incidence cumulative a ensuite évolué et était estimée en 2003 à plus de 17 000 cas (source : PNUM).

Aspects cliniques

Ils sont variés. L'infection mycobactérienne peut être localisée, locorégionale diffuse ou multifocale (1, 3, 12, 14). Elle reste le plus souvent cantonnée à la peau et à la graisse sous-cutanée, mais peut atteindre l'os et les articulations (5, 10). Les atteintes viscérales ne sont pas encore connues, même si nous avons observé en Côte-d'Ivoire deux cas de pleurésie de type exsudatif.

Figure 1.

Nombre de cas d'ulcère de Buruli recensés en Côte-d'Ivoire, de 1978 à 1997.
Number of cases of Buruli ulcer registered in Côte-d'Ivoire, from 1978 to 1997.

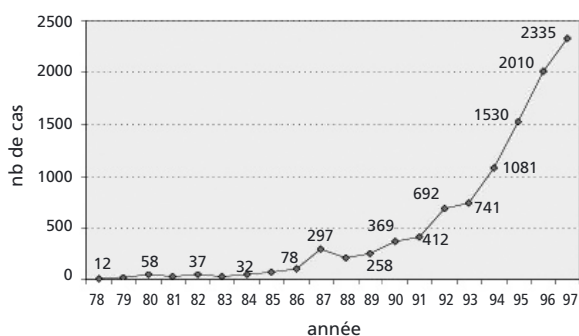
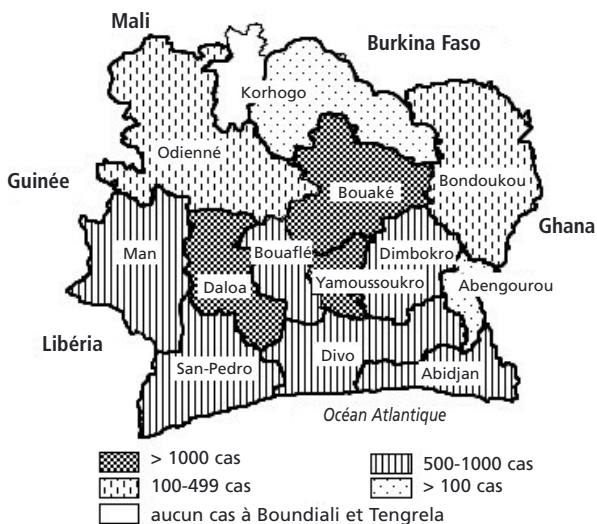


Figure 2.

Répartition géographique des cas cumulés d'ulcère de Buruli en Côte-d'Ivoire, de 1978 à 1997.
Geographical distribution of number of cases of Buruli ulcer in Côte d'Ivoire from 1978 to 1997.



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 (1, 3, 4, 15).

Le stade pré-ulcératif

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

- 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 par rapport 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 onchocerquien, lépre, tuberculose cutanée, lipome, nodule de la maladie de Kaposi, mycétome, basidiobolomycose, fasciite streptococcique subaiguë de la jambe (1, 15).

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

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.

Distribution according to age and sex of the 10 382 Buruli ulcer cases in Côte-d'Ivoire from 1978 to 1997.

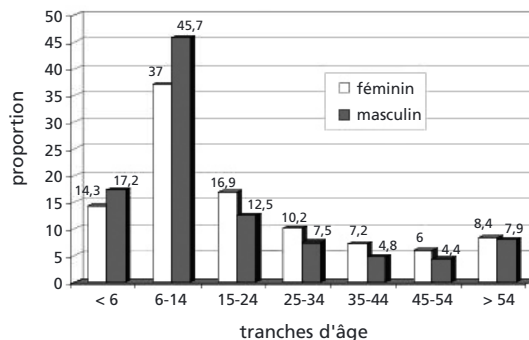
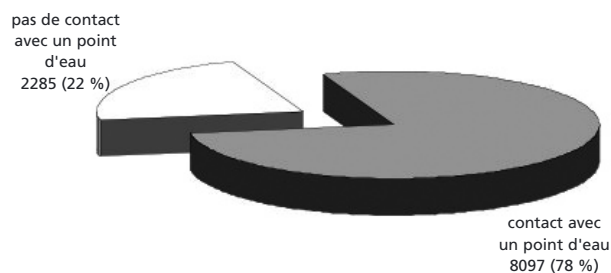


Figure 4.

Distribution selon la fréquentation ou non d'un point d'eau par les 10 382 cas d'ulcère de Buruli dénombrés en Côte-d'Ivoire, de 1978 à 1997.

Distribution according to the watering places used or not used by the 10 382 cases of Buruli ulcer reported in Côte-d'Ivoire from 1978 to 1997.



Le stade d'ulcération

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 (4, 5). Des cas de survenue d'épithélioma spino-cellulaire 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'épidermisation.

Le tissu cicatriciel est fibreux, scléreux et les invalidités définitives sont fréquentes à type de rétraction, d'ankylose, de lymphœdème par striction cicatricielle, d'amputation de membre ou de perte d'organe.

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

Les atteintes ostéo-articulaires et osseuses

Cliniquement, les premières 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.

Les atteintes osseuses peuvent se manifester par un œdème localisé avec une petite fistule intarissable. La radiographie peut objectiver une géode ou un séquestre.

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.

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.

À partir de 1992, des centres de santé de type confessionnel se sont impliqués dans la prise en charge des malades et ceux, dotés de bloc opératoire, ont bénéficié depuis 2001 de missions d'interventions chirurgicales effectuées en moyenne 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.

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.

Results of the surgical teams carried out in the Buruli ulcer health care management centers of Kongouanou, Zoukougbeu and Zouan-Hounien in Côte-d'Ivoire for the period 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

Contraintes et limites

L'insuffisance de structures sanitaires possédant un équipement approprié ou une équipe soignante formée limite le recours des malades à ce type de prise en charge.

La mise en œuvre de missions chirurgicales est une solution palliative, car il s'agit d'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 au traitement chirurgical.

Les autres interventions de prise en charge

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

Le dépistage à base communautaire et le traitement des nodules

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

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 initial ;
- 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 un mois pour 54 cas de nodule traités et inversion du ratio forme non ulcérée – forme ulcérée (photos 1, figure 5).

Photos 1 a et b.

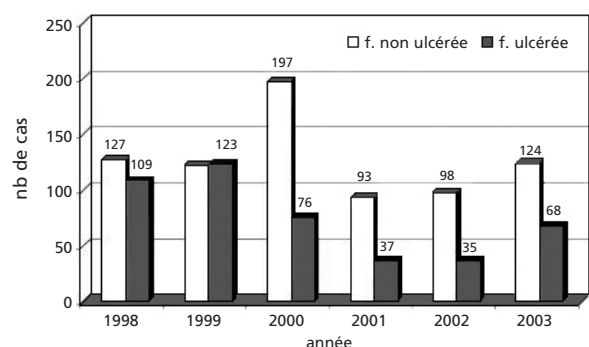
Forme nodulaire d'ulcère de Buruli traitée sur le terrain au cours de la campagne pilote de dépistage et de traitement précoces.

Nodular form of Buruli ulcer treated on the field during the screening pilot campaign and early treatments.



Figure 5.

Distribution selon le stade évolutif des cas d'ulcère de Buruli enregistré dans la zone de Zoukougbeu, en Côte-d'Ivoire, de 1998 à 2003.
Distribution according to the evolutive stage of cases of Buruli ulcer registered in the Zoukougbeu area, in Côte-d'Ivoire from 1998 to 2003.



Le développement d'un traitement médical

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 cet essai étaient relativement décevants malgré l'activité *in vitro* des molécules utilisées sur *M. ulcerans* (6).

Partis 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 peut 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 d'antimycobactériens 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 cédémateuse d'ulcère de Buruli du visage. Le traitement associait l'énoxaparine à la rifampicine seule. L'essai a abouti à la guérison sans rechute (photos 2) (8).

Puis, une étude multicentrique sur 157 cas de toutes formes a été menée sur la période 2002-2003. Les patients étaient à la fois des nouveaux cas et des rechutes. Deux types de protocole thérapeutique ont été adoptés :

- au niveau des centres périphériques : association rifampicine (1 ou 2 gélules de 300 mg par jour) et ofloxacine (un ou deux comprimés de 200 mg par jour) ;
- au niveau du centre de référence (centre de dermatologie) : traitement associant ces deux antibactériens et l'énoxaparine (20 ou 40 mg deux fois par jour).

La durée du traitement était de deux 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 (article en cours de rédaction pour publication).

Photos 2 a, b et c.

Premier cas d'ulcère de Buruli traité selon le protocole thérapeutique rifampicine et énoxaparine.

First case of Buruli ulcer treated according to the rifampicine and enoxaparine therapeutic protocol.



avant traitement / before treatment



après traitement / after treatment

Tableau II.

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

Results of the medical treatment by oral route of 157 cases of Buruli ulcer.

formes cliniques	inclusion		guérison (cas cumulés)		durée médiane de guérison		
	n ₁	n ₁ /157	à 90 jours n ₂ n ₂ /n ₁	à 180 jours n ₃ n ₃ /n ₁			
nodule non ulcéré	13	8 %	12	92 %	13	100 %	39,5 jours
placard non ulcéré	29	18 %	25	86 %	26	90 %	50,0 jours
placard ulcéré	24	15 %	20	84 %	22	92 %	39,5 jours
oedème non ulcéré	8	5 %	5	63 %	6	75 %	81,0 jours
oedème ulcéré	11	7 %	2	18 %	6	55 %	84,5 jours
ulcère ≤ 2 cm	33	21 %	25	76 %	27	82 %	75,0 jours
ulcère > 2 cm	63	40 %	16	25 %	19	30 %	82,5 jours
ostéite sans ulcère	8	5 %	2	26 %	3	37 %	58,0 jours
ostéite avec ulcère	12	8 %	7	58 %	7	58 %	81,0 jours

Conclusion

La maladie due à « *Mycobacterium ulcerans* » est la seconde mycobactériose en Côte-d'Ivoire après la tuberculose. Contrairement à de nombreux pays où l'endémie est localisée à certaines régions, la Côte-d'Ivoire est touchée dans sa totalité avec des zones hyperendémiques. Les activités du Programme national de lutte contre les ulcères à mycobactéries, axées essentiellement sur la prise en charge des malades et la recherche opérationnelle, ont permis d'obtenir des résultats majeurs en Côte-d'Ivoire :

- la mise en place d'un réseau de prise en charge chirurgicale efficace des malades ;
- l'organisation avec succès des campagnes de dépistage à base communautaire et de traitement précoce des papules, nodules et des ulcères de moins de 2 cm de diamètre ;
- la mise en œuvre de la polychimiothérapie de l'ulcère de Buruli qui a permis d'observer des succès nets et rapides sur certaines formes.

Le mode de transmission exacte de la maladie n'étant pas encore élucidé, il nous semble possible par la combinaison

adéquate des trois stratégies développées en Côte-d'Ivoire d'aboutir à un contrôle efficace de cette maladie en tant que problème de santé publique.

Références bibliographiques

1. ASIEDU K, MEYERS W & AGBENORKU P – Manifestations cliniques et traitement. In : ASIEDU K, SCHERPBIER R, RAVIGLIONE M (Eds), *Ulcère de Buruli. Infection à Mycobacterium ulcerans*. Organisation mondiale de la Santé, 2000, 37-47.
2. ASIEDU K & PORTAELS F – Introduction. In : ASIEDU K, SCHERPBIER R, RAVIGLIONE M (Eds), *Ulcère de Buruli. Infection à Mycobacterium ulcerans*. Organisation mondiale de la Santé, 2000, 5-7.
3. AUJOULAT I, HUGUET-RIBAS M-P & KOITA Y – L'ulcère de Buruli : un problème de santé publique méconnu, appelant une mobilisation internationale. *Développement et Santé*, 1996, **125**, 22-30
4. DARIE H – Infection par *Mycobacterium ulcerans* : aspects épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques. *Bull Soc Pathol Exot*, 2003, **96**, 368-371.
5. ECRA E, YOBOUE P, AKA B, GBERY I, SANGARE A *et al.* – Les complications de l'ulcère de Buruli : analyse de 97 cas. *Méd Afr Noire*, 2001, **48**, 154-158.
6. ESPEY DK, DJOMAND G, DIOMANDE I, DOSSO M, SAKI MZ *et al.* – Pilot study of treatment of Buruli ulcer with rifampin and dapsone. *Int J Infect Dis*, 2002, **6**, 60-65.
7. HORSBURGH Jr CR & MEYERS WM – Buruli ulcer. In : Horsburgh Jr CR, Nelson AM (Eds), *Pathology of emerging infections*. American Society for Microbiology, Washington, 1997, 119-134.
8. KANGA JM, DION-LAINE M, KACOU DE & MENAN EIH – L'apport de l'héparinothérapie dans le traitement médical de l'ulcère de Buruli, à propos d'une observation. *Bull Soc Pathol Exot*, 2001, **94**, 32-35.
9. KANGA JM & KACOU DE – Aspects épidémiologiques de l'ulcère de Buruli en Côte-d'Ivoire : résultats d'une enquête nationale. *Bull Soc Pathol Exot*, 2001, **94**, 46-51.
10. LAGARRIGUE V, PORTAELS F, MEYERS WM & AGUIAR J – L'ulcère de Buruli : attention aux atteintes osseuses ! À propos de 33 cas observés au Bénin. *Méd Trop*, 2000, **60**, 262-266.
11. MARSTON BJ, DIALLO MO, HORSBURGH CR^{Jr}, DIOMANDE I, SAKI MZ *et al.* – Emergence of Buruli ulcer disease in Daloa region of Côte-d'Ivoire. *Am J Trop Med Hyg*, 1995, **52**, 219-224.
12. OUATTARA D, MENINGAUD J-P & SALIBA F – Formes pluri-focales 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.
13. PERRAUDIN ML, HERRAULT A & DESBOIS JC – Ulcère cutané à *Mycobacterium ulcerans* (ulcère de Buruli). *Ann Pédiat*, 1980, **27**, 687-692.
14. PSZOLLA N, SARKAR MR, STRECKER W, KERN P, KINZL L *et al.* – Buruli ulcer : a systemic disease. *Clin Infect Dis*, 2003, **37**, 78-82.
15. VAN DER WERF TS, VAN DER GRAAF WTA, TAPPERO JW & ASIEDU K – *Mycobacterium ulcerans* infection. *Lancet*, 1999, **354**, 1013.