

# Les rechutes observées après le traitement chirurgical des cas d'ulcère de Buruli en Côte d'Ivoire.

J. M. Kanga (1, 2), D. E. Kacou (2), A. Sangaré (1), Y. Dabila (1), N. H. Asse (3) & S. Djakeaux (4)

(1) Centre de dermatologie du C.H.U. de Treichville, Abidjan, Côte d'Ivoire.

(2) Programme national de lutte contre les ulcères à mycobactéries (P.N.U.M.), 18 B.P. 2890 Abidjan 18, Côte d'Ivoire. Fax (225) 24 15 55 / 25 28 52. E-mail : burulici@ globeaccess.net

(3) Institut Raoul Follereau de Côte d'Ivoire

(4) Programme national de lutte contre la lèpre en Côte d'Ivoire, Abidjan, Côte d'Ivoire.

Manuscrit n°2494. "Dermatologie tropicale". Reçu le 26 novembre 2002. Accepté le 3 juin 2003.

**Summary:** Recurrence cases observed after surgical treatment of Buruli ulcer in Cote d'Ivoire.

Current treatment of Buruli ulcer is mainly surgical. However, surgical management is difficult due to occurrence of more and more recurrent cases after treatment. This cross section study has been carried out from records of 346 Buruli ulcer patients who have received surgical treatment in three health centers in Cote d'Ivoire. Its purposes consisted in assessing the recurrence rate, in describing its aspects and in identifying its causes.

Results showed that recurrent cases during Buruli ulcer were relatively frequent after surgery with a rate of 17.1%. They occurred early during hospitalization in an average of 5 months after surgery. They appeared mostly in ulceration form and were located on the previous lesion site.

After statistical analysis, the following risk factors are associated with Buruli ulcer recurrent cases : patient under 30 years old, previous contact with a watercourse, duration of the disease exceeding 75 days before hospitalization, secondary infection before or after surgery, disability, treatment by excision and skin graft, ongoing healing of operated wound.

Recurrent cases after surgical treatment should not be neglected during *Mycobacterium ulcerans* infection. Surgeon must consider their prevention during patients treatment.

**Résumé :**

Le traitement actuel de l'ulcère de Buruli repose essentiellement sur la chirurgie. Cependant, la prise en charge chirurgicale des cas est difficile à cause de la survenue de plus en plus fréquente de rechutes après le traitement.

Cette étude transversale a été réalisée à partir des dossiers de 346 patients atteints d'ulcère de Buruli ayant subi un traitement chirurgical dans trois centres de prise en charge, en Côte d'Ivoire. Elle visait à évaluer la fréquence des rechutes, à décrire ses modalités et à identifier ses déterminants.

Les résultats montrent que les rechutes au cours de l'ulcère de Buruli étaient relativement fréquentes après chirurgie avec un taux de 17,1 %. Elles survenaient de façon précoce, en moyenne 5 mois après l'opération. Elles étaient en majorité observées pendant l'hospitalisation. Elles se présentaient souvent sous forme d'ulcération et étaient pour la plupart localisées au niveau de la lésion initiale.

Après analyse statistique, l'âge du sujet inférieur à 30 ans, le contact antérieur avec un point d'eau, l'ancienneté de la maladie de plus de 75 jours avant l'admission, une surinfection pré ou post-opératoire de la lésion, une incapacité fonctionnelle associée, le traitement par excision-greffe ou la cicatrisation partielle de la plaie opératoire étaient des facteurs de risque de survenue d'une rechute d'ulcère de Buruli.

Les rechutes après traitement chirurgical ne sont donc pas négligeables au cours de l'infection par *Mycobacterium ulcerans*. Elles doivent constituer une préoccupation pour le chirurgien afin d'envisager leur prévention lors de la prise en charge des malades.

## Introduction

L'ulcère de Buruli est une maladie infectieuse due à *Mycobacterium ulcerans*, caractérisée par une lésion pré-ulcé-rative qui évolue vers des délabrements cutanés plus ou moins étendus et s'accompagne d'invalidités parfois définitives (5, 8, 21).

C'est une endémie émergente des régions tropicales (12, 19, 21) qui progresse rapidement en Afrique occidentale (1, 3, 11, 17, 23), particulièrement en Côte d'Ivoire (9, 14, 16, 18).

La chirurgie est reconnue actuellement par de nombreux auteurs comme le moyen thérapeutique donnant les meilleurs résultats (2, 4, 5, 7, 20, 22). Le traitement consiste en une excision de la lésion suivie ou non de greffe de peau. Cependant, des cas de rechutes post-chirurgicales existent et sont de plus en plus souvent rapportés (6).

En vue de contribuer à l'amélioration du traitement des malades, il nous a paru nécessaire d'étudier ce phénomène de rechutes, en déterminant sa fréquence, en décrivant les circonstances de sa survenue et en identifiant les facteurs de risque.

Buruli ulcer  
*Mycobacterium ulcerans*  
treatment  
surgery  
recurrence  
Cote d'Ivoire  
Sub-Saharan Africa

ulcère de Buruli  
*Mycobacterium ulcerans*  
traitement  
chirurgie  
rechute  
Côte d'Ivoire  
Afrique intertropicale

## Matériel et méthodes d'étude

### Matériel

L'étude s'est déroulée dans trois structures sanitaires assurant régulièrement la prise en charge chirurgicale des patients atteints d'ulcère de Buruli en Côte d'Ivoire; il s'agit du centre de dermatologie du Centre hospitalier et universitaire de Treichville et des deux antennes de l'Institut Raoul Follereau de Côte d'Ivoire, Adzopé et Manikro.

Le recrutement des patients s'est fait à partir des dossiers médicaux portant sur le diagnostic d'ulcère de Buruli, établi par chaque structure sur des critères cliniques associés aux frottis colorés selon la méthode de Ziehl-Neelsen, dans la plupart des cas. Les cas de surinfection des ulcères et des plaies opératoires ont été confirmés bactériologiquement et traités selon les résultats des antibiogrammes.

Ont été inclus tous les patients de tout sexe et de tout âge, ayant présenté une forme active d'ulcère de Buruli, n'ayant eu aucun traitement antimycobactérien et ayant subi une intervention chirurgicale selon l'un des trois protocoles classiques de chirurgie appliqués devant une lésion cutanée ulcéreuse:

- une excision chirurgicale des tissus nécrotiques sans greffe,
- une greffe sans excision préalable,
- une excision des tissus nécrotiques suivie de greffe.

L'excision est le temps opératoire qui consiste à effectuer sous anesthésie générale ou loco-régionale une ablation large des bords de l'ulcère, en débordant en peau saine hémorragique et en emportant tous les tissus nécrotiques et dévitalisés jusqu'à l'aponévrose, tandis que le fond est détergé par grattage au bistouri ou à la curette.

La greffe de peau dans la chirurgie de l'ulcère de Buruli est effectuée pour couvrir une perte de substance, dont l'épidermisation médicale est impossible à cause de son étendue ou déconseillée à cause des phénomènes de rétraction-ankylose. Tous les cas étudiés ont bénéficié d'une autogreffe de peau mince prélevée sur les faces antérieures intactes des cuisses des patients, à l'aide d'un dermatome électrique ou mécanique. Le greffon obtenu est appliqué sur une surface totalement débarrassée de tout débris purulent ou nécrotique et entièrement tapissée par un bon tissu de granulation. La greffe se fait habituellement dans un délai de 3 semaines après la phase d'excision.

### Méthodes

Il s'agit d'une étude transversale à visée exploratoire.

Le recueil des données s'est fait sur une fiche d'enquête relevant les informations suivantes:

- les facteurs épidémiologiques,
- les aspects cliniques,
- le type de traitement et le résultat obtenu,
- l'évolution après chirurgie,
- le site de survenue de la rechute et ses caractéristiques.

L'analyse des données a été effectuée sur un ordinateur de type PC à l'aide du logiciel Epi Info version 6.04 c.

Pour la recherche des facteurs de risque de rechute, nous avons déterminé à la fois l'odd-ratio ou rapport de cotes et la valeur p de probabilité obtenue à partir du test <sup>2</sup> de Pearson, remplacé par le test exact de Fisher en cas de petits effectifs. Un odd-ratio différent de la valeur 1 et une probabilité p < 0,05 traduisent un lien statistique entre le facteur étudié et le phénomène de rechute.

## Résultats

L'étude a porté sur 346 dossiers de patients répartis comme suit:

- 37 au centre de dermatologie de Treichville,
- 74 à l'antenne d'Adzopé de l'Institut Raoul Follereau,
- 235 à l'antenne de Manikro de l'Institut Raoul Follereau.

### Fréquence des rechutes post-chirurgicales

Nous avons relevé 59 rechutes, ce qui correspond à un taux global de rechutes de 17,1 %.

Il y avait 27 rechutes à l'antenne de Manikro contre 20 à l'antenne d'Adzopé et 12 au centre de dermatologie de Treichville.

Selon le protocole chirurgical utilisé, les rechutes sont apparues chez 29 cas après excision chirurgicale avec greffe, 24 cas pour des greffes sans excision préalable et 6 cas en cas d'excision sans greffe.

Elles étaient plus fréquentes pendant la période de cicatrisation (34 cas) qu'après la cicatrisation complète (25 cas).

### Circonstance de survenue des rechutes

#### Délai moyen de survenue des rechutes

Les rechutes apparaissaient entre 3 à 6 mois après l'intervention chirurgicale dans une proportion de 52,5 %.

Le délai moyen de survenue des rechutes était de 142,5 jours (4 mois et demi) avec des extrêmes de 7 jours et 1 an.

#### Types de lésions observées lors des rechutes

Par ordre de fréquence, il s'agissait:

- d'une ulcération dans 81 % des cas (48 cas sur 59),
- d'un nodule dans 8 % des cas (5 cas sur 59),
- d'un placard dans 8 % des cas (5 cas sur 59),
- d'un œdème dans 2 % des cas (1 cas sur 59).

#### Siège des lésions de rechutes

Les lésions de rechute survenaient sur le siège lésionnel primitif dans 66 % des cas (39 cas sur 59), sur la même zone que la lésion primitive dans 19 % des cas (11 cas sur 59) ou sur une autre zone du corps dans 15 % des cas (9 cas sur 59).

Elles étaient multiples dans 25 % des cas (15 cas sur 59).

#### Résidence des patients lors de la survenue de la rechute

Les rechutes sont apparues plus fréquemment chez les patients au cours de leur séjour hospitalier (56 %).

### Facteurs de risque des rechutes

Les tableaux I à IV fournissent les résultats de l'analyse statistique pour déterminer les facteurs de risque des rechutes.

Sur le plan épidémiologique, les différences observées pour le sexe et pour l'état vaccinal au BCG ne sont pas significatives et sont dues au hasard. Par contre, celles observées pour l'âge

Tableau I.

Aspects épidémiologiques corrélés à la survenue de la rechute.  
Epidemiological aspects related to relapse.

aspects épidémiologiques	rechute		odd-ratio	valeur de p
	% oui (nb = 59)	% non (nb = 287)		
sexe				
masculin	53	52,3		
féminin	47	47,7	0,99	0,96
âge				
< 30 ans	86	72,2		
30 ans	14	27,8	2,46	0,02
contact antérieur avec un point d'eau				
oui	24	10,5		
non	76	89,5	2,67	0,005
état vaccinal antérieur au BCG				
vacciné	92	96,2		
non vacciné	8	3,8	0,43	0,16

Tableau II.

Aspects cliniques initiaux de la lésion corrélés à la rechute. Initial clinical aspects of the lesion related to relapse.				
aspects cliniques initiaux	rechute		odd-ratio	valeur de p
	% oui (nb=59)	% non (nb=287)		
<b>circonstance de survenue de la lésion primitive</b>				
notion de traumatisme	12	8,4		
absence de traumatisme	88	91,6	1,48	0,390
<b>mode de début de la lésion primitive</b>				
papule	5	12,2	0,39	0,111
nodule	51	40,8	1,50	0,153
placard	3	1,7	1,98	0,341
cedème	41	45,3	0,83	0,515
<b>siège de la lésion primitive</b>				
pluri-focale	10	4,9		
unique	90	95,1	2,21	0,125
<b>ancienneté de la lésion primitive avant admission</b>				
> 75 jours	86	72,1		
75 jours	14	27,9	2,46	0,021

Tableau III.

Observations cliniques au moment de l'intervention corrélées à la rechute. Clinical observations during surgical operation related to relapse.				
observations cliniques	rechute		odd-ratio	valeur de p
	% oui (nb=59)	% non (nb=287)		
<b>forme clinique au moment de l'intervention chirurgicale</b>				
lésion non ulcérée	5	2,1		
lésion ulcérée	95	97,9	2,51	0,185
<b>aspect purulent de la lésion primitive au moment la chirurgie</b>				
oui	53	31,4		
non	47	68,6	2,42	0,001
<b>incapacité fonctionnelle au moment de la chirurgie</b>				
oui	42	18,5		
non	58	81,5	3,25	0,0006
<b>ancienneté de la lésion primitive au moment de la chirurgie</b>				
> 210 jours	64	60,3		
210 jours	36	39,7	1,19	0,553

Tableau IV.

Protocole chirurgical et suites opératoires corrélés à la rechute. Surgical protocol and post-operative effects related to relapse.				
caractéristiques	rechute		odd-ratio	valeur de p
	% oui (nb=59)	% non (nb=287)		
<b>protocole thérapeutique</b>				
excision sans greffe	10	20,9	0,42	0,490
greffe sans excision	41	49,8	0,69	0,200
excision suivie de greffe	49	28,9	2,38	0,002
<b>infection de la plaie opératoire</b>				
oui	14	2,1		
non	86	97,9	7,35	0,0005
<b>stade de cicatrisation</b>				
cicatrisation partielle	58	43,2		
cicatrisation complète	42	56,8	1,79	0,042

et pour la fréquentation des points d'eau par les patients sont statistiquement significatives.

Sur le plan clinique, seules les proportions obtenues pour les cas de retard à l'hospitalisation de plus de 75 jours sont significativement différentes. De même, l'analyse montre qu'il existe une différence significative entre les proportions pour les cas de surinfection lésionnelle et d'incapacité fonctionnelle au moment de l'intervention.

Sur le plan thérapeutique, la différence observée entre les proportions est statistiquement significative pour le protocole chirurgical consistant en une excision des tissus nécrotiques suivie immédiatement de greffe.

Sur le plan évolutif, les proportions relatives à l'infection de la plaie opératoire et au stade de cicatrisation diffèrent significativement selon l'existence ou non de rechutes.

## Commentaires

Notre étude a eu pour cadre trois structures sanitaires: le centre de dermatologie du Centre hospitalier et universitaire de Treichville et les deux antennes de l'Institut Raoul Follereau de Côte d'Ivoire.

Le centre de dermatologie de Treichville est équipé d'une unité chirurgicale complète de chirurgie réparatrice et s'est spécialisé dans le traitement médico-chirurgical des ulcères de Buruli depuis les premiers cas en 1982 (6).

L'Institut Raoul Follereau est un établissement public autonome spécialisé dans le traitement médico-chirurgical des malades lépreux. Il comprend une antenne à Adzopé et une autre à Manikro, respectivement à l'est et au centre du pays.

Ces trois structures étaient pratiquement les seules en Côte d'Ivoire, jusqu'au moment de notre étude, à réaliser, de façon régulière, la prise en charge chirurgicale des malades atteints d'ulcère de Buruli.

Le diagnostic d'ulcère de Buruli évoqué dans les dossiers ne comportait pas tous les éléments de confirmation actuellement recommandés (4, 22). Cependant, il s'agissait de malades opérés au stade ulcéré dont les lésions étaient suffisamment caractéristiques d'ulcère de Buruli pour les chirurgiens et les autres médecins des trois structures.

La rechute, définie dans notre étude comme l'apparition, en dehors de toute recontamination évidente, d'une nouvelle lésion sur l'ancien site lésionnel ou à distance dans l'année qui suit la dernière intervention chirurgicale (4), a été observée dans 17,1 % des cas de patients opérés. Ce taux est élevé et contribue à maintenir un certain niveau de prévalence de la maladie.

Les rechutes sont plus fréquentes à Abidjan (32 %) et à Adzopé (25 %) qu'à Manikro (11 %). La méthode rétrospective utilisée pour collecter les informations, à partir de dossiers de malades, ne permet pas de donner une explication objective à cette disparité des résultats. Il y a manqué des éléments importants d'analyse, comme la description détaillée des protocoles opératoires et des lésions cliniques.

Cependant, deux observations peuvent être faites. Premièrement, à Manikro, exerce un chirurgien généraliste qui réfère à Adzopé ou à Treichville les cas au-dessus de ses compétences. Deuxièmement, à Treichville, c'est un spécialiste de chirurgie plastique et reconstructrice qui effectuait les interventions chirurgicales. C'est lui qui a décrit la technique chirurgicale consistant à estimer, d'abord, la surface du tissu à exciser, en enfonçant une longue pince sous les bords de l'ulcère jusqu'à buter contre la paroi de celui-ci, puis à marquer la peau saine à 2 ou 4 cm au-delà du point de choc de la pince, en vue de dessiner ainsi les limites de l'exérèse (7).

On peut, ainsi, penser que les rechutes ont pu être favorisées par la diffusion des mycobactéries présentes sous les bords décollés de l'ulcération vers la zone saine, lors de l'introduction de la pince d'exploration.

Dans les dossiers des malades des trois centres, il n'a pas été aussi fait mention de traitement spécifique antimycobactérien pré-, per- ou post-opératoire, susceptible d'influencer la fréquence des rechutes dans l'un des centres.

Le protocole chirurgical qui avait significativement le plus grand risque d'être suivi de rechute était l'exérèse-greffe. Nous n'avons pas d'argument irréfutable pour expliquer cette observation. Cependant, il est habituel de procéder à des excisions jusqu'en peau saine hémorragique, en cas de lésions évolutives. Il est aussi indiqué de faire une greffe de peau mince, en cas de lésions étendues.

Les malades de Treichville et d'Adzopé ayant, tous, bénéficié d'une excision-greffe, on peut penser qu'il s'agissait de cas d'ulcère évolutifs et étendus chez lesquels l'acte chirurgical a pu laisser persister *Mycobacterium ulcerans* dans les tissus laissés en place (10, 15).

Ainsi, l'apparition plus fréquente des rechutes au siège de la lésion initiale pourrait corroborer cette hypothèse.

De toute évidence, l'apparition de lésions nouvelles, à distance de l'ulcère initial, pourrait correspondre à une rechute par localisation métastatique ou pluri-focale de l'infection, et non à une ré-infection, puisqu'elles sont observées dans un délai moyen de 4 mois après l'acte chirurgical, au cours du séjour hospitalier ininterrompu des malades.

D'autres facteurs de risque bien connus sont mis en évidence dans notre étude. Il s'agit du jeune âge et de la fréquentation de retenues d'eau (1, 14). En effet, un regroupement suivant deux tranches d'âge, pour des raisons de faibles effectifs, montre que les patients âgés de moins de 30 ans semblent être les plus exposés. La fréquence élevée de rechutes dans cette tranche d'âge pourrait s'expliquer par l'existence de localisations infra-cliniques multiples. Ces lésions, qui auraient échappé à l'exérèse chirurgicale, seraient le fait d'une poly-infection liée, elle-même, à la répétition des contacts avec le milieu infectant hydrique, pour les enfants, à cause de leurs activités ludiques et, pour les jeunes adultes, à cause de leurs activités agricoles, pastorales ou halieutiques.

Le retard à l'hospitalisation de plus 75 jours paraît *a priori* un facteur de risque évident. En effet, la prise en charge tardive des ulcérations favorise les surinfections par d'autres germes, avec un risque d'extension en profondeur vers l'aponévrose et l'os sous-jacent, ainsi qu'une diffusion des mycobactéries (4, 20).

Par contre, un facteur de risque comme l'incapacité fonctionnelle au moment de l'intervention n'a pas d'explication. Dans les dossiers des malades, l'incapacité fonctionnelle mentionnée n'a pas été rattachée à l'étendue des ulcères ou à des atteintes ostéo-articulaires. Il est, par contre, habituel d'observer cliniquement que l'évolution de l'ulcération et l'apparition d'ulcérations satellites se font, presque toujours, en zone déclive, à la suite d'une position statique prolongée favorisant la diffusion de la mycolactone dans cette zone.

## Conclusion

Les rechutes constituent, par leur ampleur, un véritable problème dans le cadre de la prise en charge des ulcères de Buruli car elles démontrent les limites de la chirurgie qui est le moyen thérapeutique recommandé.

Malgré les limites de cette étude, quelques recommandations peuvent être faites, en vue d'optimiser les résultats de la prise en charge des malades atteints d'ulcère de Buruli.

- Les malades dépistés ou référés au stade d'ulcère doivent être traités rapidement dans les structures de prise en charge. Dans cette optique, l'accessibilité financière, qui est le principal obstacle, devrait trouver sa solution dans les programmes et projets spécifiques soutenus par les États et par les organisations non gouvernementales.

- L'intervention chirurgicale doit être encadrée par une prise en charge médicale efficace :

- traitement adéquat des surinfections des ulcérations et des plaies opératoires ;

- rééducation fonctionnelle correcte pré- et post-opératoire ;

- rééquilibration hydro-électrolytique et protéino-calorique ;
- examen clinique minutieux et complet, en vue de dépister des lésions débutantes à distance de l'ulcère primitif pour un traitement chirurgical précoce de celles-ci.

- Les actes chirurgicaux, quoique non encore totalement codifiés, doivent respecter les règles suivantes :

- éviter l'exploration des limites de l'ulcération, en introduisant un instrument ou un doigt au niveau des bords décollés (région la plus bacillifère de l'ulcère) ;

- exciser l'ulcère en passant largement en peau saine hémorragique ;

- en cas de lésions étendues, effectuer les excisions en plusieurs séances.

- À la lumière des connaissances disponibles, il faut procéder à la codification des actes de chirurgie de l'ulcère de Buruli.

- La chirurgie n'étant pas un traitement anti-infectieux, il est nécessaire de poursuivre les recherches en cours en vue de rendre disponible un traitement médical pré- et post-opératoire efficace (13).

## Références bibliographiques

1. AGUIAR J, DOMINGO MC, GUEDENON A, MEYERS W, STENOUC & PORTAELS F - L'ulcère de Buruli, une maladie mycobactérienne importante et en recrudescence au Bénin. *Bull Séanc Acad R Sci Outre-Mer*, 1997, **43**, 325-358.
2. AGUIAR J & STENOUC C - Les ulcères de Buruli en zone rurale au Bénin: prise en charge de 635 cas. *Méd Trop*, 1997, **57**, 83-90.
3. AMOFAH GK, SAGOE-MOSES C, ADJEI-ACQUAH C & FRIMPONG EH - Epidemiology of Buruli ulcer in Amansie, West district, Ghana. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1993, **87**, 644-645.
4. ASIEDU K, MEYERS W & AGBENORKU P - Manifestations cliniques et traitement. In: ASIEDU K, SCHERPBIER R, RAVI-GLIONE M, eds. - *Ulçère de Buruli. Infection à Mycobacterium ulcerans*. Organisation mondiale de la Santé, 2000, 37-47.
5. AUJOULAT I, HUGUET-RIBAS M-P & KOITA Y - L'ulcère de Buruli: un problème de santé publique méconnu, appelant une mobilisation internationale. *Dévelop Santé*, 1996, **125**, 22-30.
6. COLIN M, KANGA JM, JEANNEY JC & HEROIN P - Les mycobactérioses cutanées. *Ann Univ Abidjan*, 1982, **26** (Série B), 135.
7. 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.
8. DARIE H, DJAKEAUX S & CAUTOCLAUD A - Approche thérapeutique des infections à *Mycobacterium ulcerans*. *Bull Soc Pathol Exot*, 1994, **87**, 19-21.
9. DARIE H, LE GUYADEC T & TOUZE JE - Aspects épidémiologiques et cliniques de l'ulcère de Buruli en Côte d'Ivoire. A propos de 124 observations récentes. *Bull Soc Pathol Exot*, 1993, **86**, 272-276.
10. GEORGE MK, CHATTERJEE D, GUNAWARDANA G, WELTY D, HAYMAN J *et al.* - Mycolactone: a polyketide toxin from *Mycobacterium ulcerans* required for virulence. *Science*, 1999, **283**, 854-857.
11. JOSSE R, GUEDENON A, AGUIAR J, ANAGONOU S, ZINSOU C *et al.* - L'ulcère de Buruli, une pathologie peu connue au Bénin. A propos de 227 cas. *Bull Soc Pathol Exot*, 1994, **87**, 170-175.
12. JOSSE R, GUEDENON A, DARIE H, ANAGONOU S, PORTAELS F & MEYERS WM - Les infections cutanées à *Mycobacterium ulcerans*: ulcères de Buruli. *Méd Trop*, 1995, **55**, 363-373.
13. 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.
14. 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.
15. KRIEG ER, HOCKMEYER TW & CONNOR HD - Toxin of *Mycobacterium ulcerans*. Products and effects in guinea pig skin. *Arch Dermatol*, 1974, **110**, 783-788.
16. 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.
17. OLUWASANMI JO, SOLANKE TF, OLURIN EO, ITAYEMI SO, ALABI GO & LUCAS AO - *Mycobacterium ulcerans* (Buruli) skin ulceration in Nigeria. *Am J Trop Med Hyg*, 1976, **25**, 122-128.
18. PERRAUDIN ML, HERRAULT A & DESBOIS JC - Ulcère cutané à *Mycobacterium ulcerans* (ulcère de Buruli). *Ann Péd*, 1980, **27**, 687-692.
19. PORTAELS F - Epidémiologie des ulcères à *Mycobacterium ulcerans*. *Ann Soc Belge Méd Trop*, 1989, **69**, 91-103.
20. RAVISSE P - L'ulcère cutané à *Mycobacterium ulcerans* au Cameroun. I. Etude clinique, épidémiologique et histologique. *Bull Soc Pathol Exot*, 1977, **70**, 109-124.
21. THANGARAJ HS, EVANS MRW & WANSBROUGH-JONES MH - *Mycobacterium ulcerans* disease: Buruli ulcer. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1999, **93**, 337-340.
22. VAN DER WERF TS, VAN DER GRAAF WTA, TAPPERO JW & ASIEDU K - *Mycobacterium ulcerans* infection. *Lancet*, 1999, **354**, 1013.
23. ZIEFER AM, CONNOR DH & GIBSON DW - *Mycobacterium ulcerans*. Infection of two patients in Liberia. *Int J Dermatol*, 1981, **20**, 362-367.