

Infection par *Mycobacterium ulcerans* : aspects épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques.

H. Darie

Réseau Dermatop, 20 Avenue Aristide Briand, 93160 Noisy-le-Grand. E-mail : hervedarie@hotmail.com

Manuscrit n°2472/DT 5. "Dermatologie tropicale". Reçu le 25 septembre 2002. Accepté le 13 août 2003. Présenté à la séance "dermatologie tropicale" de la SPE le 12/12/2001.

Summary: *Mycobacterium ulcerans* infection: epidemiological, clinical and therapeutical aspects.

Mycobacterium ulcerans causing Buruli ulcer is an environmental mycobacteria responsible for an infectious necrotizing panniculitis. The epidemiology of this disabling disease is strongly linked to the aquatic ecosystem. Occurring mainly in children, it is an emergent public health threat in many humid rural tropical areas. Human contamination probably follows a direct percutaneous route from humid environment, but some insects may play a role in transmission. The clinical features develop in three phases: pre-ulcer, ulcer with unstuck margins, healing leading to functional sequelae. Treatment relies on antibiotics in order to sterilize the infectious focus, together with the surgical repair of lost skin and joint deformities, as well as early physiotherapy. Despite uncertainties of in vivo efficacy of antibiotics, it seems logical to administer chemotherapy with both Rifampicin and Aminoglycosid or Fluroquinolon and Aminoglycosid. Surgical treatment depends on the size of the ulcer, as well as available techniques and skills on the field. Wide excision and graft are often recommended, however limited excision followed by small islet grafts may be successful.

***Mycobacterium ulcerans* infection
Buruli ulcer
aquatic ecosystem**

Résumé :

Mycobacterium ulcerans est une mycobactérie environnementale responsable d'une panniculite infectieuse nécrosante à l'origine de l'ulcère de Buruli. L'épidémiologie de cette affection invalidante est étroitement liée à l'écosystème aquatique. Elle touche majoritairement l'enfant et constitue une menace émergente pour la santé publique dans de nombreuses régions inter-tropicales humides. La contamination humaine est probablement directe transcutanée à partir d'un réservoir hydrotellurique, mais certains insectes pourraient avoir un rôle dans la transmission. Le tableau clinique évolue en trois phases: une phase pré-ulcéreuse, une phase ulcéreuse caractérisée par un ulcère à bords décollés, une phase de cicatrisation conduisant à des séquelles fonctionnelles variables. La stratégie thérapeutique repose sur le traitement antibactérien visant à stériliser le foyer infectieux associé au traitement chirurgical réparateur de la perte de substance et des séquelles articulaires, et à la kinésithérapie précoce. Malgré les incertitudes quant à l'efficacité des antibiotiques in vivo, il paraît logique de mettre en route une bi-antibiothérapie type rifampicine-aminoside, ou fluoroquinolone-aminoside. Le traitement chirurgical est conditionné par la surface de la perte de substance et par les moyens et compétences utilisables sur le terrain. L'excision large suivie de greffe est souvent préconisée, mais une exérèse limitée suivie de greffe en îlots peut donner de bons résultats.

***Mycobacterium ulcerans*
ulcère de Buruli
écosystème aquatique**

Introduction

Mycobacterium ulcerans est une mycobactérie environnementale responsable d'une panniculite infectieuse nécrosante à l'origine de l'ulcère de Buruli. L'épidémiologie de cette affection invalidante est étroitement liée à l'écosystème aquatique. Elle touche majoritairement l'enfant et constitue une menace émergente pour la santé publique dans de nombreuses régions rurales inter tropicales humides.

Buruli (2), ainsi qu'en République Démocratique du Congo (ex- Zaïre) (10). Des foyers ont été signalés en Asie, en Océanie et en Amérique latine. Actuellement, l'endémie ne cesse de s'étendre et l'incidence augmente considérablement, en particulier en Afrique de l'Ouest (7, 11, 29). Les aménagements agricoles et hydrauliques pourraient avoir une part de responsabilité dans ce phénomène (9). L'incidence de l'affection ne paraît pas influencée par l'épidémie de sida.

Distribution géographique

Historiquement, c'est en Australie que MAC CALLUM rapporte les premières observations en 1948 (15). Puis de nombreux cas furent identifiés en Ouganda dans la région de

Agent pathogène

Mycobacterium ulcerans est un bacille acido-alcool-résistant (BAAR), appartenant au groupe III de la classification de Runyon des mycobactéries pathogènes. Sa culture, optimale à 30°C sur milieu de Löwenstein-Jensen ou Coletso, est lente et difficile (6 à 12 semaines, voire plus). Le système

BACTEC est plus performant. L'identification par technique de PCR est désormais possible dans de rares laboratoires. Cette technique a permis à PORTAELS de caractériser 3 sous-groupes géographiques différents (Afrique-Australie-Amérique) (25). L'inoculation expérimentale à la souris permet l'étude de la sensibilité aux antibiotiques et a contribué à mieux comprendre la pathogénie de l'affection. *Mycobacterium ulcerans* produit une exotoxine lipidique nécrosante (13). Ce polykétide de petite taille nommé mycolactone (8) possède des propriétés cytotoxiques, coagulantes et immunosuppressives (21).

Réservoir et transmission

On suppose que la contamination se fait à partir du milieu extérieur par effraction cutanée à la faveur de micro-traumatismes (19). La topographie prédominante des lésions au niveau des membres inférieurs plaide dans ce sens. L'affection sévissant dans des foyers à proximité des points d'eau stagnante (lacs naturels ou artificiels, marécages, rizières), des recherches orientées ont abouti à la mise en évidence du bacille dans cet environnement (27). HAYMAN (9) avance l'hypothèse que le bacille est un micro-organisme environnemental présent dans la terre et vivant en symbiose avec les racines de certaines plantes; la transmission pourrait être favorisée lorsque la terre est remuée ou inondée, disséminant ainsi le bacille. En outre, *Mycobacterium ulcerans* a été mis en évidence chez des poissons du genre *Tilapia* (22), et plus récemment par PCR chez des punaises d'eau du genre *Naucoris* et *Diplonychus* (24). Une étude récente de MARSOLLIER et CARBONNELLE montre que ces mêmes *Naucoris* infectées expérimentalement avec *Mycobacterium ulcerans* sont capables de transmettre l'infection à la souris (16). Une infection naturelle a été mise en évidence chez le koala, l'opossum et l'alpaga en Australie (23). La transmission interhumaine n'a pas encore été décelée. Les enfants constituent une cible privilégiée de l'affection en raison de leur contact avec le sol et l'eau lors des jeux, et probablement en raison du développement encore faible de leur immunité acquise vis-à-vis des mycobactéries.

Aspects cliniques

Le tableau clinique évolue, sans fièvre et avec conservation de l'état général, en trois phases caractéristiques (7).

La phase pré-ulcéreuse (figure 1)

Elle est caractérisée par une tuméfaction sous-cutanée ferme, indolore le plus souvent. Cette tuméfaction peut se limiter à un nodule ou s'étendre en une plaque ou un placard, voire diffuser à l'ensemble d'un membre. Hors du contexte épidémiologique, cet aspect pourrait en imposer pour une cellulite bactérienne ou une basidiobolomycose. Au plan physiopathologique, cette phase correspond à la constitution de la nécrose hypodermique, conséquence de la diffusion de *Mycobacterium ulcerans* et de sa toxine le long des travées conjonctivo-vasculaires interlobulaires. Dans un délai très variable de quelques jours à quelques mois, on voit apparaître à la surface de cette infiltration une zone phlycténulaire, pustuleuse ou nécrotique plus ou moins étendue.

La phase ulcéreuse (figures 2 & 3)

Elle est annoncée par l'élimination du sphacèle cutané qui laisse place à un ulcère profond atteignant l'aponévrose. La caractéristique de cet ulcère réside dans l'aspect décollé des

Figure 1.*

Infection à *Mycobacterium ulcerans* : stade pré-ulcéreux.
Mycobacterium ulcerans infection: pre-ulcer phase.



Figure 2.*

Ulcère de Buruli d'un membre inférieur.
Buruli ulcer: lower limb.



Figure 3.*

Ulcère de Buruli thoraco-abdominal.
Thoraco-abdominal Buruli ulcer..



* iconographie en couleur sur notre site: <http://www.pasteur.fr/socpatex/pages/dermato.html>

bords. Ce décollement peut atteindre plusieurs centimètres et faire communiquer des ulcères satellites. Du centre vers la périphérie, des débris nécrotiques jaunâtres et un suintement séropurulent s'éliminent lentement pour faire place à un tissu de granulation. En périphérie de l'ulcère, la peau est infiltrée, pigmentée, polychrome, parfois desquamative, faisant douter de sa vitalité.

La phase de cicatrisation

Elle fait suite à la détersion, l'épidermisation démarrant à partir des bords. La coexistence de lésions contiguës d'âge différent confère à ces lésions un aspect bigarré assez caractéristique. Les délais de cicatrisation spontanée peuvent atteindre plusieurs années pour les ulcères les plus vastes. L'impotence fonctionnelle engendrée par les ulcères périarticulaires et la rétraction des cicatrices conduisent à des séquelles à type d'ankylose et de blocage en position vicieuse.

Formes cliniques

Les formes topographiques concernent par fréquence décroissante : les membres inférieurs, les membres supérieurs, le tronc et, enfin, de façon exceptionnelle, la tête.

Des formes non ulcérées persistantes puis régressives sans ulcération sont possibles, en particulier lorsqu'une prise en charge précoce est réalisée.

Des formes polyfistulisées font discuter le diagnostic de mycétome.

Les formes multiples sont fréquentes. Elles trouvent leur origine dans une atteinte par contiguïté, par inoculation multiple, ou peut-être par diffusion sanguine.

Les formes avec arthrite ou ostéomyélite peuvent correspondre à une surinfection par exposition ostéo-articulaire, ou à une atteinte spécifique par *Mycobacterium ulcerans* (14).

Les formes mortelles sont exceptionnelles, parfois en rapport avec l'infection par le VIH, ou par surinfection (tétanos, septicémie).

Diagnostic biologique

La mise en évidence de BAAR à l'examen direct d'un prélèvement au niveau de l'ulcère est positive dans 1/3 à 2/3 des cas selon les séries (12). La culture se heurte aux exigences du bacille (pousse lente, 30 °C) et à sa sensibilité aux méthodes de décontamination rendue nécessaire par le caractère septique du site de prélèvement (20). Les techniques de PCR ne sont accessibles que dans les laboratoires de recherche (CHU d'Angers, France; Prof. F. PORTAELS, Institut de médecine tropicale d'Anvers, Belgique; Institut Pasteur de Paris).

Traitement

Les buts du traitement étant de stériliser le foyer microbien, d'assurer la réparation tissulaire dans les meilleurs délais et de limiter ou corriger les complications fonctionnelles, la prise en charge de l'infection par *Mycobacterium ulcerans* devrait être médicale, chirurgicale et physiothérapique.

Traitement médical

Le meilleur schéma antibiotique reste à définir, car, si *Mycobacterium ulcerans* est sensible *in vitro* à de nombreux antibiotiques (4, 26), les résultats *in vivo* demeurent incertains. Dans l'infection expérimentale de la souris, l'association amikacine-rifampicine est bactéricide (1). Un essai prospectif de

cette association a été initié sur le terrain en Afrique de l'Ouest. Certains succès sont rapportés avec la streptomycine (5). Deux cas en provenance de Guyane ont pu être guéris par l'association aminoside-fluoroquinolone (6). En présence de cette infection mycobactérienne, une bi-antibiothérapie paraît être le minimum pour éviter l'émergence de résistances, et pour une durée qui ne semble pas devoir être inférieure à deux mois.

La thermothérapie à 40 °C a été proposée par certains auteurs (18).

Traitement chirurgical

L'excision-greffe semble l'attitude la plus communément admise (3, 12) et, de toute façon, la seule possible devant des ulcérations constituées. Cependant, les marges de résection demeurent empiriques et ne mettent pas à l'abri d'échecs ou de récurrences en l'absence d'antibiothérapie efficace. De plus, les excisions larges sacrifient des téguments encore viables et mettent à nu de vastes surfaces, dont la réparation pose un problème technique difficile dans les pays où les moyens chirurgicaux et anesthésiques sont limités. C'est pourquoi certains préconisent, après la détersion et un parage limité, des greffes en îlots sous anesthésie locale (5) (figure 4). Dans les formes nodulaires débutantes, l'excision chirurgicale peut néanmoins constituer un traitement radical. Dans les formes graves et les ostéomyélites, l'amputation est parfois nécessaire.

Figure 4.*

Ulcère de Buruli : greffe en îlots.
Buruli ulcer: islet graft.



La kinésithérapie active et passive, visant à mobiliser les articulations concernées par le processus, doit être aussi précoce que possible pour éviter les complications invalidantes nécessitant alors le recours à la chirurgie orthopédique correctrice (mobilisation sous anesthésie générale, résection de brides, ténolyse, ténotomie, désinsertion musculo-tendineuse).

Prévention

La limitation de l'extension de l'endémie passe par une réflexion sur les conséquences des aménagements hydrauliques.

L'éducation sanitaire doit mettre en garde les populations rurales du risque de contamination par le milieu hydro-tellurique lors de la fréquentation des points d'eau. Une enquête menée en Côte d'Ivoire suggère que le port de pantalons longs pourrait limiter la contamination (17).

La vaccination par le BCG conférerait un certain degré de protection (28).

Enfin la prévention des infirmités repose sur une sensibilisation des acteurs de santé au diagnostic et à la prise en charge précoces des formes débutantes.

* iconographie en couleur sur notre site: <http://www.pasteur.fr/socpatex/pages/dermato.html>

Devant le problème de santé publique que représente cette maladie émergente, l'OMS a créé en 1998 un groupe d'experts pour coordonner les recherches et les mesures de contrôle (Global Buruli Ulcer Initiative).

Références bibliographiques

- BENTOUCHA A, ROBERT J, DEGA H, LOUNIS N, JARLIER V & GROSSET J - Activities of new macrolides and fluoroquinolones against *Mycobacterium ulcerans* infection in mice. *Antimicrob Agents Chemother*, 2001, **45**, 3109-3112.
- CLANCEY JK, DODGE R, LUNN HF & ODUORI ML - Mycobacterial skin ulcers in Uganda. *Lancet*, 1961, **II**, 951-952.
- CORNET L, RICHARD-KADIO M, N'GUESSAN HA, 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, BERLIAT G, DJAKEAUX S, LE VAGUERESSE R & CAVALLLO JD - *Mycobacterium ulcerans*: sensibilité *in vitro* d'une souche isolée en Côte d'Ivoire. *Méd Trop*, 1996, **56**, 410.
- DARIE H, DJAKEAUX S & CAUTOCLAUD A - Approche thérapeutique des infections à *Mycobacterium ulcerans*. *Bull Soc Pathol Exot*, 1994, **87**, 19-21.
- DARIE H, GUIGUEN Y & JOSSE R - Infection cutanée à *Mycobacterium ulcerans*: deux cas traités par l'association aminoside-fluoroquinolone. *Ann Dermatol Vénérolog*, 2001, **128**, 3S176.
- DARIE H, LE GUYADEC T & TOUZE JE - Aspects épidémiologiques et cliniques de l'ulcère de Buruli en Côte d'Ivoire: à propos de 124 observations récentes. *Bull Soc Pathol Exot*, 1993, **86**, 272-276.
- GEORGE KM, CHATTERJEE D, GUNAWARDANA G *et al.* - Mycolactone: a polyketide toxin from *Mycobacterium ulcerans* required for virulence. *Science*, 1999, **283**, 854-857.
- HAYMAN J - Postulated epidemiology of *Mycobacterium ulcerans* infection. *Int J Epidemiol*, 1991, **20**, 1093-1098.
- JANSSENS PG, QUERTIMONT MJ, SIENAWSKI J & GATTI P - Necrotic tropical ulcers and mycobacterial causative agents. *Trop Geogr Med*, 1959, **II**, 293-312.
- JOSSE R, ANDRES L & ZINSOU C - Etude clinique et épidémiologique de l'ulcère de Buruli chez le jeune au Bénin. *Cah santé*, 1992, **2**, 23-27.
- JOSSE R, GUEDENON A, DARIE H, ANAGONOU S, PORTAELS F & MEYERS WM. Les infections à *Mycobacterium ulcerans*: ulcères de Buruli. *Méd Trop*, 1995, **55**, 363-373.
- KRIEG RE, HOCKMEYER WT & CONNOR DH - Toxin of *Mycobacterium ulcerans*. Production and effects in guinea pig skin. *Arch Dermatol*, 1974, **110**, 783-788.
- LAGARRIGUE V, PORTAELS F, MEYERS WM & AGUIAR J - L'ulcère de Buruli: attention aux atteintes osseuses! A propos de 33 cas observés au Bénin. *Méd Trop*, 2000, **60**, 262-266.
- MAC CALLUM P, TOLLHURST JC, BUCKLE G & SISSONS HA - A new mycobacterial infection in man. *J Pathol Bact*, 1948, **60**, 93-101.
- MARSOLLIER L, ROBERT R, AUBRY J, SAINT ANDRÉ, KOUAKOU H *et al.* - Aquatic insects as vector for *Mycobacterium ulcerans*. *Appl Environ Microbiol*, 2002, **68**, 4623-4628.
- MARSTON BJ, DIALLO MO, HORSBURGH CG Jr, DIOMANDE I, SAKI MZ *et al.* - Emergence of Buruli ulcer disease in the Daloa region of Côte d'Ivoire. *Am J Trop Med Hyg*, 1995, **52**, 219-224.
- MEYERS WM, SHELLY WM & CONNOR DH - Heat treatment of *Mycobacterium ulcerans* infection without surgical excision. *Am J Trop Med Hyg*, 1974, **23**, 924-929.
- MEYERS WM, SHELLY WM, CONNOR DH & MEYERS EK - Human *Mycobacterium ulcerans* infections developing at sites of trauma to skin. *Am J Trop Med Hyg*, 1974, **23**, 919-923.
- PALOMINO JC & PORTAELS F - Effects of decontamination methods and culture conditions on viability of *Mycobacterium ulcerans* in the BACTEC system. *J Clin Microbiol*, 1998, **36**, 402-408.
- PIMSLER M, SPONSLER TA & MEYERS WM - Immunosuppressive properties of the soluble toxin from *Mycobacterium ulcerans*. *J Infect Dis* 1988, **157**, 577-580.
- PORTAELS F - Epidémiologie des ulcères à *Mycobacterium ulcerans*. *Ann Soc Belge Méd Trop*, 1989, **69**, 91-103.
- PORTAELS F, CHEMLAL K, ELSÉN P, JOHNSON PD, HAYMAN JA *et al.* - *Mycobacterium ulcerans* in wild animals. *Rev Sci Tech*, 2001, **20**, 252-264.
- PORTAELS F, ELSÉN P, GUIMARAES-PERES A, FONTEYNE PA & MEYERS WM - Insects in the transmission of *Mycobacterium ulcerans* infection. *Lancet*, 1999, **353**, 986.
- PORTAELS F, FONTEYNE PA, DE BEENHOEVER H, DE RIJK P, GUEDENON A *et al.* - *J Clin Microbiol*, 1996, **34**, 962-965.
- PORTAELS F, TRAORE H, DE RIDDER K & MEYERS WM - *In vitro* susceptibility of *Mycobacterium ulcerans* to clarithromycin. *Antimicrob Agents Chemother*, 1998, **42**, 2070-2073.
- ROSS BC, JOHNSON PD, OPPEDISANO, MARINO L & SIVERS A - Detection of *Mycobacterium ulcerans* in environmental samples during an outbreak of ulcerative disease. *Appl Environ Microbiol* 1997, **63**, 4135-4138.
- SMITH PG, REVILL WD, LUKWAGO E & RYKUSHIN YP0 - The protective effect of BCG against *Mycobacterium ulcerans* disease: a controlled trial in an endemic area of Uganda. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1977, **70**, 449-457.
- VAN DER WERF TS, VAN DER GRAAF WTA, GROOTHUIS DG & KNELL AJ - *Mycobacterium ulcerans* infection in Ashanti region, Ghana. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1989, **83**, 410-413.