



L'essentiel de l'information
scientifique et médicale

www.jle.com

Le sommaire de ce numéro

<http://www.john-libbey-eurotext.fr/fr/revues/medecine/mst/sommaire.md?type=text.html>



Montrouge, le 31/12/2019

B. Degboe

Vous trouverez ci-après le tiré à part de votre article au format électronique (pdf) :

Ulcère de Buruli : évaluation de la prise en charge médicochirurgicale dans le centre de dépistage et de traitement d'Allada, Bénin, de 2010 à 2014

paru dans

Médecine et Santé Tropicales, 2019, Volume 29, Numéro 4

John Libbey Eurotext

Ce tiré à part numérique vous est délivré pour votre propre usage et ne peut être transmis à des tiers qu'à des fins de recherches personnelles ou scientifiques. En aucun cas, il ne doit faire l'objet d'une distribution ou d'une utilisation promotionnelle, commerciale ou publicitaire.

Tous droits de reproduction, d'adaptation, de traduction et de diffusion réservés pour tous pays.

© John Libbey Eurotext, 2019

Ulcère de Buruli : évaluation de la prise en charge médicochirurgicale dans le centre de dépistage et de traitement d'Allada, Bénin, de 2010 à 2014

Buruli ulcer: Evaluation of its medical and surgical management at the Allada (Benin) Screening and Treatment Center, 2010–2014

Degboe B.¹, Sopoh G.E.², Alimi M.³, Koudoukpo C.⁴, Akpadjan F.³, Agbéssi N.³, Johnson R.C.⁵, Adégbidi H.³, Atadokpèdé F.³

¹ Centre national hospitalier et universitaire (CNHU), faculté des sciences de la santé de Cotonou, service de dermatologie-vénérologie, Cotonou, Bénin

² Institut régional de santé publique, Bénin

³ Faculté des sciences de la santé, université d'Abomey-Calavi, Bénin

⁴ Faculté de médecine de Parakou, université de Parakou, Bénin

⁵ Centre inter-facultaire de formation et de recherche, Bénin

Article accepté le 02/08/2019

Résumé. *Introduction* : L'objectif de notre étude était d'évaluer la prise en charge médicochirurgicale de l'ulcère de Buruli (UB) dans le centre de dépistage et de traitement de l'UB (CDTUB) d'Allada au Bénin. *Méthodes* : Une étude rétrospective et descriptive a été réalisée de 2010 à 2014 dans le CDTUB d'Allada. Elle a inclus les patients diagnostiqués sur la base d'arguments cliniques et biologiques pour un UB et qui ont été pris en charge selon les recommandations médico-chirurgicales de l'OMS. *Résultats* : Au total, 274 patients ont été diagnostiqués et pris en charge dont 57,7 % d'enfants de moins de 15 ans. Les lésions ulcérées (189 ; 69 %) et les lésions de catégorie II de l'OMS (144 ; 52,5 %) prédominaient. Tous les patients ont bénéficié de la bi-antibiothérapie et 43,4 % (119) des patients ont eu une chirurgie complémentaire. Les lésions de catégorie III et les lésions multifocales nécessitaient plus la chirurgie alors que les lésions de catégorie I ont plus guéri sous traitement médical. Le taux global de cicatrisation était de 92 % dont 53,3 % pour les patients ayant bénéficié uniquement de l'antibiothérapie seule et 38,7 % pour ceux ayant eu une chirurgie complémentaire. Le délai médian de cicatrisation était de 13 semaines, avec des extrêmes de 4 et 56 semaines. *Conclusion* : Dans le CDTUB d'Allada, la prise en charge des patients entre 2010 et 2014 a été faite grâce à l'antibiothérapie seule pour la majorité des patients. Cependant, la chirurgie occupait encore une place non négligeable.

Mots clés : ulcère de Buruli, traitement médical, traitement chirurgical, cicatrisation, Bénin.

Correspondance : Degboe B <kebddegboe@yahoo.fr>

Abstract. *Introduction*: The objective of our study was to evaluate the medico-surgical management of Buruli ulcer (BU) in the BU Screening and Treatment Center (CDTUB) of Allada in Benin. *Methods*: This retrospective and descriptive study retrospectively reviewed records of patients seen from 2010 to 2014 at the CDTUB of Allada. It included patients diagnosed with BU according to WHO epidemiological and clinical criteria as well as laboratory results and who were treated according to WHO medical and surgical recommendations. *Results*: In all, 274 patients were diagnosed and treated, 57.7% of them children younger than 15 years. Ulcerative lesions (189, 69%) and WHO category II lesions (144, 52.5%) predominated. All patients received dual antibiotic therapy and 43.4% (119) underwent surgery as well. Category III lesions and multifocal lesions required more surgery, whereas most category I lesions healed under medical treatment. The overall rate of healing was 92%: 53.3% for patients who received only antibiotic therapy and 38.7% for those who also had surgery. The median healing time was 13 weeks and ranged from 4 to 56 weeks. *Conclusion*: In the CDTUB of Allada, between 2010 and 2014, most patients were treated with antibiotic therapy alone, but a significant number still received surgery.

Key words: *Buruli ulcer, medical treatment, surgical treatment, healing, Benin.*

Introduction

L'ulcère de Buruli (UB) est une panniculite nécrosante infectieuse due à *Mycobacterium ulcerans*, une bactérie productrice de mycolactone. C'est une maladie d'évolution chronique et certains aspects de sa physiopathologie restent encore inconnus [1-4].

C'est la mycobactériose la plus fréquemment rencontrée après la tuberculose et devant la lèpre dans plusieurs pays africains de la zone intertropicale [5].

L'UB touche majoritairement les enfants et les adultes actifs considérés comme le moteur économique dans ces régions. Il constitue, de ce fait, un épineux problème de santé publique, voire un handicap au développement [1-6].

Il est caractérisé par des ulcérations cutanées délabrantes entraînant une morbidité et des incapacités fonctionnelles importantes à la base de la déscolarisation des enfants ou de leur non-scolarisation, de la dégradation de la qualité de vie, de l'immobilisation des parents du malade pendant la longue période d'hospitalisation. Il représente donc une menace sociodémographique, socioéconomique et psychosociale [1-4, 6].

Depuis 2004, sa prise en charge est médicochirurgicale et est fonction du stade évolutif. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) recommande une bi-antibiothérapie minimale de huit semaines pour éviter l'émergence de résistance [7, 8]. Des études prometteuses sont en cours avec d'autres molécules telles que des macrolides fluoroquinolones ou β -lactamines en association avec la rifampicine [7, 9-11]. Les modalités de la prise en charge chirurgicale ne sont pas clairement définies. L'excision est appliquée le plus souvent pour les lésions nodulaires. La chirurgie lourde suivie de greffe intervient pour des lésions sévères. Mais elle est associée à une hospitalisation

prolongée, un coût élevé et un risque de récurrence allant de 6-47 % dans les pays africains, lorsqu'elle n'est pas précédée d'une antibiothérapie spécifique [12-14]. L'objectif de l'OMS est de réduire, non seulement l'importance de la chirurgie mais aussi, de mieux définir les indications chirurgicales [9, 14, 15].

Il nous est donc apparu opportun, d'évaluer la prise en charge médicochirurgicale de l'UB sur cinq années d'activités au centre de dépistage et de traitement de l'ulcère de Buruli (CDTUB) d'Allada.

Méthodes

Nous avons mené une étude rétrospective et descriptive qui a porté sur cinq années d'activités de 2010 à 2014 dans le centre de dépistage et de traitement de l'UB (CDTUB) d'Allada. Allada est une commune située au sud du Bénin (figure 1). Cette étude s'est étendue aux sept centres décentralisés, localisés respectivement dans les communes de Sô-Ava, Abomey-Calavi, Zè, Toffo, Allada, supervisés par le CDTUB d'Allada pour la prise en charge de l'UB. Ces centres sont situés dans un rayon de 30 km autour du CDTUB d'Allada. Le CDTUB d'Allada est le centre de référence pour la prise en charge de l'UB dans le département de l'Atlantique. Elle est l'une des quatre structures les plus importantes établies par le Programme national de lutte contre la lèpre et l'UB (PNLLUB).

Nous avons recensé tous les patients présentant un UB et qui ont été pris en charge dans le CDTUB d'Allada et ces centres de prise en charge décentralisée et dont les dossiers comportent des données complètes sur la prise en charge médicale ou médicochirurgicale dont ils ont bénéficié.

Le diagnostic de l'UB était basé sur des arguments épidémiologiques, cliniques de l'OMS ainsi que sur les résultats

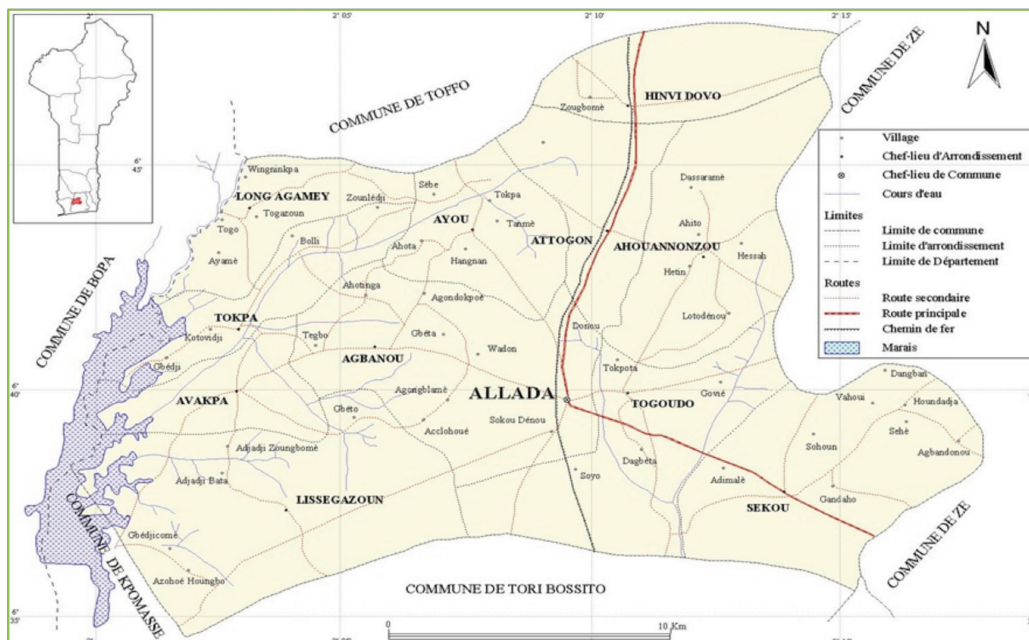


Figure 1. Carte géographique de la commune d'Allada au sud du Bénin.

Figure 1. Map of the municipality of Allada in southern Benin.

Source : Centre de dépistage et de traitement de l'ulcère de Buruli (CDTUB) d'Allada, Bénin.

biologiques (examen microscopique après coloration par la méthode de Ziehl-Neelsen et polymérase chain reaction (PCR) par amplification génique de la séquence IS2404). Les lésions cliniques ont été décrites suivant la classification de l'OMS [4, 5].

L'antibiothérapie utilisée est celle recommandée par l'OMS : rifampicine : 10 mg/kg par jour associée à la streptomycine en injection quotidienne : 15 mg/kg par jour. En cas de contre-indication à la streptomycine, notamment chez les femmes enceintes, elle était remplacée par la clarithromycine à raison de 7,5 mg/kg deux fois par jour [7].

Diverses méthodes chirurgicales étaient appliquées selon les stades évolutifs. Nous avons l'excision suivie de suture, ou l'excision suivie de greffe en peau mince, en filet ou en pastille. Chaque malade bénéficiait, dès son admission, d'une kinésithérapie dont le but est de prévenir ou limiter l'installation des séquelles fonctionnelles. La limitation fonctionnelle résiduelle en fin de traitement n'a pas été évaluée dans le cadre de cette étude.

La cicatrisation a été définie comme une ré-épithélialisation complète de la plaie. Le temps de cicatrisation a été déterminé comme le temps écoulé depuis le début du traitement médical ou médicochirurgical jusqu'à la cicatrisation complète de la lésion.

Les données ont été collectées à l'aide d'une fiche de dépouillement. Elles ont ensuite été codifiées et saisies dans l'anonymat avec le logiciel Excel 2007. L'analyse statistique descriptive a été réalisée avec le même logiciel.

L'autorisation du PNLLUB ainsi que de la direction du CDTUB d'Allada a été obtenu pour l'exploitation des dossiers des malades.

Résultats

Au total, 327 nouveaux cas d'UB ont été diagnostiqués de 2010 à 2014, donnant une incidence de 65 cas par an. Cinquante-trois de ces patients n'ont pas été inclus dans l'étude parce que leurs dossiers ne renseignaient pas suffisamment le traitement reçu. Nous avons donc inclus 274 patients.

L'âge médian des patients de notre étude était de 12 ans avec des extrêmes de 1 et 80 ans. Les enfants de moins de 15 ans constituaient la majorité des sujets atteints, soit 57,7 %. La sex-ratio était de 0,8. Le délai médian avant la consultation était de 45 jours avec des extrêmes de 7 et 1825 jours. Cent quatre-vingt-dix-sept patients (76,6 %) ont eu recours à la phytothérapie chez les guérisseurs traditionnels avant la consultation. Cent soixante-sept patients (61 %) présentaient déjà une limitation fonctionnelle avant la consultation.

L'aspect morphologique des lésions était constitué respectivement par des ulcérations (189 ; 69 %), des plaques (56 ; 20,4 %), des lésions associées (15 ; 5,5 %), des œdèmes et des nodules (7 ; 2,5 %). Les patients présentaient en majorité des lésions de catégorie II de l'OMS (144 ; 52,5 %), suivies de la catégorie I (72 ; 26,3 %) et de la catégorie III (58 ; 21,2 %). Les lésions étaient principalement localisées aux membres pelviens (57 %) et thoraciques (34,7 %). La microscopie associée à la PCR a permis de confirmer le diagnostic d'UB chez 222 patients (81 %).

Tous les patients ont bénéficié de soins locaux à base de povidone iodée (64 %) et/ou de tulle gras (47 %) complétés par une prise en charge médicale ou médicochirurgicale. Une

surinfection par les germes banals a été retrouvée chez 29,6 % des patients. Une mono ou une double antibiothérapie non spécifique a été réalisée chez 88 patients (32 %) soit à visée curative ou préventive. Les antibiotiques utilisés étaient la cloxacilline, le métronidazole, la ciprofloxacine et l'amoxicilline.

L'antibiothérapie spécifique recommandée par l'OMS a été instaurée chez tous les patients dont 272 par la classique association rifampicine-streptomycine. Les deux autres patientes étaient enceintes et ont utilisées la rifampicine et la clarithromycine. Parmi eux 56,6 %, soit 155 patients ont bénéficié de l'antibiothérapie seule.

Chez les 119 patients restants (43,4 %), une chirurgie complémentaire a été mise en œuvre. Les lésions de catégorie III et les lésions multifocales nécessitaient plus la chirurgie alors que les lésions de catégorie I et les lésions nodulaires ont plus bénéficié d'un traitement médical (tableau 1).

Le délai médian qui séparait la fin du traitement médical de l'acte chirurgical était de quatre jours. La chirurgie a eu lieu en même temps que la mise sous antibiothérapie chez 47 % des patients. Elle a été retardée jusqu'à un mois chez 31,9 % et plus d'un mois chez les 21,1 % restants (figure 2).

La quasi-totalité des patients traités par chirurgie (114 ; 95,8 %) ont bénéficié d'une excision suivie d'une greffe de peau, soit de peau mince, en filet ou en pastille (figure 3A-C). Trois patients ont eu une excision simple et deux un curetage osseux. Un patient a nécessité une amputation. L'intervalle de temps d'attente entre l'excision et la greffe était variable. Il était en moyenne de 21 jours avec des extrêmes de 7 et 210 jours. Un délai de moins de deux semaines était suffisant chez 43 patients (36,1 %) tandis que pour la majorité (50 ; 42 %), il a fallu attendre entre 15-28 jours. Chez 26 patients (21,8 %), l'attente a été au-delà de 28 jours.

Un échec thérapeutique après chirurgie a été constaté chez 47 patients, soit 17,1 %. Ces patients ont bénéficié d'une seconde intervention chirurgicale. L'intervalle de temps médian entre la première et la deuxième chirurgie était de 21 jours avec des extrêmes de 7 et 540 jours. Chez 63,8 % d'entre eux, soit 30 patients, la deuxième chirurgie a eu lieu moins d'un mois après la première. Il s'agissait dans presque tous les cas d'une

Tableau 1. Répartition selon les formes cliniques des lésions chez les 274 patients atteints d'ulcère de Buruli ayant bénéficié de la prise en charge médicochirurgicale dans le CDTUB d'Allada de 2010 à 2014.

Table 1. Distribution according to the clinical forms of the lesions in the 274 patients suffered with Buruli ulcers who received medical and medicosurgical management in the CDTUB of Allada from 2010 to 2014.

	Sans chirurgie, n (%)	Avec chirurgie, n (%)
Catégories OMS		
Catégorie I	67 (24,5)	5 (1,8)
Catégorie II	75 (27,4)	69 (25,2)
Catégorie III	13 (4,7)	45 (16,4)
Total	155 (56,6)	119 (43,4)
Formes morphologiques		
Ulcères	104 (37,9)	85 (31)
Plaque	39 (14,2)	17 (6,2)
Lésions multifocales	2 (0,7)	13 (4,7)
Œdème	4 (1,4)	3 (1,1)
Nodule	6 (2,1)	1 (0,4)
Total	155 (56)	119 (43,4)

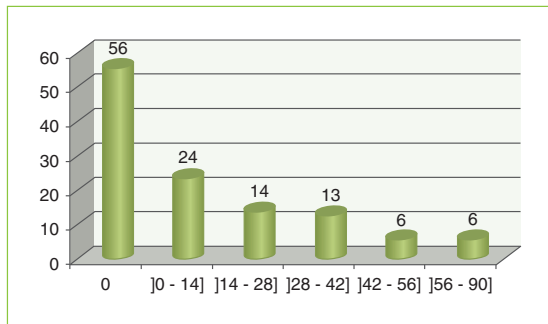


Figure 2. Répartition du nombre des 119 patients atteints d'ulcère de Buruli et ayant eu la chirurgie en fonction de l'intervalle de temps en jours entre la fin du traitement médical et la première chirurgie au CDTUB Allada de 2010 à 2014.

Figure 2. Distribution of 119 patients suffered Buruli ulcer treated by surgery according to the time interval (days) between medical treatment and the first surgical intervention at CDTUB of Allada from 2010 to 2014.

reprise de greffe (46/47) dont quatre patients avec excision. Le seul patient restant a bénéficié d'une révision.

L'évolution a été favorable, marquée par une cicatrisation chez 252 patients, soit un taux global de 92 %, quel que soit le moyen thérapeutique (figure 3) ; et réparti comme suit : 53,3 % pour les patients sous antibiothérapie seule et 38,7 % pour ceux ayant eu une chirurgie complémentaire. Quinze patients (5 %) étaient hospitalisés car leurs lésions étaient en cours de cicatrisation. Sept (3 %) patients étaient sortis contre avis médical avant la cicatrisation de leurs lésions si bien que le résultat n'a pas été précisé (figure 4).

Le taux de guérison variait en fonction du moyen thérapeutique utilisé. Dans le bras des patients sous antibiothérapie seule, 146/155 ont pu guérir, soit un taux de cicatrisation de 94,5 %. Le taux de cicatrisation du bras médicochirurgical était de 89,1 %, soit 106/119.

Le taux de cicatrisation variait aussi en fonction du type de traitement et des catégories de lésions. Il est donné dans le tableau 2. Il était plus élevé pour les lésions de catégorie I et II. La quasi-totalité des lésions de catégorie I ont cicatrisé sous antibiothérapie, soit 90,3 % alors que pour six patients sur dix de la catégorie III, une chirurgie complémentaire a été pratiquée.

Le délai médian (minimum-maximum) de cicatrisation était de 13 (4-56) semaines. En fonction des catégories de lésions, il était de 9 (4-16) semaines pour les lésions de catégorie I, 13 (4-44) semaines pour les lésions de catégorie II et 20 (6-56) semaines pour celles de catégorie III. Parmi les patients qui n'avaient pas encore cicatrisé à la fin de la période de collecte de données, il y avait un cas de catégorie I, quatre cas de catégorie II et dix cas de catégorie III. Parmi les patients dont on n'a pas de précision sur la cicatrisation, il y avait un cas de catégorie I et six cas de catégorie II.

Discussion

La difficulté d'avoir des données complètes pour tous les patients constitue une limite pour cette étude rétrospective. Les résultats de la prise en charge n'ont pas été profondément analysés en fonction des autres paramètres qui pourraient

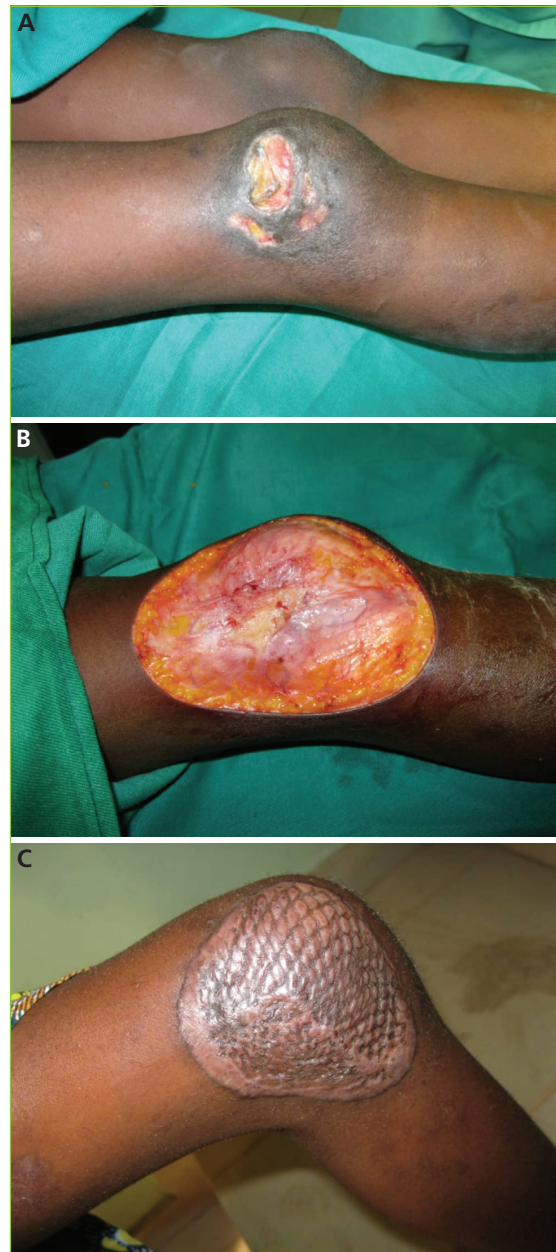


Figure 3. A) Lésion ulcérée d'ulcère de Buruli à la face antéro-externe du genou droit lors de la première consultation. **B)** Même lésion, excisée et détergée avant la greffe cutanée. **C)** Même lésion guérie après une greffe cutanée en filet.

Figure 3. A) Ulcerated Buruli ulcer lesion on antero-external face of the right knee at the first consultation. **B)** Same lesion, excised, drained, and debrided before skin grafting. **C)** Same lesion, cured, after skin graft.

Source : centre de dépistage et de traitement de l'ulcère de Buruli (CDTUB) d'Allada, Bénin.

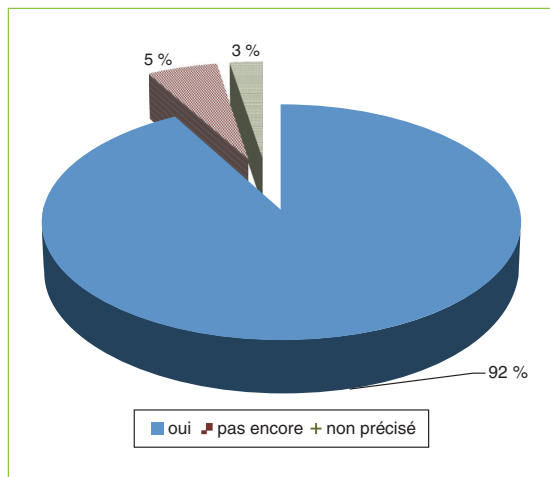


Figure 4. Taux global de cicatrisation après prise en charge médicochirurgicale des 274 patients atteints d’ulcère de Buruli suivis au CDTUB d’Allada de 2010 à 2014.

Figure 4. Overall healing rate after medicosurgical management of the 274 patients with Buruli ulcer followed in CDTUB of Allada from 2010 to 2014.

influencer le délai de cicatrisation à savoir les formes morphologiques de lésions, le type de chirurgie pratiqué ou encore la présence ou non de comorbidité. Malgré ces limites, nous avons pu avoir des résultats qui pourront être comparés à ceux des études antérieures afin de susciter des suggestions et dans le but d’améliorer la prise en charge des patients atteints de l’UB.

Les enfants de moins de 15 ans constituaient la majorité des sujets atteints (57,7 %). C’est la tranche d’âge rapportée comme la plus fréquente dans la plupart des études réalisées dans les pays endémiques de l’Afrique [3, 16, 17].

Le délai avant la consultation était très variable dans notre étude allant de 7 à 1825 jours avec une moyenne de 45 jours. Capela *et al.* ont montré dans leur étude que ce délai varie en fonction de la sévérité des lésions allant d’une moyenne de 32,5 jours pour les lésions pré-ulcéreuses à 60 jours pour les lésions ulcérées et les lésions de catégorie III, 90 jours pour les lésions associées et 365 jours pour les ostéomyélites [18]. Nous pouvons donc conclure qu’un long délai de consultation expose à des formes sévères de la maladie. Il est donc urgent de sensibiliser la population sur la reconnaissance des lésions précoces de l’UB.

Plus de trois-quarts des patients ont eu recours à la phytothérapie pour traiter leurs lésions avant la consultation. Le même constat a été fait dans la plupart des pays endémiques de la sous-région où 41 à 90 % des patients utilisent la phytothérapie en première intention [16, 19-22]. Cette phytothérapie utilisée souvent dans des conditions douteuses

pourraient être à l’origine des surinfections constatées chez près d’un patient sur trois dans notre série. La proximité de la médecine africaine, les croyances culturelles, les représentations liées à la maladie malgré la gratuité des soins hospitaliers les amènent à privilégier le traitement traditionnel [6, 22, 23]. Cette pratique allonge indéniablement le délai de consultation et alourdit la prise en charge médicochirurgicale. Une collaboration avec les guérisseurs traditionnels pourrait être envisagée en plus de la sensibilisation de la population pour orienter très tôt les cas détectés [22].

En l’absence de douleurs, l’apparition de l’ulcère constitue l’étape la plus caractéristique de l’UB qui amène les patients à consulter. Dans notre étude, il y avait une nette prédominance de lésions ulcéreuses ; 69 % contre 25,4 % de lésions pré-ulcéreuses. Les lésions ulcérées nécessitent des moyens thérapeutiques plus lourds et induisent plus fréquemment des séquelles invalidantes [24]. Il est donc urgent d’instaurer une sensibilisation efficace sur la reconnaissance des lésions pré-ulcéreuses. Parmi nos patients, 21,2 % avaient les lésions de catégories III. Au-delà de l’objectif de l’OMS qui préconise d’avoir moins de 25 % de lésions de catégories III [4], les pays endémiques doivent accroître leurs efforts pour réduire nettement les lésions de catégorie III et II au moment du diagnostic.

Dans la quasi-totalité des cas (91,6 %), les lésions étaient localisées aux membres avec une prédominance aux membres proximaux (57 %). Cette localisation expose fréquemment au risque de limitation fonctionnelle [1, 3, 4].

Les antiseptiques classiques tels que la povidone iodée et le tulle gras, utilisés chez 64 et 47 % de nos patients, n’ont pas été réellement évalués pour apprécier leur efficacité. Une étude non spécifique qui a comparé les effets des topiques sur l’épithélialisation et la néovascularisation des lésions non surinfectées d’UB, a montré une supériorité de la sulfadiazine argentée ou de la mafénide acétate comparativement à la povidone iodée [7]. Les soins locaux utilisant les pansements modernes absorbants et les systèmes de pression négative peuvent également accélérer la cicatrisation des ulcères, réduire la durée d’hospitalisation et améliorer la qualité de vie des patients [13].

Une antibiothérapie non spécifique a été utilisée chez 32 % des patients à cause de la surinfection des lésions mais parfois à titre prophylactique. L’application d’un traitement codifié en cas de surinfections des lésions d’UB ou en cas de prophylaxie surtout après un acte chirurgical n’est pas effective du fait de la faible disponibilité et du coût des antibiotiques proposés sur le marché [23].

Tous les patients ont bénéficié du protocole thérapeutique par antibiothérapie recommandée par l’OMS depuis 2004 dans les pays endémiques de l’Afrique. C’est l’une des modalités thérapeutiques les plus efficaces *in vivo* et *in vitro* [7, 13]. Les

Tableau 2. Taux de cicatrisation des lésions de chaque catégorie de l’OMS des 252 patients atteints d’UB en fonction du type de traitement dans le CDTUB d’Allada de 2010 à 2014.

Table 2. Wound healing rate of each WHO category of 252 patients treated at the CDTUB of Allada from 2010 to 2014.

	Sans chirurgie, n (%)	Avec chirurgie, n (%)	Taux global, n (%)
Catégorie I (n = 72)	65 (90,3)	5 (6,9)	70 (97,2)
Catégorie II (n = 144)	68 (47,2)	66 (45,8)	134 (93)
Catégorie III (n = 58)	13 (22,4)	35 (60,3)	48 (82,7)

objectifs d'un bon traitement restent l'efficacité, l'acceptabilité, la disponibilité et un coût peu élevé. Les contraintes liées à ce traitement sont la voie injectable que nécessite la streptomycine. Les patients et/ou leurs parents sont obligés d'abandonner leurs activités scolaires et/ou économiques et de se rendre tous les jours à l'hôpital pour bénéficier des soins [25, 26]. Les effets secondaires potentiels à savoir l'ototoxicité et la néphrotoxicité n'ont pas été évalués. D'autres associations efficaces ont été découvertes notamment la rifampicine et les fluoroquinolones. Les fluoroquinolones ont l'avantage d'être administrées *per os* avec une bonne pénétration tissulaire. Mais elles sont contre-indiquées en cas d'exposition solaire et chez les enfants jusqu'en fin de période de croissance alors que ce sont eux qui sont majoritairement atteints [7].

Pour être efficace, il faut une durée minimum de traitement de huit semaines. Or les difficultés pratiques et les effets secondaires d'un usage à long terme d'un aminoside ne sont pas négligeables. L'association rifampicine-clarythromycine pourrait être une bonne alternative [7, 26]. L'intérêt et l'efficacité d'un traitement combiné utilisant deux ou quatre semaines d'association rifampicine-streptomycine, relayée par la rifampicine-clarythromycine ont été démontrés par Richard *et al.* et Nienhuis *et al.*, mais restent à être confirmés sur une plus grande série [12, 27].

La chirurgie a été décidée le même jour que la mise sous antibiothérapie spécifique chez 47 % des 119 patients. Un délai d'attente d'un mois a été appliqué pour 31,9 % d'autres patients. La quasi-totalité a bénéficié d'une excision suivie de greffe de peau avec un délai d'attente de deux semaines pour 36,1 % des patients et de deux semaines à un mois pour 42 % des patients. Barogui *et al.* ont démontré dans un autre CDTUB que lorsqu'une chirurgie avait été retenue initialement, les lésions pouvaient guérir sous antibiothérapie seule et sans rechute avec un délai d'attente supplémentaire allant jusqu'à 14 semaines au lieu des quatre semaines ou huit semaines recommandées [28]. En effet, il est rapporté qu'un patient sur trois développaient entre trois et dix semaines après l'antibiothérapie des réactions paradoxales qui consistent à l'extension des lésions initiales ou à l'apparition d'autres lésions [29, 30]. Ce phénomène pourrait expliquer le taux de rechute non négligeable constaté dans notre série et qui a nécessité une deuxième chirurgie chez 17,1 % des patients pris en charge. Les réactions paradoxales conduiraient, par ailleurs, à une surestimation des moyens thérapeutiques, menant à une intervention chirurgicale non nécessaire le plus souvent, avec un allongement du délai de cicatrisation [13, 31, 32]. D'autre part, la survenue d'une réaction paradoxale après la chirurgie pourrait être prise à tort pour un échec thérapeutique. Suite à ces observations, il a été préconisé d'attendre la fin de la réaction paradoxale qui a lieu souvent au-delà de huit semaines d'antibiothérapie avant de décider d'une intervention chirurgicale bien indiquée [28]. Ceci dans le but de diminuer les soins post-chirurgicaux assez lourds, l'impotence fonctionnelle et la durée d'hospitalisation.

Le délai moyen de cicatrisation variait en fonction des catégories de lésions et était moins long pour les lésions de catégories I à II, soit neuf et 13 semaines en moyenne, contre 20 semaines pour les lésions de catégorie III. Le même constat a été fait par plusieurs auteurs qui rapportent un délai de cicatrisation plus allongé pour les lésions de catégorie III [14, 32-35]. Ces auteurs ont démontré que le recours tardif aux soins induit plus souvent des lésions sévères de catégorie II et

III, plus difficiles à cicatrifier. La proximité de la médecine africaine, les croyances liées à la maladie, les contraintes liées à l'hospitalisation et la méconnaissance de la maladie rendent compte des itinéraires thérapeutiques pluriels des malades de l'UB et du recours tardif au centre de soins [6, 33, 34, 36-38]. Par ailleurs, la présence de réactions paradoxales pourrait contribuer à allonger le délai de cicatrisation. Il est donc important de préciser les facteurs associés à la survenue de ces réactions paradoxales pour une attitude préventive [30, 39, 40].

Parallèlement, certains auteurs ont fait remarquer dans leurs cohortes que des patients qui avaient de petites lésions ont pu cicatrifier sous antibiothérapie seule en moins de huit semaines et sans rechute [8, 9, 32, 35]. Ces informations sont importantes pour gérer le délai d'attente du clinicien et du patient. Les études observationnelles descriptives ainsi que les études d'efficacité clinique sur de grandes cohortes sont indispensables pour une bonne documentation sur les susceptibilités individuelles à la réponse clinique des patients au traitement de l'UB.

Le taux de cicatrisation global était de 92 % avec une majorité (58 %) des patients qui ont guéri sous antibiothérapie seule. Ces patients comprenaient la quasi-totalité de ceux présentant des lésions de catégorie I (90,3 %) et presque la moitié de ceux ayant des lésions de catégorie II (47,2 %). La chirurgie complémentaire a permis de faire cicatrifier 106 patients (42 %) comprenant 60,3 % des lésions de catégorie III et 45,8 % de lésions de catégorie II. Nos résultats rejoignent les données de la littérature qui rapportent que la chirurgie est souvent utilisée pour les lésions de catégorie III alors que les lésions de catégorie I guérissent souvent sans la chirurgie ou ne nécessitent pas une chirurgie lourde [14, 32-35]. Les lésions de catégorie III doivent être réduites car elles peuvent hypothéquer la guérison au prix de moyens thérapeutiques lourds et de séquelles invalidantes. Une sensibilisation est donc indispensable pour éduquer la population sur les premiers signes de l'UB.

Koudoukpo *et al.*, dans leur cohorte, ont fait remarquer que les lésions ulcérées guérissaient plus vite que les lésions non ulcérées de même taille [41]. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que les lésions non ulcérées nécessitent une chirurgie excisionnelle pour réduire la quantité de bactéries enclavées dans les lésions. Cette intervention rallonge le plus souvent le délai de cicatrisation comparativement aux lésions déjà ulcérées qui n'ont pas besoin d'être excisées. Cependant, nous pensons que la chirurgie garde encore son intérêt pour accélérer la cicatrisation de certaines lésions surtout non ulcérées quelles que soient leurs tailles afin de réduire la durée de l'antibiothérapie. Le délai de cicatrisation dépend donc non seulement de la taille des lésions, mais également de la forme morphologique de lésions : ulcérées ou non ulcérées. Tout ceci nous amène à suggérer une meilleure évaluation et une codification du traitement de l'UB selon les indications afin de minimiser le coût, les effets secondaires et surtout le recours à la chirurgie.

Conclusion

L'ulcère de Buruli est une maladie dont la complexité rend sa prise en charge encore plus difficile. Dans le centre de dépistage et de traitement de l'ulcère de Buruli d'Allada, la prise en charge des patients entre 2010 et 2014 a été faite grâce à l'antibiothérapie seule pour la majorité des patients. Cependant, la chirurgie occupe encore une place non négligeable parce que

les patients consultent tardivement avec des lésions de catégorie III.

Les perspectives d'une lutte efficace doivent rechercher la possibilité d'une antibiothérapie à la fois efficace et moins contraignante comme l'association rifampicine-clarythromycine. Les travaux ultérieurs doivent se concentrer sur la réduction des lésions de catégorie III. Les interventions envisageables sont l'intensification de la sensibilisation de la population, le dépistage précoce, l'accessibilité géographique des soins et la maîtrise de l'itinéraire thérapeutique des patients à travers la mise en place d'un cadre de collaboration avec les guérisseurs traditionnels qui constituent les premiers recours des patients.

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt en rapport avec cet article.

Références

- Guarner J. Buruli ulcer: review of a neglected skin mycobacterial disease. *J Clin Microbiol* 2018 ; 56 : e01507-1517.
- Jacobsen KH, Padgett JJ. Risk factors for *Mycobacterium ulcerans* infection. *Int J Infect Dis* 2010 ; 14 : e677-81. doi: 10.1016/j.ijid.2009.11.013.
- Yeboah-Manu D, Aboagye SY, Asare P, et al. Laboratory confirmation of Buruli ulcer cases in Ghana, 2008-2016. *PLoS Negl Trop Dis* 2018 ; 12 : e0006560.
- Boyd SC, Athan E, Friedman ND, et al. Epidemiology, clinical features and diagnosis of *Mycobacterium ulcerans* in an Australian population. *Med J Aust* 2012 ; 196 : 341-4.
- Aubry P. *Ulcère de Buruli. Actualités*. Diplôme de médecine tropicale des pays de l'océan Indien. 2013. 5 p.
- Adjete AA, Adou DL, Konan DO. Itinéraires thérapeutiques pluriels et recours tardif des malades de l'ulcère de Buruli dans les centres de prise en charge dans le district sanitaire de Yamoussoukro (Côte d'Ivoire). *Eur Sci J* 2016 ; 12 : 263-79.
- WHO. *Treatment of Mycobacterium ulcerans disease (Buruli ulcer): a guidance for health workers*. Genève : World Health Organization.
- Klis S, Kingma R, Tuah W, van der Werf TS, Stienstra Y. Clinical outcomes of Ghanaian Buruli ulcer patients who defaulted from antimicrobial therapy. *Trop Med Int Health* 2016 ; 21 : 1191-6.
- Converse PJ, Nuernberger EL, Almeida DV, Grosset JH. Treating *Mycobacterium ulcerans* disease (Buruli ulcer): from surgery to antibiotics, is the pill mightier than the knife? *Future Microbiol* 2011 ; 6 : 1185-98.
- Liu Y, Gao Y, Liu J, et al. The compound TB47 is highly bactericidal against *Mycobacterium ulcerans* in a Buruli ulcer mouse model. *Nat Commun* 2019 ; 10 : 524.
- Arenaz-Callao MP, González Del Río R, et al. Triple oral beta-lactam containing therapy for Buruli ulcer treatment shortening. *PLoS Negl Trop Dis* 2019 ; 13 : e0007126.
- Phillips RO, Sarfo FS, Abass MK, et al. Clinical and bacteriological efficacy of rifampin-streptomycin combination for 2 weeks followed by rifampin and clarithromycin for six weeks for treatment of *Mycobacterium ulcerans* disease. *Antimicrob Agents Chemother* 2014 ; 58 : 1161-6.
- Yotsu RR, Suzuki K, Simmonds RE, et al. Buruli Ulcer: a review of the current knowledge. *Curr Trop Med Rep* 2018 ; 5 : 247-56.
- Kibadi K, Boelaert M, Fraga AG, et al. Response to treatment in a prospective cohort of patients with large ulcerated lesions suspected to be Buruli ulcer (*mycobacterium ulcerans* disease). *PLoS Negl Trop Dis* 2010 ; 4 : e736.
- Ahorlu CSK, Okyere D, Ampadu E. Implementing active community-based surveillance-response system for Buruli ulcer early case detection and management in Ghana. *PLoS Negl Trop Dis* 2018 ; 12 : e0006776.
- N'krumah RTAS, Koné B, Tiembre I, et al. Socio-environmental factors associated with the risk of contracting Buruli ulcer in Tiassalé, south Côte d'Ivoire: a case-control study. *PLoS Negl Trop Dis* 2016 ; 10 : e0004327.
- Adé N. *Évaluation de la PCR en temps réel pour le diagnostic de l'ulcère de Buruli*. Thèse de doctorat en pharmacie. Cotonou : université d'Abomey-Calavi, 2012.
- Capela C, Sopoh GE, Houezo JG, et al. Clinical epidemiology of Buruli ulcer from Benin (2005-2013): effect of time-delay to diagnosis on clinical forms and severe phenotypes. *PLoS Negl Trop Dis* 2015 ; 9 : e0004005.
- Allode SA, Hodonou MA, Gbessi G, et al. Aspects épidémiologiques et cliniques de l'ulcère de Buruli dans un centre de dépistage et de traitement au Bénin. À propos de trois années d'activités. *Med Afr Noire* 2013 ; 60 : 139-44.
- Nzilanye Iddrisah F, Yeboah-Manu D, Awoh Nortey P, et al. *Pan Afr Med J* 2016 ; 25(Suppl. 1) : 13.
- Barthelmé B, Stoffel V, Chagué F, Jacquenet F, Lachambre A. Ulcères de Buruli : 14 cas en 5 semaines dans une sous-préfecture rurale du Bénin. *Presse Med* 2001 ; 30 : 1071.
- Adjete AA, Kouamé D, Fokou G. Phytothérapie et lutte contre l'ulcère de Buruli dans le district sanitaire de Yamoussoukro (Cote d'Ivoire) : identification, description, fonction symbolique des plantes et recettes utilisées. *Med Sante Trop* 2016 ; 26 : 408-13.
- Barogui YT, Klis S, Bankolé HS, et al. Towards rational use of antibiotics for suspected secondary infections in Buruli ulcer patients. *PLoS Negl Trop Dis* 2013 ; 7 : e2010.
- OMS. *Ulcère de Buruli – Infection à Mycobacterium ulcerans*. who.int/mediacentre/factsheets/fs199/fr/ (consulté en juillet 2015).
- Klis S, Kingma R, Tuah W, Stienstra Y, van der Werf TS. Compliance with antimicrobial therapy for Buruli ulcer. *Antimicrob Agents Chemother* 2014 ; 58 : 6340.
- Kibadi K. Les injections répétées de streptomycine dans le traitement de l'infection à *Mycobacterium ulcerans* (ulcère de Buruli) : à propos d'une enquête dans une zone de santé rurale en République démocratique du Congo. *Cab Sante* 2007 ; 17 : 173-6.
- Nienhuis WA, Stienstra Y, Thompson WA, et al. Antimicrobial treatment for early, limited *Mycobacterium ulcerans* infection: a randomised controlled trial. *Lancet* 2010 ; 375 : 664-72.
- Wadagni CA, Barogui TY, Johnson RC, et al. Delayed versus standard assessment for excision surgery in patients with Buruli ulcer in Benin: a randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2018 ; 18 : 650-6.
- O'Brien DP, Robson M, Friedman ND, et al. Incidence, clinical spectrum, diagnostic features, treatment and predictors of paradoxical reactions during antibiotic treatment of *Mycobacterium ulcerans* infections. *BMC Infect Dis* 2013 ; 13 : 416.
- Nienhuis WA, Stienstra Y, Abass KM, et al. Paradoxical responses after start of antimicrobial treatment in *Mycobacterium ulcerans* infection. *Clin Infect Dis* 2012 ; 54 : 519-26.
- Barogui YT, Klis S-A, Johnson RC, et al. Genetic susceptibility and predictors of paradoxical reactions in Buruli Ulcer. *PLoS Negl Trop Dis* 2016 ; 10 : e0004594.
- O'Brien DP, Friedman ND, McDonald A, et al. Wound healing: natural history and risk factors for delay in Australian patients treated with antibiotics for *Mycobacterium ulcerans* disease. *PLoS Negl Trop Dis* 2018 ; 12 : e0006357.
- Koka E, Yeboah-Manu D, Okyere D, Adongo PB, Ahorlu CK. Cultural understanding of wounds, Buruli ulcers and their management at the Obom sub-district of the Ga south municipality of the greater Accra region of Ghana. *PLoS Negl Trop Dis* 2016 ; 10 : e0004825.
- Beissner M, Arens N, Wiedemann F, et al. Treatment outcome of patients with Buruli ulcer disease in Togo. *PLoS Negl Trop Dis* 2015 ; 9 : e0004170.
- Friedman ND, Athan E, Walton AL, O'Brien DP. Increasing experience with primary oral medical therapy for *Mycobacterium ulcerans* disease in an Australian cohort. *Antimicrob Agents Chemother* 2016 ; 60 : 2692-5.
- Ayelo GA, Anagonou E, Wadagni AC, et al. Report of a series of 82 cases of Buruli ulcer from Nigeria treated in Benin, from 2006 to 2016. *PLoS Negl Trop Dis* 2018 ; 12 : e0006358.
- Akoachere J-FKT, Nsai FS, Ndiip RN. A community-based study on the mode of transmission, prevention and treatment of Buruli ulcers in southwest Cameroon: knowledge, attitude and practices. *PLoS One* 2016 ; 11 : e0156463.
- Meka AO, Chukwu JN, Nwafor CC, et al. Diagnosis delay and duration of hospitalization of patients with Buruli ulcer in Nigeria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2016 ; 110 : 502-9.
- Ruf MT, Chauty A, Adeye A, et al. Secondary Buruli ulcer skin lesions emerging several months after completion of chemotherapy: paradoxical reaction or evidence for immune protection? *PLoS Negl Trop Dis* 2011 ; 5 : e1252.
- O'Brien DP, Robson ME, Callan PP, McDonald AH. "Paradoxical" immune-mediated reactions to *Mycobacterium ulcerans* during antibiotic treatment: a result of treatment success, not failure. *Med J Aust* 2009 ; 191 : 564-6.
- Koudoukpo C, Atadokpèdè F, Salissou L, et al. Évaluation clinique du délai de cicatrisation des lésions d'ulcère de Buruli de diamètre inférieur ou égal à 10 centimètres à Pobè (Bénin). *Our Dermatol Online* 2016 ; 7 : 139-44.