

Les rechutes après traitement de l'ulcère de Buruli par la chirurgie en Afrique.

A. K. Kibadi

Département de chirurgie, cliniques universitaires de Kinshasa, Université de Kinshasa, République Démocratique du Congo.
Programme national de lutte contre l'ulcère de Buruli, Ministère de la santé, R. D. Congo.
Unité de mycobactériologie, Institut de médecine tropicale Prince-Léopold, Antwerpen, Belgique.
E-mail: akibadi@yahoo.fr

Manuscrit n° 2845. "Clinique". Reçu le 25 juillet 2005. Accepté le 2 novembre 2005.

Summary: Relapses after surgical treatment of Buruli ulcer in Africa.

Very few documents are available on Buruli ulcer (BU) in the world in general and in Africa in particular, even though this continent is the worst hit by Buruli ulcer. Information has been reported by hospitals protocols.

The BU treatment in Africa is mainly based on surgery. The results of these treatments vary from one study to another as the relapses rates show it : 17% in KANGA et al. in Côte-d'Ivoire, 16% in AMOFAH et al. in Ghana, 6% in DEBACKER et al. in Benin. A manual on management of Mycobacterium ulcerans has been written up by the World Health Organisation (WHO) in 2001, mainly focusing on surgery management. In 2004, WHO also suggested the use of antibiotics associated or not according to cases with surgery. Results are evaluated in terms of recovery, relapses or recurrences. This review of the literature on BU treatment by surgery in Africa from 1920 to 2005 draws up the frequency of relapses after surgery in BU while pointing up the usefulness of a standardization of the evaluation indicators of the real efficiency of BU surgical treatment.

Résumé:

Il existe peu d'articles sur la chirurgie de l'ulcère de Buruli (UB) dans le monde en général et en Afrique en particulier, alors qu'il s'agit du continent le plus touché par l'UB. Ce sont des protocoles hospitaliers qui ont été rapportés.

Le traitement de l'UB en Afrique repose essentiellement sur la chirurgie. Les résultats de ces traitements sont variables d'une étude à l'autre comme en témoignent les taux de rechutes : 17 % chez KANGA et al. en Côte-d'Ivoire, 16 % chez AMOFAH et al. au Ghana, 6 % chez DEBACKER et al. au Bénin. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a rédigé en 2001 un manuel sur la prise en charge de l'infection due à Mycobacterium ulcerans, manuel principalement axé sur la prise en charge chirurgicale. En 2004, l'OMS a également proposé l'utilisation d'antibiotiques associés ou non, suivant les cas, à la chirurgie. Les résultats sont appréciés en terme de guérison, récurrences, rechutes ou récurrences. Cette revue de la littérature sur le traitement de l'UB par la chirurgie en Afrique de 1920 à 2005 établit la fréquence des rechutes après la chirurgie, tout en montrant l'utilité d'une standardisation des indicateurs d'évaluation de l'efficacité réelle du traitement chirurgical de l'UB.

Introduction

L'ulcère de Buruli (UB), maladie provoquée par *Mycobacterium ulcerans* (56) sévit dans les populations démunies des régions rurales isolées (2, 5, 9, 35). Elle est la troisième infection mycobactérienne après la tuberculose et la lèpre (10, 65, 66). Elle se caractérise par trois stades : pré-ulcératif (nodule, papule, plaque, œdème), ulcératif et cicatriciel (17, 39, 56, 66). Les atteintes osseuses sont aussi observées (35, 43, 49, 50). L'Afrique est le continent le plus atteint (34, 66) où les plus grands nombres de cas sont traités.

Le traitement de l'UB est resté longtemps essentiellement chirurgical (3). Il consiste en une large excision de la partie nécrosée, suivie d'une greffe dans la plupart des cas. L'excision déborde largement la lésion car *M. ulcerans* produit une toxine qui peut diffuser relativement loin par rapport aux bactéries.

D'autres traitements ont fait l'objet de recherche, en particulier un traitement antibiotique efficace sur *M. ulcerans* en pré et post-opératoire. Les études récentes menées au Ghana et au Bénin ont montré que le traitement antibiotique par rifampicine et streptomycine était actif seul ou associé au traitement chirurgical. Ces études ont fait l'objet de communications à la réunion annuelle sur l'UB à Genève en mars 2005 (14, 51). Ce présent travail sur les rechutes après traitement chirurgical de l'UB en Afrique est intéressant dans la mesure où la chirurgie, le traitement médical et la prévention des incapacités sont actuellement associés.

Au moment où des essais cliniques se font dans des pays endémiques pour évaluer l'efficacité de l'un ou l'autre médicament, associé ou non à la chirurgie, il s'avère important de faire une revue de la littérature du traitement de l'UB par la chirurgie en Afrique en vue de présenter les résultats parfois discordants d'un centre à un autre dans un même pays (71),

Buruli ulcer
Mycobacterium ulcerans
surgical treatment
relapse
Africa

ulcère de Buruli
Mycobacterium ulcerans
traitement chirurgical
rechute
Afrique

ou d'un pays à un autre (4, 19, 40). Cette disparité dans les résultats et leurs interprétations rend difficile l'évaluation du traitement de l'UB par la chirurgie en Afrique à partir des rapports hospitaliers publiés.

L'objectif de cet article est d'établir la fréquence des rechutes d'UB en Afrique après un traitement chirurgical, en partant de 1920 (33) à 2005 (19). Un cas de rechute d'UB est un « patient qui a déjà subi une intervention chirurgicale contre l'ulcère de Buruli et qui présente une ou plusieurs autre(s) lésion(s) localisée(s) au même endroit ou ailleurs dans l'année qui suit la fin du dernier traitement ».

Il est évident que cette revue de la littérature est proposée dans la mesure où le recul du traitement médico-chirurgical de l'UB, à ce jour, est encore insuffisant.

Rapports hospitaliers du traitement de l'ulcère de Buruli par la chirurgie en Afrique

Il existe peu d'articles sur la chirurgie de l'UB en Afrique ainsi que dans le monde. Ce sont des protocoles hospitaliers qui ont été rapportés. Nous présentons les rapports en fonction des pays, dans l'ordre des dates de publication. Ceci ne correspond pas nécessairement à l'ordre chronologique de la prise en charge chirurgicale.

Seuls les rapports concernant les pays africains où les plus grands nombres des cas ont été dépistés et traités sont repris ci-après. Nous relevons, lorsqu'ils ont été mentionnés, les taux de rechutes observées après traitement de l'UB par la chirurgie seule.

Bénin

AGUIAR et STEUNOU présentent en 1997 leur expérience chirurgicale sur 635 cas d'UB traités au centre sanitaire et nutritionnel Gbemoten de Zagnanado où ils réalisent avec succès des greffes cutanées (3).

En 2004, KNIPPER *et al.* pratiquent des techniques chirurgicales simples de chirurgie plastique dans un dispensaire du Bénin, dans le cadre d'une mission réalisée en collaboration avec le PNLUB (47). Une étude récente, portant sur le suivi des malades au niveau des villages démontre que les taux de rechutes sont faibles (6,1 %) après traitement chirurgical à Zagnanado (19).

Côte-d'Ivoire

RICHARD-KADIO *et al.* en 1990 présentent le traitement des ulcères cutanés dus aux mycobactéries par la chirurgie plastique consistant en l'excision large de l'ulcère suivi de greffe dermo-épidermique (69). En 1992, CORNET *et al.* présentent les résultats du traitement de l'UB chez 50 patients traités de février 1987 à août 1991 par excision-greffe, mais des déformations sont observées (15). En 1994, DARIE *et al.* présentent une approche thérapeutique des infections dues à *Mycobacterium ulcerans* (18). En 2002, OUATTARA *et al.* présentent les difficultés rencontrées dans la prise en charge des formes plurifocales de l'UB sur une série de 11 cas (60). En 2003, OUATTARA *et al.* utilisent des procédés de lambeaux (plastie cutanée) dans le traitement des séquelles de l'UB avec des résultats encourageants (59).

En 2004, OUATTARA *et al.* présentent les résultats de 118 cas de l'UB traités par excision-greffe (61). Tenant compte des résultats obtenus, ils recommandent l'utilisation des médicaments capables de lutter contre *M. ulcerans* (61).

Toujours dans ce pays, en 2003, DARIE propose l'utilisation des antimycobactériens dans le but de stériliser le foyer infec-

tieux, et le traitement chirurgical dans la réparation des lésions et la correction des déformations (16).

Mais tous ces auteurs ne donnent pas de détails précis sur les taux de rechute après traitement de l'UB par la chirurgie seule.

KANGA *et al.*, la même année 2003, sur une série de 346 patients traités chirurgicalement en Côte-d'Ivoire, constatent 17 % de rechutes (40); en 2004, ils mentionnent, dans les aspects thérapeutiques de l'UB en Côte-d'Ivoire, l'utilisation des antimycobactériens (associations rifampicine-ofloxacine-enoxaparine ou rifampicine-ofloxacine) en plus de la chirurgie (39). L'enoxaparine est une héparine de bas poids moléculaire.

République Démocratique du Congo

Entre 1920 et 1930, KLEINSCHMIDT, médecin missionnaire dans le nord-est du Congo belge soigne des patients avec des lésions cutanées à bords creusés contenant de nombreux bacilles acido-alcoolo-résistants (33). Des rechutes ont été observées.

En 1950, VAN OYE et BALLION publient le premier cas de la future République Démocratique du Congo (73) et dont la prise en charge chirurgicale est assurée par MELENEY et JOHNSON. En 1962, HENNEBERT *et al.* (32) traitent deux patients dans les cliniques universitaires de Kinshasa où seront aussi traités chirurgicalement 13 autres patients en 1965 (27).

En 1965, à l'hôpital IME-Kimpese, ANDERSON rapporte 28 patients traités durant la période de 1961-1964 (6); en 1970 SMITH fait le rapport de 37 cas traités chirurgicalement (70). Ces lésions guérissent difficilement, mais ces auteurs ne chiffrent pas le taux de rechutes après traitement chirurgical.

En 2002, KIBADI *et al.* préparent une association chloramine-métronidazole-nitrofurandoïne (chl-méto-nitro) pour le traitement local de l'UB surinfecté. Cette association a pour but de stériliser et de faire bourgeonner la plaie en vue d'une greffe cutanée en raccourcissant d'une à deux semaines le temps de pansement (46).

Toujours en 2002, à l'hôpital IME-Kimpese et aux centres de santé des sites de réfugiés angolais de Kimpese, KIBADI traite chirurgicalement 52 patients atteints de l'UB (42). Il obtient des taux de rechute allant de 20 % (formes pré-ulcératives, ulcératives sans dissémination) à 40 % (formes mixtes et disséminées). Il conclut que le traitement chirurgical de l'UB est possible en milieu rural congolais (42).

Photo 1.

Pansement pré-opératoire sous narcose d'un ulcère de Buruli du membre supérieur gauche chez un patient de 6 ans, au centre médical SSM, Kiveve, Boma, RD Congo.

Post-operative dressing under narcosis of a Buruli ulcer of the left upper limb in a 6 year-old patient, in the medical center SSM, Kiveve, Boma, DR Congo.



Photo 2.

Réalisation d'une greffe cutanée chez le même patient.
Skin graft in the same patient.



Photo 3.

Soins post-opératoires chez le même patient.
Post operative care in the same patient.



En 2004, KIBADI *et al.* rapportent les difficultés rencontrées dans la prise en charge chirurgicale de certaines localisations de l'UB : articulaire (43), thoraco-abdominale (45). En 2005, KIBADI *et al.* introduisent, pour la couverture cutanée de l'ulcération, la greffe cutanée à l'air-libre, en plus de la greffe avec pansement utilisée autrefois (44). Ils résolvent ainsi certaines difficultés matérielles et techniques rencontrées dans la prise en charge de patients atteints de l'UB par l'adaptation des techniques chirurgicales aux conditions de précarité rencontrées sur le terrain (44).

Ghana

En 1994, FEHR *et al.* obtiennent des résultats encourageants dans une étude pilote avec le cotrimoxazole comme adjuvant du traitement chirurgical (26).

En 1995, AFUA *et al.* présentent les résultats de la prise en charge chirurgicale de 15 enfants de 3 à 10 ans, atteints d'UB, à Korle-Bu teaching hospital, de 1989 à 1991. Dans cette série,

aucun enfant n'est mort, mais des déformations ont été observées (1). Mais il n'y a pas de détails sur les résultats du traitement chirurgical seul ou sur les taux de rechute obtenus.

En 1998, AMOFAH *et al.* décrivent une série de 50 patients avec des formes pré-ulcératives de l'UB, chez qui une excision et une suture immédiate sont réalisées. Après un suivi de 31,5 jours à 1 année, 16 % de rechutes ont été observées (4). TELLKEN *et al.*, en 2003, dans une étude comparative de l'UB dans deux centres du Ghana, décèlent que la prise en charge de l'UB et l'interprétation des résultats dans ces deux centres ne sont pas identiques (71).

Angola

Un nombre important de réfugiés angolais, arrivés au Congo dans les années 1960, sont traités à l'hôpital IME-Kimpese (6). Un enfant de 30 mois, résidant à Coxito, Bengo Province, est hospitalisé à Carl-Thiem-Klinikum à Cottbus, en Allemagne, en décembre 1992 avec un large ulcère thoracique. L'ulcère a été excisé chirurgicalement et une greffe a été réalisée avec succès (8).

À partir de ces cas isolés de patients angolais traités dans d'autres pays, on ne peut chiffrer les taux de rechute après traitement chirurgical d'UB en Angola, en l'absence de rapports sur des patients traités chirurgicalement sur place dans ce pays.

Burkina Faso

OUOBA en 1998 rapporte 6 cas d'ulcère cutané dû à *M. ulcersans* qui sont pris en charge chirurgicalement (62).

Cameroun

En 1973, RAVISSE découvre 47 patients avec un ulcère de Buruli dans un foyer au Cameroun, localisé entre Ayos et Akonolinga, qui sont pris en charge chirurgicalement. BOISVERT a étudié la bactériologie des souches isolées à partir de ces patients (11). Il n'y a pas de détails sur les résultats de leur prise en charge chirurgicale.

République du Congo (Brazzaville)

En 1966, PERQUIS *et al.* rapportent 8 observations d'ulcérations cutanées, compatibles avec un diagnostic d'ulcère de Buruli. Les auteurs mentionnent que ces patients ont été pris en charge chirurgicalement, mais des rechutes ont été observées (63). Cependant, les taux de rechutes ne sont pas chiffrés.

Gabon

BURCHARD *et al.* rapportent des cas d'UB dans ce pays (12). Il n'existe pas d'autres rapports d'une grande série de prise en charge chirurgicale dans ce pays.

Nigeria

Des cas d'ulcère de Buruli sont rapportés successivement par GRAY *et al.* (28), FARBER *et al.* (25), OLUWASANMI *et al.* (55). Le patient rapporté par FARBER *et al.* est un volontaire du Corps de la paix, provenant de Nigéria, dont la prise en charge a été faite aux États-Unis (25). OLUWASANMI *et al.* ont rapporté une épidémie de 22 patients résidents à l'université d'Ibadan dont la prise en charge a été chirurgicale (55). Les auteurs n'ont pas fait mention de rechute.

Guinée Équatoriale

Durant la période de 1998 à 2000, XUELU ZHOU traite 9 patients à l'hôpital régional de Bata en Guinée Équatoriale. Leur prise en charge a été essentiellement chirurgicale.

Togo

En 1996, MEYERS *et al.* rapportent les premiers cas d'ulcère de Buruli au Togo. Deux enfants, l'un âgé de 9 ans avec large ulcère de la jambe, l'autre âgé également de 9 ans avec une lésion œdémateuse massive sur l'épaule droite, le bras et le flanc. Ces deux patients ont bénéficié d'un traitement chirurgical à l'hôpital Saint-Jean-de-Dieu, à Afagnan, dans la préfecture des Lacs (53).

En 2003, KOMLAVI *et al.* rapportent une étude prospective, menée du 1^{er} janvier 2000 au 31 décembre 2001 et qui a consisté à recueillir les cas d'ulcère de Buruli, à partir des registres institués pour la notification de la maladie au début de l'enquête, dans les centres hospitaliers régionaux et les centres hospitaliers préfectoraux du Togo : ces auteurs ont recruté 180 cas, sans donner de détails sur leur traitement chirurgical, ni sur les taux de rechutes (48).

Liberia et Sierra Leone

ZIEFER *et al.*, font une découverte fortuite de 2 cas d'ulcération due à *M. ulcerans* en 1981 au Libéria (75) au cours d'une campagne sur l'onchocercose. Ils ont été traités chirurgicalement (excision, pansement et greffe) au Swedish pentecostal mission clinic, à Foya Camara (75). MONSON *et al.* en 1984 signalent 4 autres patients dans le foyer de Foya Camara à la frontière de la Sierra Leone (54), traités aussi par la chirurgie. Il n'existe pas de recul d'au moins une année de ces patients.

Ouganda

Il existe peu de publications sur l'expérience de la prise en charge chirurgicale de l'UB en Ouganda, quoique des rapports aient été faits sur le traitement des lésions pré-ulcératives (72). Pourtant le foyer ougandais a été le mieux décrit avec d'intéressantes études cliniques et épidémiologiques publiées avant 1980 (31, 68, 72).

PORTAELS (66) et l'Organisation mondiale de la santé (56) signalent des cas d'UB dans d'autres pays africains (Malawi, Soudan...), mais sans mention sur les rechutes après traitement chirurgical de ces patients.

Discussion

En Afrique, les traitements chirurgicaux des patients atteints d'UB rapportés n'ont, dans la plupart des cas, pas fait l'objet d'une évaluation et il n'existe pas, le plus souvent, de recul suffisant, d'au moins une année. L'excision-greffe

semble l'attitude thérapeutique la plus communément admise (15) et, de toute façon, la seule possible devant des ulcérations constituées.

Des traitements adjuvants à la chirurgie en Afrique par l'héparinothérapie (38), l'oxygénothérapie (48), le traitement par la chaleur (52), le traitement traditionnel (30, 36), le traitement médical (23, 26), ont été testés et rapportés avec des résultats souvent peu concluants. Mais GROSSET écrit : « le traitement antibiotique associant rifampicine et streptomycine s'est montré très efficace pourvu qu'il soit administré pendant quatre semaines » (29).

L'impact socio-économique du traitement chirurgical est important (7) en Afrique où l'imputation de l'origine de la maladie à la sorcellerie joue un rôle primordial dans la conception de la maladie (41).

En Afrique, des rechutes après le traitement de l'UB par la chirurgie ont été rapportées, comme en témoigne le tableau I. Les rechutes après traitement chirurgical ont été aussi signalées par CARAYON *et al.* (13), PERQUIS *et al.* (63), VAN DER WERF *et al.* (73), PERRAUDIN *et al.* (64), JOSSE *et al.* (37).

Les résultats du traitement chirurgical rapportés en Afrique ne sont pas différents de ceux rapportés dans le monde : en Guyane française (20, 67), aux États-Unis d'Amérique chez un patient provenant du Nigeria (25), en Europe chez un patient provenant de Chine (24) et chez une femme séropositive au VIH de la R. D. Congo (21, 22).

Le traitement de l'UB en Afrique repose essentiellement sur la chirurgie. Les résultats de ces traitements sont variables d'une étude à l'autre, comme en témoignent les taux de rechutes : 17 % chez KANGA *et al.* en Côte-d'Ivoire (40), 16 % chez AMOFAH *et al.* au Ghana (4), 6 % chez DEBACKER au Bénin (19). Ils peuvent même se différencier dans un même pays comme les cas au Ghana (71) et en Côte-d'Ivoire (40).

Les protocoles hospitaliers ne sont pas toujours identiques, avec parfois des divergences dans l'interprétation des résultats. Les marges de résection chirurgicale demeurent parfois empiriques et ne mettent pas à l'abri des rechutes en l'absence d'antibiothérapie efficace.

L'Organisation mondiale de la santé a publié en 2001 un manuel sur la prise en charge chirurgicale (57). Depuis, l'OMS a également proposé l'utilisation d'antibiotiques associés ou non, suivant les cas, à la chirurgie (58).

Conclusion

En Afrique, de 1920 (33) à 2005 (19), le traitement de l'UB repose essentiellement sur la chirurgie. Il existe des disparités dans les taux de rechutes rapportés. De 47 % de rechutes au Ghana (71) à 6 % au Bénin, avec un recul de 7 ans (19).

Notre revue de la littérature établit la fréquence de rechutes après traitement chirurgical de l'UB en Afrique et montre l'utilité d'une standardisation des protocoles hospitaliers afin d'évaluer l'efficacité du traitement de l'UB par la chirurgie en Afrique.

La méthode parfois rétrospective utilisée pour collecter les informations, l'absence fréquente des éléments importants d'analyse comme la description détaillée des protocoles opératoires, des lésions cliniques, des critères d'évaluation et d'interprétation des résultats, le niveau du chirurgien, le suivi thérapeutique et le recul suffisant d'au moins une année, rendent difficile l'évaluation réelle de taux de rechutes, de l'efficacité et des limites du traitement de l'UB par la chirurgie en Afrique.

Néanmoins, ces différents pourcentages de rechutes en Afrique montrent l'intérêt d'une prise en charge médico-chirurgie

Tableau I.

Rapports de rechutes en Afrique après traitement d'UB par la chirurgie. <i>Relapses reports in Africa after BU treatment by surgery.</i>			
année de publication	taux de rechute	pays	référence
1965	20 à 50%	Madi District, Uganda	LUNN <i>et al.</i> (50)
1998	16%	rural district, Ghana	AMOFAH <i>et al.</i> (4)
2001	16% (diagnostic précoce) 28% (diagnostic tardif)	pays d'endémie d'UB	OMS (58)
2002	20% (formes pré-ulcératives, ulcératives sans dissémination) 40% (formes mixtes et disséminées)	foyers de Songololo Kimpese, RD. Congo	KIBADI (42)
2003	47%	rural district, Ghana	TEELEKEN <i>et al.</i> (71)
2004	17%	Côte-d'Ivoire	KANGA <i>et al.</i> (42)
2005	6%	centre de santé et nutritionnel, Gbemoten, Zagnanado, Bénin	DEBACKER <i>et al.</i> (19)

Recommandations de l'OMS (2005) pour le traitement de l'ulcère de Buruli

Les dernières recommandations concrètes du groupe d'experts, réuni du 8 au 11 mars 2005 à Genève (Suisse) à la 8^e réunion annuelle sur l'ulcère de Buruli (anciennement groupe consultatif spécial sur l'ulcère de Buruli) organisée par l'OMS, sont les suivantes :

1. Contexte

Le traitement antibiotique associant streptomycine (ou amikacine) et rifampicine a une action bactéricide vis-à-vis de *M. ulcerans*. La chirurgie plastique est le seul moyen de recouvrir (par une greffe) une large lésion et de corriger les contractures, les compressions...

C'est pourquoi il est recommandé de traiter l'infection due à *M. ulcerans* par l'association rifampicine/streptomycine, ce qui permettra de faire diminuer l'œdème, d'arrêter l'extension des lésions et d'obtenir, pour les petites lésions, une cicatrisation spontanée.

La chirurgie réparatrice, si elle est nécessaire, sera pratiquée après l'action bactéricide de streptomycine/rifampicine sur *M. ulcerans*, c'est-à-dire après la 4^e semaine de ce traitement antibiotique.

2. Stratégie proposée

– 1^{er} jour : bilan clinique de la lésion (aspect, taille...), photographie, prélèvement pour examen bactériologique, bilan rénal (créatinine si possible), bilan vestibulaire et auditif (audiomètre si possible); mise sous traitement : streptomycine ou amikacine 15 mg/kg, associé à la rifampicine 10 mg/kg et effectuer des pansements locaux si nécessaire;

– fin de 2^e semaine, refaire les mêmes bilans : si tout va bien, continuer jusqu'à la 4^e semaine; s'il apparaît une posture antalgique ou une compression ou une collection, il est nécessaire d'intervenir chirurgicalement en continuant les antibiotiques;

– 4^e semaine, refaire les bilans et même attitude qu'à la 2^e semaine : si la cicatrisation intervient avant la 8^e semaine, l'arrêt des antibiotiques est possible;

– 8^e semaine, même attitude qu'à la 2^e semaine : si la lésion est très grande, il peut être possible de continuer l'association streptomycine/rifampicine, mais au maximum jusqu'à la 12^e semaine. Les contre-indications à l'administration de l'association streptomycine/rifampicine sont la grossesse, l'atteinte hépatique, rénale, auditive ou vestibulaire.

Dans ces cas, la chirurgie sera la seule attitude thérapeutique. Si les antibiotiques ont été commencés, il faudra les arrêter et passer à la chirurgie pour l'exérèse des lésions atteintes.

Références bibliographiques

- AFUA A & HESSE J – Korle-Bu Paediatric surgical experience of Buruli ulcer. *Ghana Medical Journal*, 1995, **29**, 603-611.
- AGUIAR J, DOMINONGO MC, GUEDENON A, MEYERS WM, STEUNOU C & PORTAELS F – Ulcère de Buruli : une maladie mycobactérienne importante et en recrudescence au Bénin. *Bull Séanc Acad R Sci Outre-Mer*, 1997, **43**, 325-338.
- AGUIAR J & STEUNOU C – Les ulcères de Buruli en zone rurale au Bénin : prise en charge de 635 cas. *Méd Trop*, 1997, **37**, 83-90.
- AMOFAH GK, ASAMOA K & AFRAM-GYENING C – Effectiveness of excision of preulcerative Buruli lesions in field situation in a rural district in Ghana. *Trop Doct*, 1998, **28**, 81-82.
- AMOFAH GK, BONSU F, TETTEH C, OKRA J, ASAMOA K et al. – Buruli ulcer in Ghana: results of a national case research. *Emerg Infect Dis*, 2002, **8**, 167-170.
- ANDERSON FO – Mycobacterial skin ulcers-clinical experience. *Centr Afr J Med*, 1965, **11**, 131-135.
- ASIEDU K & ETUAFUL S – Socio-economic implications of Buruli in Ghana: a three year review. *Am J Trop Med Hyg*, 1998, **59**, 1015-1022.
- BAR W, RÜSH-GERDES S, RICHTER E, MARQUEZ de BAR G, DITTNER C et al. – *Mycobacterium ulcerans* infection in a child from Angola: diagnosis by direct detection and culture. *Trop Med Int Health*, 1998, **316**, 1423-1425.
- BARKER DJP – The distribution of Buruli disease in Uganda. *Trans. Roy Soc Trop Med Hyg*, 1972, **66**, 867-876.
- BARKER DJP & NINKIBIGAYA V – Buruli disease and patients activities. *East Afr Med J*, 1972, **49**, 260-268.
- BOISVERT H – L'ulcère cutané à *Mycobacterium ulcerans* au Cameroun. II Étude bactériologique. *Bull Soc Pathol Exot*, 1977, **79**, 125-131.
- BURCHARD GD & BIEROTHER M – Buruli ulcer: clinical, pathological study of 23 patients in Lambarene (Gabon). *Trop Med Parasitol*, 1986, **37**, 1-8.
- CARAYON A, PERQUIS P, HONORAT M & BLIN F – Ulcères par mycobactéries en Afrique. *Bull Soc Méd Afr Noire Langue Fr*, 1968, **23**, 670-679.
- CHAUTY A et al. – Activités du centre de traitement de l'ulcère de Buruli de Pobé au Bénin. Mise en application des recommandations de l'OMS. *Bull ALLF*, 2005, **17**, 35-37.
- CORNET L, RICHARD-KADIO M, N'GUESSAN AH, YAPO P, HOSSOKO H et al. – Le traitement des ulcères de Buruli par excision-greffe. *Bull Soc Pathol Exot*, 1992, **85**, 355-358.
- DARIE H – Infections à *Mycobacterium ulcerans* : aspects épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques. *Bull Soc Pathol Exot*, 2003, **96**, 368-371.
- DARIE H – Infection par *Mycobacterium ulcerans* : aspects épidémiologiques et cliniques de l'ulcère de Buruli en Côte-d'Ivoire. À propos de 124 observations récentes. *Bull Soc Pathol Exot*, 2004, **86**, 272-276.
- DARIE H, DJAKEAUX S & CAUTOCLAUD A – Approche thérapeutique des infections à *Mycobacterium ulcerans*. *Bull Soc Pathol Exot*, 1994, **87**, 19-21.
- DEBACKER M, AGUIAR J, STEUNOU C, ZINSOU C, MEYERS WM & PORTAELS F – Buruli ulcer recurrence, Benin. *Emerg Infect Dis*, 2005, **11**, 584-589.
- DE GENTILE L, MAHAZA C, ROLLAND F, CARBONNELLE B, VERRET JL & CHABASSE D – L'ulcère cutané à *M. ulcerans*. À propos d'une observation en provenance de la Guyane Française. *Bull Soc Pathol Exot*, 1992, **85**, 212-214.
- DELAPORTE E, ALFANDARI S & PIETTE F – *M. ulcerans* associated with infection due to the human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis*, 1994, **18**, 839.
- DELAPORTE E, SAVAGE C, ALFANDARI S, PIETTE F, LECLERC H & BERGOEND H – Ulcère de Buruli chez une malade zairoise infectée par le virus de l'immunodéficience humaine. *Ann Dermatol Vénéréol*, 1994, **121**, 557-560.
- ESPEY DK, DJOMAND G, DIOMANDE I, DOSSO M, SAKI MZ et al. – A pilot study of treatment of Buruli ulcer with rifampicine and dapsone. *Int J Infect Dis*, 2002, **6**, 60-65.
- FABER WR, PEIRERA ARIAS BOUDA LM, ZEEGELAAR JE, KOLK AHJ, FONTEYNE PA et al. – First reported case of *M. ulcerans* infection a patient from China. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 2000, **94**, 277-279.
- FARBER ER & TSANG A – Mycobacterial («Buruli») ulcer in a peace corps worker. *Arch Surg*, 1997, **95**, 297-300.
- FEHR H, EGGER M & SENN I. Cotrimoxazol in the treatment of *Mycobacterium ulcerans* infection (Buruli ulcer) in West Africa. *Trop Doct*, 1994, **24**, 61-63.
- GATTI F, ACCIGIARO G, ROSSETT C & VANDEPITTE J – Contributo allo studio delle ulcere necrotiche da micobalteri. *Gior Hal Di Dermatol*, 1965, **106**, 263-270.
- GRAY HH, KINGOMA S & KOK SH – Mycobacterial skin ulcers in Nigeria. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1967, **61**, 712-714.
- GROSSET J – Essai clinique d'un traitement de l'ulcère de Buruli par l'association rifampicine-streptomycine. *Bull ALLF*, 2004, **14**, 33.
- GUEDENON A, ZINSOU C, JOSSE R, ANDELE K, PRITZE S et al. – Traditional treatment of Buruli ulcer in Benin. *Arch Dermatol*, 1995, **131**, 741-742.
- GUERDEN L, DEVOS S, LAMO-BELIN G, STAELENS M, CLANCEY et al. – Discussion de communication de Clancey, Dodge et Lunn: study of a *Mycobacterium ulcerans* causing skin ulceration in Uganda. *Ann Soc Belge Méd Trop*, 1962, **4**, 591-594.
- HENNEBERT P, GATTI F, VANDEPITTE JE & PATTYN S – Deux cas d'ulcère nécrotique à BAAR observés à Léopoldville. *Ann Soc Belge Méd Trop*, 1962, **42**, 549-554.
- HOUSSIAU F & DUSOLEIL G – Des plaies infectées chez les noirs aux mines de Kilo. Du phagédénisme vrai et faux. *Ann Soc Belge Méd Trop*, 1935, **15**, 85-98.
- JANSENS PG, QUERTINMONT MJ, SIENIAWSKI J & GATTI P – Necrotische tropenzweer en mycobacteriële verwekkers (n. sp). *Verh Vlaam Akad Geneesk Belg*, 1958, **20**, 420-439.
- JANSENS PG, QUERTINMONT MJ, SIENIAWSKI J & GATTI P – Necrotic tropical ulcer and mycobacterial causative agents. *Trop Geogr Med*, 1959, **11**, 293-312.
- JOHNSON RC, MAKOUTODE M, HOUGNIKIN R, GUEDE-

- NON A, IFEBE D *et al.* – Le traitement traditionnel de l'ulcère de Buruli au Bénin. *Méd Trop*, 2004, **64**, 145-150.
37. JOSSE R, GUEDENON A, AGUIAR J, AMAGONOU S, ZINSOU C & PROOST C – L'ulcère de Buruli, une pathologie peu connue au Bénin. À propos de 227 cas. *Bull Soc Pathol Exot*, 1994, **87**, 170-175.
38. KANGA JM, DION-LAINE M, KACOU DE & MENAN EI – 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.
39. KANGA JM, KACOU ED, KOUAME K, KASSI E, KALOGA M *et al.* – L'ulcère de Buruli : aspects épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques en Côte-d'Ivoire. *Méd Trop*, 2004, **64**, 238-242.
40. KANGA JM, KACOU ED, SANGARE 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**, 406-409.
41. KIBADI AK – Enquête connaissances-attitudes-pratiques (CAP) de la population de Songololo (R.D. Congo) sur l'ulcère de Buruli. *Bull Soc Pathol Exot*, 2004, **97**, 302-305.
42. KIBADI AK – *Ulçère de Buruli : apport de la chirurgie en milieu rural. Mémoire de spécialisation en chirurgie générale.* Faculté de Médecine, Université de Kinshasa, Kinshasa (RD Congo), 2002, 92 p.
43. KIBADI AK, BOFASA K & MALENGA M – Les complications ostéo-articulaires de l'ulcère de Buruli : intérêt de la radiologie. *J Afr Imag Méd*, 2004, **5**, 361-365.
44. KIBADI AK, MPUYU-YAMBA JB, MUYEMBE T, BONGA G & N'SALA A – 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.
45. KIBADI AK, MUYEMBE T, PHANZU MD, MBALA L, MEYERS WM & PORTAELS F – Association large ulcère de Buruli thoraco-abdominal et pleurésie massive homolatérale. Aspects diagnostiques et difficultés de prise en charge. À propos d'un cas. *Méd Afr Noire*, 2004, **51**, 643-648.
46. KIBADI AK, TSAKALA TM, MPUYU-YAMBA JB, MUYEMBE T, KASHONGWE M & IMPOSO B – Essai thérapeutique de l'association Chloramine-Métronidazole-Nitrofurandoïne dans le traitement local de l'ulcère de Buruli surinfecté. *Méd Afr Noire*, 2002, **49**, 239-243.
47. KNIPPER P, ZILLIOX R, JOHNSON C & ANTOINE P – Le traitement de l'ulcère de Buruli par la chirurgie, dans un dispensaire. *Ann Chir Plast Esthet*, 2004, **49**, 265-272.
48. KOMLAVI J, KOMLA KLUSSE ATTIPOIE, YAOVI EDEM JAMES, MASSALOU BLAKIME, NAPO TIGNOKPA & BAWUBADI ABETE – L'ulcère de Buruli au Togo : à propos d'une enquête hospitalière. *Cahiers Santé*, 2003, **13**, 43-47.
49. 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.
50. LUNN HF, CONNOR DH, WILKS NE *et al.* – Buruli (mycobacterial) ulceration in Uganda. A new focus of Buruli ulcer in the Madi District, Uganda: report of a field study. *East Afr Med J*, 1965, **42**, 275-288.
51. MARSOLLIER L & JOHNSON C – Compte-rendu de la réunion annuelle de l'OMS sur l'ulcère de Buruli. Genève 8-11 mars 2005. *Bull ALLF*, 17, 38-40.
52. MEYERS WM, SHELLY WM & CONNOR DH – Heat treatment of *M. ulcerans* infections without surgical excision. *Am J Trop Med Hyg*, 1974, **23**, 924-929.
53. MEYERS WM, TIGNOKPA N, PRIULI GB & PORTAELS F – *Mycobacterium ulcerans* infection (Buruli ulcer): first reported patients in Togo. *Br J Dermatol*, 1996, **134**, 1116.
54. MONSON MH, GIBSON DW, CONNOR DH, KAPPES R & HIENZ HA – *Mycobacterium ulcerans* in Liberia: a clinicopathologic study of 6 patients with Buruli ulcer. *Acta Trop*, 1984, **41**, 165-172.
55. OLUWASANMI JO, SOLANKE TF, OLURIN EO, ITAWEMI SO, & LUCAS AO – *M. ulcerans* (Buruli) skin ulceration in Nigeria. *Am J Trop Med Hyg*, 1976, **25**, 122-128.
56. ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ (OMS) – Buruli ulcer. *Mycobacterium ulcerans* infection. ASSIEDU K, SCHERPIER R, RAVIGNONE M, eds 2000. WHO/CDS/CPE/GBUI/1, OMS, Genève, 118 p.
57. ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ (OMS) – Management of *Mycobacterium ulcerans* disease. BUNTINE J, CROFTS K, eds 2001, WHO/CDS/CPE/GBUI/1, OMS, Genève, 118 p.
58. ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ (OMS) – Provisional guidance on the role of specific antibiotic in the management of *Mycobacterium ulcerans* disease (Buruli ulcer). 2004, WHO/CDS/CPE/GBUI/10, OMS, Genève, 33 p.
59. OUATTARA D, MENINGAUD JP, KABA L, SICA A & ASSE H – Les procédés de couverture cutanée dans le traitement des séquelles de l'ulcère de Buruli. À propos de 16 observations. *Ann Chir Plast Esthet*, 2003, **48**, 13-19.
60. OUATTARA D, MENINGAUD JP & 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.
61. OUATTARA D, MENINGAUD JP, KABA L, SICA A & ASSE H – Traitement de l'ulcère de Buruli par excision-greffe : à propos de 118 observations. *Ann Chir Plast Esthet*, 2004, **4**, 11-16.
62. OUOBA K, SONO D, ADAMA T, OUEDRAOGO R, SAKANDE B & SANOU A – Les ulcères de Buruli au Burkina Faso : à propos de six observations et la revue de la littérature. *Méd Afr Noire*, 1998, **38**, 402-408.
63. PERQUIS P, MURET G, RAVISSE P & MAYDAT – Ulcères tropicaux à mycobactéries, à propos de huit observations. *Méd Trop*, 1968, **26**, 642-648.
64. PERRAUDIN ML, HERRAULT A & DESBOIS JC – Ulcère cutané à *Mycobacterium ulcerans* (ulcère de Buruli). *Ann Soc Belge Méd Trop*, 1989, **69**, 91-103.
65. PORTAELS F – Épidémiologie des ulcères à *Mycobacterium ulcerans*. *Ann Soc Belge Méd Trop*, 1989, **69**, 91-103.
66. PORTAELS F – *Ulçère de Buruli : une maladie émergente en Afrique.* Travail présenté pour le prix Smithkline-Behman Pharma des Sciences médicales d'Outre-mer. Institut de médecine tropicale. Département de microbiologie. Unité de mycobactériologie. Nationalestraat 155, B-2000 Antwerpen, Mai 1998.
67. PRADINAUD R, BASSET A & GROSSHANS E – Vingt cas de mycobactérioses cutanées en Guyane Française. *Castellamia*, 1974, **2**, 273-274.
68. REVILL WDL & BARKER DJP – Seasonal distribution of mycobacterial skin ulcers. *Brit J Rev Soc Med*, 1972, **26**, 23-27.
69. RICHARD-KADIO MR, RICK R, DJEHA D, ELOIFLIN B, KOS-SOKO K *et al.* – Les ulcères cutanés à mycobactéries atypiques et leur traitement par la chirurgie plastique. *Méd Afr Noire*, 1990, **37**, 276-282.
70. SMITH JH – Epidemiologic observations on cases of Buruli ulcer seen in a hospital in the Lower Congo. *Am J Trop Med Hyg*, 1970, **19**, 657-663.
71. TEELKEN MA, STIENSTRA Y, ELLEN DE, QUARSHIE E, KLUTSE E *et al.* – Buruli ulcer: differences in treatment outcome between two centres in Ghana. *Acta Trop*, 2003, **88**, 51-56.
72. UGANDA BURULI GROUP – Clinical features and treatment of preulcerative Buruli lesions (*M. ulcerans* infection). *Br Med J*, 1970, **2**, 390-393.
73. VAN DER WERF TS, VAN DER GRAAF WTA, TAPPERO JW & ASSIEDU K – *Mycobacterium ulcerans* infection. *Lancet*, 1999, **353**, 1013.
74. VAN OYE E & BALLION M – Faudra-t-il tenir compte d'une nouvelle affection à bacilles acido-résistants en Afrique? (Notes préliminaires). *Ann Soc Belge Méd Trop*, 1950, **30**, 619-627.
75. ZIEFER AM, CONNOR DH & GIBSON DW – *M. ulcerans* infection of two patients in Liberia. *Inst J Derm*, 1981, **20**, 362-367.