

**Contribution to the improvement of management of
large ulcerated lesions of Buruli ulcer**

**Contribution à l'amélioration de la prise en charge des
formes ulcérées étendues de l'ulcère de Buruli**

Kibadi Kapay

Front cover image: Kibadi Kapay

Front cover design: Hoevenaegel Natacha, Nieuwe Media Dienst, Universiteit Antwerpen

Printed by: Dienst Reprografie, Campus Drie Eiken, Universiteit Antwerpen

Contribution to the improvement of management of large ulcerated lesions of Buruli ulcer

Kibadi Kapay

Universiteit Antwerpen

Antwerpen 2010

Copyright © 2010 K. Kibadi

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, or transmitted in any form or by any means without written permission of the author and the publisher holding the copyright of the published articles.

ISBN: 978-90-5728-294-2

2



Faculteit Geneeskunde



Bijdrage aan de verbetering van het klinisch beleid bij uitgebreide ulceratieve vormen van Buruli ulcus

Proefschrift voorgelegd tot het behalen van de graad van
Doctor in de Medische Wetenschappen
aan de Universiteit Antwerpen te
verdedigen door

KIBADI KAPAY

Promotor:

Prof. Dr. Françoise PORTAELS

Instituut voor Tropische Geneeskunde, Antwerpen

Co-promotoren:

Prof. Dr. Marleen BOELAERT

Instituut voor Tropische Geneeskunde, Antwerpen

Prof. Dr. Jean-Jacques MUYEMBE-TAMFUM

Universiteit Kinshasa, Kinshasa

Antwerpen, 2010

4

« Et quand j'aurais (le don) de la prophétie, la science de tous les mystères et toute la connaissance, quand j'aurais même toute la foi jusqu'à transporter des montagnes, si je n'ai pas l'amour, je ne suis rien ».

Corinthiens 1 : 13

La souffrance qu'occasionne l'ulcère de Buruli chez le malade ne peut me laisser indifférent...



Enfant présentant un large ulcère de Buruli (Hôpital Général de Référence de Nsona-Mpangu, Province du Bas-Congo, 2008).

N.B. Les visages non cachés de personnes présentés dans cette thèse sont publiés avec leur accord ou de leurs parents.

TABLE DES MATIÈRES

Résumé.....	6
Samenvatting.....	10
Liste des abréviations.....	14
Chapitre 1: INTRODUCTION.....	16
1.1. Ulcère de Buruli en 2009.....	16
1.2. Historique de la prise en charge de l'UB.....	28
1.3. Historique de la lutte contre l'UB en RDC, 1920-2000.....	42

1.4. Justification de la thèse	45
1.5. Objectifs de la thèse.....	47
1.6. Références	49
Chapitre 2 : METHODOLOGIE.....	61
2.1. RDC et cadre du travail.....	61
2.2. Types d'études.....	63
2.3. Recrutement des malades et définition des cas	64
2.4. Prélèvements et procédures de laboratoires	64
2.5. Traitement et suivi des malades	65
2.6. Analyse des données.....	66
2.7. Aspects éthiques	66
Chapitre 3 : RESULTATS.....	69
3.1. Recherches anthropologiques.....	69
3.1.1. Etude des appellations et des représentations attachées à l'infection à <i>Mycobacterium</i>	
<i>ulcerans</i> dans différents pays endémiques d'Afrique <i>Médecine Tropicale</i> 2007; 67: 241 -	
288	70
6	70
3.1.2. Therapeutic itineraries of patients with ulcerated forms of <i>Mycobacterium ulcerans</i>	
(Buruli ulcer) disease in a rural health zone in the Democratic Republic of Congo.....	91
<i>Tropical Medicine and International Health</i> 2009; 14: 1110 - 1116	91
3.2. Recherches épidémiologiques	104
3.2.1. <i>Mycobacterium ulcerans</i> disease (Buruli ulcer) in a rural hospital in Bas-Congo,	106
Democratic Republic of Congo, 2002-2004 <i>American Journal of Tropical Medicine and</i>	
<i>Hygiene</i> 2006; 75: 311 - 314	106
3.2.2. New Foci of Buruli Ulcer, Angola and Democratic Republic of Congo <i>Emerging</i>	
<i>Infectious Diseases</i> 2008; 14: 1790 - 1792	118
3.3. Prise en charge de l'UB par la chirurgie seule	126

3.3.1. Ulcère à <i>Mycobacterium ulcerans</i> : prise en charge chirurgicale dans 102 observations	127
en République Démocratique du Congo <i>Médecine Tropicale</i> 2005; 65: 444 - 448	127
3.3.2. Rechutes après traitement chirurgical exclusif de l'infection à <i>Mycobacterium</i> <i>ulcerans</i> (ulcère de Buruli): étude des facteurs de risque chez 84 patients congolais <i>Médecine</i> <i>Tropicale</i> 2009; 69: 471 - 474	139
3.4. Efficacité clinique de la combinaison rifampicine-streptomycine associée à la chirurgie	155
.....	151
3.4.1. Suivi du premier cas d'infection à <i>Mycobacterium ulcerans</i> confirmé par culture, PCR et génotypage en République du Congo-Brazzaville	153
<i>Médecine Tropicale</i> 2008; 68: 137 - 143	
3.4.2. Buruli ulcer lesions in HIV-positive patient.	175
<i>Emerging Infectious Diseases</i> 2010; 16: 738 - 739	
3.4.3. Response to treatment in a prospective cohort of patients with large ulcerated lesions suspected to be Buruli ulcer (<i>Mycobacterium ulcerans</i> disease).....	181
<i>PLos Neglected Tropical Diseases</i> 2010 (in press)	
Chapitre 4: DISCUSSION GENERALE	201
4.1. Recherches anthropologiques.....	203
4.2. Recherches épidémiologiques.....	207
4.3. Prise en charge de l'UB par la chirurgie seule.....	211
4.4. Efficacité clinique de la combinaison rifampicine-streptomycine associée à la chirurgie	214
4.5. Références.....	227
CONCLUSION GENERALE	235
ANNEXES.....	237

8

Résumé

Introduction

L'infection à *Mycobacterium ulcerans*, communément appelée «ulcère de Buruli» (UB), a été signalée dans une trentaine de pays, principalement ceux à climat tropical ou subtropical y compris en République Démocratique du Congo (RDC). L'UB entraîne des lésions cutanées, nécrotiques, ulcérales. Trois stades de la maladie sont reconnus: le stade non ulcéré (nodule, papule, œdème et plaque), le stade ulcéré et le stade cicatriciel. Des atteintes osseuses sont également observées. Dans le stade ulcéré, l'on peut distinguer de petites lésions (ulcères < 10 cm de diamètre) et de larges ulcères (\geq à 10 cm de diamètre). Le traitement de l'UB est resté longtemps du ressort de la chirurgie. L'introduction en 2004 par l'OMS de l'antibiothérapie spécifique par Rifampicine (R) et Streptomycine (S) a permis de réduire l'importance accordée au traitement chirurgical dans le stade non ulcéré et les petites lésions ulcérées (< 10 cm).

Mais l'efficacité de cette association R et S sur les formes ulcérées étendues d'UB (\geq à 10 cm) reste insuffisamment documentée. L'épidémiologie de la maladie demeure insuffisamment connue. En outre, les connaissances sur les représentations traditionnelles de la maladie, qui peuvent jouer un rôle important dans les pratiques de la population et influencer sur sa prise en charge par les services de santé, demeurent également insuffisantes.

L'objectif général de cette thèse est donc de contribuer à l'amélioration de la prise en charge clinique des formes ulcérées étendues de l'UB.

Ses objectifs spécifiques sont:

- Evaluer l'efficacité clinique du traitement chirurgical seul ainsi que celle de la combinaison R-S associée à la chirurgie dans le traitement des formes ulcérées étendues (\geq à 10 cm) d'UB;
- Explorer quelques dimensions anthropologiques et épidémiologiques utiles pour la prise en charge de ces formes ulcérées étendues.

Méthodologie

Les recherches sur les aspects anthropologiques de la maladie dans cette thèse sont essentiellement des études qualitatives. Les recherches épidémiologiques et cliniques sont constituées d'études prospectives, à visée descriptive ou analytique. Toutes les études, à l'exception de celle sur les appellations et représentations de l'UB dans les pays endémiques d'Afrique, se sont déroulées en RDC. Elles ont eu lieu de 2000 à 2009. La définition d'un cas d'UB confirmé a été donnée par la positivité d'au moins deux tests sur les quatre envisagés {examen direct après coloration de Ziehl-Neelsen (ZN), la culture de *M. ulcerans*, l'amplification génique et l'histopathologie}. Les patients ont été traités par la chirurgie seule pendant la période 2000-2004, puis par la combinaison R et S associée à la chirurgie (2005-2009) dans les structures de prise en charge d'UB des provinces du Bas-Congo, Bandundu et Kinshasa.

Résultats

Recherches anthropologiques

L'UB est perçu comme «mbasu», «une malédiction», «un mauvais sort». Dans les pays d'Afrique où l'UB est endémique, les appellations de cette maladie peuvent être classées en trois catégories, suivant qu'elles évoquent les origines géographiques de la maladie, les caractéristiques des lésions observées, ou les aspects d'incurabilité et de mystère liés à son origine, souvent en rapport avec la sorcellerie. Malgré quelques spécificités locales, les représentations de la maladie apparaissent identiques et semblent traduire une connaissance relativement bonne de la maladie et de ses symptômes. Ces représentations influencent également les types de recours aux soins et les itinéraires thérapeutiques. Ceux-ci sont déterminés par la recherche d'une solution au problème de santé par le patient et son entourage. Les représentations contribuent, mais seulement partiellement, à la présentation tardive au niveau des services de santé. Quatre types de recours thérapeutiques (automédication, tradithérapie, église, centre de santé) sont identifiés chez les patients avec formes ulcérées étendues d'UB (\geq à 10 cm) dans la zone de santé rurale de Nsona-Mpangu (RDC). Le problème principal expliquant le délai dans le diagnostic réside dans la non-reconnaissance de l'UB par les professionnels de santé au premier échelon.

Recherches épidémiologiques

La majorité (> 80 %) des malades se présentent tardivement à l'hôpital et au centre de santé en présence des formes ulcérées, étendues et avancées de la maladie, ce qui retarde la guérison et prolonge l'hospitalisation. Les caractéristiques générales observées de la maladie sont identiques à celles décrites dans la littérature (sujet jeune, prédominance de formes ulcérées, contaminations autour de points d'eau). Un nouveau foyer d'UB est découvert le long de la rivière Kwango entre la République d'Angola et la RDC. Les activités artisanales de recherche de matières précieuses (diamant) le long de cette rivière constituent un facteur de risque.

Recherches cliniques

L'adaptation des techniques chirurgicales aux conditions de précarité rencontrées sur le terrain (préparation d'une solution aqueuse associant chloramine-métronidazole-nitrofurandoïne, expérimentation de l'autogreffe cutanée à l'air libre) rend la chirurgie possible en milieu rural. Mais le taux de rechute après traitement chirurgical seul est élevé, 21,5 % pour toutes les formes et 14,9 % si l'on considère uniquement les formes ulcérées. Le pronostic dans le traitement d'UB par la chirurgie seule est déterminé par la qualité de l'excision chirurgicale, le jeune âge du patient ainsi que la forme clinique de l'UB en présence.

En appliquant les recommandations actuelles de l'OMS sur le traitement de l'UB par la combinaison R et S associée à la chirurgie, le taux de rechute est très bas (1,1 % pour tous les patients et 1,6 % uniquement pour les patients PCR positifs), observé dans les formes ulcérées étendues (\geq à 10 cm). Nous observons également que le traitement médical (R et S) paraît inefficace dans les formes ulcérées étendues de l'UB (\geq à 10 cm), sans l'apport de la chirurgie, partant des observations cliniques après 4 semaines de traitement médical seul. L'évolution clinique des formes ulcérées étendues de l'UB après 4 semaines d'antibiothérapie est différente suivant les résultats microbiologiques. En effet, les larges ulcères avec ZN positif à la microscopie directe s'aggravent après 4 semaines de traitement médical (R et S) seul.

Discussion

La fréquence des formes ulcérées étendues d'UB dans nos structures de prise en charge nécessite l'élaboration de messages appropriés d'éducation sanitaire primordiaux pour l'éducation des populations et pour rendre la

prise en charge de l'UB culturellement plus acceptable et plus précoce. Nos résultats montrent également l'importance d'une amélioration des capacités diagnostiques de l'UB dans les centres de santé où le diagnostic de l'UB n'est pas aujourd'hui posé. Ils montrent également l'importance de confirmer le diagnostic de l'UB par des analyses microbiologiques puisque la valeur prédictive positive du diagnostic clinique est basse. L'examen direct des frottis par microscopie directe selon la méthode de ZN peut s'avérer très efficace pour la confirmation microbiologique et la prise en charge des larges ulcères (\geq à 10 cm) suspects d'être atteints d'UB dans des centres de santé ruraux. Quant au moment le plus indiqué pour pratiquer la chirurgie, d'après nos résultats, celle-ci devrait être appliquée concomitamment au traitement médical du moins dans le traitement des formes ulcérées étendues (\geq à 10 cm) de l'UB et positives à l'examen direct.

Conclusion

Face aux conséquences d'une consultation tardive pour l'UB, il faudra non seulement cibler et adapter les messages à adresser à la population mais également améliorer les capacités diagnostiques et thérapeutiques de l'UB dans les centres de santé où le diagnostic de la maladie n'est pas toujours correctement posé.

Les patients ayant des larges ulcères avec ZN positif à la microscopie directe devraient être traités chirurgicalement sans délai, et cela concomitamment à l'antibiothérapie spécifique (R et S). La combinaison des résultats de nos différentes recherches devrait contribuer significativement à l'amélioration de la prise en charge des formes ulcérées étendues de l'UB.

Bijdrage aan de verbetering van het klinisch beleid bij uitgebreide ulceratieve vormen van Buruli ulcus.

Samenvatting

Inleiding:

Mycobacterium ulcerans infectie, doorgaans Buruli ulcus (BU) genoemd, is een infectieziekte die reeds werd vastgesteld in 30 tropische tot subtropische landen waaronder de Democratische Republiek Congo (DRC). BU veroorzaakt necrotiserende, zwerende huidletsels. Men onderscheidt drie verschillende stadia in het ziektebeeld: een niet-ulceratief stadium (nodule, papule, oedeem, plaque), een ulceratief stadium en tenslotte een stadium van littekenvorming. Bij sommige patiënten wordt eveneens aantasting van botweefsel waargenomen. In het ulceratief stadium maakt men een onderscheid tussen kleine (diameter <10cm) en grote wonden (diameter \geq 10cm). Behandeling van BU was een lange tijd uitsluitend gebaseerd op heelkundige ingrepen. Sinds de introductie door de Wereldgezondheidsorganisatie (WGO) van antibioticatherapie bestaande uit Rifampicine (R) en Streptomycine (S) is het belang van heelkunde in de behandeling van niet-ulceratieve stadia en kleine ulceratieve wonden (< 10 cm) afgenomen.

De doeltreffendheid van R en S behandeling op uitgebreide vormen van BU (\geq 10 cm) is tot op heden slecht gedocumenteerd. De epidemiologische kennis van de ziekte blijft onvoldoende. Bovendien weet men weinig over de perceptie van de ziekte bij de bevolking, een factor van betekenis in het ziektegedrag en met grote consequenties voor het klinisch beleid.

De hoofddoelstelling van dit proefschrift is bij te dragen aan de verbetering van het klinisch beleid van uitgebreide vormen van BU (\geq 10 cm).

Specifieke doelstellingen zijn:

- Antropologische en epidemiologische aspecten verkennen die belang hebben voor het klinisch beleid van de ziekte.
- De klinische doeltreffendheid evalueren van een zuiver heelkundige behandeling zowel als die van de combinatie heelkunde/antibiotica in de behandeling van uitgebreide vormen van BU (\geq 10 cm).

Werkwijze

Antropologisch onderzoek werd uitgevoerd door middel van kwalitatieve studies. Zowel het epidemiologisch als het klinisch onderzoek was prospectief van aard en bestond uit beschrijvende of analytische observationele studies. Alle studies werden uitgevoerd in DRC van 2000 tot 2009. Een BU geval werd bevestigd op basis van een positief resultaat van tenminste twee van de vier voorziene laboratoriumtesten {directe bacterioscopie na Ziehl-Neelsen (ZN) kleuring, *in vitro* cultuur van *M. ulcerans*, PCR en histopathologie}. Patiënten werden in de periode 2000-2004 louter heelkundig behandeld. In de daaropvolgende periode (2005-2009) werd heelkunde gecombineerd met R en S antibioticabehandeling in gespecialiseerde BU gezondheidsstructuren in de provincies Bas-Congo, Bandundu en Kinshasa.

Resultaten

Antropologisch onderzoek:

BU wordt aanzien als “Mbasu”, “een vervloeking”, “het lot”. In Afrikaanse landen waar BU endemisch is kunnen benamingen van de ziekte algemeen in drie categorieën worden ingedeeld: (i) ze brengen de geografische oorsprong van de ziekte naar voor, (ii) ze beschrijven de kenmerken van de waargenomen letsels, of (iii) ze verwoorden de aspecten van de ongeneeslijkheid en het mysterie, met betrekking tot zijn oorsprong, vaak in relatie met tovenarij. Ondanks enkele lokale karakteristieken, lijken de benamingen van het ziektebeeld vrij universeel te zijn en ze geven een relatief goede kennis weer van de ziekte. Dit heeft zijn impact op de zorgvraag en therapeutische trajecten van de patiënten. Deze worden bepaald door de zoektocht naar een oplossing van zijn gezondheidsprobleem. De traditionele perceptie legt slechts gedeeltelijk de laattijdige aanbidding bij de gezondheidsdiensten uit. Vier verschillende therapeutische trajecten (zelfmedicatie, traditionele behandeling, kerk, gezondheidscentra) werden geïdentificeerd bij patiënten met uitgebreide vormen van BU (≥ 10 cm) in de gezondheidszone van Nsona-Mpangu (DRC).

Epidemiologisch onderzoek:

De meerderheid (>80%) van de patiënten met uitgebreide ulceratieve vormen meldt zich laattijdig aan in ziekenhuizen en gezondheidscentra in een vergevorderd stadium van de ziekte, wat het herstel vertraagt en hospitalisatie verlengt. De kenmerken van de BU patiënten komen overeen met deze beschreven in de literatuur (jonge patiënten, overheersend ulceratieve vormen, besmettingen in de nabijheid van water). Een nieuwe BU focus werd ontdekt langs de rivier Kwango in het

grensgebied van de Republiek Angola en DRC. De artisanale werkzaamheden geassocieerd met het delven naar erts en edelstenen (diamant) langs deze stroom vormen mogelijk een risicoactiviteit voor BU.

Klinisch onderzoek:

Aanpassing van heelkundige technieken (bereiding van een waterige oplossing chloramine – metronidazole – nitrofurantoin; autotransplantatie van huid, verzorgd zonder afdekking) aan de moeilijke terreinomstandigheden maakt heelkunde mogelijk in een rurale omgeving. Het percentage van recidieven na louter heelkundige behandeling is echter hoog: 21,5% voor alle vormen en 14,9% voor de ulceratieve vormen. De kwaliteit van de heelkundige ingreep, de leeftijd van de patiënt alsook de klinische vorm bepalen de prognose na de heelkunde en zijn onafhankelijke risicofactoren van recidieven.

Na toepassing van de aanbevelingen van de WGO (i.e. de behandeling van BU door de combinatie van antibiotica en heelkunde) werd het percentage recidieven sterk teruggebracht (1,1 % voor alle patiënten en 1,6 % voor enkel de PCR-positieve patiënten) bij uitgebreide ulceratieve vormen. Uit onze klinische waarnemingen blijkt dat 4 weken medische verzorging (R & S) zonder heelkunde echter ondoeltreffend is in geval van uitgebreide ulceratieve vormen van BU (≥ 10 cm). Uit de microbiologische resultaten blijkt dat na 4 weken van antibioticatherapie de klinische evolutie van uitgebreide ulceratieve vormen verergerd is.

Discussie:

De waargenomen frequentie van uitgebreide ulceratieve vormen van BU in onze gezondheidsstructuren toont de noodzaak aan van aangepaste, gezondheidseducatie. Deze is van fundamenteel belang voor de informatie en sensibilisatie van de bevolking en tevens om het klinisch beleid van BU cultureel aanvaardbaar te maken en laattijdig consulteren tegen te gaan. Onze resultaten tonen het belang aan van een verbetering van de diagnostische capaciteiten van BU in gezondheidscentra waar de diagnose van BU op dit moment nog niet gesteld wordt. De resultaten laten eveneens zien dat bevestiging van BU met behulp van microbiologische analyses onontbeerlijk is omdat de positief predictieve waarde van een klinische diagnose laag is. Direct

microscopisch onderzoek van een ZN uitstrijkje blijkt zeer efficiënt te zijn als laboratoriumbevestiging en voor de bepaling van het klinisch beleid bij vermoedelijke BU in rurale gezondheidscentra. Volgens onze resultaten blijkt dat heelkunde in parallel uitgevoerd zou moeten worden met de medische behandeling (R&S) bij bevestigde vormen van uitgebreid ulceratief BU.

Conclusie:

Gezien de gevolgen van zich laat presenteren met BU, dienen niet enkel sensibilisatiecampagnes aangepast te worden, maar tevens de diagnostische capaciteiten van BU in gezondheidscentra verbeterd te worden, daar waar de diagnose van de ziekte nog niet wordt gesteld.

Patiënten met uitgebreide ulceraties die met behulp van microscopie positief werden bevonden, zouden zonder verwijl heelkundig behandeld moeten worden en dit in parallel met specifieke antibioticatherapie (R&S).

De combinatie van onze verschillende onderzoeksresultaten beogen de verbetering van het klinisch beleid bij de uitgebreide ulceratieve vormen van BU.

Liste des abréviations

ADN	:	Acide Désoxyribonucléique
AFIP	:	Armed Forces Institute of Pathology
AFRO	:	Région Afrique de l'Organisation Mondiale de la Santé
BAAR	:	Bacille Acido-Alcool-Résistant
Chl-Métro-Nitro:		Chloramine-Métronidazole-Nitrofurandoïne
CDTUB	:	Centre de Diagnostic et Traitement de l'Ulcère de Buruli
CS	:	Centre de Santé
CSR	:	Centre de Santé de Référence
CUK	:	Cliniques Universitaires de Kinshasa
DDS	:	Dapsone (Diaminodimethyl Sulfone)
EMB	:	Ethambutol
FN	:	Fasciite nécrosante
HGR	:	Hôpital Général de Référence
IME	:	Institut Médical Evangélique

IMT	:	Institut de Médecine Tropicale
INH	:	Isoniazide
<i>M. ulcerans</i>	:	<i>Mycobacterium ulcerans</i>
OMS	:	Organisation Mondiale de la Santé
PCR	:	Polymerase Chain Reaction
PNLUB	:	Programme National de Lutte contre l'Ulcère de Buruli
RDC	:	République Démocratique du Congo
R	:	Rifampicine
S	:	Streptomycine
UB	:	Ulcère de Buruli
UPT	:	Ulcère phagédénique tropical
VIH	:	Virus de l'Immunodéficience Humaine
ZN	:	Ziehl-Neelsen
ZSR	:	Zone de Santé Rurale

Chapitre 1: INTRODUCTION

1.1. Ulcère de Buruli en 2009

1.1.1. Généralités sur la maladie

L'infection à *Mycobacterium ulcerans*, communément appelée «ulcère de Buruli» (UB), entraîne des lésions cutanées, nécrotiques, ulcérales [WHO, 2008a]. Dodge & Lunn [1962] sont les premiers à avoir utilisé l'appellation «ulcère de Buruli» pour désigner la maladie en se référant à l'origine géographique des patients qui habitaient le district de Buruli en Ouganda (actuel district de Nakasongola). Dodge a par la suite rapporté la première grande épidémie d'UB [Dodge, 1964]. Radford propose actuellement l'appellation « Maladie *ulcerans* » aux infections dues à *M. ulcerans* [Radford, 2009]. Aujourd'hui, l'UB est l'une des 13 maladies tropicales négligées en Afrique [Molyneux *et al.*, 2005].

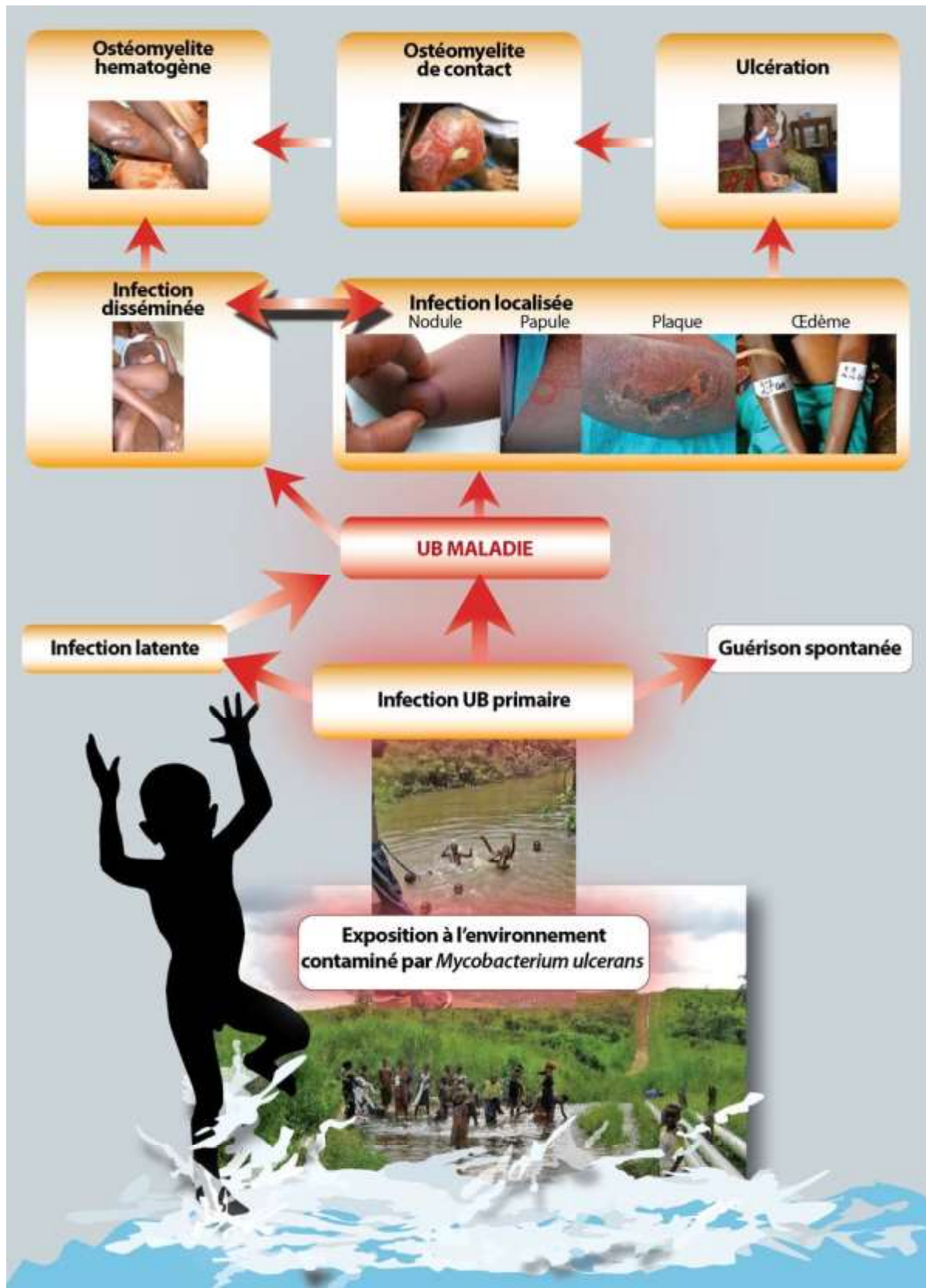
En 1948, MacCallum fut le premier à isoler en culture l'agent étiologique de l'UB, *M. ulcerans*, à partir d'un échantillon clinique [MacCallum *et al.*, 1948]. *M. ulcerans*, qui appartient au même genre que les bactéries responsables de la tuberculose et de la lèpre, se développe à des températures de 30° à 33°C sur le même milieu utilisé pour cultiver le bacille tuberculeux. Il est sensible à une température de 37°C et plus [Meyers *et al.*, 1974a; Eddyani *et al.*, 2007].

L'analyse de la séquence complète du génome de *M. ulcerans* a révélé un lien génétique étroit avec le bacille tuberculeux mais on distingue aussi d'importantes différences. Contrairement à *M. leprae* et *M. tuberculosis*, le génome de *M. ulcerans* contient une série de 3 gènes de dimension inhabituellement grande qui fabriquent une exotoxine en grande partie responsable des aspects cliniques de la maladie [Stinear *et al.*, 2004]. En effet *M. ulcerans* produit une toxine à effets nécrosants et immunosuppresseurs appelée mycolactone [Read *et al.*, 1974; Pimsler *et al.*, 1988; George *et al.*, 1999]. Des séquences spécifiques d'insertion pour *M. ulcerans* ont été caractérisées et servent à identifier la bactérie par PCR [Ross *et al.*, 1997; Stinear *et al.*, 2004; 2007].

Les progrès accomplis par les travaux de recherche sur la transmission de l'infection à *M. ulcerans* ont été impressionnants au cours de cinq dernières années (2004-2009). Après un demi-siècle de tentatives et de recherches, le laboratoire de Mycobactériologie de l'Institut de Médecine Tropicale (IMT) à Antwerpen est le premier à avoir cultivé et caractérisé *M. ulcerans* à partir d'un échantillon

de l'environnement (un insecte aquatique recueilli au Bénin) [Portaels *et al.*, 2008]. L'histoire naturelle de l'infection à *M. ulcerans* est résumée dans la figure 1.

Figure 1. Résumé de l'histoire naturelle de l'infection à *M. ulcerans*



Ces découvertes permettent aujourd'hui d'appuyer l'hypothèse selon laquelle *M. ulcerans* serait un agent pathogène environnemental transmis à l'homme par l'exposition à un environnement infecté.

Une revue de la littérature [Walsh *et al.*, 2008] portant sur l'UB montre que *M. ulcerans* est considéré comme un organisme pathogène ou saprophyte vivant dans la flore, la faune, dans un environnement microaérophile, dans des eaux stagnantes. Marsollier *et al.* [2007] ont récemment montré que *M. ulcerans* pouvait coloniser les biofilms de certaines niches écologiques. Bien que la source primaire du *M. ulcerans* demeure inconnue à ce jour, la bactérie a pu être mise en évidence dans divers organismes aquatiques tels que des poissons, des crustacés, des mollusques, des insectes aquatiques et des larves provenant des eaux stagnantes de zones endémiques d'Afrique de l'Ouest [Portaels *et al.*, 1999; 2001; Marsollier *et al.*, 2002]. *M. ulcerans* a été trouvé dans les glandes salivaires des insectes aquatiques, appuyant ainsi l'hypothèse selon laquelle les insectes piqueurs joueraient un rôle dans la transmission de *M. ulcerans* [Marsollier *et al.*, 2005; Portaels *et al.*, 2009]. Récemment une étude à grande échelle [Benbow *et al.*, 2008] a conclu que les insectes aquatiques piqueurs ne sont probablement pas des vecteurs importants de *M. ulcerans* et que, s'ils jouent un rôle dans l'infection, ce serait probablement plutôt comme vecteurs mécaniques, car *M. ulcerans* se retrouve le plus souvent sur les parties externes de ces insectes. Une association persistante du *M. ulcerans* avec des insectes prédateurs de la famille *Belostomatidae* a été trouvée en Afrique de l'ouest [Mosi *et al.*, 2008]. Certaines indications tendent à montrer que *M. ulcerans* est peut-être plus répandu dans l'environnement que ne l'est la maladie chez l'homme; mais d'autres travaux sont nécessaires pour confirmer cette hypothèse [WHO, 2008a].

En effet, des études effectuées dans le Sud-est de l'Australie ont permis de trouver de l'ADN de *M. ulcerans* dans des moustiques (décelable avec une probabilité maximale de 4,3 pour 1000 moustiques) [Johnson *et al.*, 2007]. Une étude cas-témoins effectuée au même moment a démontré une probabilité accrue de la maladie chez les personnes signalant avoir été piquées par les moustiques et des risques réduits chez les personnes utilisant des répulsifs [Quek *et al.*, 2007]. D'autres études centrées sur les sources possibles de contamination des moustiques par *M. ulcerans* ont montré par des enquêtes coprologiques que jusqu'à 50 % des possums peuvent être colonisés par *M. ulcerans* [Johnson *et al.*, 2007]. Les chercheurs essaient actuellement de vérifier l'hypothèse selon laquelle l'infection à *M. ulcerans* serait une zoonose transmise à l'homme en Australie à partir du possum via le moustique [WHO, 2008a]. Ces études permettent également d'identifier

une voie de transmission potentielle faisant intervenir des possums réservoirs et des moustiques comme vecteurs mécaniques [WHO, 2008a]. Une approche axée sur les bassins hydrographiques dans la même région d’Australie a permis de constater que *M. ulcerans* n’est présent que dans des habitats aquatiques très restreints et uniquement dans les zones d’endémie [Johnson *et al.*, 2007].

1.1.2. Epidémiologie

L’UB a été signalé dans plus de 30 pays [Janssens *et al.*, 2005; WHO 2000, 2008a]. Néanmoins, parmi ceux-ci, seuls les cas de 27 pays sont confirmés par des tests microbiologiques.

Les foyers avec cas confirmés sont principalement situés dans les régions intertropicales :

1) l’Afrique [Janssens *et al.*, 2005]: Angola, Bénin, Burkina Faso, Cameroun, Congo-Brazzaville, Côte d’Ivoire, Gabon, Ghana, Guinée, Guinée Equatoriale, Kenya [Walsh *et al.*, 2009], Liberia, Nigeria, République Centrafricaine [Minime-Lingoupou *et al.*, 2010], République Démocratique du Congo (RDC), Ouganda, Soudan, Togo; 2) les Amériques : Guyane française [Pradinaud *et al.*, 1974], Mexique [Lavalle *et al.*, 1953; Coloma *et al.*, 2005], Pérou [Guerra *et al.*, 2008], Suriname [WHO, 2008a]; 3) l’Asie : Malaisie [Pettit *et al.*, 1966]; 4) l’Océanie : Australie [Veitch *et al.*, 1997], Papouasie Nouvelle-Guinée [Igo *et al.*, 1988].

Des cas ont également été confirmés en zones non tropicales (figure 2):

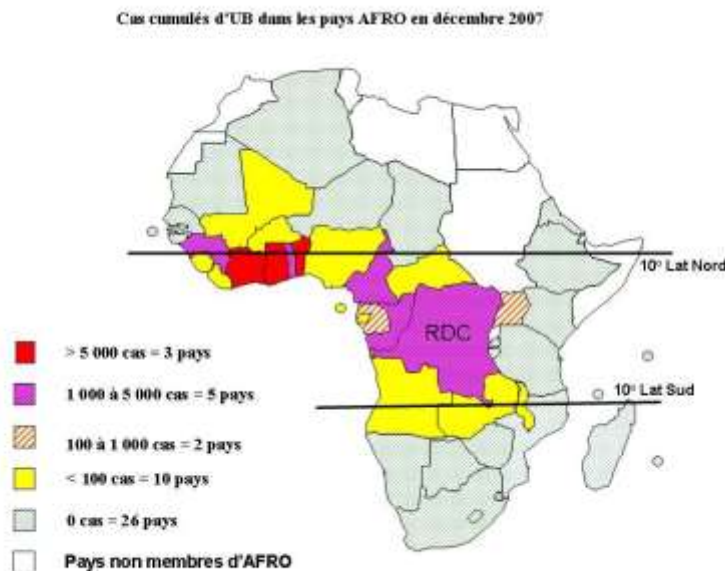
1) l’Océanie : au sud de l’Australie [Veitch *et al.*, 1997]; 2) l’Asie : Chine [Faber *et al.*, 2000], et Japon [Tsukamura *et al.*, 1982; Nakanaga *et al.*, 2007].



Figure 2. Carte du monde montrant la répartition géographique de l'UB en 2000 [WHO, 2000] L'Afrique est le continent le plus touché. Jusqu'en décembre 2007, en Afrique 56.046 cas d'UB ont été répertoriés tels que représentés dans la figure 3 (Rapport OMS/UB/AFRO/2007). En Afrique, d'une manière générale, la sous-notification reste un problème majeur dans de nombreux pays et une surveillance accrue s'impose. Les cas d'UB sont généralement regroupés en foyers. Des groupes de cas d'UB se retrouvent souvent autour de certaines étendues d'eau [Johnson *et al.*, 2005]. Le fait de résider dans une zone d'endémie et à proximité de certaines étendues d'eau constituent d'importants facteurs de risque [WHO, 2000; 2008a; Debacker *et al.*, 2006].

Dans une étude au Bénin, l'âge médian est de 15 ans ($q1 = 7$, $q3 = 30$), avec une proportion égale pour les deux sexes [Debacker *et al.*, 2004a]. La plupart des auteurs décrivent des lésions au niveau des membres, là où la température est plus propice au développement de *M. ulcerans* [Amofah *et al.*, 1993; Debacker *et al.*, 2004b]. Les membres inférieurs et supérieurs qui sont les parties du corps les plus exposées aux traumatismes, et qui ont un contact fréquent avec l'« environnement infecté » par *M. ulcerans*, sont les parties anatomiques les plus atteintes par l'UB [Smith, 1976].

Figure 3. Cas cumulés d'UB dans les pays AFRO en décembre 2007



N'entraînant que peu de décès, l'UB est à l'origine d'une morbidité sérieuse et notamment d'incapacités fonctionnelles provoquant des problèmes socio-économiques et de développement permanents [Asiedu & Etuafu, 1998; WHO, 2008b].

1.1.3. Clinique

La période d'incubation de l'UB est évaluée entre 1 et 3 mois [Andersen, 1965; Barker, 1973]. Ceci semble également confirmé par les études ougandaises au camp de Kinyara [Uganda Buruli Group, 1970] où tous les nouveaux cas sont apparus 13 semaines après avoir déménagé le camp. Meyers *et al.* [1974b] parlent d'un temps d'incubation allant de 2 semaines à 3 ans.

Trois stades de la maladie sont reconnus: le stade non ulcéré, le stade ulcéré et le stade cicatriciel [WHO, 2000]. Le stade non ulcéré comprend 4 formes cliniques de la maladie (nodule, papule, œdème, placard).

Le **nodule** est caractérisé par un nodule froid qui est sous-cutané, indolore ou très peu douloureux (figure 6).

La **papule** est une lésion cutanée indolore surélevée de moins d'un centimètre de diamètre (figure 7).

La **forme œdémateuse** est en fait un œdème peu inflammatoire qui apparaît progressivement en quelques jours voire quelques semaines. Cet œdème peut englober tout un membre ou même l'ensemble du tronc, avec parfois un aspect de peau d'orange. La zone tuméfiée n'est ni chaude, ni sensible, et le patient ne présente pas d'altération de l'état général. La partie atteinte est tendue, luisante et les limites de la lésion sont difficiles à définir. De plus, cet œdème ne prend pas le godet (figure 8).

Le **placard**, indolore ou peu douloureux, est de consistance cartonnée, dure, avec parfois l'aspect de peau d'orange. Les limites de la lésion sont plus ou moins nettes (figure 9).

Le **stade ulcéré** se caractérise par un **ulcère** aux bords décollés (sous-minés). Ce décollement est dû à la nécrose du tissu adipeux, permettant le passage d'une sonde cannelée. Fréquemment indolore (sauf en cas de surinfection importante), l'ulcère est entouré par une peau souvent dure, mais non inflammatoire. Le fond de l'ulcère est jaunâtre, recouvert d'une gélatine adhérente (figure 4 et 10). Il peut aussi se présenter sous forme granulomateuse. La surface de l'ulcère peut rester petite (figure 10) alors que l'extension sous-cutanée peut envahir tout un membre (figure 11). Plusieurs ulcérations contiguës peuvent ainsi communiquer entre elles (figure 14).

En l'absence de tout traitement médical, après plusieurs semaines, voire plusieurs mois, les bords de l'ulcère s'affaissent, le bord bourgeonne et une cicatrisation se met en place spontanément : c'est le **stade cicatriciel**. C'est une cicatrice en forme d'étoile. Elle est fibreuse, rétractile gênant le mouvement des articulations du voisinage (figure 13).

Des atteintes osseuses sont également observées. Les **ostéomyélites** causées par *M. ulcerans* et confirmées par les tests bactériologiques et histopathologiques ont été décrites par Lagarrigue *et al.* [2000] et Portaels *et al.* [2003]. Ces ostéomyélites sont de deux types: ostéomyélite métastatique et ostéomyélite de contact (figure 12).

En Asie, Océanie et aux Amériques, ce sont les papules et les petits ulcères qui sont les formes cliniques de l'UB les plus observées (figure 5).

Figure 4. **Ulcère** à la main
(Photo Guerra, 2007, Pérou)



Figure 5. Evolution d'une lésion ulcérée au 3ème doigt
(Photo Guerra, 2007, Pérou)



Figure 6. **Nodule** au coude
(Photo Kibadi, 2009, RDC)



Figure 7. **Papule** au poignet
(Photo Kibadi, 2008, RDC)



Figure 8. **Œdème** à la face
(Photo Kibadi, 2008, RDC)



Figure 9. **Placard** au dos
(Photo Kibadi, 2007, RDC)



Dans certains pays d'Afrique comme la RDC, les patients se présentent dans les centres de santé le plus souvent en présence des formes ulcérées (figures 10 et 11).

Figure 10. **Stade ulcéré** à la jambe
(Photo Kibadi, 2008, RDC)

Figure 11. Large **ulcère** au membre inférieur
(Photo Kibadi, 1999, RDC)



Figure 12. UB avec une **ostéomyélite**
contact au niveau de l'humérus
(Photo Kibadi, 2007, RDC)



Figure 13. UB au **stade cicatriciel** de
(Photo Kibadi, 2004, RDC)



Figure 14. **Ulcérations contiguës d'UB** qui communiquent entre elles
(Photo Meyers & Portaels, 1997, Bénin)



1.1.4. Diagnostic

Auparavant, lorsque la chirurgie était la principale méthode de traitement, sur le plan logistique et opérationnel, la confirmation des cas d'UB au laboratoire était aisée à partir d'échantillons provenant des tissus excisés. Traditionnellement, les échantillons sont obtenus à partir d'écouvillons frottés sous les bords sous-minés des ulcérations et par des biopsies pratiquées sur le produit d'excision obtenu à l'occasion d'un traitement chirurgical. Récemment, 2 nouvelles techniques de biopsies, la biopsie à l'emporte-pièce «punch biopsy» [Phillips *et al.*, 2005] et l'aspiration à l'aiguille fine «fine needle aspiration» [Phillips *et al.*, 2009; Eddyani *et al.*, 2009] ont été utilisées avec succès pour obtenir des échantillons de tissu à partir de lésions non ulcérées.

Depuis l'introduction de l'antibiothérapie en 2004 [WHO, 2004], un certain pourcentage de formes non ulcérées guérissent sans recourir à la chirurgie [WHO, 2008a]. La confirmation au laboratoire de ces formes « précoces » revêt dès lors un caractère des plus crucial.

Actuellement, le diagnostic primaire de l'UB est généralement fondé sur des constatations cliniques d'agents de santé expérimentés dans les zones d'endémie. Au laboratoire, pour diagnostiquer l'UB, 4 méthodes de confirmation sont couramment utilisées sur des écouvillons ou des échantillons tissulaires prélevés lors du traitement. Ces méthodes sont les suivantes:

a) Examen direct de frottis.

L'examen direct de frottis est couramment utilisé dans le diagnostic d'UB en zones endémiques. Celui-ci peut être effectué à partir d'écouvillons, de biopsies ou de ponctions à l'aiguille fine. Eddyani *et al.* [2008] trouvent une sensibilité du ZN de 64,6 % à partir des biopsies chirurgicales (822/1.273 échantillons) contre 41,8 % chez Phillips *et al.* [2005] utilisant des «punch biopsy» (54 échantillons). La différence est statistiquement significative ($p = 0,006$). Elle serait due, en partie, par la taille des échantillons analysés dans les 2 études, 5 à 10 mm chez Eddyani *et al.* [2008] et 4 ou 6 mm chez Phillips *et al.* [2005]. Récemment utilisant les échantillons prélevés chez 43 patients par « aspiration à l'aiguille fine G 21 », Phillips *et al.* [2009] rapportent une sensibilité de 26 % (95 % CI 14-41) et Eddyani *et al.* [2009] de 64,7 % par « aspiration à l'aiguille fine G 23 ». D'une manière générale, l'examen direct de frottis a une faible sensibilité, d'environ 40 % [WHO, 2008a].

b) Culture de *M. ulcerans*.

La culture est pratiquée à partir des écouvillons, des biopsies ou des aspirations à l'aiguille fine. Elle prend au moins 6 à 8 semaines. Les études montrent une sensibilité de 45,2 % chez Eddyani *et al.* [2008] et 49,1 % chez Phillips *et al.* [2005]. Récemment utilisant les échantillons prélevés chez 43 patients par « aspiration à l'aiguille fine G 21 », Phillips *et al.* rapportent une sensibilité de 44 % (95 % CI 29-60) et Eddyani *et al.* [2009] de 41,2 % par « aspiration à l'aiguille fine G 23 ». La sensibilité de la culture se situe approximativement entre 20 % et 60 % [WHO, 2008a]. Le temps médian pour obtenir une culture primaire a été de 11 semaines (minimum 3, maximum 44) dans 1273 échantillons cliniques analysés par Eddyani *et al.* [2008].

c) Amplification génique (PCR)

La PCR peut également être effectuée à partir d'écouvillons, de biopsies ou de ponctions à l'aiguille fine. Le résultat est positif quand l'ADN libéré et extrait subit une amplification d'ADN spécifique de *M. ulcerans* par PCR.

Cet examen donne des résultats en 2 jours. L'analyse par PCR a la sensibilité la plus élevée parmi les quatre tests de confirmation diagnostique de l'UB dans le laboratoire [WHO, 2001a; Stinear *et al.*, 2007]. Dans l'étude de Mensah-Quainoo *et al.* [2008], la sensibilité de 72,3 % pour la PCR était comparable à celle obtenue par Stienstra *et al.* [2003] de 74,8 % sur les échantillons de tissus excisés, mais relativement basse, comparée à 85 % trouvée par Guimaraes-Peres *et al.* [1999], et à 98 % rapportée par Phillips *et al.* [2005] qui ont examiné des spécimens provenant des biopsies à l'emporte-pièce («punch biopsy»). Ces derniers, Phillips *et al.* [2009] ont récemment rapporté une sensibilité de 86 % (95 % CI 72-94) quand ils ont utilisé des échantillons prélevés par « aspiration à l'aiguille fine G 21 ». Chez Eddyani *et al.* [2009] la sensibilité de la PCR était de 88,2 % par « aspiration à l'aiguille fine G 23 ».

d) Histopathologie.

Elle requiert des biopsies qui doivent inclure toutes les couches de tissu cutané et sous-cutané, jusqu'à l'aponévrose. L'examen histopathologique est également utile pour faire un diagnostic différentiel lorsque les méthodes précédentes (ZN, culture, PCR) ont donné des résultats négatifs. Sa sensibilité est d'environ 90 % pour l'OMS [2008a], de 82 % chez Phillips *et al.* [2005], de 63 % chez Guarner *et al.* [2003].

Notons que la sensibilité de ces quatre méthodes dépend du type de forme clinique et du « gold standard » utilisé pour définir un cas d'UB.

1.2. Historique de la prise en charge de l'UB

1.2.1. Chirurgie

Le traitement de l'UB est resté longtemps du ressort de la chirurgie [Richard-Kadio *et al.*, 1987, 1990; Cornet *et al.*, 1992; Aguiar & Steunou, 1997; Ouattara *et al.*, 2004]. En Ouganda, l'Uganda Buruli Group [1970] rapporte d'excellents résultats lors du traitement précoce des formes préulcéreuses par excision-suture. Il en est de même au Ghana où Amofah *et al.* [1998] obtiennent des résultats satisfaisants pour la chirurgie des formes pré-ulcératives. Kanga *et al.* [2003] en Côte d'Ivoire constatent 17 % de rechutes sur une série de 346 patients traités chirurgicalement. Debacker *et al.* [2005] présentent un taux de rechute faible (6,1 %), avec un recul allant jusqu'à 7 ans, après traitement d'UB par la chirurgie au Centre Sanitaire et Nutritionnel Gbemoten au Bénin de 1989 à 2001.

Suite à l'ampleur de l'UB et à son implication dans la lutte contre cette maladie, l'OMS décide de publier un ouvrage sur la prise en charge de l'UB, basé essentiellement sur la chirurgie [WHO, 2001b].

1.2.2. Antibiothérapie

Il existe de nombreuses publications sur des essais de traitement médical de l'UB *in vitro*, *in vivo* chez l'animal mais aussi des essais cliniques chez l'homme. Toutefois, nous ne reprenons que certaines d'entre elles.

1) Résultats obtenus *in vitro* (culture)

La sensibilité *in vitro* de *M. ulcerans* aux antimycobactériens pour les concentrations testées est résumée dans le tableau suivant (Tableau I) [WHO, 2001a]:

Tableau I. Sensibilité *in vitro* de *M. ulcerans* aux antimycobactériens

Antimycobactérien	Milieu	Ug/ml (concentrations testées)		Croissance
isoniazide (INH)	L-J	0,1	10	+
acide para-amino- alicyclique (PAS)	L-J	0,5	50	+
ethambutol (EMB)	L-J	0,25	5	+
streptomycine (S)	L-J	2	50	-
rifampicine (R)	7H11	2		-
	L-J	4	50	-
ethionamide	L-J	4	30	+
cyclosérine	L-J	5	30	-
kanamycine	L-J	8	20	-
clarithromycine	7H11	0,5	4	-
ofloxacine	7H11	2		-
ciprofloxacine	7H11	11		-
sparfloxacine	7H11	0,5		-
amikacine	7H11 L-J	2		-
		30		-
capréomycine	L-J	16	20	-
thioacétazone	L-J	2		+
thiosemicarbazone	L-J	0,5	4	+
viomycine	L-J	10	50	-
thiocarbanilide	L-J	50		+
dapsons (4,4' diaminodiphenyl sulphone ou DDS)	L-J	3		-
	L-J	1		Faible
	L-J	0,3		Moyenne
moxifloxacine	7H11	11		-

L-J : Löwenstein-Jensen

7H11 : Middlebrook agar

+ : > 85 % de souches positives

- : < 15 % de souches positives

Moyenne : 50 à 85 % de souches positives

Faible : 15 à 49 % de souches positives

2) Résultats obtenus *in vivo* (animal)

Les résultats obtenus chez des souris infectées expérimentalement par *M. ulcerans* sont les suivants.

- 1965 : Pattyn *et al.* [1965a] font des essais sur le traitement de l'UB par la R administrée à des souris infectées expérimentalement. Ces travaux préliminaires poussent les cliniciens à faire des essais cliniques en se basant sur le traitement de la lèpre.
- 1975 : Havel & Pattyn [1975] montrent l'efficacité de la R chez des souris infectées par *M. ulcerans*.
- 1979 : Krieg *et al.* [1979] suggèrent qu'il faut associer à la R, l'oxygénation hyperbare si on veut obtenir de bons résultats.
- 2000 : Souchet [2000] obtient la guérison chez la souris après environ huit semaines de traitement par la R et l'association amikacine-R. Après 10 semaines de traitement par l'amikacine, les cultures à partir des souris infectées sont négatives.
- 2001 : Dega *et al.* [2001] font des essais avec la clarithromycine, minocycline, sparfloxacine, R, rifabutine, amikacine. Après 17 semaines de traitement, les résultats montrent que seules la R, la rifabutine et l'amikacine sont efficaces contre UB.
- 2001 : Bentoucha *et al.* [2001], en combinant la R avec l'azithromycine, la clarithromycine, la lefithromycine, la sparfloxacine, la moxifloxacine, la levofloxacine, la S, et l'amikacine, découvrent qu'après 4 semaines de traitement, l'association R + amikacine et R-S sont efficaces contre *M. ulcerans*.
- 2002 : Dega *et al.* [2002] présentent les propriétés antimycobactériennes de l'association R-amikacine.
- 2003 : Dhople *et al.* [2003] expérimentent que la sitafloxacine (DU-6859a), seule ou en combinaison avec la R sont efficaces contre les souris expérimentalement infectées par *M. ulcerans*.
- 2003 : Marsollier *et al.* [2003] isolent chez la souris traitée en monothérapie par la R, 3 souches de *M. ulcerans* résistantes à la R.
- 2004 : Nakanaga *et al.* [2004] montrent chez la souris que l'activité antimycobactérienne de la rifalazil (RLZ) est plus élevée que celle de la R.

3) Les résultats obtenus dans les essais cliniques chez l'homme avant 2004

Le tableau II présente les résultats obtenus dans les essais cliniques chez l'homme en fonction des antimycobactériens administrés, des formes cliniques, de la durée du traitement, de l'association à la chirurgie, de la période d'étude, du pays où l'essai clinique a été réalisé.

Tableau II. Résultats obtenus dans les essais cliniques chez l'homme avant 2004

Traitement antimyco-Bactérien administré	Forme clinique	Nombre de patients	Durée du traitement	Chirurgie	Résultats	Période et pays d'étude	Références et type d'étude
S, INH, dapsoné, tétracycline	Formes ulcérées	28	- 1 à 12 semaines : S et INH - 3 mois : dapsoné	OUI	- Pas d'influence sur l'évolution des ulcères - Absence d'une évidence claire d'une amélioration clinique	1958-1961 (3 dernières années) en Uganda	- Clancey <i>et al.</i> [1961] - Etude rétrospective
Clofazimine, un dérivé de riminophénazine (phénazine, « Geigy B663 », « lamprene »)	Formes ulcérées	100	3 à 10 semaines (2 semaines de traitement préliminaire)	OUI	- B663 accélère le processus de cicatrisation, améliore la prise de la greffe cutanée et réduit l'extension de l'excision chirurgicale.	1961 - 1962 en Uganda	- Lunn & Ree [1964] - Etude observationnelle
Clofazimine, R, dapsoné, ciba 1906, S, éthionamide, thiambutosine (SU 1906)	Toutes formes cliniques	86	3 à 6 mois	OUI	- Les antimycobactériens utilisés sont efficaces comme support dans les actes chirurgicaux. Le taux de rechute est réduit de 50 % à 20 % et le nombre moyen d'excisions chirurgicales également, de 5 à 2.	1962 - 1963 en Uganda	- Lunn <i>et al.</i> [1965] - Etude rétrospective

Plusieurs drogues antimycobactériennes	Formes préulcé-ratives	250	3 à 6 mois	OUI	- Après avoir utilisé plusieurs drogues antimycobactériennes chez les patients hospitalisés, le facteur le plus important dans la guérison de l'UB est la technique chirurgicale.	1967 - 1969 en Uganda	- Uganda Buruli Group [1970] - Etude rétrospective
Clofazimine	Formes non ulcérées	106	3 à 6 mois	OUI	- L'absence d'intérêt de la clofazimine. L'excision chirurgicale est le traitement de choix. L'action de la drogue n'est valable que : pour prévenir les rechutes, et comme adjuvant de la chirurgie pour de raisons de taille ou de localisation de la lésion.	1968 - 1970 en Uganda	- Revill <i>et al.</i> [1973] - Essai randomisé
R	Toutes formes cliniques	180	3 à 6 mois	OUI	- Le traitement de l'UB est essentiellement chirurgical (excision-greffe), avec de bons résultats à l'Hôpital IME-Kimpese et de Nsona-Mpangu.	1960 - 1973 en RDC	- Meyers & Connor [1975] - Etude rétrospective
INH, S, R, clofazimine, sulfaméthoxypyridazine, trimethroprime.	Formes ulcérées	20	4 à 6 mois	OUI associée au chauffage à 40,8°C.	- Bons résultats obtenus avec l'INH associé à la S ou à la sulfaméthoxypyridazine, à la clofazimine seule, à la	1969 - 1974 en Guyane française	- Pradinaud R <i>et al.</i> [1974] - Etude rétrospective

					sulfaméthoxazole + triméthoprim.		
Clofazimine, S, comexazole (triméthoprim + sulfaméthoxazole).	Formes ulcérées	22	6 mois	OUI	- La comexazole (septrin) semble avoir plus d'effets que la clofazimine dans le traitement de ces ulcères. Cette étude confirme l'absence d'intérêt de la clofazimine.	1974 - 1976 Hôpital du College Ibadan au Nigeria	- Oluwasanmi <i>et al.</i> [1976] - Etude rétrospective
R	Forme ulcérée	1	2 semaines	NON	- Guérison de cet ulcère de 5 cm de diamètre.	1982 au Japon	- Tsukamura <i>et al.</i> [1982] - Case report
R, minocycline (minocin)	Forme ulcérée	1	- 12 mois: R - 6 mois : minocycline	OUI	- Le traitement instauré a donné un résultat satisfaisant.	1983 - 1984 en Belgique	- Song <i>et al.</i> [1985] - Case report

R, Cotrimoxazole	Toutes formes cliniques	28	- 6 mois de R ou - 6 mois de cotrimoxazole	OUI pour les 20 ulcères et les 3 lésions pré-ulcératives. Les 5 cas de cicatrice n'ont pas été traités.	- R et cotrimoxazole seules n'ont aucun bénéfice (stoppées en 1987). - Le traitement efficace est la combinaison R-cotrimoxazole et chirurgie. - En effet, l'excision chirurgicale radicale n'est pas possible dans certains cas : taille de la lésion ou proximité de tendons, de nerfs ou d'importants vaisseaux.	1985 – 1988 Bénin	- Muelder & Nourou [1990] - Etude rétrospective
Cotrimoxazole	Formes ulcérées	18 et un groupe placebo	8 semaines	OUI Dans les 2 groupes, tous les patients sauf un ont eu besoin d'un ou de plusieurs actes chirurgicaux	- Effets bénéfiques pour le traitement de <i>M. ulcerans</i> (réduction de la taille de lésions, formation d'un tissu de granulation) - Cotrimoxazole ne peut pas remplacer la chirurgie dans le traitement d'UB - Les interventions chirurgicales sont inévitables.	1988 au Ghana	- Fehr <i>et al.</i> [1994] - Essai randomisé avec contrôle placebo

S, quinolones, R, céphalosporines, pénicilline A, cotrimoxazole.	Formes ulcérées	88	1 mois	OUI	- Les molécules les plus prometteuses sont la S et les quinolones. - Alors que la R, les céphalosporines, la pénicilline A et le cotrimoxazole semblent n'avoir peu ou pas d'effet antimycobactérien (donné en monothérapie).	1992 - 1993 en Côte d'Ivoire	- Darie <i>et al.</i> [1994] - Case report
- R, EMB. - Clofazimine, quinolones, clarithromycine	Toutes formes cliniques	635	R et EMB (période non mentionnée avec un suivi > 2 ans)	OUI 635 malades avec 5 décès et 10 cas de réadmission dont 4 récidives (opérées et guéris)	- R et EMB : pas d'effets sur l'évolution de la maladie. De même, la clofazimine, les quinolones, la clarithromycine n'ont pas montré d'efficacité même sur les petits ulcères résiduels.	1990 - 1996 Benin	- Aguiar <i>et al.</i> [1997] - Etude rétrospective
R, clarithromycine, ciprofloxacine, rifabutine.	Forme ulcérée	1	- 2 mois: R + clarithromycine - 5 semaines ciprofloxacine avec rifabutine	OUI	- Guérison de l'ulcère. (patiente chinoise)	1997 - 1998 en Hollande	- Faber <i>et al.</i> [2000] - Case report
R, enoxaparine.	Forme oedéma- teuse	1	12 mois : R 90 jours : enoxaparine	OUI	- Guérison totale de l'UB (forme oedémateuse de la face).	1997 - 1998 en Côte d'Ivoire	- Kanga <i>et al.</i> [2001] - Case report

Aminoside, fluoroquinolone	Formes ulcérées	2	2 mois	NON	- Les 2 patients sont guéris. Pas d'informations sur la taille de ces lésions	2001 en Guyane Française	- Darie <i>et al.</i> [2001 & 2003] - Case report
R, dapsoné.	Formes ulcérées	41	2 mois	OUI	- 82% de guérison sous combinaison d'antibiotiques et chirurgie - 75% chez le placebo.	1994 en Côte d'Ivoire	- Espey <i>et al.</i> [2002] - Essai randomisé avec contrôle placebo
R, clarithromycine.	Formes ulcérées	3	6 mois	OUI	- Guérison totale après 6 mois, testée par culture. Pas de rechute après un suivi de 5 ans.	1995 - 2000 en France (patients	- Journeau <i>et al.</i> [2003] - Case report

						originaires de la Côte d'Ivoire)	
R, ofloxacine + Enoxaparine	Toutes formes cliniques	157	- 3 à 6 mois : R et ofloxacine - 2 mois : enoxaparine	OUI	- Les résultats en termes de guérisons (cas cumulés) après 180 jours dépendent des formes cliniques d'UB traitées.	1998 - 2003 en Côte d'Ivoire	- Kanga <i>et al.</i> [2004] - Etude rétrospective
R, INH, EMB, S, pyrazinamide, levofloxacine	Formes ulcérées	2	1 mois	OUI	- Les lésions rétrocedent sous R, INH, EMB, S pour les 2 patients. - Le second patient a, en plus, reçu la pyrazinamide et la levofloxacine.	1995 - 1998 au Mexique	- Coloma <i>et al.</i> [2005] - Case report

- Trimethoprim ciprofloxacine, amikacine, EMB, clarithromycine, rifabutine, clofazimine	Forme ulcérée	1	3 mois (clarithromycine) et 4 mois (rifabutine)	OUI	- Pas d'information sur le recul post-thérapeutique.	1998 - 1999 en Allemagne (patient originaire d'Angola)	- Pszolla <i>et al.</i> [2004] - Case report
--	------------------	---	--	-----	---	---	---

EMB = Ethambutol; INH = Isoniazide; R = Rifampicine; S = Streptomycine

La plupart de ces résultats présentés émanent d'études retrospectives , de «case-report » (rapport de cas) ou d'études observationnelles, alors que trois études [Revill *et al.*,1973; Fehr *et al.*, 1994; Espey *et al.*, 2002] sont des essais randomisés. Les essais cliniques randomisés chez l'homme suggèrent que, pour les formes ulcérées d'UB, la clofazimine [Revill *et al.*, 1973] et la cotrimoxazole [Fehr *et al.*, 1994] sont inefficaces, alors que la combinaison R-dapsone [Espey *et al.* , 2002] a une efficacité limitée. Les interventions chirurgicales sont inévitables.

Jusqu'en 2004, aucun traitement antibiotique ne semblait avoir d'effet sur l'UB d'une manière irréfutable *in vivo* (chez l'animal infecté expérimentalement) ou sur l'homme, bien que la plupart des substances antimycobactériennes soient actives *in vitro* contre *M. ulcerans* [WHO, 2001a]

1.2.3. Traitement traditionnel

- 1965: Lunn *et al.* [1965] en Ouganda faisaient déjà état de deux patients qui appliquaient des herbes sur leurs plaies. Ce mélange d'herbes formait une sorte de croûte épaisse et sèche. Certains parents montraient fièrement leurs enfants, affirmant que leur ulcère avait guéri sans l'aide de la médecine moderne.
- 1995: Guédénon *et al.* [1995] au Bénin ont décrit la technique d'une tradithérapeute du Sud Bénin, qui, à l'aide d'une préparation à base de savon et antibiotiques, arrivait à extraire la graisse nécrosée chez les patients d'UB. Un petit nombre de ses patients ont été guéris, mais avec des graves séquelles.
- 2004: Johnson *et al.* [2004] décrivent le traitement traditionnel de l'UB au Bénin. Cette étude démontre que le recours aux structures de soins est tardif aussi bien pour la chirurgie que pour la tradithérapie.
- 2008: Yemoa *et al.* [2009] analysent le traitement traditionnel de l'UB au Bénin, principalement à base de plantes. L'enquête ethnobotanique menée auprès de 17 tradipraticiens dans la commune de Ouinhi (département du Zou) a répertorié 49 plantes différentes utilisées pour traiter cette maladie. L'étude phytochimique de dix-sept de ces plantes révèle la présence de grands groupes chimiques dont de nombreux composés possédant diverses propriétés notamment anti-œdémateuses, anti-inflammatoires, antibactériennes, antiseptiques, sédatives, analgésiques, anesthésiques, cicatrisantes qui pourraient intervenir dans le traitement de l'UB. Deux de ces plantes présentent un fort taux d'utilisation : *Erythrophleum suaveolens* et *Strophanthus hispidus*.

1.2.4. Les autres modes de traitement

- Traitement par la chaleur

Il semblait logique de penser qu'un traitement de la lésion par la chaleur (température supérieure à 33 °C) puisse aider à la guérison de l'UB en tuant ou inhibant la croissance du germe [Reid *et al.*, 1967; Glynn *et al.*, 1972; Meyers *et al.*, 1974a; Junghanss *et al.*, 2009]. En effet, *M. ulcerans* pousse à des températures optimales comprises entre 30 et 33 °C. Certains auteurs reconnaissaient l'efficacité de ce traitement lorsqu'il est précédé par la chirurgie mais pas lorsqu'il est utilisé seul [Glynn *et al.*, 1972]. D'autres, par contre, observent une aggravation de la maladie [MacCallum *et al.*, 1948] ou ne sont pas convaincus de l'efficacité du traitement par la chaleur [Aguilar *et al.*, 1953].

- Oxygénation hyperbare

En 1975, Krieg *et al.* [1975] ont cherché à démontrer l'efficacité du traitement par l'oxygénation hyperbare. En effet celui-ci réduisait la morbidité chez la souris. Pourtant ce traitement n'était pas plus efficace que l'utilisation de la température ou des antituberculeux [Krieg *et al.*, 1979]. Après application de l'oxygénation hyperbare sur un enfant angolais, Pszolla *et al.* [2003] ont également conclu à l'inefficacité de ce traitement. Ils ont néanmoins précisé que l'oxygénation hyperbare pouvait stimuler la croissance du tissu de granulation au niveau de la lésion après excision. Outre son inefficacité, le coût d'un caisson hyperbare ainsi que son entretien rendent irréaliste la mise en place d'un tel système en zone d'endémie.

- Oxydes d'azote

L'application topique d'oxydes d'azote sur les lésions d'UB a fait l'objet d'études par Philips *et al.* [2004]. Les résultats semblaient prometteurs.

1.2.5. Protocole thérapeutique actuel de l'UB recommandé par l'OMS

L'essai clinique mené au Ghana entre septembre 2001 et décembre 2002, sous les auspices de l'OMS avait conclu que le traitement antibiotique associant R et S est efficace pourvu qu'il soit administré pendant 8 semaines dans les formes précoces de la maladie [Grosset, 2004]. En effet, ces antibiotiques sont actifs *in vitro* [Portaels *et al.*, 1998; WHO, 2001a] ainsi que sur des souris infectées expérimentalement par *M. ulcerans* [Dega *et al.*, 2001; Bentoucha *et al.*, 2001].

Au Ghana, des observations cliniques ont montré récemment des résultats prometteurs sur les formes précoces d'UB [Etuafu *et al.*, 2005] ainsi qu'au Bénin sur les formes ulcératives et non-ulcératives [Chauty *et al.*, 2007] chez les patients traités par ce protocole de l'OMS [WHO, 2004]. Mais les résultats du Bénin montrent également que les ulcères plus étendus (≥ 15 cm) ont moins bien répondu au traitement médical (R et S) seul, comparativement aux formes non-ulcératives ($p=0,0146$) et que le traitement de ces ulcères de diamètre ≥ 15 cm a nécessité le recours à la chirurgie dans 73 % de cas contre 17 % pour les ulcères de diamètre < 5 cm [Chauty *et al.*, 2007].

En effet, l'OMS a proposé depuis 2004 le schéma thérapeutique suivant pour les formes non ulcératives (précoces) et ulcératives de l'UB: la chirurgie, si elle est nécessaire, sera pratiquée au minimum 4 semaines après l'action bactéricide du traitement antibiotique (S ou amikacine 15 mg/Kg/jour associée à la R 10 mg/Kg/jour) sur *M. ulcerans*. Si la cicatrisation intervient

avant la 4^{ème} semaine, l'arrêt des antibiotiques à la fin de la 8^{ème} semaine est possible. Il est également accepté de continuer avec R et S, mais au maximum jusqu'à la 12^{ème} semaine [Chauty & Johnson, 2005].

Ainsi, l'efficacité de l'association R et S sur les formes ulcérées étendues d'UB (ulcères de 10 cm de diamètre et plus) reste insuffisamment documentée. Ces ulcères demeurent à ce jour les formes cliniques d'UB les plus rencontrées dans les zones rurales endémiques des pays d'Afrique.

Depuis peu, l'OMS recommande la classification suivante des lésions UB [WHO, 2008a].

On classe les lésions en 3 catégories:

Catégorie I. Une lésion unique de <5 cm de diamètre. La plupart des lésions de catégorie I guérissent complètement avec le traitement antibiotique.

Catégorie II. Une lésion unique de 5 à 15 cm de diamètre. Certaines lésions de cette catégorie peuvent guérir complètement avec le traitement antibiotique.

Catégorie III. Une lésion unique de >15 cm de diamètre, soit des lésions multiples, soit une ou plusieurs lésions sur des localisations critiques (œil, sein, organes génitaux), soit encore une ostéomyélite. Pour la plupart des lésions de cette catégorie, il faudra avoir recours à la chirurgie (excision, greffe cutanée ou amputation dans les cas graves).

Au cours des 5 dernières années, la prévention des incapacités a davantage retenu l'attention. L'OMS a publié 2 documents importants pour permettre d'intégrer facilement les activités de prévention des incapacités dans le système de soins de santé primaires dans les centres de santé [WHO, 2008b].

1.3. Historique de la lutte contre l'UB en RDC, 1920-2000

L'histoire de la lutte contre l'UB en RDC se résume en 4 grandes périodes:

a) La première période, de 1920 à 1949, est marquée par des cas non documentés

Entre 1923 et 1935, Kleinschmith, médecin missionnaire dans le nord-est du Congo Belge, observe des lésions cutanées à bords creusés contenant de nombreux BAAR [Houssiau *et al.*, 1935].

Signalons que ces lésions typiques de *M. ulcerans* sont aussi rapportées dans l'étendue de Kilo-Moto, approximativement au nord-est de Bunia. Van den Abbeele cité par Geurden *et al.* [1962] remarque qu'à Bunia des ulcères cutanés contiennent de nombreux BAAR.

Janssens *et al.* [1959] dans leur rapport indiquent qu'en 1942, Lubiczs obtient des lames contenant de nombreux BAAR dans les ulcères nécrotiques des membres des patients de Tora. La localité de Tora est située à 40 km au nord-est de Watsa.

Janssens *et al.* [1959] signalent également que durant la période de 1942 à 1957, 170 patients porteurs de lésions compatibles à l'UB ont été vus essentiellement à Kakerifu (camp et environs) au Nord de la rivière Kibali et Wandote dans le territoire de Tora.

D'autres rapports suggèrent également que de nombreux patients souffrent d'UB, mais aucune analyse histopathologique et/ou bactériologique confirmant des BAAR n'est effectuée [Janssens *et al.*, 1959].

En se basant sur les interviews et les observations des lésions décrites dans les villages de Songololo dans le Bas-Congo par Esther Kleinschmith, Meyers *et al.* [1974c] sont convaincus que l'UB existe dans le Bas-Congo depuis 1935 et même bien avant. Ces auteurs rapportent également que la population de cette contrée est familière avec cette maladie appelée en langue kikongo "mputa matadi" ("plaie de pierre") [Meyers *et al.*, 1974c].

b) La deuxième période, de 1950 à 1979, est faite de nombreux cas documentés

- 1950 : van Oye et Ballion publient le 1^{er} cas de la RDC [Van Oye & Ballion, 1950], traité par Meloney & Johnson [1950]. Il s'agit d'un jeune garçon de 6 ½ ans, fils d'un missionnaire américain vivant dans le territoire du moyen-Kwilu, province de Bandundu [Meyers *et al.*, 1974c]. Au moment de l'infection (1949), ce patient vivait à Kuntshua (figure 15) à 70 km au nord d'Idiofa et 30 km au sud de la rivière Kasai [Meyers, 1975].

- 1957 à 1959 : un nouveau foyer de l'UB est découvert à Kasongo dans la province de Maniema [Quertinmont *et al.*, 1959; Janssens *et al.*, 1959]. D'après Gatti *et al.* [1965], vingt-trois patients de ce foyer vivent encore en 1959 à 10 km du village Mwasa juste au nord de Kasongo.

- En 1961, Janssens *et al.* [1963] rapportent un cas d'UB à Kongolo ("Haut Katanga") à 120 km au sud de Kasongo; l'anamnèse de ce patient montre qu'il a été en contact avec le foyer de Kasongo (province de Maniema).
- 1961 à 1965: Pattyn diagnostique le premier patient de la province du Katanga à l'Hôpital Prince Léopold de Lubumbashi [Pattyn *et al.*, 1961]. D'après Meyers *et al.* [1974c], l'origine exacte de ce patient n'est pas indiquée. Les protocoles histopathologiques de 5000 biopsies provenant du laboratoire d'Elisabethville couvrant la période de 1949-1960, ne décèlent pas d'autres cas dans les environs de Lubumbashi [Pattyn *et al.*, 1965b].
- 1962: Hennebert *et al.* [1962] décrivent deux patients d'UB traités aux Cliniques Universitaires de Kinshasa (CUK). Un de ces patients provient de la ville de Bandundu, située au confluent de deux rivières Kwilu et Kasai. L'origine du second patient n'est pas indiquée.
- 1965: Gatti *et al.* [1965] indiquent que jusqu'en 1960 un total de 33 cas d'UB sont vus à Kasongo parmi lesquels 13 sont transférés aux CUK pour traitement.
- 1965: Andersen [1965] décrit 28 patients traités à l'Hôpital Institut Médical Evangélique (IME)-Kimpese, dans le territoire de Songololo dans la province du Bas-Congo, durant la période de 1961-1964. La plupart de ces patients proviennent de Songololo et des environs.
- 1970: Smith [1970] rapporte 37 cas traités soit à Kimpese ou à Nsona-Mpangu dans le territoire de Songololo. Il s'agit d'une étude épidémiologique de cas d'UB observés dans un hôpital rural, celui d'IME-Kimpese dans la province du Bas-Congo.
- 1974: Meyers *et al.* [1974c] font la répartition géographique de tous ces foyers en incluant les anciens foyers déjà rapportés ainsi que les nouveaux foyers. Les nouveaux foyers d'UB décrits par Meyers *et al.* [1974c] ont été rapportés dans les trois provinces suivantes:
 1. dans la province de Bandundu (2 cas traités au dispensaire de Bendela au nord de la rivière Kasai par rapport à la ville de Bandundu, et 14 patients à Bolobo, sur le Fleuve Congo à 50 km de la confluence de la rivière Kasai et du Fleuve Congo);
 2. dans la province de l'Equateur (3 patients traités à l'hôpital de Bolobo, provenant de Lukolela à la confluence de la rivière Ubangi et du Fleuve Congo, et 2 patients soignés à l'Hôpital Iyonda près de Mbandaka);
 3. dans la province du Bas-Congo (à Luozi, au nord du Fleuve Congo). Le nouveau foyer de Luozi est en contiguïté avec celui de Dolisie en République du CongoBrazzaville [Perquis *et al.*, 1968].

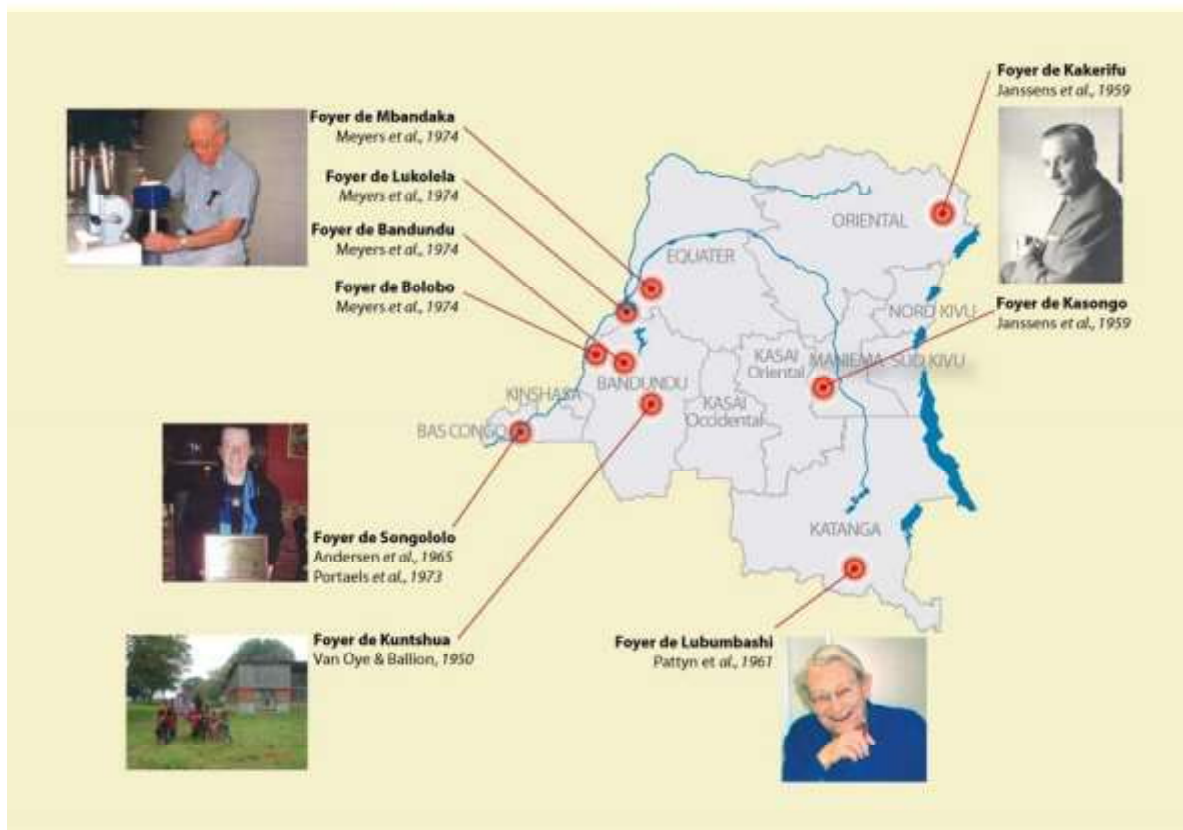
C'est en RDC que Meyers *et al.* [1974a] expérimentent à l'Hôpital IME-Kimpese le traitement par la chaleur (manchons à circulation d'eau chauffant à 40° C) sans excision chirurgicale, et

cherchent également à décrire l'étiopathogénie de l'UB [Meyers *et al.* 1974a; 1974b] ainsi que les associations avec d'autres pathologies comme la lèpre [Meyers *et al.*, 1975].

- 1970 à 1974: Portaels mène une étude sur les mycobactéries de l'environnement au BasCongo. Elle prélève 1664 échantillons dans diverses régions du Bas-Congo sans parvenir à y isoler *M. ulcerans*. D'autres espèces de mycobactéries, dont des espèces nouvelles, sont néanmoins isolées [Portaels, 1973; 1978].

La figure 15 suivante illustre les foyers d'infection à *M. ulcerans* décrits pendant la deuxième période de l'histoire d'UB en RDC, de 1950 à 1979.

Figure 15. Foyers d'infection à *M. ulcerans* décrits pendant la deuxième période de l'histoire d'UB en RDC, de 1950 à 1979



c) 3^{ème} période, entre 1980 – 1999, vide épidémiologique

Un vide épidémiologique est constaté entre 1980 et 1999. Il est dû en partie au retour dans leurs pays d'origine des premiers pionniers de la lutte contre l'UB en RDC. Ces derniers étaient tous des expatriés. Le manque d'intérêt pour cette pathologie et/ou la méconnaissance de cette pathologie par les congolais a également contribué à l'absence de données épidémiologiques durant la troisième période de l'histoire de l'UB en RDC. Néanmoins quelques faits sont à

signaler: 1983-1984, un patient âgé de 28 ans d'origine congolaise avec un UB au pied gauche est soigné avec succès à l'Hôpital universitaire Saint-Pierre à Bruxelles (Belgique) par Song *et al.* [1985] ; et en 1994, Delaporte *et al.* [1994] rapportent le cas d'une congolaise âgée de 28 ans, atteinte d'infection VIH, présentant un ulcère à *M. ulcerans* à la face postérieure de la jambe droite, soignée en France. Les lieux précis de la contamination en RDC de ces deux patients ne sont pas précisés. En 1999, Kashongwe *et al.* (communication orale) rapportent 23 cas suspects d'UB à l'Hôpital IME-Kimpese, Province du Bas-Congo, entre janvier 1997 et septembre 1999.

d) 4^{ème} période, de 2000 à nos jours

Devant le vide épidémiologique de la 3^{ème} période, il nous est apparu important à partir de 2000 de mener des recherches en vue de confirmer par des tests de laboratoire la présence, encore à l'heure actuelle, de l'UB en RDC. Ceci, afin de connaître l'ampleur réelle de la maladie et d'améliorer sa prise en charge. C'est ainsi qu'en 2000, nous avons prélevé des biopsies chirurgicales sur des ulcères suspects d'être causés par *M. ulcerans* dans le foyer de Songololo-Kimpese (province du Bas-Congo) et nous les avons expédiées pour analyses histopathologiques à l'Institut de Pathologie des Forces Armées (AFIP), Washington, EtatsUnis d'Amérique. Dans le premier lot de 51 biopsies (issues de 51 patients) expédiées à l'AFIP en 2001, 46 patients (90,1 %) étaient confirmés atteints d'UB (infection à *M. ulcerans*). Cette confirmation de la présence actuelle de l'UB en RDC par l'AFIP fut l'un des premiers résultats de nos recherches [Kibadi *et al.*, 2002; 2003]. Nos premiers résultats de recherche ont ainsi abouti à la mise en place du Programme National de Lutte contre l'Ulcère de Buruli (PNLUB) au Ministère de la Santé de la RDC en 2001; et ce fut le point de départ des activités actuelles de recherche et de la lutte contre l'UB dans l'ensemble du pays.

1.4. Justification de la thèse

Les résultats préliminaires de nos recherches [Kibadi *et al.*, 2002; 2003] ayant confirmé la présence actuelle de l'UB en RDC révèlent que les patients atteints de l'UB, dans la majorité de cas, consultent les centres de santé et les hôpitaux devant des formes ulcérées et désespérées. Ces formes ulcérées, larges et tardives de l'infection à *M. ulcerans* sont les formes cliniques les plus rencontrées dans nos structures de prise en charge de l'UB en RDC. Elles constituent un réel problème de santé publique dans le pays, vu l'ampleur de la maladie et les difficultés que l'on rencontre dans leur prise en charge.

Les connaissances sur les représentations traditionnelles de la maladie, qui peuvent jouer un rôle important dans les pratiques de la population et influencer sur sa prise en charge par les services de santé demeurent insuffisantes. L'épidémiologie de la maladie demeure insuffisamment connue.

En outre, l'efficacité du traitement chirurgical seul de l'UB et de la combinaison R-S associée ou non à la chirurgie sur les formes ulcérées étendues d'UB reste insuffisamment documentée.

1.5. Objectifs de la thèse

1.5.1. Objectifs de la thèse

L'objectif général de cette thèse est de contribuer à l'amélioration de la prise en charge clinique des formes ulcérées étendues de l'UB.

Ses objectifs spécifiques sont:

- Explorer les dimensions anthropologiques et épidémiologiques pertinentes pour la prise en charge des formes ulcérées étendues;
- Evaluer l'efficacité clinique du traitement chirurgical seul ainsi que celle de la combinaison R-S associée à la chirurgie dans le traitement des formes ulcérées étendues (\geq à 10 cm) d'UB.

1.5.2. Résultats escomptés

En vue d'atteindre les objectifs assignés ci-dessus, nous nous sommes fixés comme stratégie de mener des recherches sur trois volets. En effet :

Les recherches anthropologiques permettent de cibler et d'adapter les messages adressés aux malades et à la population, y compris aux guérisseurs, afin de les rendre plus pertinents et essayer ainsi de combattre les préjugés, de rendre les traitements modernes culturellement plus acceptables et de favoriser une prise en charge précoce.

Une étude sur l'UB portant sur les connaissances – attitudes – pratiques de la population a été menée dans le foyer de Songololo, province du Bas-Congo. Des recherches sur les représentations de l'UB dans différents pays endémiques d'Afrique ainsi que sur les itinéraires thérapeutiques empruntés par les patients avant de se rendre dans les structures de prise en charge de l'UB ont également été conduites.

Les recherches épidémiologiques permettent d'avoir une meilleure connaissance de l'importance de la maladie et de développer des outils adéquats pour une prise en charge précoce.

Des enquêtes préliminaires ont été menées dans les différentes provinces de la RDC. Les malades UB observés dans les structures de prise en charge ont été ainsi rapportés. Les nouveaux foyers de l'UB et les caractéristiques générales des sujets atteints ont été également décrits.

Les recherches cliniques tentent d'améliorer les taux de guérisons tout en réduisant les taux de rechutes.

Le traitement de l'UB par la chirurgie seule en RDC a été évalué afin d'estimer son efficacité. Par des études observationnelles, nous avons évalué l'efficacité clinique de la combinaison R et S associée à la chirurgie dans le traitement des formes ulcérées étendues d'UB, en nous conformant aux recommandations de l'OMS [WHO, 2004; Chauty & Johnson, 2005] et uniquement sur des cas qui ont été confirmés par des tests de laboratoire [WHO, 2001a]. De telles études n'ont jamais été réalisées ni documentées de manière systématique en milieu congolais.

En conclusion: nous nous attendons à ce que la combinaison de ces différents volets contribue significativement à l'amélioration de la prise en charge des formes ulcérées étendues de l'UB.

1.6. Références

- Aguiar J, Steunou C (1997) Les ulcères de Buruli en zone rurale au Bénin: prise en charge de 635 cas. *Méd Trop* 57, 83 - 90.
- Aguilar PL, Itubribarria FM, Middlebrook G (1953) A case of human infection with *Mycobacterium ulcerans* in the western hemisphere - preliminary note (Port). *Int J Lepr* 21, 469 -476.
- Amofah GK, Sagoe-Moses C, Frimpong EH (1993) Epidemiology of Buruli ulcer in Amansie, West District, Ghana. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 87, 644 - 645.
- Amofah GK, Asamoah K, Afram-Gyening C (1998) Effectiveness of excision of preulcerative Buruli lesions in field situations in a rural district in Ghana. *Trop Doct* 28, 81 - 83.
- Andersen FO (1965) Mycobacterial skin ulcers-clinical experience. *Centr Afr J Med* 11, 131-135.
- Asiedu K, Etuaful S (1998) Socioeconomic implications of Buruli ulcer in Ghana: a threeyear review. *Am J Trop Med Hyg* 59, 1015 - 1022.
- Barker DJP (1973) Epidemiology of *Mycobacterium ulcerans* infection. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 67, 43 - 50.
- Benbow ME, Williamson H, Kimbirauskas R, McIntosh MD, Kolar R, Quaye C, Akpabey F, Boakye D, Small PLC, Merritt RW (2008) Aquatic invertebrates as unlikely vectors of Buruli ulcer disease. *Emerg Infect Dis* 14, 1247 - 1254.
- Bentoucha A, Robert J, Dega H, Lounis N, Jarlier V, Grosset J (2001) Activities of new macrolides and fluoroquinolones against *Mycobacterium ulcerans* infection in mice. *Antimicrob Agents Chemother* 45, 3109 - 3112.
- Chauty A, Johnson RC (2005) Recommandations de l’OMS pour le traitement de l’ulcère de Buruli. *Bull de l’ALLF* 17, 40.
- Chauty A, Ardant MF, Adeye A, Euverte H, Guédénon A, Johnson RC, Aubry J, Nuermberger E, Grosset J (2007) Promising clinical efficacy of streptomycin-rifampin combination for treatment of Buruli ulcer (*Mycobacterium ulcerans* disease). *Antimicrob Agents Chemother* 51, 4029 - 4035.
- Clancey JK, Dodge OG, Lunn HF, Oduori ML (1961) Mycobacterial skin ulcers in Uganda. *Lancet* 28, 951 - 954.
- Coloma JN, Navarrete-Franco G, Iribe P, Lopez-Cepeda LD (2005) Ulcerative cutaneous mycobacteriosis due to *Mycobacterium ulcerans*: report of two Mexican cases. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 73, 5 - 12.

- Cornet L, Richard-Kadio M, N'Guessan AH, Yapo P, Hossoko H, Dick R, Casanelli JM (1992) Le traitement des ulcères de Buruli par excision-greffe. *Bull Soc Path Exot* 85, 355 - 358.
- Darie H, Djakeaux S, Cautoclaud A (1994) Approche thérapeutique des infections à *Mycobacterium ulcerans*. *Bull Soc Pathol Exot* 87, 19 - 21.
- Darie H, Guiguen Y, Josse R (2001) Infection cutanée à *Mycobacterium ulcerans* : deux cas traités par l'association aminoside-fluoroquinolone. *Ann Dermatol Vénérol* 128, 3 S176.
- Debacker M, Aguiar J, Steunou C, Zinsou C, Meyers WM, Scott JT, Dramaix M, Portaels F (2004a) *Mycobacterium ulcerans* disease: role of age and gender in incidence and morbidity. *Trop Med Int Health* 9, 1297 - 1304.
- Debacker M, Aguiar J, Steunou C, Zinsou C, Meyers WM, Portaels F (2004b) *Mycobacterium ulcerans* disease (Buruli ulcer) in a rural hospital, Southern Benin, 1997 - 2001. *Emerg Infect Dis* 10, 1391 - 1398.
- Debacker M, Aguiar J, Steunou C, Zinsou C, Meyers WM, Portaels F (2005) Buruli ulcer recurrence, Benin. *Emerg Infect Dis* 11, 584 - 589.
- Debacker M, Portaels F, Aguiar J, Steunou C, Zinsou C, Meyers WM, Dramaix M (2006) Risk factors for Buruli ulcer, Benin. *Emerg Infect Dis* 12, 1325 - 1331.
- Dega H, Robert J, Bonnafoos P, Jarlier V, Grosset J (2001) Activities of several antimicrobials against *Mycobacterium ulcerans* infection in mice. *Antimicrob Agents Chemother* 44, 2367 - 2372.
- Dega H, Bentoucha A, Robert J, Jarlier V, Grosset J (2002) Bactericidal activity of rifampinamikacin against *Mycobacterium ulcerans* in mice. *Antimicrob Agents Chemother* 46, 3193 - 3196.
- Delaporte E, Alfandari S, Piette F (1994) *Mycobacterium ulcerans* associated with infection due to the human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 18, 839.
- Dhople AM, Namba K (2003) Activities of sitafloxacin (DU-6859a), either singly or in combination with rifampicin against *Mycobacterium ulcerans* infection in mice. *J Chemother* 15, 47 - 52.
- Dodge OG, Lunn HF (1962) Buruli ulcer: A mycobacterial skin ulcer in a Uganda child. *Am J Trop Med Hyg* 65, 139 - 142.
- Dodge OG (1964) Mycobacterial skin ulcers in Uganda: histopathological and experimental aspects. *J Pathol Bacteriol* 88, 167 - 174.
- Eddyani M, Portaels F (2007) Survival of *Mycobacterium ulcerans* at 37° C. *Clin Microbiol Infect* 10, 1033 - 1035.

- Eddyani M, Debacker M, Martin A, Aguiar J, Johnson CR, Uwizeye C, Fissette K, Portaels F (2008) Primary culture of *Mycobacterium ulcerans* from human tissue specimens after storage in semi-solid transport medium. *J Clin Microbiol* 46, 69 - 72.
- Eddyani M, Fraga AG, Schmitt F, Uwizeye C, Fissette K, Johnson C, Aguiar J, Sopoh G, Barogui Y, Meyers WM, Pedrosa J, Portaels F (2009) Fine needle aspiration, an efficient sampling technique for the bacteriological diagnosis of nonulcerative Buruli ulcer. *J Clin Microbiol* 47, 1700 - 1704.
- Espey DK, Djomand G, Diomande I, Dosso M, Saki MZ, Kanga JM, Spiegel RA, Marston, BJ, Gorelkin L, Meyers WM, Portaels F, Deming MS, Horsburgh CR (2002) A pilot study of treatment of Buruli ulcer with rifampin and dapson. *Int J Infect Dis* 6, 60 - 65.
- Etuaful S, Carbonnelle B, Grosset J, Lucas S, Horsfield C, Phillips R, Evan M, Ofori-Adjei D, Klutse E, Owusu-Boateng J, Amedofu GK, Awuah P, Ampadu E, Amofah G, Asiedu K, Wansbrough-Jones M (2005) Efficacy of the combination rifampin-streptomycin in preventing growth of *Mycobacterium ulcerans* in early lesions of Buruli ulcer in humans. *Antimicrob Agents Chemother* 49, 3182 - 3186.
- Faber WR, Peirera Arias-Bouda LM, Zeegelaar JE, Kolk AHJ, Fonteyne PA, Toonstra J, Portaels F (2000) First reported case of *Mycobacterium ulcerans* infection in a patient from China. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 94, 277 - 279.
- Fehr H, Egger M, Senn I (1994) Cotrimoxazole in the treatment of *Mycobacterium ulcerans* infection (Buruli ulcer) in West Africa. *Trop Doct* 24, 61 - 63.
- Gatti F, Accigliaro G, Rossetti C, Vandepitte J (1965) Contributo allo studio delle ulcere necrotiche da micobatteri. *Gior Hal Di Dermatol* 106, 263 - 270.
- George KM, Chatterjee D, Gunawardana D, Welty D, Hayman J, Lee R, Small PLC (1999) Mycolactone: a polyketide toxin from *Mycobacterium ulcerans* required for virulence. *Science* 283, 854 - 857.
- Geurden L, De Vos A, Lambelin G, Staelens M, Clancey J, Dodge R, Lunn HF (1962) Discussion des communications de Clancey, Dodge et Lunn: Study of a *Mycobacterium* causing skin ulceration in Uganda. *Ann Soc Belge Méd Trop* 4, 591 - 594.
- Glynn PJ (1972) The use of surgery and local temperature elevation in *Mycobacterium ulcerans* infection. *Aus New Zealand Surg* 41: 312 - 317.
- Grosset J (2004) Essai clinique d'un traitement de l'ulcère de Buruli par l'association rifampicine-streptomycine. *Bull de l'ALLF* 14, 33.
- Guarner J, Bartlett J, Spotts Whitney EA, Raghunathan PL, Stienstra Y, Asamoah K, Etuaful S, Klutse E, Quarshie E, van der Werf TS, van der Graaf WTA, King CH, Ashford DA (2003)

- Histopathologic features of *Mycobacterium ulcerans* infection. *Emerg Infect Dis* 9, 651 - 656.
- Guédénon A, Zinsou C, Josse R, Andélé K, Pritze S, Portaels F, Meyers WM (1995) Traditional treatment of Buruli ulcer in Benin. *Arch Dermatol* 131, 741 - 742.
 - Guerra H, Palomino JC, Falconi E, Bravo F, Donaires N, Van Marck E, Portaels F (2008) *Mycobacterium ulcerans* disease, Peru. *Emerg Infect Dis* 14, 373 - 377.
 - Guimaraes-Peres A, Portaels F, de Rijk P, Fissette K, Pattyn SR, van Vooren JP, Fonteyne PA (1999) Comparison of two PCRs for detection of *Mycobacterium ulcerans*. *J Clin Microbiol* 37, 206 - 208.
 - Havel A, Pattyn SR (1975) Activity of rifampicin on *Mycobacterium ulcerans*. *Ann Soc Belge Méd Trop* 55, 105 - 108.
 - Hennebert PN, Gatti F, Vandepitte J, Pattyn SR (1962) Deux cas d'ulcère nécrotique à BAAR observés à Léopoldville. *Ann Soc Belge Méd Trop* 42, 549 - 553.
 - Houssiau F, du Soleil G (1935) Des plaies infectées chez les noirs aux mines de Kilo. Du phagédénisme vrai et faux. *Ann Soc Belge Méd Trop* 15, 85 - 98.
 - Igo JD, Murthy DP (1988) *Mycobacterium ulcerans* infections in Papua New Guinea: correlation of clinical, histological and microbiologic features. *Am J Trop Med Hyg* 38, 391 - 392.
 - Janssens PG, Quertinmont MJ, Sieniawski J, Gatti F (1959) Necrotic tropical ulcers and mycobacterial causative agents. *Trop Geogr Med* 11, 293 - 312.
 - Janssens PG, Pattyn SR, Boverouille MT, Quertinmont M J, De Muynck A (1963) Un ulcère nécrotique tropical originaire du Bas-Katanga. *Ann Soc Belge Méd Trop* 43, 729 - 738.
 - Janssens PG, Pattyn SR, Meyers WR, Portaels F (2005) Buruli ulcer: an historical overview with updating to 2005. *Bull Séanc Acad R Sci Outre-Mer* 51, 165 - 199.
 - Johnson PD, Azuolas J, Lavender CJ, Wishart E, Stinear TP, Hayman JA, Brown L, Jenkin GA, Fyfe JA (2007) *Mycobacterium ulcerans* in mosquitoes captured during outbreak of Buruli ulcer, southeastern Australia. *Emerg Infect Dis* 13, 1653 - 1660.
 - Johnson RC, Makoutodé M, Hougnyhin R, Guédénon A, Ifebe D, Boko M, Portaels F (2004) Le traitement traditionnel de l'ulcère de Buruli au Bénin. *Méd Trop* 64, 145 - 150.
 - Johnson RC, Makoutodé M, Sopoh GE, Elsen P, Gbovi J, Pouteau LH, Meyers MW, Boko M, Portaels F (2005) Buruli ulcer distribution in Benin. *Emerg Infect Dis* 11, 500 - 501.
 - Journeau P, Fitoussi F, Jehanno P, Padovani JP, Pennecot GF (2003) Buruli's ulcer: three cases diagnosed and treated in France. *J Pediatr Orthop* 12, 229 - 232.

- Junghanss T, Um Boock A, Vogel M, Schuette D, Weinlaeder H, Pluschke G (2009) Phase change material for thermotherapy of Buruli ulcer: A prospective observational single centre proof-of-principle trial. *PLoS Negl Trop Dis* 3, e380.
- Kanga JM, Dion-Laine M, Kacou DE, Menan EI (2001) L'apport de l'héparinothérapie dans le traitement médical de l'ulcère de Buruli. A propos d'une observation. *Bull Soc Path Exot* 94, 32 - 35.
- Kanga JM, Kacou ED, Sangaré A, Dabila Y, Asse NH, Djakeaux S (2003) Les rechutes observées après le traitement chirurgical des cas d'ulcères de Buruli en Côte d'Ivoire. *Bull Soc Path Exot* 96, 406 - 409.
- Kanga JM, Kacou ED, Kouame K, Kassi E, Kaloga M, Yao JK, Dion-Laine M, Avoaka LE, Yoboue-Yao P, Sangare A, Ecra JE, Ahogo C, Djedje MS, Kadiri AJ, Aye C (2004) L'ulcère de Buruli: aspects épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques en Côte d'Ivoire. *Méd Trop* 64, 238 - 242.
- Kibadi K (2002) «*Ulçère de Buruli: Apport de la chirurgie en milieu rural*». Mémoire de fin de spécialisation en chirurgie présenté et défendu en vue de l'obtention du Diplôme de Médecin-Spécialiste en Chirurgie Générale, Faculté de Médecine, Université de Kinshasa, République Démocratique du Congo, 2002.
- Kibadi K, Tsakala M, Mputu-Yamba JB, Muyembe T, Kashongwe M, Imposo DB, Nsiala A (2003) L'ulcère de Buruli chez les réfugiés angolais des sites de Kimpese, Bas-Congo, RD Congo. *Santé* 13, 39 - 41.
- Krieg RE, Klimas NG, Attanasio R (1975) Absence of an antibiotic effect of *Mycobacterium ulcerans*. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 43, 265 - 266.
- Krieg RE, Wolcott, JH, Meyers WM (1979) *Mycobacterium ulcerans* infection: treatment with rifampin, hyperbaric oxygenation, and heat. *Aviat Space Environ Med* 50, 888 - 892.
- Lagarrigue V, Portaels F, Meyers WM, Aguiar J (2000) L'ulcère de Buruli : attention aux atteintes osseuses ! A propos de 33 cas observés au Bénin. *Méd Trop* 60, 262 - 266.
- Lavalley P, Marquez IF, Middlebrook G (1953) Un caso de infección humana per *Mycobacterium ulcerans*. *Int J Leprosy* 22, 469 - 476.
- Lunn HF, Rees RJW (1964). Treatment of mycobacterial skin ulcers in Uganda with a riminophenazine derivative (B.663). *Lancet* 1, 247 - 249.
- Lunn HF, Connor DH, Wilks NE, Barnley GR, Kamunvi, F, Clancey JK, Bee JDA (1965) Buruli (mycobacterial) ulceration in Uganda (A new focus of Buruli ulcer in Madi District, Uganda). *East Afr Med J* 42, 275 - 288.

- MacCallum P, Tolhurst JC, Buckle G, Sissons HA (1948) A new mycobacterial infection in man. *J Pathol Bacteriol* 60, 93 - 122.
- Marsollier L, Robert R, Aubry J, Saint Andre JP, Kouakou H, Legras P, Manceau AL, Mahaza C, Carbonnelle B (2002) Aquatic insects as a vector for *Mycobacterium ulcerans*. *Appl Environ Microbiol* 68, 4623 - 4628.
- Marsollier L, Honoré N, Legras P, Manceau AL, Kouakou H, Carbonnelle B, Cole ST (2003) Isolation of three *Mycobacterium ulcerans* strains resistant to rifampin after experimental chemotherapy of mice. *Antimicrob Agents Chemother* 47, 1228 - 1232.
- Marsollier L, Aubry J, Coutanceau E, André JP, Small PL, Milon G, Legras P, Guadagnini S, Carbonnelle B, Cole ST (2005) Colonization of the salivary glands of *Naucoris cimicoides* by *Mycobacterium ulcerans* requires host plasmatocytes and a macrolide toxin, mycolactone. *Cell Microbiol* 7, 935 - 943.
- Marsollier L, Brodin P, Jackson M, Kordulakova J, Tafelmeyer P, Carbonnelle E, Aubry J, Millon G, Legras P, Andre JP, Leroy C, Cottin J, Guillou ML, Reyseset G, Cole ST (2007) Impact of *Mycobacterium ulcerans* biofilm on transmissibility to ecological niches and Buruli ulcer pathogenesis. *PloS Pathog* 3, e62.
- Meleney FL, Johnson BA (1950) Supplementary report on the case of chronic ulceration of the foot due to a new pathogenic *Mycobacterium* (MacCallum). *Ann Soc Belge Méd Trop* 30, 1499 - 1504.
- Mensah-Quainoo E, Yeboah-Manu D, Asebi C, Patafuor F, Ofori-Adjei D, Junghanss T, Pluschke G (2008) Diagnosis of *Mycobacterium ulcerans* infection (Buruli ulcer) at a treatment centre in Ghana: a retrospective analysis of laboratory results of clinically diagnosed cases. *Trop Med Int Health* 13, 191 - 198.
- Meyers WM, Shelly WM, Connor DH (1974a) Heat treatment of *Mycobacterium ulcerans* infections without surgical excision. *Am J Trop Med Hyg* 23, 924 - 929.
- Meyers WM, Shelly WM, Connor DH, Meyers EK (1974b) Human *Mycobacterium ulcerans* infections developing at sites of trauma to skin. *Am J Trop Med Hyg* 23, 919 - 923.
- Meyers WM, Connor DH, McCullough B, Bourland J, Moris R, Proos L (1974c) Distribution of *Mycobacterium ulcerans* infections in Zaïre, including the report of new foci. *Ann Soc Belge Méd Trop* 54, 147 - 157.
- Meyers WM, Connor D (1975) *Mycobacterium ulcerans* infections in Leprosy patients. *Lepr Rev* 46, 21 - 27.
- Meyers WM (1975) Residence of first reported patient with *Mycobacterium ulcerans* infection in Zaïre. *Ann Soc Belge Méd Trop* 55, 125.

- Minime-Lingoupou F, Beyam N, Zandanga G, Manirakiza A, N'Domackrah A, Njuimo S, Eyangoh S, Cottin J, Marsollier L, Marion E, Portaels F, Le Faou A, Bercion R (2010) Buruli ulcer, Central African Republic. *Emerg Infect Dis* 16, 746 - 748.
- Molyneux DH, Hotez PJ, Fenwick A (2005) "Rapid-impact interventions": how a policy of integrated control for Africa's neglected tropical diseases could benefit the poor. *Plos Med* 2, e336.
- Mosi L, Williamson H, Wallace JR, Merritt RW, Small PLC (2008) Persistent association of *Mycobacterium ulcerans* with West African predaceous insects of the family *Belostomatidae*. *Appl Environ Microbiol* 74, 7036 - 7042.
- Muelder K, Nourou A (1990) Buruli ulcer in Benin. *Lancet* 336, 1109 - 1111.
- Nakanaga K, Saito H, Ishii N, Goto M (2004) Comparison of inhibitory effect of rifalazil and rifampicin against *Mycobacterium ulcerans* infection induced in mice. *Kekkaku* 79, 333 - 339.
- Oluwasanmi JO, Solankee TF, Olurin EO, Itayemi SO, Lucas GO (1976) *Mycobacterium ulcerans* (Buruli) skin ulceration in Nigeria. *Am J Trop Med Hyg* 25, 122 - 128.
- Ouattara D, Meningaud JP, Kaba L, Sica A, Asse H (2004) Traitement de l'ulcère de Buruli par excision-greffe: à propos de 118 observations. *Ann Chir Plast Esthét* 4, 11 - 16.
- Pattyn SR (1961) Ulcère à bacilles acido-alcooliques résistants. Revue de la question, à propos d'un cas diagnostiqué à Elisabethville. *Ann Soc Belge Méd Trop* 31, 145 - 152.
- Pattyn SR, Royackers J (1965a) Traitement de l'infection expérimentale de la souris par *Mycobacterium ulcerans* et *Mycobacterium balnei*. *Ann Soc Belge Méd Trop* 45, 31 - 38.
- Pattyn SR (1965b) Bactériologie et pathologie humaine et expérimentale des ulcères à *Mycobacterium ulcerans*. *Ann Soc Belge Méd Trop* 45, 121 - 130.
- Perquis P, Muret G, Ravisse P, Maydat L (1968) Ulcères tropicaux à mycobactéries. A propos de 8 observations. *Méd Trop* 26, 642 - 648.
- Pettit JH, Marchette NJ, Rees RJ (1966) *Mycobacterium ulcerans* infection. Clinical and bacteriological study of the first cases recognized in South East Asia. *Br J Dermatol* 78, 187 - 197.
- Philips R, Adjei O, Lucas S, Benjamin N, Wansbrough-Jones M (2004) Pilot randomized double-blind trial of treatment of *Mycobacterium ulcerans* disease (Buruli ulcer) with topical nitrogen oxides. *Antimicrob Agents Chemother* 48, 2866 - 2870.
- Phillips R, Horsfield C, Kuijper S, Lartey A, Tetteh I, Etuaful S, Nyamekye B, Awuah P, Nyarko KM, Osei-Sarpong F, Lucas S, Kolk AH, Wansbrough-Jones M (2005) Sensitivity of PCR targeting the IS2404 insertion sequence of *Mycobacterium ulcerans* in an Assay using punch biopsy specimens for diagnosis of Buruli ulcer. *J Clin Microbiol* 43, 3650 - 3656.

- Phillips RO, Sarfo FS, Osei-Sarpong F, Boateng A, Tetteh I, Lartey A, Adentwe E, Opare W, Asiedu K, Wansbrough-Jones M (2009) Sensitivity of PCR targeting *Mycobacterium ulcerans* by use of fine-needle aspirates for diagnosis of Buruli ulcer. *J Clin Microbiol* 47, 924 - 926.
- Pimsler M, Sponsler TA, Meyers WM (1988) Immunosuppressive properties of the soluble toxin from *Mycobacterium ulcerans*. *J Infect Dis* 157, 577 - 580.
- Portaels F (1973) Contribution à l'étude des mycobactéries de l'environnement au BasCongo. *Ann Soc Belge Méd Trop* 53, 373 - 387.
- Portaels F (1978) Etude d'Actinomycétales isolées de l'homme et de son environnement en Afrique Centrale. Thèse présentée pour l'obtention du diplôme de Docteur en sciences. Université Libre de Bruxelles, Faculté des Sciences, Bruxelles, 533 p.
- Portaels F, Traore H, De Ridder K, Meyers WM (1998) In vitro susceptibility of *Mycobacterium ulcerans* to clarithromycin. *Antimicrob Agents Chemother* 42, 2070 - 2073.
- Portaels F, Elsen P, Guimaraes-Peres A, Fonteyne PA, Meyers WM (1999) Insects in the transmission of *Mycobacterium ulcerans* infection. *Lancet* 353, 986.
- Portaels F, Chemlal K, Elsen P, Johnson PD, Hayman JA, Hibble J, Kirkwood R, Meyers WM (2001) *Mycobacterium ulcerans* in wild animals. *Rev Sci Tech* 20, 252 - 264.
- Portaels F, Zinsou C, Aguiar J, Debacker M, de Biurrun E, Guédénon A, Josse R, Lagarrigue V, Silva MT, Steunou C, Meyers WM (2003) Les atteintes osseuses dans l'ulcère de Buruli: à propos de 73 cas. *Bull Séanc Acad R Sci Outre-Mer* 49, 161 - 190.
- Portaels F, Meyers WM, Ablordey A, Castro AG, Chemlal K, de Rijk P, Elsen P, Fissette K, Fraga AG, Lee R, Mahrous E, Small PLC, Stragier P, Torrado E, Van Aerde A, Silva MT, Pedrosa J (2008) First cultivation and characterization of *Mycobacterium ulcerans* from the environment. *PLoS Negl Trop Dis* 2, e178.
- Portaels F, Silva MT, Meyers WM (2009) Buruli ulcer. *Clin Dermatol* 27, 291 - 305.
- Pradinaud R, Basset A, Grosshans E (1974) Vingt cas de mycobactérioses cutanées en Guyane Française. *Castellania* 2, 273 - 274.
- Pszolla N, Sarkan MR, Kern P, Kinzl L, Meyers WM, Portaels F (2003) Buruli ulcer : a systemic disease. *Clin Infect Dis* 37, e78 - e82.
- Quek TY, Athan E, Henry MJ, Pasco JA, Redden-Hoare J, Hughes A, Johnson PD (2007) Risk factors for *Mycobacterium ulcerans* infection, southeastern Australia. *Emerg Infect Dis* 13, 1661 - 1666.
- Quertinmont JM (1959) Clinical study of new disorder caused by *Mycobacterium* in Maniema (Belgian Congo). *Acta Chir Belg* 58, 862 - 892.

- Radford (2009) What's in a name? Ulcerans disease: infections due to *Mycobacterium ulcerans*. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 103, 978 - 980.
- Read JK, Heggie CM, Meyers WM, Connor CH (1974) Cytotoxic activity of *Mycobacterium ulcerans*. *Infect Immun* 9, 1114 - 1122.
- Reid IS (1967) *Mycobacterium ulcerans* infection: A report of 13 cases at the Port Moresby General Hospital, Papua. *Med J Aust* 1, 427 - 431.
- Revill WD, Barker DJ (1972) Seasonal distribution of mycobacterial skin ulcers. *Br J Prev Soc Med* 26, 23-27.
- Revill WD, Morrow RH, Pike MC, Ateng J (1973) A controlled trial of the treatment of *Mycobacterium ulcerans* infection with clofazimine. *Lancet* 2, 873 - 877.
- Richard-Kadio MR, Rick R, Djeha D, Eloiflin B, Kossoko K, Djemadje N, Casanelli JM, N'Guessan HA, Heroin P, Cornet L (1990) Les ulcères cutanés à mycobactéries atypiques et leur traitement par la chirurgie plastique. *Méd Afr Noire* 37, 276 - 282.
- Ross BC, Marino L, Oppedisano F, Edwards R, Robins-Browne RM, Johnson PD (1997) Development of a PCR assay for rapid diagnosis of *Mycobacterium ulcerans* infection. *J Clin Microbiol* 35, 1696-1700.
- Smith PG, Revill WD, Lukwago E, Rykushin YP (1976) The protective effect of BCG against *Mycobacterium ulcerans* disease: a controlled trial in an endemic area of Uganda. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 70, 449 - 457.
- Smith JH (1970) Epidemiologic observations on cases of Buruli ulcer seen in a hospital in the lower Congo. *Am J Trop Med Hyg* 19, 657 - 663.
- Song M, Vincke G, Vanachter H, Benekens J, Achten G (1985) Treatment of cutaneous infection due to *Mycobacterium ulcerans*. *Dermatologica* 171, 197-199.
- Souchet JL (2000) Contribution à l'étude expérimentale chez la souris de la sensibilité de *Mycobacterium ulcerans* à l'amikacine, à la rifampicine et à l'association amikacinerifampicine. Thèse pour le diplôme d'Etat de Docteur en médecine. Faculté de Médecine, Université d'Angers, 2000, 115 p.
- Stienstra Y, van der Werf TS, Guarner J, Raghunathan PL, Spotts Whitney EA, van der Graaf WT, Asamoah K, Tappero JW, Ashford DA, King CH (2003) Analysis of an IS2404 based nested PCR for diagnosis of Buruli ulcer disease in regions of Ghana where the disease is endemic. *J Clin Microbiol* 41, 794 - 797.
- Stinear T, Ross BC, Davies JK, Marino L, Robins-Browne RM, Oppedisano F, Sievers A, Johnson PD (2004) Identification and characterization of IS2404 and IS2606: two distinct

- repeated sequences for detection of *Mycobacterium ulcerans* by PCR. *J Clin Microb* 37, 1018 - 1023.
- Stinear TP, Seemann T, Pidot S, Frigui W, Reysset G, Garnier T, Meurice G, Simon D, Bouchier C, Ma L, Tichit M, Porter JL, Ryan J, Johnson PDR, Davies JK, Jenkin GA, Small PLC, Jones LM, Tekaiia F, Laval F, Daffé M, Parkhill J, Cole ST (2007) Reductive evolution and niche adaptation inferred from the genome of *Mycobacterium ulcerans*, the causative agent of Buruli ulcer. *Genome Res* 17, 192 - 200.
 - Tsukamura M, Mikoshiba H (1982) A new *Mycobacterium* which caused skin infection. *Microbiol Immunol* 26, 951 - 955.
 - Uganda Buruli Group (1970) Clinical features and treatment of pre-ulcerative Buruli lesions (*Mycobacterium ulcerans* infection): report I of the Uganda Buruli Group. *Br Med J* 2, 390 - 393.
 - van Oye E & Ballion M (1950) Faudra-t-il tenir compte d'une nouvelle affection à bacilles acido-résistants en Afrique ? (Note préliminaire). *Ann Soc Belge Méd Trop* 30, 619 - 627.
 - Veitch MG, Johnson PD, Flood PE, Leslie DE, Street AC, Hayman JA (1997) A large localized outbreak of *Mycobacterium ulcerans* infection on a temperate southern Australian island. *Epidemiol Infect* 119, 313 - 318.
 - Walsh DS, Portaels F, Meyers WM (2008) Buruli ulcer (*Mycobacterium ulcerans* infection). *Trans R Soc Trop Med Hyg* 102, 969 - 978.
 - Walsh DS, Eyase F, Onyango D, Odindo A, Otieno W, Waitumbi, Bulimo WD, Schnabel DC, Meyers WM, Portaels F (2009) Short report: Clinical and molecular evidence for a case of Buruli ulcer (*Mycobacterium ulcerans* infection) in Kenya. *Am J Trop Med Hyg* 81, 1110 - 1113.
 - World Health Organization (2000) Buruli ulcer. *Mycobacterium ulcerans* infection. Asiedu K, Scherprier R, Raviglione M, Eds. 2000. WHO/CDS/CPE/GBUI/1. WHO, Geneva, 118 p.
 - World Health Organization (2001a) Buruli Ulcer. Diagnosis of *Mycobacterium ulcerans* disease. A manual for health care providers. Portaels F, Johnson P, Meyers WM. Eds. 2001. WHO/CDS/CPE/GBUI/4. WHO, Geneva, 92 p.
 - World Health Organization (2001b) Management of *Mycobacterium ulcerans* disease. Buntine J, Crofts K, Eds. 2001. WHO/CDS/CPE/GBUI/13. WHO, Geneva, 72 p.
 - World Health Organization (2004) Provisional guidance on the role of specific antibiotics in the management of *Mycobacterium ulcerans* disease (Buruli ulcer). WHO/CDS/CPE/GBUI/2004.10, WHO, Geneva.

- World Health Organization (2008a) Buruli ulcer: progress report. *Weekly Epidemiol Rec* 83, 145 - 156.
- World Health Organization (2008b) Buruli ulcer: Prevention of Disability (POD). Geneva, (available at <http://www.who.int/buruli/information/publication/pod/en/index.html>; accessed)
- Yemoa AL, Gbenou JD, Johnson RC, Djego JG, Zinsou C, Moudachirou M, QuetinLeclercq J, Bigot A, Portaels F (2008) Traitement traditionnel de l'ulcère de Buruli au Bénin. Identification et étude phytochimique de plantes utilisées dans le traitement traditionnel de l'ulcère de Buruli au Bénin. *Ethnopharmacologia* 42, 48 - 55.

Chapitre 2 : METHODOLOGIE

La méthodologie générale du travail est décrite dans cette partie de la thèse. Toutefois, la méthodologie propre à chaque étude est à consulter dans la publication correspondante.

2.1. RDC et cadre du travail

La source des données sur la présentation générale de la RDC, décrite ci-après, est le *Rapport sur le développement humain 2007/2008* [http://hdr.undp.org/en/media/HDR_20072008_EN_Complete.pdf].

2.1.1. Données géographiques

La RDC est un vaste pays situé en Afrique Centrale. Sa superficie est de 2.345.900 km². Elle partage 9165 km de frontières avec 9 pays limitrophes : la République Centrafricaine, le Soudan, l'Ouganda, le Rwanda, le Burundi, la Tanzanie, Zambie, l'Angola et la République du Congo-Brazzaville.

2.1.2. Données démographiques

La population de la RDC en 2006 est estimée à 66.689.374 habitants. C'est une population jeune dont 53 % d'enfants de moins de 16 ans. Quelques indicateurs sont présentés cidessous:

- Le taux de croissance démographique : 3,1% par an
- Le taux de natalité : 40,2 naissances/1000 habitants par an
- Le taux de mortalité : 15,15 décès/1000 habitants
- L'espérance de vie à la naissance : 49 ans
- Le taux d'alphabétisation : 82, 3% pour les hommes et 56,8% pour les femmes.

2.1.3. Données socio-économiques et culturelles

La RDC traverse une crise socio-économique due à des troubles politiques et à des conflits régionaux, ayant engendré des implications négatives sur la productivité, le revenu familial et l'accessibilité de la population aux soins de santé de base. Cependant, le pays dispose, sur le plan économique, d'énormes potentialités humaines, agricoles, minières et énergétiques. Les indicateurs socio-économiques en 2006 sont :

- La croissance économique : 6,6 % par an.
- Le Produit Intérieur Brut (PIB) : 68 dollars US par habitant et par an.
- L'indice de développement humain (IDH) à 0,411 place la RDC en 168^{ème} position sur 177 pays classés.
- Taux de pauvreté humaine : 39,3 %.
- Proportion de personnes vivant avec moins de 1\$ US par jour : 50%.

2.1.4. Voies de communication

Une grande partie de la population vit dans l'isolement du fait de l'inaccessibilité de leur milieu et suite à la détérioration très avancée des routes et à l'absence des mass media. Le réseau de transport date pour l'ensemble de l'époque coloniale et est constitué de 16.238 km de voies navigables, de 5033 km de voies ferroviaires et de 145.000 km de routes avec 7400 km d'axes urbains ainsi que de 270 aéroports dont 5 internationaux. La RDC dispose aussi de réseaux de télécommunication GSM couvrant le pays.

2.1.5. Organisation du système de santé

- Le niveau central

Il a essentiellement un rôle normatif, stratégique et régulateur.

- Le niveau intermédiaire

Ce niveau joue le rôle d'appui technique, d'accompagnement, d'encadrement et d'appui logistique aux zones de santé. Dans sa configuration actuelle, il est constitué de 11 divisions provinciales qui pourront être éclatées suivant le découpage du pays en 26 provinces.

- Le niveau périphérique

La zone de santé (ZS) est le niveau opérationnel équivalent au district sanitaire dans les autres pays. La RDC est subdivisée en 515 Zones de ZS. Elles desservent chacune en moyenne 100.000 habitants en milieu rural et 150.000 en milieu urbain. Chaque ZS comprend une équipe cadre de Zone de Santé (ECZS), un hôpital général de référence (HGR) et une constellation de 15 à 20 centres de santé (CS) desservant chacun une Aire de Santé (AS).

2.1.6. Données administratives

La RDC est subdivisée en provinces, districts, territoires, secteurs, groupements et localités ou villages. Elle compte 11 provinces, 45 districts et 225 territoires administratifs et communes. Selon l'actuelle constitution, le nombre de provinces passera à 26.

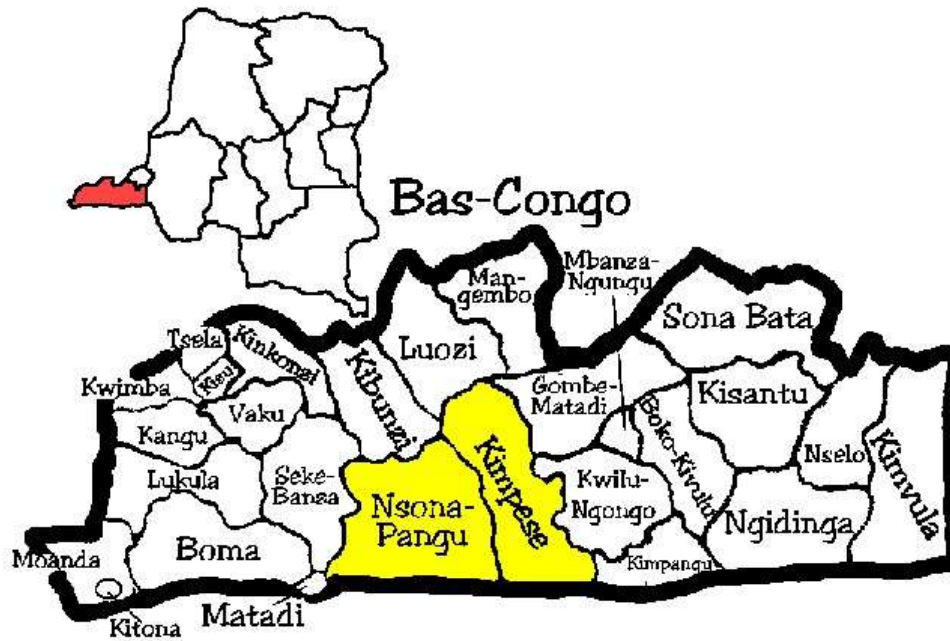
Comme beaucoup de pays du continent africain, la RDC a une culture riche et une diversité de traditions; il existe une langue officielle (le français), quatre langues nationales (lingala, tshiluba, kikongo et swahili) et environ 450 dialectes.

2.1.7. Cadre du travail

Nos études se déroulent principalement dans 3 provinces du Sud-ouest de la RDC: province du Bandundu, de la ville-province de Kinshasa et du Bas-Congo. Dans la province du Bandundu, les recherches se déroulent dans le foyer UB du moyen Kwilu (ZSR de Gungu, Kimputu, Ipamu, Mokala) et celui de la rivière Kwango (ZSR de Kasongo-Lunda).

La plus grande partie de nos études se déroule dans la province du Bas-Congo (figure 16) et plus particulièrement dans le foyer de Songololo (ZSR de Nsona-Mpangu et de Kimpese).

Figure 16. Foyer d'UB de Songololo (ZSR de Nsona-Mpangu et de Kimpese)



L'étude observationnelle de l'efficacité de la combinaison R et S associée à la chirurgie dans le traitement des formes ulcérées de l'UB (diamètre ≥ 10 cm) s'est déroulée dans la ZSR de Nsona- Mpangu.

2.2. Types d'études

2.2.1. Recherches anthropologiques

Nos recherches anthropologiques portant sur la représentation de la maladie et les itinéraires thérapeutiques sont :

- une enquête quantitative « connaissances-attitudes-pratiques » (CAP) sur la maladie chez les patients atteints et non atteints d'UB.
- une étude descriptive et documentaire destinée à recueillir les appellations traditionnelles de l'UB en Afrique ainsi que leurs significations.
- une enquête consistant en des entretiens semi-structurés et approfondis sur les représentations et les itinéraires thérapeutiques des patients atteints d'UB. Ces entretiens ont été analysés avec le support du logiciel N6 (QSR International Pty.Ltd. Melbourne, Australia, 2002).

2.2.2. Recherches épidémiologiques et cliniques

Nos recherches épidémiologiques et cliniques sont des études prospectives, à visée descriptive ou analytique.

2.3. Recrutement des malades et définition des cas

2.3.1. Recrutement des malades

Dans ce travail, nous organisons un dépistage actif au niveau de la population en fonction de la définition des cas d'UB [WHO, 2000] mais aussi un dépistage passif des cas venant spontanément à la consultation ou se trouvant en hospitalisation.

Le recrutement se base sur des critères cliniques et épidémiologiques chez un patient vivant dans un foyer endémique d'UB présentant:

- un (ou plusieurs) ulcère (s) typique (s), chronique, indolore, aux bords décollés ou présence d'un nodule, d'un placard induré ou d'un œdème peu ou pas douloureux, parfois prurigineux - une lésion citée ci-haut évoluant de façon chronique (plusieurs semaines) sans fièvre, ni ganglion satellite
- un gonflement au dessus d'une articulation douloureuse (atteinte osseuse probable)

2.3.2. Cas suspect d'UB

Patient ayant séjourné dans une zone endémique d'UB présentant une ou plusieurs de ces formes cliniques, pré-ulcératives (nodules, papules, œdèmes, plaques), ulcératives, est considéré comme suspect d'UB [WHO, 2000; 2004].

2.3.3. Cas confirmé d'UB

Patient avec une forme clinique d'UB ayant eu au moins deux examens positifs sur les quatre (ZN, culture, PCR, histologie) [WHO, 2001a].

2.4. Prélèvements et procédures de laboratoires

2.4.1. Prélèvements des échantillons cliniques

La biopsie chirurgicale est faite sous anesthésie locale. Elle est ensuite divisée en plusieurs fragments : pour analyses microbiologiques à l'Institut National de Recherche Biomédicale (INRB-Kinshasa, RDC) et à l'Institut de Médecine Tropicale (IMT-Anvers, Belgique), et pour analyses histopathologiques à l'INRB-Kinshasa (RDC), au Centre Hospitalier de Chambéry (France), à l'Université de Minho (Portugal) ou à l'Institut de Pathologie des Forces Armées Américaines (AFIP-Washington, USA).

Lorsque la prise en charge de l'UB requiert un traitement chirurgical, elle est réalisée sous anesthésie locorégionale ou générale, les pièces anatomiques provenant de ces excisions chirurgicales servant de biopsies chirurgicales pour analyses microbiologiques et histopathologiques.

La prise de sang pour analyse biochimique et hématologique dans ce protocole de recherche n'est pas plus douloureuse que d'autres prises de sang. Elle n'est pas non plus systématique

devant tout sujet inclus dans les études, mais plutôt motivée par les éléments cliniques de suspicion d'une pathologie associée.

Les analyses spéciales du bilan hépatique { SGPT (Serum Glutamopyruvate Transférase), SGOT (Serum Glutamooxaloacetate Transférase), plaquettes sanguines, taux de prothrombine} et du bilan rénal (urée et créatinine) se font à l'INRB.

2.4.2. Procédures de laboratoires

Les analyses microbiologiques sont réalisées suivant les procédures accréditées de l'IMT, Anvers. Nous utilisons le milieu de transport de Dubos [Eddyani *et al*, 2008] pour le transport des échantillons cliniques pour la microbiologie et du formol 10 % pour l'histopathologie. Les procédures de laboratoires sont décrites dans le manuel de l'OMS [2001a] et se retrouvent aussi sur le site de l'IMT, Anvers:

Microscopie: MICRO_MYC_MET_201 (<http://www.itg.be>) (intranet.itg.be)

Culture: MICRO_MYC_MET_204 & 207 (<http://www.itg.be>) (intranet.itg.be)

PCR: MICRO_MYC_MET_208 & 203 (<http://www.itg.be>) (intranet.itg.be)

Histopathologie: pp 38-45 (WHO/CDS/CPE/GBUI/2001.4)

2.5. Traitement et suivi des malades

2.5.1. Traitement des malades

Pour raison de standardisation de nos travaux de recherche et conformément aux directives de l'OMS, tous les patients inclus dans les différentes études, sont soumis au protocole suivant :

- Procédures du traitement chirurgical

[Management of *Mycobacterium ulcerans* disease. World Health Organization WHO/CDS/CPE/ GBUI/2001.3]

- Procédures du traitement médical

[Provisional guidance on the role of specific antibiotic in the management of *Mycobacterium ulcerans* disease (Buruli ulcer). World Health Organization WHO/CDS/CPE/GBUI/2004.10]

2.5.2. Suivi des malades

Nous avons pris en charge les patients inclus dans ce travail et en avons également assuré le suivi. Nous formons et supervisons des délégués qui assurent également le suivi de malades à notre absence.

Le contrôle est effectué tous les mois jusqu'à la fin de l'étude. Les éléments du contrôle posttraitement sont: cicatrisation ou non de la lésion, apparition des nouvelles lésions, récupération physique et fonctionnelle, bilan microbiologique et histologique. Les malades sont

invités de se présenter au Centre de Santé. En cas de non-présentation, une visite à domicile est organisée.

2.5.3. Critères de guérison

Les critères de guérison sont lors du dernier contrôle de 12 mois post-traitement :

- cicatrisation des lésions
- absence de nouvelles lésions
- récupération physique et fonctionnelle

Dans le cas contraire, ce cas sera défini comme un échec ou une rechute thérapeutique.

Ainsi, les critères de guérison sont d'abord cliniques.

2.5.4. Critères d'échec ou de rechute

Les critères d'échec ou de rechute sont :

- Absence de cicatrisation à un des contrôles (échec)
- Apparition des nouvelles lésions à un des contrôles pendant les 12 mois ayant suivi à la fin du traitement (rechute)

2.6. Analyse des données

Les données des patients sont collectées sur base des formulaires standardisés. Toutes les données personnelles, cliniques, thérapeutiques et de laboratoires sont enregistrées. Elles sont transférées dans une base de données digitales (EPI Info 2000 ; Access 2003) pour le processus de saisie des données. Ces données sont analysées par EPIINFO (Center for Disease Control and Prevention, Atlanta, USA) et SPSS version 15.0 (Chicago, MI, USA) pour Windows. Les tables de contingence sont analysées par le test de chi-carré et le test exact de Fisher avec une valeur de $p=0,05$ (signification statistique). Le taux d'efficacité du traitement est estimé en utilisant des formules standard des pourcentages et des intervalles de confiance.

2.7. Aspects éthiques

Les données sont traitées confidentiellement, entre autre pour sauvegarder les données personnelles (nom, adresse ...) dans un fichier séparé et accessible uniquement au chercheur principal, par l'utilisation dans la base des données d'un code de sujet/ identification.

Nos protocoles de recherche sont approuvés par le Comité d'Ethique de l'Ecole de Santé Publique, Université de Kinshasa, Enseignement Supérieur et l'Universitaire, RDC (N° ESP/CE/043). Ils sont également approuvés par le comité d'Ethique de l'«Universitair Ziekenhuis», Antwerpen, Belgique (N° 6/42/197). La participation dans les différentes études

est volontaire et un consentement éclairé des malades ou des leurs tuteurs est obtenu. La prise en charge est gratuite.

Chapitre 3 : RESULTATS

3.1. Recherches anthropologiques

L'UB est vécu dans la population comme un « mauvais sort », une malédiction, une punition. La réussite d'une prise en charge de la maladie ou d'un programme de lutte passe par une éducation sanitaire prenant en compte les systèmes de représentations des maladies.



Campagne de sensibilisation et d'éducation sanitaire sur l'UB
ZSR de Kimputu
(Province de Bandundu, 2005)

3.1.1. Etude des appellations et des représentations attachées à l'infection à *Mycobacterium ulcerans* dans différents pays endémiques d'Afrique.

Médecine Tropicale 2007; 67: 241 - 288

PMID: 7784675 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Kibadi K^{1,2,3,4}, Aujoulat I⁵, Meyers WM⁶, Mokassa L⁴, Muyembe T³, Portaels F¹

¹
Unité de mycobactériologie, Département de microbiologie, Institut de Médecine Tropicale, Antwerpen, Belgique.

²
Programme national de lutte contre l'ulcère de Buruli (PNLUB), Ministère de la santé, Kinshasa, République Démocratique du Congo.

³
Institut national de recherche biomédicale (INRB), Kinshasa, République Démocratique du Congo.

⁴
Département de chirurgie, Cliniques Universitaires de Kinshasa, Université de Kinshasa, Kinshasa, République Démocratique du Congo.

⁵
Unité RESO de l'Université Catholique de Louvain, Bruxelles, Belgique.

⁶
Institut de pathologie des forces armées, Washington DC, Etats-Unis d'Amérique.

Study of Names and folklore associated with *Mycobacterium ulcerans* infection in various endemic countries in Africa

The purpose of this article is to present names used for *Mycobacterium ulcerans* infection (Buruli ulcer) and explain their meanings in various African languages. Representations associated with the disease were also studied. The study approach involved qualitative analysis of information from interviews and literature. Findings, from 9 African countries where Buruli ulcer is known to be endemic, i.e., Benin, Cameroon, Congo-Brazzaville, Ivory Coast, Ghana, Uganda, Democratic Republic of Congo, southern Sudan and Togo, showed that the names used for the disease could be classified into three categories based on geographical origin of infection, the features of the observed lesions, and aspects of "incurability" most often associated with belief in witchcraft, i.e., bad luck, fetishes, curses. Representation of the disease in different African languages were similar and appear to demonstrate an awareness of the disease in the

countries where Buruli ulcer is prevalent. The impact of the representations of the disease on therapeutic choices and itineraries is also discussed.

Key Words: *Mycobacterium ulcerans* infection (Buruli ulcer); Traditional names; Representations; African countries; Therapeutic itineraries.

Résumé

L'objectif de ce travail est de présenter les appellations de l'infection à *Mycobacterium ulcerans* (ulcère de Buruli) dans les langues africaines et leurs significations. Il vise également à explorer les représentations attachées à la maladie dans différents pays endémiques d'Afrique. La méthodologie utilisée implique l'analyse d'entretiens individuels et de publications scientifiques. Les entretiens individuels ont été menés auprès de différents chefs de programme et responsables de structures de prise en charge de cette maladie. Les résultats de notre analyse montrent que dans les pays d'Afrique où l'ulcère de Buruli est endémique (Bénin, Cameroun, Congo-Brazzaville, Côte-d'Ivoire, Ghana, Ouganda, République Démocratique du Congo, Sud Soudan et Togo), les appellations de cette maladie peuvent être classées en trois catégories, suivant qu'elles évoquent les origines géographiques de la maladie, les caractéristiques des lésions observées, ou les aspects d'incurabilité et de mystère, en lien avec la sorcellerie. Les représentations de cette maladie dans les langues africaines apparaissent identiques et semblent traduire une connaissance relativement bonne de la maladie dans les pays où l'ulcère de Buruli sévit. L'impact de ces représentations influence également les types de recours aux soins.

Mots-clés: Infection à *Mycobacterium ulcerans* (ulcère de Buruli); Appellations traditionnelles; Représentations; Types de recours aux soins; Pays endémiques d'Afrique.

Introduction

L'ulcère de Buruli (UB), affection [Fig.1] provoquée par *Mycobacterium ulcerans*, sévit parmi les populations rurales et pauvres (1). En Afrique, la maladie y aurait été signalée dès 1897 en Ouganda (2). Elle constitue à l'heure actuelle un réel problème de santé publique dans différentes régions endémiques (3, 4). Les foyers d'UB sont en général localisés autour de cours d'eau où le débit est lent et dans des zones marécageuses ou lacustres (5).

Au Bénin, il existe une forte concentration de cas d'UB dans les zones marécageuses et dans les vallées des principaux fleuves du bassin côtier (Zou, Couffo et Ouémé). Les populations des départements du Zou / Colline, du Mono / Couffo, de l'Atlantique / Littoral et de l'Ouémé / Plateau sont donc les plus touchées (6).

Les cas d'UB diagnostiqués au Cameroun proviennent des plaines aux nombreux marécages permanents traversés par le Fleuve Nyong (7, 8, 9). La maladie sévit surtout dans les départements du Nyong et du Mfoumou où se situent les villes d'Ayos et d'Akonolinga.

En République du Congo (Congo-Brazzaville), le premier cas a été observé en 1966 (10). Selon les données du Ministère de la Santé Publique, l'affection sévit dans trois départements: Niari, Bouenza et Kouilou. Ces départements sont particulièrement pourvus de lagunes et la pratique de la culture maraîchère y est importante (3).

En Côte d'Ivoire, en 1990, Richard-Kadio *et coll* démontrent que le barrage hydro-électrique d'Ayamé est en relation avec la prévalence de cette infection. Ils décrivent la répartition géographique de l'UB dans le pays : dans le sud, Abidjan, Aboissa, Adiake; dans la région centrale, Toumodi, Oumé, Yamoussoukro; au centre-est, Daoukro; à l'ouest, Daloa, Issia, Gagnoa, Man (11).

Au Ghana, les premiers cas de la maladie sont décrits en 1971 le long de la rivière Densu. En 1989, van der Werf *et coll* décrivent un important foyer dans la région d'Ashanti (12). Une enquête nationale réalisée en 1999 rapporte des cas d'UB dans 10 régions du pays (13).

Des cas d'UB sont reconnus en Ouganda en 1958 dans la région de Buruli (actuellement appelée Nakasongola). La maladie est endémique dans les zones marécageuses le long du Nil depuis 1960 (14).

En République Démocratique du Congo (RDC), la répartition géographique de différents foyers est décrite en 1974 par Meyers *et coll* (15). Après un vide épidémiologique d'environ 20 ans, Kibadi *et coll* signalent encore la présence d'UB en RDC en 2001, dans une étude menée dans la province du Bas-Congo (16). La maladie sévit principalement dans des plaines marécageuses. Les provinces du Bas-Congo, Bandundu, Maniema et Orientale sont les plus touchées (17).

Au Sud Soudan, l'UB est endémique dans la région frontalière avec l'Ouganda. Au Togo, l'UB sévit dans la partie sud-ouest (Préfecture du Golfe) (3, 18).

Dans ces zones endémiques d'Afrique, des études anthropologiques sur l'UB ont déjà été réalisées. Au Bénin, ce sont les aspects psychosociaux (19) et l'itinéraire thérapeutique des patients (20) qui ont été étudiés. Au Cameroun, c'est l'interprétation de l'UB par les populations de deux zones endémiques qui a été considérée (21).

Stienstra *et coll* au Ghana, dans une étude sur les croyances et attitudes des populations par rapport à l'origine de la maladie, observent que 59% des patients atteints d'UB imputent la cause de la maladie à la sorcellerie et au fait d'être victime d'un mauvais sort (22). Ce constat est également observé en RDC par Kibadi qui, dans une étude sur les connaissances– attitudes–

pratiques (CAP) de la population de Songololo sur l'UB, montre que l'imputation de la maladie à la sorcellerie chez les patients atteints d'UB est de 61% (23).

L'objectif de ce travail est de présenter les appellations de l'UB dans les langues africaines et leurs significations. Il vise également à explorer les représentations attachées à la maladie dans différents pays endémiques d'Afrique.

L'originalité de la présente étude résulte en son approche multinationale. Nous avons fait un relevé systématique des appellations pour les comparer entre elles et ainsi établir les similitudes ou les différences de représentations dans différents pays endémiques.

Méthodologie

L'étude concerne les contrées de pays d'Afrique où des cas d'UB sont actuellement rapportés ou ont été rapportés dans le passé. Seuls les pays où plusieurs cas d'UB ont été confirmés par des tests microbiologiques (24) sont repris dans ce présent travail. Il s'agit des pays suivants : Bénin, Cameroun, Congo-Brazzaville, Côte d'Ivoire, Ghana, Ouganda, RDC, Sud Soudan et Togo.

Il s'agit d'une étude qualitative, descriptive et documentaire destinée à recueillir les appellations traditionnelles de l'UB en Afrique ainsi que leurs significations. Les techniques et outils de collecte de données ont été les suivants:

- une revue documentaire ayant pour base les publications faites sur le sujet dans les différents pays d'endémie de 1950 à 2006,
- des entretiens à l'aide d'un questionnaire et d'une grille de questions ouvertes à l'endroit des différents chefs de programmes de lutte contre l'UB ainsi que les responsables de structures de prise en charge de l'UB dans les régions touchées.

Les entretiens ont duré en moyenne deux heures et commençaient par des questions ouvertes suivies de questions plus spécifiques : Depuis quand vous intéressez-vous à l'UB ? Quelle fonction occupez-vous dans la lutte contre l'UB dans votre pays (chef du programme, responsable de structure de prise en charge, relais communautaire) ? Quelles sont les appellations de l'UB dans les langues locales ? Quelles sont leurs significations ? A quelles langues et à quelles contrées (régions) de votre pays se rattachent ces appellations de l'UB ?

Pour le Bénin, le Cameroun, la Côte d'Ivoire, le Ghana et l'Ouganda, les interviews ont eu lieu du 03 au 09 décembre 2005 lors d'un colloque organisé à Cotonou au Bénin. Pour la RDC, les entretiens ont eu lieu entre le 1^{er} janvier 2000 et le 1^{er} janvier 2006 (23, 25). En ce qui concerne le Congo, les interviews ont eu lieu à Brazzaville du 10 au 12 décembre 2005.

D'autres interviews ont eu lieu du 15 mai au 09 juin 2006 à l'Hôpital Presbytérien d'Agogo (Ghana) pour le Congo, la Côte d'Ivoire, l'Ouganda, le Sud Soudan, et le Togo, lors d'un cours international organisé par l'OMS.

Les entretiens et les publications ont fait l'objet d'une analyse qualitative. Dans la mesure où notre recherche était descriptive et exploratoire, les différentes catégories d'analyse n'étaient pas prédéfinies mais ont émergé du contenu. Les différentes appellations ont été consignées au fur et à mesure de leur apparition dans l'étude, puis elles ont été comparées entre elles. Les catégories d'analyse ainsi retenues sont au nombre de trois : (i) référence à la situation géographique, (ii) référence aux lésions et symptômes de la maladie, (iii) référence aux aspects d'incurabilité et de sorcellerie.

Résultats

Au total, nous avons eu 25 entretiens, auprès de 25 personnes, représentant 9 pays africains endémiques d'UB. Nous avons également colligé 10 publications.

Le Tableau I reprend le nombre d'entretiens et les sources d'informations recueillies sur les appellations traditionnelles d'UB par pays (classement par ordre alphabétique).

L'analyse des entretiens et des publications nous permettent donc de classer les appellations en trois groupes : dénominations de l'UB rattachées à la localisation géographique de la maladie (Tableau II), dénominations de l'UB rattachées aux descriptions des lésions observées par les populations (Tableau III), dénominations de l'UB en langues africaines rattachées à l'incurabilité, à la sorcellerie (Tableau IV).

Dénominations de l'UB rattachées à la localisation géographique de la maladie

(classement par ordre chronologique)

La première appellation faisant appel à une localisation géographique provient d'Ouganda et est à l'origine du nom de la maladie. En effet, des cas d'UB sont reconnus en Ouganda en 1958 dans la région de Buruli et les ulcères y sont nommés "Buruli ulcers" (14). Rapportant des cas d'UB à l'est de la RDC, Janssens *et coll* les nomment « Kakerifu Ulcer » et « Kasongo Ulcer ». Kakerifu est une localité de la province Orientale, frontalière de l'Ouganda, et Kasongo est une cité de la province du Maniema où l'on signale de sévères atteintes osseuses de l'UB (26). En Côte d'Ivoire, l'apparition des premiers cas d'UB dans la région de Daloa, à la fin des années 80, est à l'origine de l'appellation « maladie mystérieuse de Daloa » (27). Actuellement, en République du Congo dans le Département du Kouilou à Pointe Noire, l'UB se nomme « Mputa ya Luaka » (« Plaie de la localité de Luaka ») à cause de nombreux cas de plaies chroniques compatibles à l'UB rapportés dans cette localité.

Dénominations de l'UB rattachées aux descriptions des lésions observées par les populations

(Les résultats sont indiqués par ordre alphabétique des noms de pays)

- Au Bénin, la dénomination « Tefoun-Tefoun » signifie « Plaie à surface blanchâtre ressemblant à du coton ». L'appellation se rattachant à la dimension de la lésion (« Grande plaie ») est « Akpa-daho ».
- Au Congo, la dénomination « Mbawu mu Ndele » rappelle « une plaie prenant la forme d'une carte géographique ».
- En Côte d'Ivoire, les appellations « Gbiakaba » et « Djihe Klegba » signifient « Grande plaie ».
- Au Ghana, la dénomination « Odontihella » signifie « Plaie à surface blanchâtre ressemblant à du coton » et « Gurume Narikingo » décrit une « Large plaie qui s'étend ».
- En RDC, dans la province du Bas-Congo, se basant sur les interviews et les observations des lésions décrites dans les villages de Songololo par EK Meyers, Meyers *et coll* rapportent que l'UB existait déjà dans la province du Bas-Congo vers les années 1935 et même bien avant. La population de cette région était familiarisée avec cette maladie appelée en langue kikongo « Mputa ma tadi » (« Plaie de pierre ») (15).

Dénominations de l'UB en langues africaines rattachées à l'incurabilité, à la sorcellerie

(Les résultats sont indiqués par ordre alphabétique des noms de pays)

- Au Bénin, la dénomination « Houévikpa » signifie « Plaie causée par les poissons ou les vers » et « Djémakui ou Djomaku » « Plaie chronique ». Dans une enquête sur les perceptions et les représentations de l'ulcère de Buruli dans la région endémique du Zou, Aujoulat rapporte que les soignants interrogés au Centre de Santé de Zagnanado ont désigné par le terme « sasa » une plaie qui aurait le même aspect que l'ulcère de Buruli mais qui serait provoquée par la sorcellerie (28). Ce terme est utilisé par les « Fon et apparentés » (y compris les Mahis) et désigne des atteintes à l'intégrité corporelle. Il peut être traduit par « maladie du sort ».
- Au Cameroun, dans les contrées endémiques pour l'UB, la maladie est appelée "Atom". "Atom" est un terme extrait du "Yebekolo". "Yebekolo" désigne en même temps une langue et le groupe ethnique majoritaire d'Ayos. De manière plus spécifique, le terme "Atom" est d'obédience "Yebekolo" et pourrait signifier d'un côté "un fétiche ou gris-gris" mais aussi "une plaie qui ne guérit pas" (21).
- Au Congo, la dénomination « Muanza » signifie « Plaie incurable due au mauvais sort », « Plaie des attaques des sorciers », et celle de « Kinkanda » se rattache à une « Plaie incurable due au mauvais sort qui s'accroche à sa proie à l'instar d'un singe appelé « Kinkanda » ».

- En Côte d'Ivoire, la dénomination « Kani pli » signifie « Plaie chronique qui fait peur provenant des sorciers, du mauvais sort » et « Djori Bélébébéba » « Plaie chronique due à une malédiction reconnue par son odeur, son aspect ».
- Au Ghana, les dénominations et leurs significations sont les suivantes : « Hella Gbonyo » « Vilaine maladie » ; « Kokoram Ebo » « Qui prend le contrôle du corps, saisit tout le corps » ; « Kessi Kuro » « Plaie chronique » ; « Aboa Gbonyo » « Décrit la nature redoutable de la maladie ».
- En Ouganda, l'UB se nommait anciennement « Juwe okoro » ou « Bibi okoro » qui signifiait « Plaie incurable » (14). Actuellement la maladie se nomme « Lupi Lupi » qui signifie « Plaie qui ne guérit jamais ». La même appellation de l'UB, et sa signification se retrouvent également au Sud Soudan.
- En RDC, les dénominations de l'UB suivantes se rattachent actuellement à l'incurabilité et à la sorcellerie : « Mbasu » « Plaie chronique due aux attaques des sorciers » ; « Phuta Luzingu » « Plaie incurable ou plaie de toute la vie » ; « Kinvea » « Plaie des attaques des sorciers, des fétiches » ; « Ksüng » « Plaie qui ne guérit pas, des attaques des sorciers ».
- Au Togo, la dénomination « Abi, Abidze Makou » signifie « Plaie chronique ».

Discussion

Les appellations de l'UB dans les différents pays et leurs significations apparaissent identiques, mises à part les appellations liées à l'origine géographique de la maladie (Tableau II).

Le recours à l'appellation de l'UB selon l'origine géographique a été mis en cause par Pradinaud (29). Quoique cette opinion soit justifiée, nous pensons qu'à l'heure actuelle ces références à l'origine géographique ont un intérêt historique et nous permettent de tracer la présence ou l'absence actuelle de l'UB dans certaines régions endémiques.

Le Tableau III démontre que dans les pays tels que le Bénin, la Côte d'Ivoire, le Ghana et la RDC, où la maladie est fréquente (3, 18) et où de nombreux cas ont été confirmés par les analyses microbiologiques (24), les dénominations rappellent les caractéristiques cliniques de la maladie. En effet, une plaie comme du coton décrite au Bénin et au Ghana fait allusion à la graisse nécrosée observée sur les lésions ulcérées [Fig. 1]. "La plaie de pierre", expression utilisée dans les années 70 dans le Bas-Congo (RDC) (15), rappelle les caractéristiques des formes non ulcérées : une peau cartonnée dans les formes en plaque ou un nodule ferme adhérent à la peau et non aux plans profonds, et qui, au toucher, rappelle une petite pierre.

Ces différentes appellations montrent que l'UB est une maladie bien connue des populations dans les régions où la maladie est fréquente.

L'étendue des ulcérations est évoquée par les appellations utilisées au Bénin, en Côte d'Ivoire et au Ghana. La forme géographique des plaies observées au Congo Brazzaville quant à elle, pourrait davantage faire référence aux bords irréguliers des ulcères.

Au Bénin (28) au cours d'une enquête sur les aspects psychosociaux de l'UB, des écoliers de villages endémiques ont été invités à dessiner la maladie. Les résultats obtenus ont montré des formes ulcérées et non ulcérées, mais aussi des ulcères entourés d'un œdème important, parfois d'une précision étonnante [Fig. 2]. Ces dessins sont similaires aux cas cliniques que nous observons chez les enfants atteints de l'UB au Bénin [Fig. 3 et 4].

Les conséquences de la maladie, lorsqu'elle n'est pas correctement prise en charge, sont également bien connues des villageois au Bénin, comme en témoigne la Fig. 5. Ce dessin montre une rétraction du genou gauche qui affecte la mobilité du patient (béquilles) [Fig. 5]. Les différentes appellations observées ne se rapportent pas uniquement à la description des lésions mais traduisent également les croyances des populations relatives à l'UB (Tableau IV).

Au Bénin, Aujoulat *et coll* rappellent que les populations classent les maladies en maladies naturelles et en maladies provoquées (19). Ces auteurs expliquent qu'en réalité deux explications possibles peuvent coexister pour une même maladie. Par conséquent, l'UB n'est pas systématiquement considéré comme incurable mais peut être tantôt naturel, tantôt lié à la sorcellerie. En termes d'itinéraire thérapeutique, cela signifie un recours prioritaire aux tradipraticiens au cas où la maladie serait provoquée. En effet, les maladies naturelles sont considérées comme guérissables alors que les maladies provoquées sont réputées incurables par la médecine moderne, puisqu'elles découlent de la sorcellerie. Ainsi "l'incurabilité" de l'UB et "la sorcellerie" sont intimement liées l'une à l'autre.

De même, certaines appellations utilisées au Cameroun, au Congo-Brazzaville et en Côte d'Ivoire évoquent la sorcellerie.

Il est intéressant de remarquer que les termes utilisés dans les pays anglophones (Ghana et Ouganda) rappellent davantage le côté incurable de la maladie que l'aspect sorcellerie (Tableau IV). Il est possible que l'accent mis sur la sorcellerie ou l'incurabilité soit lié, d'une manière ou d'une autre, aux religions pratiquées dans le pays. Au Bénin, par rapport aux études sociodémographiques sur l'UB, la religion se dégage comme une caractéristique importante qui influence le choix du type de traitement choisi par le patient (20).

En effet, Johnson *et coll* font remarquer que les animistes et les chrétiens catholiques recourent davantage au traitement traditionnel que les chrétiens protestants (20). Ceci pourrait expliquer

que les pays francophones, où le catholicisme est plus présent que dans les pays anglophones, fassent davantage référence à la sorcellerie que les pays anglophones qui font principalement référence au caractère incurable de la maladie.

En Afrique, le plus souvent, la langue désigne en même temps le groupe ethnique. Les appellations de l'UB désignent d'une manière générale à la fois "un fétiche et la plaie", "la cause et l'effet". Dans certains pays comme la RDC, "UB – fétiche" représente la maladie dans sa dimension matérielle, maîtrisable que l'on peut acheter chez un féticheur et dont on peut faire usage quand le besoin se fait sentir. Actuellement, les populations des zones périphériques de Kinshasa (RDC) parlent d'achat de "Mbasu" (UB) à partir de 500 FC (1 euro) chez les féticheurs qui disent en faire usage pour résoudre certains conflits.

Dans certains pays comme le Cameroun, les appellations traduisent aussi d'autres "plaies incurables dues au mauvais sort". Le mot "Atom" peut également désigner la lèpre et l'UB dans les langues "Nyong" et "Mfounou" ; il est la racine d'un autre mot "Yebekolo", "Atondze", qui signifie "réduire l'homme à sa plus simple expression" (21).

Les différentes croyances liées aux appellations que nous rapportons dans cette étude influent également sur la prise en charge des cas. Johnson *et coll* ont étudié au Bénin l'itinéraire thérapeutique des patients dans une commune endémique (20). Comme Aujoulat *et coll* (19), Johnson *et coll* (20) montrent que l'itinéraire thérapeutique des patients passe par l'automédication et le traitement traditionnel (avant le recours aux structures modernes de soins) à cause de la croyance en la possible origine surnaturelle de la maladie. Ainsi, les croyances sont déterminantes pour le choix de traitement. Dans une autre étude réalisée au Bénin (30), dans un centre rural de diagnostic et de traitement de l'UB (CDTUB), les auteurs observent que 70% des patients sont référés par d'anciens malades ou par des villageois. Ces données démontrent qu'en dépit des croyances, lorsque les patients et les villageois sont satisfaits de la prise en charge de l'UB, ils réfèrent les patients à un CDTUB plutôt que de recourir à la tradithérapie. Une excellente prise en charge de l'UB par les CDTUB permet donc de réduire le délai à la consultation et de temporiser l'impact des croyances liées à l'incurabilité et à la sorcellerie, sur le recours au traitement et le temps d'hospitalisation. Tel est le cas du CDTUB de Zagnanado, où le délai médian à la consultation est passé de 98 jours en 1991 à 30 jours en 2001 (30).

La prise en charge de l'UB est restée longtemps chirurgicale (25, 31, 32, 33). Suite aux résultats encourageants de l'antibiothérapie spécifique (34), l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), recommande actuellement un traitement médical (rifampicine et streptomycine) associé ou non à la chirurgie (35).

L'efficacité de cette nouvelle prise en charge médico-chirurgicale constitue un défi en Afrique où, dans les zones endémiques, les appellations de la maladie dans les langues locales se rattachent à ses caractéristiques "d'incurabilité" et d'"origine mystérieuse" (mauvais sort, maladie non guérie par la médecine moderne).

On peut se demander si la prise en charge de l'UB dans des structures modernes de soins assurant au patient une guérison sans devoir nécessairement recourir à la chirurgie pourra induire à plus ou moins long terme une modification des appellations de l'UB dans les langues africaines.

Conclusion

Dans les pays d'Afrique endémiques pour l'UB, les appellations actuelles de la maladie dans les langues africaines se rattachent aux descriptions des lésions observées, et encore plus aux notions d'"incurabilité des lésions" et d'"origines mystérieuses" (mauvais sort, fétiche, malédiction).

Les représentations de cette maladie en Afrique nous apparaissent ainsi plus ou moins identiques et influencent également les types de recours aux soins. L'actuelle prise en charge médico-chirurgicale de l'UB recommandée par l'OMS constitue un défi si l'on tient compte des significations de ces appellations d'UB dans les langues africaines.

Remerciements

Le Dr Anatole KIBADI KAPAY bénéficie d'une bourse de doctorat (PhD) faisant partie de l'Accord-cadre entre la Direction Générale de la Coopération au Développement (DGCD) du Royaume de Belgique avec l'Institut de Médecine Tropicale (IMT) Prince Léopold d'Antwerpen et l'Institut National de Recherches Biomédicales (INRB-Kinshasa). Ses recherches portent sur les aspects thérapeutiques de l'infection à *Mycobacterium ulcerans* (Ulcère de Buruli).

Nous tenons à remercier les chefs de programmes nationaux de lutte contre l'UB, les responsables de structures de prise en charge, les relais communautaires, les chercheurs, les patients atteints de l'UB qui ont bien voulu participer à cette étude :

- en Belgique: Dr Martine Debacker, M. Patrick Suykerbuyk (IMT, Antwerpen).
- au Bénin : Dr Dossou Dodji (Centre de Dépistage et de Traitement de l'ulcère de Buruli, Allada), Dr Christian Johnson (Programme National de Lutte Contre l'Ulcère de Buruli, Cotonou), Dr Dissou Affolabi (LRM, Cotonou)
- au Cameroun : Dr Um Boock (Association Aide aux Lépreux Emmaüs-Suisse).
- au Congo Brazzaville: Dr Mapekani (CHU, Brazzaville), Dr Moukala Bissila (Hôpital Général Adolphe Sicié, Pointe Noire), Dr Senda Jean-Marie (Hôpital de Base de Nkayi).
- en Côte d'Ivoire : Dr Koffi Aboa Paul (Centre Saint Michel de Zoukougbeu, Daloa), Dr Adjo Marie Constante Kadio (Centre Anti-Ulcère de Buruli Demi-Emile Angré), Dr Samuel Kouassi Kouakou (ONG PCE-CI)

- au Ghana: Dr Edwin Ampadu (Programme National de Lutte contre L'Ulcère de Buruli, Accra), Prof Ohene Adjei, M. Anthony Ablordey (Institut de Médecine Tropicale, Antwerpen), Dr Asiedu Kingsley (Buruli Ulcer, OMS, Geneva).
- en Ouganda: Dr Ferdinand Lali (Makerere University, Kampala), Dr Amuli Idi Frankling (Moyo Hospital, Moyo), Dr Drametu Dominic (Adjumani District Hospital).
- en RDC : Dr Jackie Singa, le Programme National de Lutte contre l'ulcère de Buruli, la Fondation Damien-Belgique, l'OMS, Pathologie Cytologie Développement, l'Ordre de Malte, les Missionnaires de la Charité, les Zones de Santé Rurales (Ipamu, Kimputu, Kimpese et Nsona-Mpangu).
- au Sud Soudan : Dr Mona Arkangelo (Nimule Hospital, Nimule).
- au Togo : Dr Agbati Ayawo (Centre Hospitalier Régional de Kpalime), Dr Telli Leonard (Centre Hospitalier Régional de Kara).

REFERENCES

1. PORTAELS F - Ulcère de Buruli: une maladie émergente en Afrique. Travail présenté pour le prix Smithkline Beecham Pharma des sciences médicales d'Outre-Mer. Institut de Médecine Tropicale, Nationalestraat 155, B-2000 Antwerpen, mai 1998, p102.
2. COOK A - The Mengo Hospital. Notes for the years 1897. Kampala Uganda, Makerere College Medical School Library, 1897.
3. WORLD HEALTH ORGANIZATION - Buruli ulcer disease. *Mycobacterium ulcerans* infection: an overview of reported cases globally. *Wkly Epidemiol Rec* 2004; 79: 193-200.
4. AUJOULAT I, HUGUET RIBAS MP, KOITA Y - L'ulcère de Buruli : un problème de santé publique méconnu, appelant une mobilisation internationale. *Développement et santé* 1996; 125: 22-30.
5. PORTAELS F - Epidémiologie des ulcères à *Mycobacterium ulcerans*. *Ann Soc Belge Med Trop* 1989; 69: 91-103.
6. JOHNSON RC, MAKOUTODÉ M, SOPOH GE *et coll* - Buruli ulcer distribution in Benin. *Emerg Infect Dis* 2005; 11: 500-501.
7. NOESKE J, KUABAN C, RONDINI S *et coll* - Buruli ulcer disease in Cameroon – rediscovered. *Am J Trop Med Hyg* 2004; 70: 520-526.
8. BOISVERT H - L'ulcère cutané à *Mycobacterium ulcerans* au Cameroun. *Bull Soc Pathol Exot* 1997; 70: 125-127.
9. RAVISSE P - Ulcère cutané à *Mycobacterium ulcerans* au Cameroun. Etude clinique, épidémiologique et histopathologique. *Bull Soc Pathol Exot* 1977; 70: 109-124.
10. PERQUIS P, MURET G, RAVISSE P, MAYDAT L - Ulcères tropicaux à mycobactéries. A propos de 8 observations. *Med Trop* 1968; 26: 642-648.

11. RICHARD-KADIO M, DICK R, DJEHA D *et coll* - Les ulcères cutanés causés par les Mycobactéries atypiques et leur traitement par la chirurgie plastique. *Bull Soc Med Afr Noire Lang Fr* 1990; 37: 276-282.
12. VAN DER WERF TS, VAN DER GRAAF NTS, GROOTHUIS DG, KNELL AJ - *Mycobacterium ulcerans* infection in Ashanti Region, Ghana. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1989; 83: 410-441.
13. AMOFAH G K, BONSU F, TETTEH C *et coll* - Buruli ulcer in Ghana: results of a national case search. *Emerg Infect Dis* 2002; 57: 83-90.
14. CLANCEY JK, DODGE OG, LUNN HF, ODUORI ML - Mycobacterial skin ulcers in Uganda. *Lancet* 1961; 2: 951.
15. MEYERS WM, CONNOR DH, MCCULLOUGH B *et coll* - Distribution of *Mycobacterium ulcerans* infection in Zaire, including the report of new foci. *Ann Soc Belg Med Trop* 1974; 54: 147-157.
16. KIBADI K, TSAKALA TM, MPUTU-YAMBA JB *et coll* - L'ulcère de Buruli chez les réfugiés angolais des sites de Kimpese, Bas-Congo (RD Congo). *Cahiers Santé* 2003; 13: 40-43.
17. KIBADI K, SINGA N, WEMBANYAMA H, PORTAELS F - Les résultats préliminaires de l'enquête nationale sur la situation de l'ulcère de Buruli en RD Congo. *Bull de l'ALLF* 2006; 18: 38-40.
18. JANSSENS PG, PATTYN SR, MEYERS WM, PORTAELS F - Buruli ulcer: an historical overview with updating to 2005. *Bull Séances Acad R Sci Outre-Mer* 2005; 51:165-199.
19. AUJOLAT I, JOHNSON C, ZINSOU C *et coll* - Psychosocial aspects of health seeking behaviours of patients with Buruli ulcer: results of a qualitative study among 130 adults and 30 children in Southern Bénin. *Trop Med Int Health* 2003; 8: 750-759.
20. JOHNSON RC, MAKOUTODE M, HOUGNIHIN R *et coll* - Le traitement traditionnel de l'ulcère de Buruli au Bénin. *Med Trop* 2004; 64: 145-150.
21. UM BOOCK A, DEFFO M - Interprétation de l'ulcère de Buruli par les populations d'Ayos et d'Akonolinga dans la province du centre au Cameroun. *Rapport. Aide aux Lépreux Emmaüs-Suisse. Bureau régional pour l'Afrique. Yaoundé Mai 2004, p. 43.*
22. STIENSTRA Y, VAN DER GRAAF WT, ASAMOA K, VAN DER WERF TS - Beliefs and attitudes towards Buruli ulcer in Ghana. *Am J Trop Med Hyg* 2002; 67: 207-213.
23. KIBADI K - Enquête connaissances – attitudes – pratiques (CAP) de la population de Songololo (RD Congo) sur l'ulcère de Buruli. *Bull Soc Pathol Exot* 2004; 97: 302-305.

24. WORLD HEALTH ORGANIZATION - Buruli ulcer. Diagnosis of *Mycobacterium ulcerans* Disease. A manual for health care providers. –In: Portaels F, Johnson P, Meyers WM (Eds), WHO/CDS/CPE/GBUI/2001.4 Geneva, The Organization, 2001, p.92
25. KIBADI K - Ulcère à *Mycobacterium ulcerans* : Prise en charge chirurgicale dans 102 observations en République Démocratique du Congo. *Med Trop* 2005; 65: 444-448.
26. JANSSENS PG, QUERTINMONT MJ, SIENIAWSKI J, GATTI F - Necrotic tropical ulcers and Mycobacterial, causative agents. *Trop Geogr Med* 1959; 11: 293-313.
27. MARSTON BJ, DIALLO MO, HORSBURGH CR *et coll* -Emergence of Buruli ulcer disease in the Daloa région of Côte-d'Ivoire. *Am J Trop Med Hyg* 1995; 52: 219-224.
28. AUJOULAT I - Enquête sur les perspectives et les représentations de l'ulcère de Buruli dans une région endémique du Bénin : le Zou. *Rapport de recherche pour l'AGCD*, Institut de Médecine Tropicale, Anvers (document non publié), 1999. 72 pages et 28 planches.
29. PRADINAUD R - L'infection à *Mycobacterium ulcerans* ne doit plus s'appeler « ulcère de Buruli ». *Bull Soc Pathol Exot* 2005; 98: 26-27.
30. DEBACKER M, AGUIAR J, STEUNOU C *et coll* - *Mycobacterium ulcerans* Disease (Buruli ulcer) in a Rural Hospital, Southern Bénin, 1997-2001. *Emerg Infect Dis* 2004; 10: 1391-1398.
31. KIBADI K - Les rechutes après traitement de l'ulcère de Buruli par la chirurgie en Afrique. *Bull Soc Pathol Exot* 2006; 99(4): 230-235.
32. AGUIAR J, STEUNOU C - Les ulcères de Buruli en zone rurale au Bénin: prise en charge de 635 cas. *Med Trop* 1997; 57: 83-90.
33. CORNET L, RICHARD-KADIO M, N'GUESSAN HA *et coll* - Le traitement des ulcères de Buruli par excision-greffe. *Bull Soc Pathol Exot* 1992; 85: 355-357.
34. ETUAFUL S, CARBONNELLE B, GROSSET *et coll* - Efficacy of the combinaison rifampin-streptomycin in preventing growth of *Mycobacterium ulcerans* in early lesions of Buruli ulcer in humans. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 3182-3186.
35. WORLD HEALTH ORGANIZATION - Provisional guidance on the role of specific antibiotics in the management of *Mycobacterium ulcerans* disease (Buruli ulcer) WHO/CDS/CPE/GBUI/2004, Geneva, 2004, p. 33.

Tableau I. Sources d'informations recueillies sur les appellations traditionnelles par pays

PAYS	ENTRETIENS	REFERENCES
Bénin	- 1 entretien avec le Coordinateur du Programme National de Lutte contre l'Ulcère de Buruli (PNLUB) - 3 entretiens avec 1 Responsable de Structure de Prise en Charge de l'UB (CDTUB Allada) - 1 entretien avec 1 Responsable de Structure de Diagnostic de l'UB (LRM, Cotonou)	(20, 19, 28)
Cameroun	- 1 entretien avec 1 Responsable de Structure de Prise en Charge de l'UB (ALES, Yaoundé)	(21)
Congo-Brazzaville	- 2 entretiens avec 3 Responsables de Structure de Prise en Charge de l'UB (CHU Brazzaville, Hôpital Général Adolphe Cissé de Pointe Noire, Hôpital de Base de Nkayi)	
Côte d'Ivoire	- 2 entretiens avec 2 Responsables de Structure de Prise en Charge de l'UB (Centre Saint Michel de Zoukougbeu, Centre Anti-Ulcère de Buruli Demi-Emile) - 1 entretien avec 1 Responsable de Structure de Prise en Charge de l'UB (ONG)	(27)
Ghana	- 1 entretien avec le Coordinateur du PNLUB - 1 entretien avec 1 scientifique UB (IMT)	(22)
Ouganda	- 2 entretiens avec 2 Responsables de Structure de Prise en Charge de l'UB (Moyo Hospital, Adjumani District Hospital) - 1 entretien avec 1 Responsable de Structure de Prise en Charge de l'UB (Makerere University, Kampala)	(14)
RDC	- 5 entretiens avec 4 Responsables de Structure de Prise en Charge de l'UB (PNLUB ; Zones de Santé Rurales d'Ipamu, de Kimpese et de Kimputu) et 1 groupe de 3 Relais Communautaires de la Zone de Santé Rurale de Nsona-Mpangu	(23, 15, 26)
Sud Soudan	- 2 entretiens avec 1 Responsable de Structure de Prise en Charge de l'UB (Nimule Hospita)	
Togo	- 2 entretiens avec 2 Responsables de Structure de prise en charge de l'UB (Centre Hospitalier de Kpalime et Centre Hospitalier Régional de Kara)	

Tableau II. Dénominations de l'UB rattachées à la localisation géographique de la maladie

APPELLATION DE L'UB	REGION ENDEMIQUE	CIRCONSTANCE	PAYS	REFERENCES
« Buruli Ulcer » (BU) ou « Ulcère de Buruli » (UB)	Région de Buruli (actuellement appelée Nakasongola)	« des cas d'UB sont reconnus en Ouganda en 1958 dans la région de Buruli »	Ouganda	(14)
« Kasongo ulcer » « Kakerifu ulcer »	Province de Maniema Province Orientale	« où l'on signalait de sévères atteintes osseuses de l'UB vers les années 50 » « cité de la RDC frontalière de l'Ouganda où de nombreux cas d'UB ont été rapportés »	RDC	(26) (26)
« La maladie mystérieuse de Daloa »	Daloa (Centre-Ouest)	«à la fin des années 80, quand les premiers cas ont fait leur apparition dans la région »	Côte d'Ivoire	(27)
« Mputa ya Luaka » (« Plaie de la localité de Luaka »)	Kouilou (Pointe Noire)	« à cause de nombreux cas de plaies chroniques compatibles à l'UB rapportés dans cette localité de Luaka »	Congo- Brazzaville	Dr Bissila Moukala [communication personnelle]

Tableau III. Dénominations de l'UB rattachées aux descriptions des lésions observées par les populations

APPELLATION DE L'UB	SIGNIFICATION	LANGUE LOCALE	REGION ENDEMIQUE	PAYS
« Tefoun-Tefoun »	« Plaie à surface blanchâtre ressemblant à du coton »	Holli	Zou et Ouémé (Centre-Sud)	Bénin
« Akpa-daho »	« Grande plaie »	Fon	Atlantique et Couffo (Sud)	Bénin
« Mbawu mu Ndele »	« Plaie incurable prenant une forme géographique »	Kamba Ndongdo Kuni	Niari et Bouenza (Sud)	Congo-Brazzaville
« Gbiakaba »	« Grande plaie »	Bete	Daloa (Centre-Ouest)	Côte d'Ivoire
« Djihe Klegba »	« Grande plaie »	Gnaboua	Daloa (Centre-Ouest)	Côte d'Ivoire
« Odontihella »	« Cotton wool like Ulcer » « Ulcère comme du coton »	Dadangme	Accra East Region	Ghana
« Gurune-Narikingo »	« Large spreading sore » « Large plaie qui s'étend »	Frafra	North East, Upper East	Ghana
“Mputa ma tadi”	« Plaie de pierre » « Rock-hard sore »	Kikongo	Bas-Congo	RDC






Tableau IV. Dénominations de l'UB en langues africaines rattachées à l'incurabilité, à la sorcellerie

APPELLATION DE L'UB	SIGNIFICATION	LANGUE LOCALE	REGION ENDEMIQUE	PAYS
---------------------	---------------	---------------	------------------	------

« Houévikpa »	« Plaie causée par les poissons ou les vers »	Mahi	Zou et Ouémé	Bénin
« Djémakui », « Djomaku »	« Plaie incurable »	Adja	Couffo	Bénin
« Atom »	« Plaie qui ne guérit pas », « Fétiche ou gris-gris »»	Yebekolo	Ayos et Akonolinga	Cameroun
« Muanza »	« Plaie incurable due au mauvais sort », « Plaie des attaques des sorciers »	Niari	Niari, Bouenza, Brazzaville	Congo- Brazzaville
« Kinkanda »	« Plaie incurable, mauvais sort, qui s'accroche à sa proie à l'instar d'un singe appelé « Kinkanda » »	Niari	Niari, Bouenza, Brazzaville	Congo- Brazzaville
« Kani pli »	« Plaie chronique qui fait peur », « provenant des sorciers, mauvais sort »	Baoulé	Centre-Est	Côte d'Ivoire
« Djori Bélébéleba »	« Plaie chronique due à une malédiction reconnue par son odeur, son aspect »	Dioula	Centre-Est	Côte d'Ivoire
« Hella Gbonyo »	« Ugly disease » « Vilaine maladie »	Ga	Accra	Ghana

« Kokoram Ebo »	« Taking hold of the body » « Qui prend le contrôle du corps, saisit tout le corps »	Akan	Ashanti	Ghana
« Kessi Kuro »	« Chronic Ulcer » « Plaie Chronique »	Akan	Ashanti	Ghana
« Aboa Gbonyo »	« Describes the dreadful nature of the disease » « Décrit la nature redoutable de la maladie »	Ga	Accra	Ghana
- « Juwe Okoro, Bibi Okoro » - « Lupi Lupi »	- « Plaie incurable » - « Wound which does not heal » « Plaie qui ne guérit jamais »	- Madi - Madi	- District de Nakasongola - West Nile, Districts de Moyo et de Nakasongola	- Ouganda - Ouganda et Sud Soudan
« Mbasu »	« Plaie chronique due aux attaques des sorciers »	Ndibu	Bas-Congo (Songololo)	RDC
« Phuta-luzingu »	« Plaie incurable », « Plaie de toute la vie »	Yombe	Bas-Congo (Tshela)	RDC
« Kinvea »	« Plaie des attaques des sorciers, des fétiches »	Badinga ya Bemsia	Bandundu (Idiofa)	RDC
« Ksüng »	« Plaie qui ne guérit pas, des attaques des sorciers »	Badinga ya Kamtsa	Bandundu (Idiofa)	RDC

“Abi”, “Abidze Makou”	« Plaie chronique »	Ewe	Préfecture du Golfe	Togo
-----------------------	---------------------	-----	---------------------	------

Fig. 1		<p>Forme ulcérée de l'affection provoquée par <i>Mycobacterium ulcerans</i></p> <p>[Source : KIBADI Kapay]</p>
Fig.2		<p>Dessin réalisé par un écolier de 15 ans au Bénin montrant un ulcère à la jambe droite entouré d'un œdème important</p> <p>[Source : AUJOULAT Isabelle].</p>
Fig. 3		<p>Œdème important du membre inférieur droit (stade pré-ulcératif)</p> <p>[Source : PORTAELS Françoise et AGUIAR Julia]</p>
Fig. 4		<p>Ulcère à la jambe gauche entouré d'un œdème</p> <p>[Source : PORTAELS Françoise et AGUIAR Julia]</p>
Fig.5		<p>Dessin réalisé par un écolier de 15 ans au Bénin montrant les rétractions importantes à la jambe gauche causées par l'UB</p> <p>[Source : AUJOULAT Isabelle]</p>

3.1.2. Therapeutic itineraries of patients with ulcerated forms of *Mycobacterium ulcerans* (Buruli ulcer) disease in a rural health zone in the Democratic Republic of Congo.

Tropical Medicine and International Health 2009; 14: 1110 - 1116

PMID: 19563476 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Kapay Kibadi^{1,4}, Marleen Boelaert¹, Makanzu Kayinua²; Jean-Bedel Minuku³, Jean-Jacques Muyembe-Tamfum⁴, Françoise Portaels¹, Pierre Lefèvre¹

¹
Institute of Tropical Medicine, Antwerp, Belgium

²
General Reference Hospital of Nsona-Mpangu, Lower Congo, Democratic Republic of Congo

³
Central Office of the Rural Health Zone of Nsona-Mpangu, Lower Congo, Democratic Republic of Congo

⁴
Institut National de Recherche Biomédicale and University of Kinshasa, Kinshasa, Democratic Republic of Congo

Abstract:

OBJECTIVE This study aims at describing lay perceptions of the ulcerated forms of *Mycobacterium ulcerans*, commonly called "Buruli ulcer" (BU), and at understanding the therapeutic itineraries (TI) of BU patients in a rural area of the Democratic Republic of Congo.

METHODS Qualitative research consisting of semi-structured interviews of 19 patients with clinical signs of BU and 12 in-depth interviews of confirmed cases allowing for a detailed reconstruction of the itineraries followed.

RESULTS The first symptoms of BU are perceived as mild. The perceived seriousness of the disease increases as the ulceration persists, when its size increases or complications appear. Knowledge about the biomedical aetiology of the disease is scarce. The disease is commonly described as "Mbasu" ("a wound due to witches' attacks or to bad fate"). Four types of therapeutic recourse were identified: self-medication, traditional therapy, the church and the health centre. However lay perception, the recourse to traditional treatments and self-medication only partially

explain the long delays in diagnosis (on average 6 months). Our results clearly indicate that the main problem lies on the health providers' side and particularly in a lack of proper diagnosis capacities.

CONCLUSIONS Results point to the need to reinforce diagnosis capabilities at health centre level through training and supervision and to engage with the population and the traditional healers in order to make the health promotion message on BU more relevant and culturally acceptable.

Introduction

Buruli ulcer (BU) is a neglected tropical disease caused by *Mycobacterium ulcerans* with 16 countries reporting 27.114 cases over a five year period (2002-2007) (WHO 2008), though the true disease burden is not known. In a first stage, the infections are characterized by nonulcerated skin lesions similar to a nodule, papule, plaque or oedema. These lesions evolve into ulcerations of various sizes and shape (WHO 2000). Sometimes the bone can be affected (Portaels 2003). Currently, the WHO recommended treatment is a combination of streptomycinrifampicin (S + R). This regimen gives promising results, especially for early forms and small sized ulcers of less than 10 cm of diameter (Etuaful *et al.* 2005; Chauty *et al.* 2007).

BU was first reported in the Democratic Republic of Congo (DRC) in 1950 (Van Oye & Ballion 1950). A national survey conducted in 2004 reported 487 cases (Kibadi *et al.* 2006). From 2002 (establishment of the National Control Program) to April 2009, 2129 BU cases were notified to WHO (Kibadi 2009). Cases are currently being reported in 5 of 11 provinces. Though an increasing trend is often reported no good incidence data exist.

However it should be noticed that BU is under-reported as the health personnel and the general population are not familiar with the disease. In DRC, ulcerated forms are most often reported by treatment facilities that specialize in BU (Kibadi *et al.* 2003; Phanzu *et al.* 2006). Given the severely disabling consequences of BU and the difficulties in its treatment (Kibadi 2005, Kibadi 2008), it is an important public health issue in the endemic areas.

Evidence suggests that late presentation of BU patients is common. For instance Phanzu *et al.* (2006) state “ The fact that 94.4% of our patients had an ulcerative form sometimes associated with other clinical forms suggests that our BU patients arrived at an advanced stage of illness, usually with physical impairments or other serious complications such as sepsis, dissemination, and bone involvement. Consequently, these patients had long hospital stays (median = 102 days) and an unusually high mortality rate of 19.4%”. In the same study, the median delay observed in seeking

medical care at the hospital of Kimpese was 60 days with a minimum of 7 days and a maximum of 840 days. Meyers *et al.* (1974) noted that "... the reasons for many BU patients delaying to seek medical assistance were obviously complex, but cultural, economic, and transportation factors were especially important". The late arrival at the treatment facility of patients with ulcerative, extended and sometimes disseminated forms of the disease leads to more complex surgical treatment, very lengthy hospital admissions and delays the healing process (Kibadi 2004b; Phanzu *et al.* 2006). Moreover, late presentation is correlated with uncertain prognosis and is a huge financial burden for the patients' relatives (Asiedu & Etuaful 1998). It is therefore essential to understand the patients' therapeutic choices and the reasons for late presentation at the health centre. The therapeutic itineraries followed by patients presenting ulcerative forms of BU at first consultation have hardly been studied so far (Janssens *et al.* 2005; Mulder *et al.* 2008). One study conducted in Benin by Johnson *et al.* (2004) focused however on traditional therapy.

The objective of our study was to better understand the reasons for late consultations and diagnosis for BU in DRC in order to reduce delays in treatment. Specific objectives were 1°) documenting the therapeutic recourse available and itineraries followed by patients with ulcerated forms of BU including determining how early BU patients arrive at formal care units; 2°) to describe lay perceptions of the disease in as far as these are related to health seeking behaviour.

Methods

Study site

The study was carried out in the Rural Health Zone (RHZ) of Nsona-Mpangu (Lower Congo Province) in RDC. This RHZ is the most endemic area for BU in the DRC (Smith 1970; Meyers *et al.* 1974; Kibadi *et al.* 2006).

The facility-based study covered the eight first-line health centres of the following villages: Km70 (Vemadiya), Lufu-Gare, Manzonzi, Minkelo (Mawete), Mpelo, Nkamuna, Nsona-Mpangu and Songololo. In the RHZ, there is a dedicated BU treatment facility in each first-line health centre, so any patient could potentially have access to specialized BU care within 10 Km from home. Medical care to BU patients is free.

Patients

We conducted a qualitative survey in March 2007, consisting of semi-structured interviews of 19 patients with a clinical diagnosis of *M. ulcerans* infection. The health centers were surveyed to find patients responding to the inclusion criteria. The sample is exhaustive and the 19 patients are those

who presented at the health centers at the time of the survey and diagnosed with BU. To be included in the study, the patient should have a BU clinical diagnosis (WHO 2000 & 2001), an ulcer of 10 cm or more in diameter at the time of consultation at the health centre, and should have been placed under special *M. ulcerans* infection treatment, namely S+R combination associated with surgery (WHO 2004). The patients originate from all endemic villages from the RHZ of Nsona-Mpangu and represent fairly well the population living in the RHZ. In addition, 12 complementary in-depth interviews were conducted in September 2007 of those patients whose skin ulcer biopsy was PCR positive for *M. ulcerans* at the Institute of Tropical Medicine (ITM) of Antwerp, Belgium (WHO 2001). Unfortunately one of the 13 confirmed patients was not available for in-depth interview.

Data collection

A semi-structured question guide was developed and pre-tested between October and December 2006 on 6 patients. The following topics were covered: 1°) the perception of the disease (severity, causality, transmission); 2°) the patient's personal disease history, focusing on his health-seeking behaviour and itineraries. The guide for the in-depth interview of confirmed BU patients included the same topics but focused on gaining more detailed information about the therapeutic itineraries followed in order to reconstruct them in detail. The interviews took place in private, in a dedicated room in the health centre. They were led by one of the authors (KK) in local languages (Kikongo or Lingala) and lasted an average of 1 hour for the semi-structured and 2 hours for the indepth interviews. All interviews were tape-recorded. For paediatric patients, the parents or guardians were interviewed in the presence of the child.

Data analysis

The interviews were exhaustively transcribed verbatim in local languages and translated into French. Data was encoded on the basis of research topics and themes emerging from the interviews were analyzed with the support of the QSR N6 software (QSR International Pty.Ltd. Melbourne, Australia, 2002).

Ethical aspects

The study protocol was approved by the Ethical Committee of the School of Public Health, University of Kinshasa, DRC (N° ESP/CE/043) and by the Ethical Committee of the Universitair Ziekenhuis Antwerpen, (N° 6/42/197) in Belgium. Participation in the survey was voluntary and written informed consent was obtained from all participants or their guardian.

Results

The socio-demographic characteristics of the 19 patients with clinical suspicion of BU are listed in Table I. Both sexes were equally represented. Fourteen (14) worked as farmers and 5 were still in school. Age range was 9 to 72 years. Data available from the 19 patients was used to analyse the lay perception of the disease. The analysis of the therapeutic itineraries is based on the indepth interviews of the 12 confirmed cases.

Perception

In most cases, BU is identified as *mbasu* (wound caused by an attack of witches or wound due to bad fate). A 47 year old father whose 11 year old daughter was suffering from BU explains: *“At first we thought of a mbasu case, the bubon that gets black or red with no cause. People told us that it was a case of taza, i.e. a headless bubon. The latter can disappear in a “vacuum” [by itself, with no treatment]. On the opposite, mbasu is a bubon with a head that turns red. We call it “phuta rouge” [red wound]. This type of bubon always becomes a wound. The swelling became a wound after one and a half month.”*

At the beginning of the disease, symptoms are banalized. A boy aged 19 explains: *“Before becoming a wound the bubon turns red first. So we call it “phuta rouge” [red wound]. The skin above the bubon changes color first. In the neighbouring Angolan villages where I was, it is called “phuta bwangi” [red wound]. When it appears on the body, we do nothing. We only observe it, as it does not hurt. We await developments, as it can disappear.”*

Patients say that BU is serious but at the same time, all claimed not to be scared. Sadness seems to be the prevailing feeling. They are however concerned about the evolution of the symptoms. The perceived seriousness of the disease increases as the ulceration persists, its size increases or as complications (pain, fever, and disability) appears. A boy, 14 years old, says: *“When the wound appeared, I was not scared, I was just sad. My brother, who came from Kinshasa, told me that it was mbasu due to the fact I walked over some “bad luck” thing. Thereafter the wound became big, Mother and Father were worried. They asked me to go to the health centre.”* The vast majority of the patients interviewed had no biomedical knowledge about the cause of the disease, except for three who evoked a microbial agent in stagnant water. They held that information from a documentary movie on BU, which they watched during a prevention campaign. For the majority of patients however the aetiology is of supernatural origin. A 40 year old woman typically explains: *“My child was attacked by a curse, namely witchcraft. Otherwise, how can you explain the fact that only my child is suffering from this disease? All the village children play together, all play in*

stagnant water and go to the bush and to school together, they all share the same conditions. Why? We were attacked.”

Therapeutic itineraries

Four different kinds of therapeutic recourse were identified in the RHZ of Nsona-Mpangu. *Self-medication*: Patients or relatives use allopathic drugs (non-specific antibiotics, antiinflammatory, topical antiseptics, etc.) without prescription or prior medical consultation. They purchase the drugs over the counter on the street markets or from patent medicine dealers, cut the ulcer, and dress or bandage the wounds at home.

Traditional therapy: The patient or his relatives obtain a traditional treatment from a healer or a “gifted person”. The latter generally puts poultices of various herbs and leaves on the sick wound. The wounds are treated with various solutions such as salted water or oil palm. This treatment is sometimes associated with food taboos (i.e. pork meat).

The church: The patient or his relatives go to the church where the cause of the disease is revealed, for example, to be of a devil origin. The treatment consists of prayers meant to make the lesions disappear.

The health centre: The patient consults a health facility of the Nsona-Mpangu RHZ. Two possibilities of treatment exist at this level. First, the nurse diagnoses (wrongly) ulceration and prescribes a non specific treatment consisting of multi-drug therapy and usual antiseptics. Alternatively, the BU is properly diagnosed and the patient receives a specific treatment for the BU ulcerated forms consisting in a medical treatment with the S+R combination in addition to surgery, as recommended by WHO (2004).

The therapeutic itineraries followed by the 12 PCR positive patients, reconstructed on the basis of the in-depth interviews, are presented in Figure I. Table II specifies the duration of the different steps. All the 12 patients first experienced a “wait and see” period during which they and their relatives observed the lesion without any recourse to any therapy (This “wait and see” period was also experienced by the 7 patients for which BU was not confirmed). This period lasts on average about 2 months. During this period, they expect a spontaneous disappearance of the lesion or wait to see if it worsens. This time is also used to socially negotiate the symptoms with relatives and to progressively label them as a disease. An old woman explains: *“When a bubon or a small wound erupts on the body, why go to the hospital? One must stay at home. Nobody knows the evolution. The thing can disappear. One must wait until the disease reveals itself completely in order to know where it comes from, and then you will know how to tackle it.”* The decision to seek help and

treatment is motivated by the desire to recover from the disease and to heal the ulcer. Among the 12 patients, the majority (7) resorted to self-medication, 3 went to the health centre, 1 first consulted a traditional practitioner and 1 appealed to the church. According to the 3 patients who first went to a health centre (Figure I), they were motivated by the fact that they lived nearby with a relative working there. A woman aged 58 explains: *“I lived and grew up close to clinics in Matadi. I know that when something in the body is wrong, I have to go to the hospital. My daughter who lives with me works for this health centre.”*

For 7 out of the 9 patients who did not go to a health facility at first hand, the health centre becomes their second recourse. They justify this by the lack of wound healing at the previous step. The 2 remaining patients had recourse to a traditional healer. At this stage of their itineraries 10 out of 12 patients had therefore consulted at a health centre. Among these 10 patients, 3 decided later to go to the traditional healers, 1 returned to self-medication and 1 went to the church. The other half (5) were treated at the HC with a non specific treatment and remained undiagnosed for a period of 2 to 4 months (one remained undiagnosed for two weeks and another for 15 months!) (table 2). For those who did not pursue their treatment at the health centre, the lack of wound healing was again the reason evoked. A young woman says: *“I was at the health centre..., the evolution of my wound was slow and not good. So I stopped the modern treatment and went to see a traditional healer. And there, my wound got healed.”* A 60 year old woman who experienced a recurrence of her ulcer explains: *“At the start of the second wound, I left and went to consult traditional healers, because the modern treatment brought no change. In fact swelling appeared again and became a wound on the same place at the foot that had healed previously; I went to see a traditional healer. He offered “prayers” so that the wound heals. He took salt and put it in the wound. He gave me some salt to put in water and said I should bath my feet in it.”* It is worth noting that half of the 12 patients used traditional therapy at some point in their itineraries: 1 after the common waiting phase, 2 after self-medication and 3 after consultation at the health centre. These three also explained their use of traditional therapy by a search for healing. A 18-year-old patient who had recourse to traditional therapy after the common “wait and see” step tells us: *“I stayed at home with my wound for more than a month. I watched developments. I told Mother. She said that we had to consult traditional healers first. She said that treatment for this disease is traditional only. We stayed at the traditional healer for about 2 weeks. He applied plants on the wound. I decided to go to the healer because there was no change in my wound at home. Mom and the village people thought it was better to go see the traditional practitioner. At the traditional healer, there was no change either. An old man*

who resides in this village and who had returned from Angola, told us that this disease was not a traditional matter. He said that it was well cured through modern medicine, because his own child who had suffered from the same disease was healed by modern medicine. He recommended us to go to the health centre.”

It is important to notice that the time devoted to a traditional treatment is relatively short (2 weeks). This is also the case for the recourses to churches (table 2). All the 12 patients' itinerary finally ended-up with receiving the recommended specific treatment for BU. The median time between onset of symptoms and the initiation of the specific BU treatment was 6 months.

Discussion

After patients notice the early symptoms of BU, a “wait and see” period of, on average, two months is the first step in all the therapeutic itineraries. Patients explain this attitude by the fact that they do not know the possible evolution and consequences of the lesions. This is probably related to the fact that in a rural environment, small nodules and plaques are very frequently observed, usually self-heal and are not specific for any disease. This is in line with the results of a survey conducted in Benin (Johnson *et al.* 2004) which also shows that a significant number of patients wait a long time before considering seeking help; be it traditional or modern.

Relatives are the first to be informed. In line with the theoretical literature on health seeking behaviour (Kleinman 1980, 1986; Good 1996; Jaffré and Olivier de Sardan 1999), the latter and the neighbourhood play an important role in labelling the observed symptoms as a disease and in defining it. Eventually, a consensus is reached on its origin and therapeutic recourse.

Once the symptoms have been defined as a disease, the majority thinks of a supernatural aetiology. In the majority of cases, the disease is termed as *mbasu*. This popular conception of *mbasu* confirms the one already identified in a previous study (Kibadi *et al.* 2007). A KAP study of the Nsona-Mpangu population led to the same results (Kibadi 2004). Once it is decided that something ought to be done, the majority of infected persons first practice self-medication and the other half chooses traditional therapy, church or to go to the health centre. During this period, self-medication continues to play an important role.

This perceived aetiology partially explains the therapeutic itineraries followed and the important role played by traditional healers. This is in line with results obtained by Aujoulat *et al.* (2003) and Mulder *et al.* (2008) in Benin and Stienstra *et al.* in Ghana (2002), which also show that traditional beliefs influence the choice of treatment. As could be expected (Benoist 1996), the itineraries

present themselves as various intricate routes involving multiple providers. Some trends can be identified however. In our study, the perceived aetiology, the perceived severity and the quest for finding a solution and healing the wound appear central reflecting a pragmatic approach of the disease from the patients viewpoint. Mulder *et al.* (2008) also found that increasing severity, extent and duration of BU were influencing factors on health seeking behavior. Education or at least a certain social proximity with health centres and modern medicine also played an important role in the choices of some patients. The presence of a BU treatment centre, the distance and costs do not seem to heavily affect the patient's therapeutic itineraries although they might play a secondary role. As a matter of fact, the three patients that consulted traditional healers after first going to the health centre lived nearby a centre. However, they went to consult traditional healers at distances of at least 20 km. On the other hand, traditional therapy has some advantages.

One woman says: *"We prefer tradi-therapy because patients are quickly treated; the treatment is free with the traditional practitioner, and "witches' attacks" are also taken into account. The child can stay there and, in the meantime, we can deal with our agricultural work."*

However lay perception and the recourse to traditional healers and treatment only very partially explain the long delays in presentation and diagnosis. Indeed these appeals are relatively short (this is also true when the patient resorts to the church). The long delays in presentation can be partially explained by the self-medication but our results clearly indicate that the main problem lies on the health providers' side and particularly in a lack of proper diagnosis capacities. Indeed many patients remain undiagnosed for a long period at the health centre eventually leading them to resume with their quest for help outside the health system.

The average qualifications of the nurses, a lack of knowledge about BU and of practical experience with its clinical diagnosis, in a context of an overall poor functioning of the health services explains these problems. This situation is however vulnerable and room for manoeuvre exists for reducing the long period before initiation of proper specific treatment. For instance a study conducted in Benin indicated that the availability of the health staff as well as the cost of treatment (affordability) did not have a significant impact on the choice of the recourse (Johnson *et al.* 2004). In Benin, the introduction in 1998 of the "Ulcère de Buruli Program" funded by the Belgium bilateral cooperation (DGDC) was an important factor in the marked reductions in patient delay. Moreover, in 2000, promotional sessions on BU were organized by the Program in the Zou, Oueme, and Atlantique regions. After these efforts, patients reported earlier to the centre than in 1999 (Debacker *et al.* 2004).

In 2001, the DRC has established a national program for the control of BU that undertakes a limited set of control activities. Since 2002, in the RHZ of Nsona-Mpangu, IEC campaigns are organised. These seemingly have some effects in terms of consultation and behaviour change. Our results point out however that many efforts are still needed in this domain.

Conclusion

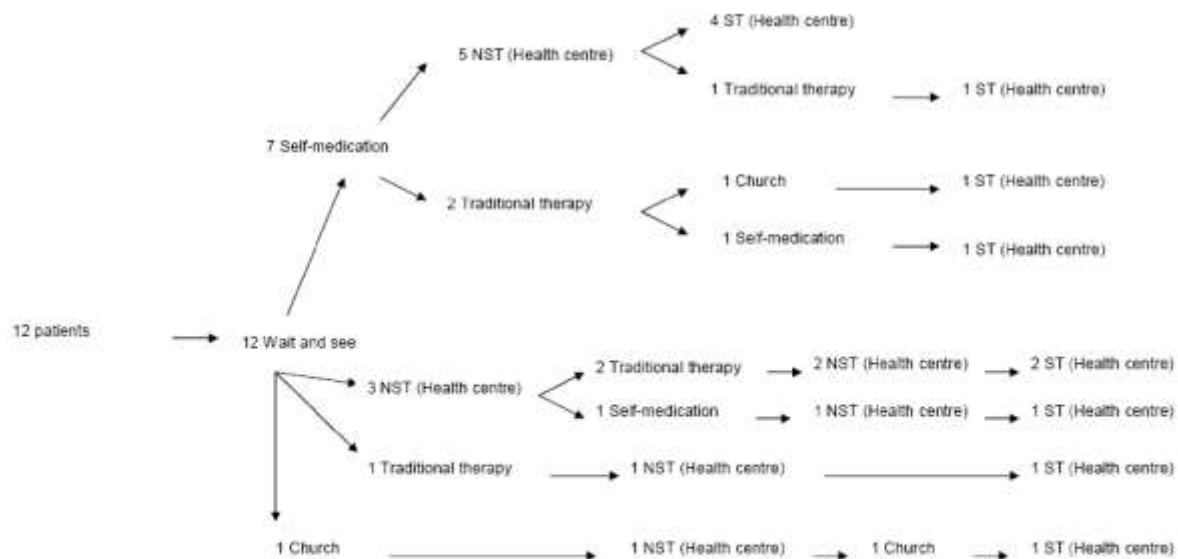
The World Health Organization currently recommends BU (S+R) medical treatment associated/or not with surgery (WHO 2004). The impact of this new medical and surgical treatment remains an open question in Africa, where the definition of the disease in local languages in the endemic areas is related to supernatural origins and even to notions that the disease cannot be healed (Kibadi *et al.* 2007). Our results indicate that the way forward is first to reinforce diagnosis capabilities at health centre level through training and supervision in order to allow earlier diagnosis and rapid initiation of treatment and second to intensify and adjust messages sent to the population, the healers included, in order to make them more relevant and culturally acceptable.

REFERENCES

- Asiedu K & Etuaful S (1998) Socioeconomic implications of Buruli ulcer in Ghana: a threeyear review. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 59, 1015-1022.
- Aujoulat I, Johnson C, Zinsou C, Guédénon A & Portaels F (2003) Psychosocial aspects of health seeking behaviours of patients with Buruli ulcer in southern Benin. *Tropical Medicine and International Health* 8, 750-759.
- Benoist J (1996), Prendre soins. In *Soigner au pluriel : essais sur le pluralisme médical*. (ed. J Benoist) Karthala, Paris, 491-506.
- Chauty A, Ardant M-F, Adeye A *et al.* (2007) Promising clinical efficacy of StreptomycinRifampin combination for treatment of Buruli ulcer (*Mycobacterium ulcerans* disease). *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 51, 4029-4035.
- Debacker M, Aguiar J, Steunou C, Zinsou C, Meyers WM & Portaels F (2004) *Mycobacterium ulcerans* Disease (Buruli ulcer) in Rural Hospital, Southern Benin, 1997-2001. *Emerging Infectious Diseases* 10, 1391-1397.
- Etuaful S, Carbonnelle B, Grosset *et al.* (2005) Efficacy of the combination rifampinstreptomycin in preventing growth of *Mycobacterium ulcerans* in early lesions of Buruli ulcer in humans. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 49, 3182-3186.

- Good BJ (1996) *Medicine, Rationality and Experience, an Anthropological perspective*. Cambridge University Press, Boston.
- Jaffré Y, Olivier de Sardan JP (1999) *La construction sociale des maladies, les entités noosologiques populaires en Afrique de l'Ouest*. Paris, PUF.
- Janssens PG, Pattyn SR, Meyers WM & Portaels F (2005) Buruli ulcer: an historical overview with updating to 2005. *Bulletin des Séances de l'Académie Royale des Sciences d'Outre-Mer* 51, 265-299.
- Johnson RC, Makoutode M, Hougnihin R *et al.* (2004) Le traitement traditionnel de l'ulcère de Buruli au Bénin. *Médecine Tropicale* 64, 145-150.
- Kibadi K, Tsakala TM, Mputu-Yamba JB *et al.* (2003) L'ulcère de Buruli chez les réfugiés angolais des sites de Kimpese, Bas-Congo (RDC). *Cahiers Santé* 13, 39-41.
- Kibadi K (2004) Enquête connaissances-attitudes-pratiques (CAP) de la population de Songololo (RD Congo) sur l'ulcère de Buruli. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique* 97, 302-305.
- Kibadi K (2005) Ulcère à *Mycobacterium ulcerans*: prise en charge chirurgicale dans 102 observations en République Démocratique du Congo. *Médecine Tropicale* 65, 444-448.
- Kibadi K, Singa N, Wembanyama H & Portaels F (2006) Résultats préliminaires de l'enquête nationale sur l'ulcère de Buruli en République Démocratique du Congo. *Bulletin de l'ALLF* 18, 24-26.
- Kibadi K, Aujoulat I, Mokassa L, Meyers WM, Muyembe T & Portaels F (2007) Etude des appellations et des représentations attachées à l'infection à *Mycobacterium ulcerans* dans les différents pays endémiques d'Afrique. *Médecine Tropicale* 67, 241-248.
- Kibadi, K (2008) Infection à *Mycobacterium ulcerans* traitée par Rifater, Pyrazynamide, Myambutol associés à la chirurgie. A propos d'un cas avec un recul de six ans. *Médecine et Maladies infectieuses* 38, 156-8.
- Kibadi K (2009) Ulcère de Buruli : activités en 2008, République Démocratique du Congo. Réunion de Haut Niveau sur l'ulcère de Buruli et 12^{ème} réunion mondiale de l'Initiative mondiale de lutte contre l'Ulcère de Buruli de l'Organisation Mondiale de la Santé, Cotonou (Bénin) du 30 mars au 03 avril 2009, WHO / CDS / CPE / GBUI / 2009.
- Kleinman A (1980) *Patients and Healers in the Context of Culture*. Berkeley, University of California Press.
- Kleinman A (1986) Concepts and a model for the comparison of medical systems as cultural systems. In *Concepts of Health, Illness and Disease* (Curren, c. & Stacey, M.eds). Berg Pub. Ltd.

- Meyers WM, Connor DH, McCullough B, Bourland J, Moris R & Proos L (1974) Distribution of *Mycobacterium ulcerans* infection in Zaïre, including the report of new foci. *Annales de la Société Belge de Médecine Tropicale* 54, 147-157.
- Mulder AA, Boerma RP, Barogui Y, Zinsou C, Johnson RC, Gbovi J, Van der Werf TS, Stienstra Y (2008) Healthcare seeking behaviour for Buruli ulcer in Benin : a model to capture therapy choice of patients and healthy community members. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 102, 912-20.
- Phanzu DM, Bafende AE, Dunda KB *et al.* (2006) *Mycobacterium ulcerans* disease (Buruli ulcer) in a rural hospital in Bas-Congo, Democratic Republic of Congo, 2002-2004. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 75, 311-314.
- Portaels F (2003) Les atteintes osseuses dans l'ulcère de Buruli : à propos de 73 cas. *Bulletin des Séances de l'Académie Royale des Sciences d'Outre-Mer* 49, 161-190.
- Smith JH (1970) Epidemiologic observations on cases of Buruli ulcer seen in a hospital in the lower Congo. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 19, 657-663.
- Stienstra Y, van der Graaf WT, Asamoah K & van der Werf TS (2002) Beliefs and attitudes towards Buruli ulcer in Ghana. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 67, 207213.
- Van Oye E & Ballion M (1950) Faudra-t-il tenir compte d'une nouvelle affection à bacilles acido-résistants en Afrique ? (Note préliminaire). *Annales de la Société Belge de Médecine Tropicale* 30, 619 - 27.
- WHO (2000) *Buruli ulcer–Mycobacterium ulcerans Infection*. Asiedu K, Sherpbier R, Raviglione M, eds. Geneva: World Health Organization. WHO/CDS/CPE/GBUI/ 2001.1. - WHO (2001) *Buruli ulcer. Diagnosis of Mycobacterium ulcerans disease*. Portaels F, Johnson P, Meyers WM, eds. Geneva: World Health Organization. WHO/CDS/CPE/GBUI/2001.4.
- WHO (2004) *Provisional Guidance on the Role of Specific Antibiotics in the Management of Mycobacterium ulcerans Disease (Buruli ulcer)*. Geneva: World Health Organization. WHO/CDS/CPE/GBUI/2004.10.
- WHO (2008) Rapport récapitulatif de la Réunion annuelle sur l'ulcère de Buruli, du 2 au 4 avril 2008 et Rapport de la réunion du groupe consultatif. <http://www.who.int/buruli>



Legend. NST: Non specific treatment; ST: Specific treatment

Fig. 1. Therapeutic itineraries followed by 12 BU patients, Nsona-Mpangu Rural Health Zone, DRC, 2007

Table I. General characteristics of 19 participants with a clinical diagnosis of BU recruited from the Nsona-Mpangu Rural Health Zone, DRC, 2007

Sex	Male	9 (47%)
	Female	10 (52%)
Occupation	Student	5 (26%)
	Farmers	14 (73%)
Age group	9-24 years	8 (42%)
	25-40 years	3 (15%)
	41-56 years	5 (26%)
	57-72 years	3 (15%)

Table II Duration of 12 therapeutic itineraries of confirmed BU patients, Nsona-Mpangu Rural Health Zone, DRC, 2007

Step	“Wait and see”	1 st Recourse	2 nd Recourse	3 rd Recourse	4 th Recourse	5 th Recourse
Pat 1	3 months	Church 2 weeks	NST 2 weeks	ST after 4 months		
Pat 2	2 months	NST 1 month	SM 2 months	NST 1 month	ST after 6 months	
Pat 3	1 month	SM 1 month	NST 4 months	ST after 6 months		
Pat 4	2 months	NST 1 month	TT 2 weeks	NST 2 months	ST after 5 ½ months	
Pat 5	1 month	SM 1 month	NST 15 months	ST after 17 months		
Pat 6	2 months	SM 2 weeks	TT 2 weeks	Church 1 week	NST 2 months	ST after 5¼ months
Pat 7	2 months	SM 1 month	NST 2 months	ST after 5 months		
Pat 8	1 month	SM 5 months	NST 2 weeks	ST after 6 ½ months		
Pat 9	3 months	NST 2 months	TT 2 weeks	NST 2 months	ST after 7½ months	
Pat 10	2 months	TT 2 weeks	NST 4 months	ST after 6½ months		
Pat 11	2 months	SM 2 weeks	NST 1 month	TT 2 weeks	ST after 4 months	
Pat 12	3 months	SM 3 weeks	TT 3 months	SM 3 weeks	ST after 7½ months	

NST: Non specific treatment (Health Centre); SM: Self-medication ST = Specific treatment (Health Centre); TT: Traditional therapy

3.2. Recherches épidémiologiques

Les recherches épidémiologiques permettent d’avoir une meilleure connaissance de l’importance de la maladie et de développer des outils adéquats pour la prévention et une prise en charge précoce de l’UB.



Activités journalières de la population se déroulent dans des eaux à débit lent
Cités de Songololo-Gare & Lufu-Gare dans la ZSR de Nsona-Mpangu
(Province du Bas-Congo, 2006)

3.2.1. *Mycobacterium ulcerans* disease (Buruli ulcer) in a rural hospital in Bas-Congo, Democratic Republic of Congo, 2002-2004.

American Journal of Tropical Medicine and Hygiene 2006; 75: 311 - 314

PMID: 16896139 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Phanzu M¹, Bafende A¹, Dunda K¹, Imposo B¹, **Kibadi K**^{2,3,4}, Nsiangana Z¹, Singa N², Meyers M⁵, Suykerbuyk P⁴, and Portaels F⁴

¹
Institut Médical Evangélique, Kimpese Hospital, Kimpese, Bas-Congo, Democratic Republic of Congo

²
Programme National de Lutte contre l'Ulcère de Buruli (PNLUB), Kinshasa, Democratic Republic of Congo;

³
Department of Surgery, University Hospital, University of Kinshasa, Kinshasa, Democratic Republic of Congo

⁴
Mycobacteriology Unit, Department of Microbiology, Institute of Tropical Medicine, Antwerp, Belgium

⁵
Armed Forces Institute of Pathology, Washington, District of Columbia; USA

Abstract.

Buruli ulcer (BU), which is caused by *Mycobacterium ulcerans*, is an important disabling skin disease. Its prevalence is highest in west and central Africa. We report an apparent resurgence of BU in the Bas-Congo Province, Democratic Republic of Congo. During a 28-month period in 2002–2004, the rural hospital of the Institut Médical Evangélique at Kimpese admitted 51 patients suspected of having BU. Bacteriologic, molecular biologic, and histopathologic studies confirmed BU in 36 of these patients. Extensive clinical data, treatment outcomes, and socioeconomic correlations are summarized. Osteomyelitis was an important complication. A multidisciplinary approach to BU control in the Bas-Congo is proposed, aimed primarily at active case detection.

Introduction

Buruli ulcer (BU) is a severe disfiguring and disabling infectious disease caused by *Mycobacterium ulcerans*, a bacterium related to those causing leprosy and tuberculosis. The disease has emerged dramatically over the past decade particularly in West Africa, and has been detected or suspected in at least 31 countries (1, 2). The first case, which was reported in 1950 in the Democratic Republic of Congo (DRC), was an American boy living in the Kwilu region (3). Information on BU in the DRC was summarized by Janssens in 1972 (4) and by Meyers and others in 1974 (5). The District of Cataractes in Bas-Congo (Lower Congo) Province is one of the main regions of the DRC where BU has been reported (5–10). Bas-Congo is one of the 11 provinces of the DRC, is situated in the southwestern part of the country, and has a population of 2,835,000.

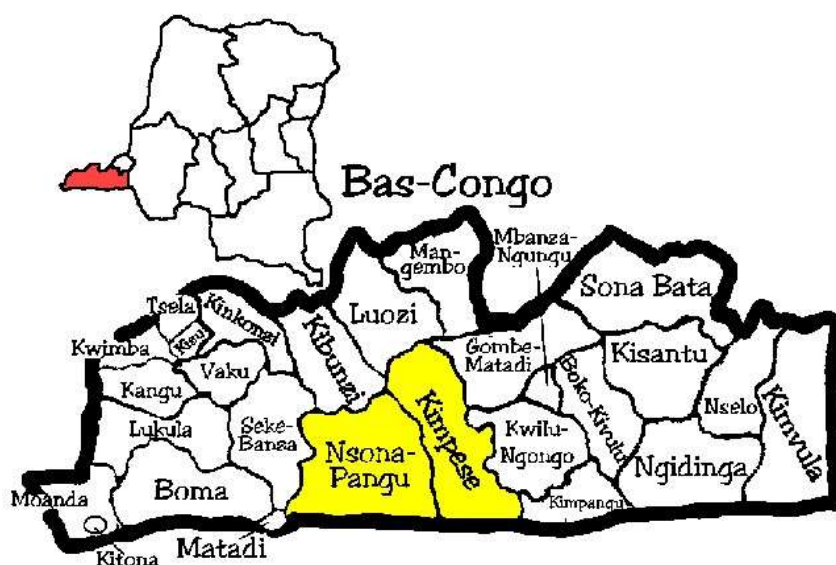


Fig. 1 Map of Bas-Congo province with 27 Health Zones, among which are three main regions endemic for Buruli ulcer: the zones of Kimpese, Nsona-Mpangu, and Kwilu-Ngongo.

This province has 27 health zones and five districts (Figure 1): Matadi (the main town), Boma (the second largest town), Bas-Fleuve, Cataractes, and Lukaya. The population of the DRC was approximately 50 million in 2002 and reached 60 million in 2005 (National Institute of Statistics). Seventy percent of the people live in rural areas, 57% are 19 years old, and 39% are 20–50 years old. Between 1972 and 1990 the national health budget decreased from 2.4% to

0.7% with one physician per 22,637 inhabitants and one nurse per 1,714.

The Institut Médical Evangélique (IME)/Kimpese serves an area with approximately 150,000 inhabitants, has 400 beds, and receives most of the hospitalized BU patients in the province. This hospital is 220 km southwest of Kinshasa in Songololo Territory, the main known focus of BU in

the DRC (5–12). Although many observations have been reported from IME/Kimpese, (5–10) no recent data have been published on patients with a laboratory-confirmed diagnosis of BU according to the World Health Organization (WHO) criteria (13). This study reviews the experience of IME/Kimpese in the management of hospitalized laboratory-confirmed BU patients from May 2002 to August 2004.

Material and methods

We studied 51 consecutive suspected BU patients admitted to the surgical service of IME/Kimpese in the Province of Bas-Congo from May 2002 to August 2004. Age, sex, address, date of onset, date of diagnosis, clinical features, hospital stay, type of management, and evolution of the disease were recorded. Recognized clinico-epidemiologic features were used to suspect lesions as BU (1, 13). As required by the Medical Committee of IME/Kimpese all patients, or their responsible relative or guardian, gave informed consent for all diagnostic and treatment procedures. Specimens of exudates and tissues from all 51 patients were obtained and evaluated according to WHO recommendations (13). The initial direct smear examinations for acid-fast bacilli and histopathologic analyses were made at the IME/ Kimpese laboratory. Other specimens from the same patient were sent in a transport medium (13) to the Mycobacteriology Unit of the Institute of Tropical Medicine (ITM) in Antwerp, Belgium, where Ziehl-Neelsen (ZN) staining, in vitro culture, and an IS2404 polymerase chain reaction (PCR) were performed (13). Formalin-fixed tissues were sent to the Department of Infectious and Parasitic Diseases Pathology of the Armed Forces Institute of Pathology in Washington DC, for confirmation of the histopathologic diagnosis. Data were recorded using Excel (Microsoft Corporation, Redmond, WA) and analyzed with Epi-Info (Centers for Diseases Control and Prevention, Atlanta, GA) and SPSS version 9.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL).

Results and discussion

Among 51 patients clinically suspected to have BU, 36 (70.5%) had laboratory-proven *M. ulcerans* disease. They had positive results for at least one of the laboratory tests used, i.e.: ZN staining, culture, PCR or histopathologic diagnosis. Twenty-six of 36 had at least two positive tests results and 10 of 36 had only one positive test result. The distribution of the positive test results for diagnosis of BU was ZN staining (61.1%), PCR (75%), histopathologic diagnosis (75%), and culture (2.8%). Except for culture results, this distribution compares favorably with previously

published data (13). Several explanations for the low percentage of positive primary cultures have been discussed by several investigators (13–15). Secondary infections of skin ulcers in 52.8% of our patients, difficulties with sampling, and transportation delay (> 2 months) to the ITM in Belgium were the most likely contributing factors. Ideally, specimens should be processed on the day of collection to obtain maximum positivity rates for primary cultures (1). Some investigators have obtained > 60% positivity rates for primary cultures after storage of tissue specimens in a semisolid transport medium¹³ kept at 4°C for one week before processing (16). Fifteen patients (29.4%) had negative results. Among them, three had negative results in the four tests and 12 were partially tested. Five patients had another diagnosis (one with malignant non-Hodgkin's lymphoma, one with Kaposi's sarcoma, and three with non-specific chronic inflammation and necrosis).

The age distribution of the BU patients during this period showed that 16 (44.4%) of 36 patients were less than 15 years of age, 36.1% were 16–45 years of age, and 19.4% were more than 45 years of age. The median age was 17 years (age range 3 months to 67 years). This is similar to previous studies that reported rates of 48.0% to 64.0% of patients less than 15 years of age in the same area (10, 17). A study of 151 BU patients treated and followed-up between 1998 and 2000 by the health center of Lalo (Couffo Department, Benin) showed similar results: 46.4% less than 15 years of age, 40.4% between 15 and 49 years of age, and 13.3% more than 49 years of age (17). However, the proportion of 70% of patients less than 15 years of age found in other disease-endemic countries is higher than in the present study (1). Debacker and others in a study of 1630 BU patients in Benin reported a median age of 15 years and an age range of 2 months to 83 years (18). This is also similar to our observations.

From May 2002 to August 2004, three times more males (n = 27) than females (n = 9) were diagnosed (75% versus 25%), which is consistent with a previous report from the same geographic area (12). However, other reports show an equal proportion of males and females, both in the area of this study (10) and other areas (1, 11, 18). It is likely that socioeconomic factors in our region result in males seeking hospital care more often than females.

Among our BU patients, 91.7% came from the Cataractes District, 5.6% from the Bas-Fleuve District, and 2.8% from the Matadi District (Table 1). No patients were diagnosed in the Boma and Lukaya Districts. Most (58.3%) BU patients were Congolese and 41.7% (15 of 36) were Angolan (Table 1). Bas-Congo Province borders northern Angola. The possibility of infection in Angola is considered low, although cases of BU have been reported in Angola (19, 20). Meyers and others reported BU in the Lower Congo in newly arrived patients from Angola beginning in 1965 (5). In

our report, however, most of the Angolan BU patients had lived in the DRC for several years, and some young Angolan patients born in Bas-Congo had never visited Angola. Among Angolans living in refugee camps, we believe most patients were either infected while living near Songololo, the usual point of entrance for Angolan refugees, or in refugee camps located in this region that is highly endemic for BU. Despite the availability of a safe water supply, the refugees frequent surrounding rivers and wetlands for domestic water (laundry, bathing and agricultural activities).

Table 1

Origin of Buruli ulcer patients, 2002-2004, Democratic Republic of Congo (Bas-Congo)

District	Health zone	N°	%	Total % per district
Bas-Fleuve	Sekebanza	1	2,8	5,6 %
	Tshela	1	2,8	
Cataractes	Kimpese	15 (9)	41,7	91,7 %
	Kwilu-Ngongo	7 (1)	19,4	
	Nsona-Mpangu	11 (5)	30,5	
Matadi	Matadi	1	2,8	2,8 %
Total		36 (15)	100	100

Recently, an environmental study showed that the Kimu River near the Angolan refugee camp of Nkondo in Kimpese was positive for *M. ulcerans* by IS2404 PCR (21). Songololo Territory, which is where our hospital is located, has remained the primary source of BU patients for more than 40 years (5–7, 11). Most (94.4%) patients had ulcerative skin lesions and two (5.6%) had non-ulcerative *M. ulcerans* disease (one edema and one plaque). There was superinfection of skin ulcers in 52.8% of the BU patients. Disability was noted in 25% on admission.

Clinical forms were distributed as follows: mixed forms in 61.1%, single ulcerative lesions in 33.3%, plaque in 2.8%, and edema in 2.8%. Ulcers were present in all mixed forms. Bone involvement was suspected in 36.1% of the patients. Osteomyelitis caused by *M. ulcerans* was confirmed in 6 (16.70%) of these patients. Two patients had gram-positive and gram-negative bacterial infections and one had a fungal infection of the bone. These findings are consistent with the rate reported in BU patients with osteomyelitis (14%) in Benin (17, 22). Table 2 shows the location of the lesions and the total distribution of lesions including those that had multiple areas involved. The lower limbs were the most frequently involved (63.9%), followed by the upper limbs

(44.4%), thorax (5.5%), back (5.5%), and head (5.5%). This is consistent with another report on the distribution of lesions (17).

Table 2

Site of lesions in Buruli ulcer patients

Site of lesions	N= 36 N° (%)
Back	2 (5,5)
Head	1 (2,8)
Thorax	1 (2,8)
Upper limbs	9 (2,5)
Lower limbs	14 (38,9)
Lower and upper limbs	7 (19,4)
Lower limb and head	1 (2,8)
Lower limb and thorax	1 (2,8)
Lower limb (total)	23 (63,9)
Upper limbs (total)	16 (44,4)

During the 28 months from May 2002 to August 2004, the admission rate at the IME was 15.4 patients/year. Between 1960 and 1970, 130 patients were treated at IME (13/year). A study program for *M. ulcerans* infection that included a special treatment ward was established in late 1970 at the same hospital, and several rural dispensaries and outlying hospitals were contacted. This resulted in the treatment of 39 patients in 1971 (5). The admission rate was 4.5 patients/year from 1989 to 1999 and 31 patients/year from 2000 to 2001 (10). The lowest rates of admission were recorded from 1989 to 1999. This is probably due to a loss of specialized personnel in the hospital during this period. The highest rate of admission, which was recorded from 2000 to 2001, was most likely attributable to the high proportion of Angolan refugees referred by new health centers in refugee camps, which represented 50% of all BU patients (12). Since most reports are based on passive presentation of patients to the hospital, these numbers represent gross underreporting (1). In 1974, Meyers and others reported that the patients presenting at IME/Kimpese with BU represented only

a small percentage of the total number afflicted by this disease (5). In July 2002, a joint research team of IME/ Kimpese and the ITM/Antwerp reported 34 suspected cases during two half days of active case finding in Songololo Territory (Polman K and Phanzu MD, unpublished data). In October 2003, 21 suspected BU patients were reported after one day of active survey within 5 km of Nsona-Mpangu Hospital where only one patient was hospitalized (Phanzu DM and others, unpublished data).

The median delay in seeking medical care was 60 days with a minimum of 7 days and a maximum of 840 days (Phanzu DM and others, unpublished data). Overall median delay in Benin from 1989 to 2001 decreased from approximately four months to one month (17). In this country, the introduction of a BU program of the Directorate General for Development Cooperation (DGDC, Belgium) was an important factor in the marked reductions in patient delay. Moreover, in 2000, after promotional sessions on BU organized by the DGDC and the National BU Program in the Zou, Oueme, and Atlantique Departments, patients reported earlier than in 1999 to the health center at Zagnanado in the Zou Region (17). We expect the admission rate to increase at the IME/Kimpese Hospital with the inauguration of the Program National de Lutte contre l'Ulcère de Buruli (PNLUB), which was started by the Ministry of Health of the DRC in 2002. In May 2003, the first conference on the control of BU was organized in Bas-Congo, the main disease-endemic region nearest the national capital of Kinshasa. The first national workshop took place in September 2004. The PNLUB seeks collaboration with national or international organizations to strengthen control measures and treatment programs. In this study, 5 patients presented spontaneously and 31 (86.1%) were referred by government health centers or other health professionals. Only 45.2% (14 of 31) were referred with a suspicion of BU, among whom 12 were referred by a health center where a well-trained doctor well-informed about BU was working. At the health center in Zagnanado, Benin, 68.3% of the patients were referred by a previously treated patient, 22.1% by a family member acquainted with the health center, 5.9% by village outreach activities of the health center, and only 3.7% by health professionals (17). The strikingly different referral method compared with those at Kimpese is most likely related to the high number (> 4,000) of successfully treated patients in Benin since 1989 (17). In Zagnanado, Benin, referral of patients to a BU treatment center depends largely on word-of-mouth information from former BU patients. We are hopeful that similar results will develop at IME/Kimpese.

Among our patients 61.1% were new cases (n = 22) and 38.9% were relapses (n = 14). Among relapsed cases, eight were previously treated by surgery at IME/Kimpese, three at health centers,

and three by traditional practitioners. Rates of recurrence for any of these treatment situations are unknown. A study at the health center of Lalo (Couffo Department, Benin) reported a relapse rate of 9.3%, whereas the recurrence rate in Zagnanado (Zou department, Benin) of patients treated after up to 7 years follow-up was 6.1% (Ahodehou Gandji FU, 2000. Contribution à l'Étude des Récidives d'Ulcère de Buruli à Lalo dans le Département du Couffo. Thèse de Doctorat en Médecine. Faculté des Sciences de la Santé, Cotonou, Bénin No. 872) (23). The low recurrence rate in Zagnanado is partly due to the early presentation of patients, easy access to treatment, educational sessions conducted by the health center in village, and the quality of surgical treatment (23). Our patients must travel long distances to reach the BU treatment center of IME/Kimpese. Physical impairments were present in 37% of our patients with obvious long-term social and economic impacts. This is high compared with other reports, indicating that patients with healed lesions had inappropriate management of their physical impairments (13).

The observations in this study demonstrate the importance of appropriate management of the disease. Our hope is that treatment can be further improved with better resources that are now available. The fact that 94.4% of our patients had an ulcerative form sometimes associated with other clinical forms suggests that our BU patients arrived at an advanced stage of illness, usually with physical impairments or other serious complications such as sepsis, dissemination, and bone involvement. Consequently, these patients had long hospital stays (median = 102 days) and an unusually high mortality rate of 19.4%. Meyers and others noted that the reasons for many BU patients delaying to seek medical assistance were obviously complex, but cultural, economic, and transportation factors were especially important (5). Thus, this complexity requires a multidisciplinary approach that involves education of the population, training healthcare workers, and managing cases adequately to shorten hospitalization time and stimulate patient initiative (1, 17). Such a multidisciplinary approach will be possible in Kimpese through a Specific Targeted Research Project sponsored by the European Commission entitled "Buruli ulcer: multidisciplinary research for improvement of control in Africa."

In conclusion, the Province of Bas-Congo (Lower Congo) is a region with endemic BU, particularly in the Cataractes District. Prevalence and incidence are high but surveys are urgently needed. The economic and social impacts of BU are believed to be serious but have never been evaluated. One goal of this report was to establish the need of a Program for BU at IME/Kimpese

to serve as a pilot project for the management of this disease. A multidisciplinary approach is being implemented to improve BU control. This includes early detection by active case finding and early treatment to prevent severe handicaps, relapses, unusually high death rates, and exorbitant costs.

References

1. World Health Organization, 2000. Buruli Ulcer-*Mycobacterium ulcerans* Infection. Asiedu K, Scherprier R, Raviglione M, eds. Geneva: World Health Organization. WHO/CDS/CPE/GUI/2001.1.
2. World Health Organization, 2004. Buruli ulcer disease. *Mycobacterium ulcerans* infection: an overview of reported cases globally. *Wkly Epidemiol Rec* 79: 194–200.
3. Van Oye E, Ballion M, 1950. Faudra-t-il tenir compte d'une nouvelle affection à bacilles acido-résistants en Afrique? (Note préliminaire). *Ann Soc Belg Med Trop* 30: 619–621.
4. Janssens PG, 1972. Skin ulcers caused by acid-fast bacilli. Marshall J, ed. Essays in Dermatology. Volume 2. Amsterdam: *Excerpta Medica*: 264–295.
5. Meyers WM, Connor DH, McCullough B, Bourland J, Moris R, Proos L, 1974. Distribution of *Mycobacterium ulcerans* infections in Zaïre, including the report of new foci. *Ann Soc Belg Med Trop* 54: 147–157.
6. Andersen FO, 1965. Mycobacterial skin ulcers. Clinical experience. *Cent Afr J Med* 11: 131–135.
7. Smith JH, 1970. Epidemiologic observations in cases of Buruli ulcer seen in a hospital in the lower Congo. *Am J Trop Med Hyg* 19: 657–663.
8. Bafende AE, Lukanu NP, Numbi AN, 2002. Buruli ulcer in an AIDS patient: case report. *S Afr Med J* 92: 437.
9. Kibadi K, Tsakala TM, Mputu-Yamba JB, Kashongwe M, Muyembe T, Imposo BB, 2002. Essai thérapeutique de l'association chloramine-métronidazole-nitrofurantoïne dans l'ulcère de Buruli surinfecté. *Med Afr Noire* 49: 239–243.
10. Bafende AE, Phanzu MD, Imposo BB, 2004. Buruli ulcer in the Democratic Republic of Congo: epidemiology, presentation and outcome. *Trop Doc* 34: 82–84.
11. Portaels F, 1989. Epidémiologie des ulcères à *Mycobacterium ulcerans*. *Ann Soc Belg Med Trop* 69: 91–103.

12. Kibadi K, Tsakala TM, Mputu-Yamba JB, Muyembe T, Kashongwe M, Imposo B, Nsiala A, 2003. L'ulcère de Buruli chez les réfugiés Angolais des sites de Kimpese, Bas-Congo, RD Congo. *Cahiers Santé* 13: 39–41.
13. World Health Organization, 2001. Buruli Ulcer. Diagnosis of *Mycobacterium ulcerans* Disease. Portaels F, Johnson P, Meyers WM, eds. Geneva: World Health Organization. WHO/CDS/CPE/GBUI/2001.4.
14. Pettit JHS, Marchette NJ, Rees RJW, 1966. *Mycobacterium ulcerans* infection. Clinical and bacteriological study of the first cases recognized in south east Asia. *Br J Dermatol* 78: 187–197.
15. Portaels F, Aguiar J, Fissette K, Fonteyne PA, De Beenhouwer H, De Rijk P, Guédénon A, Lemans R, Steunou C, Zinsou C, Dumonceau JM, Meyers WM, 1997. Direct detection and identification of *Mycobacterium ulcerans* in clinical specimens by PCR and oligonucleotidespecific capture plate hybridization. *J Clin Microbiol* 35: 1097–1100.
16. Yeboah-Manu D, Bodmer T, Mensah-Quainoo E, Owusu S, Ofori-Adjei D, Pluschke G, 2004. Evaluation of decontamination methods and growth media for primary isolation of *Mycobacterium ulcerans* from surgical specimens. *J Clin Microbiol* 42: 5875–5876.
17. Debacker M, Aguiar J, Stenou C, Zinsou C, Meyers WM, Guédénon A, Scott JT, Dramaix M, Portaels F, 2004. *Mycobacterium ulcerans* disease (Buruli ulcer) in rural hospital, southern Benin, 1997–2001. *Emerg Infect Dis* 10: 1391–1398.
18. Debacker M, Aguiar J, Stenou C, Zinsou C, Meyers WM, Scott JT, Dramaix M, Portaels F, 2004. *Mycobacterium ulcerans* disease: role of age and gender in incidence and morbidity. *Trop Med Int Health* 9: 1297–1304.
19. BärW, Rüscher-Gerdes S, Richter E, MarquézdeBär G, Dittmer C, Papsdorf H, Stosiek P, de Rijk PB, Meyers WM, Portaels F, 1998. *Mycobacterium ulcerans* infection in a child from Angola: diagnosis by direct detection and culture. *Trop Med Int Health* 3: 189–196.
20. Pszolla N, Sarkar MR, Strecker W, Kern P, Kinzl L, Meyers WM, Portaels F, 2003. Buruli ulcer: A systemic disease. *Clin Infect Dis* 37: e78–e82.
21. Suykerbuyk P, Phanzu MD, Polman K, Bafende E, Meirte D, Leirs H, Trefois P, Portaels F, 2004. The potential role of freshwater snails, aquatic insects, fish, rodents, lizards and amphibians as reservoirs for *Mycobacterium ulcerans*. Eighth Maastricht Medical Students Research Conference. Maastricht, The Netherlands: University of Maastricht.

22. Portaels F, Zinsou C, Aguiar J, Debacker M, de Biurrun E, Guédénon A, Josse R, Lagarrigue V, Silva MT, Steunou C, Meyers WM, 2003. Les atteintes osseuses dans l'ulcère de Buruli: à propos de 73 cas. *Bull Seanc Acad R Sci Outre Mer* 49: 161–190.
23. Debacker M, Aguiar J, Steunou C, Zinsou C, Meyers WM, Portaels F, 2005. Buruli ulcer recurrence, Benin. *Emerg Infect Dis* 11: 584–589.

3.2.2. New Foci of Buruli Ulcer, Angola and Democratic Republic of Congo. ***Emerging Infectious Diseases 2008; 14: 1790 - 1792***

PMID: 18976574 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Kibadi K^{1,2,3}, Panda M², Muyembe-Tamfum JJ^{2,3}, Fraga GA⁴, Filho LA⁴, Anyo G¹, Pedrosa J⁴, Nakazawa Y⁵, Suykerbuyk P¹, Meyers WM⁶, Portaels F¹

¹
Institute of Tropical Medicine, Antwerp, Belgium

²
University of Kinshasa, Kinshasa, Democratic Republic of Congo

³
Institut National de Recherche Biomédicale, Kinshasa,

⁴
University of Minho, Braga, Portugal

⁵
University of Kansas, Kansas, USA

⁶
Armed Forces Forces Institute of Pathology, Washington, DC, USA

Abstract

We report 3 patients with laboratory-confirmed Buruli ulcer in Kafufu/Luremo, Angola, and Kasongo-Lunda, Democratic Republic of Congo. These villages are near the Kwango/Cuango River, which flows through both countries. Further investigation of artisanal alluvial mining as a risk factor for Buruli ulcer is recommended.

Introduction

We report 3 patients with laboratory-confirmed Buruli ulcer in Kafufu/Luremo, Angola, and Kasongo-Lunda, Democratic Republic of Congo. These villages are near the Kwango/Cuango River, which flows through both countries. Further investigation of artisanal alluvial mining as a risk factor for Buruli ulcer is recommended.

Buruli ulcer (BU), which is caused by the bacteria *Mycobacterium ulcerans*, is an indolent necrotizing disease of skin, subcutaneous tissue, and bone. BU is the third most common mycobacterial disease of humans, after tuberculosis and leprosy (1, 2). Africa is the most affected continent, particularly in its tropical, central, and western regions (1).

BU was first reported in the Democratic Republic of Congo (DRC) in 1950 (1). The disease has been reported in 5 of 11 provinces in DRC (Lower Congo, Bandundu, Maniema, Katanga, and South-Kivu) (3).

BU was first reported in Angola in Caxito, Bengo Province, in 1998 (Figure) (4). Reports of BU in newly arrived Angolan refugees at Kimpese (Lower Congo) since the 1960s (5) suggest that Angola has long been an area endemic for BU. However, no cases have been reported along the Kwango/Cuango River in DRC or Angola. This river, known as the Kwango River in DRC and the Cuango River in Angola, is the boundary between Angola and DRC from Luremo to Kasongo-Lunda (Bandundu Province) (Figure).

This study describes 3 laboratory-confirmed cases of BU. These cases were most likely acquired near the Kwango/Cuango River.

The Study

We studied 3 patients suspected of having BU who were admitted to the Dr Lelo Medical Center in Kinshasa (patient 1) and the Mother Teresa Buruli Ulcer Treatment Center in Kinshasa (patients 2 and 3). The study was reviewed and approved by the ethical committee of the Institute of Tropical Medicine, Antwerp, and the Public Health School of the Kinshasa University, Kinshasa, Ministère de l'Enseignement. The 3 patients provided verbal consent to participate in the study. Patients 1 and 2 were men 30 and 28 years of age, respectively, and patient 3 was a girl 13 years of age.

Characteristics of the patients are shown in the Table. Laboratory tests were performed on surgically excised tissues and exudates according to World Health Organization (WHO) recommendations (6). Patients were treated with rifampin and streptomycin for 12 weeks according to WHO recommendations (7). Four weeks after the beginning of treatment, surgical debridement was performed, followed by split-skin grafting. The patients were followed up at the 2 treatment centers and were considered cured when the lesions had completely healed. All patients were residents of Kinshasa (DRC) and had no contacts with areas endemic for BU before traveling to areas along the Kwango/Cuango River where the BU skin lesions first appeared. However, all patients had frequent contact through alluvial diamond mining (patients 1 and 2) or domestic activities (patient 3) along the Kwango/Cuango River in DRC (Kimbulu/Kasongo-Lunda) or in Angola (Kafufu/Luremo) (Figure).

Patients reported that their lesions had started 2–2.5 years earlier as nodules that later ulcerated. These patients were first treated locally near the Kwango/Cuango River by traditional healers and

with 2% Dakin fluid (sodium hypochlorite solution) to cleanse the wounds. These measures were unsuccessful, and the patients returned to Kinshasa for treatment at the 2 medical centers, where they were admitted in September 2004 (patient 1), June 2005 (patient 2), and July 2005 (patient 3).

On admission, all 3 patients had large ulcers (150–896 cm²). Patient 1 had an ulcer on the right thigh, patient 2 on the right arm, and patient 3 on the left leg (Table). BU was confirmed by Ziehl-Neelsen staining for acid-fast bacilli and a positive IS2404 PCR result (Table). Cultures remained negative after incubation for 12 months at 32°C.

For patient 3, BU was also confirmed by histopathologic analysis performed before treatment. A specimen showed a predominantly neutrophilic inflammatory infiltrate near extensive areas of necrosis associated with calcification and clumps of extracellular acid-fast bacilli.

Patients were considered cured after 3, 6, and 7 months, respectively, of hospitalization. No relapses were observed after follow-up periods of 42, 30, and 28 months, respectively.

Conclusions

BU patients in our study had advanced disease with ulcers >10 cm in diameter. They were cured by treatment with antimicrobial drugs and surgery in accordance with WHO recommendations for treatment of BU (6, 7). The patients were most likely infected during frequent contacts with the Kwango/Cuango River during alluvial mining and use of this water source for domestic activities. Artisanal diamond mining in alluvial deposits along river banks consists of informal digging with basic equipment (often with unprotected hands and feet). Miners often work for long periods extracting diamonds from alluvial deposits along river banks. In Angola, mining areas are located in swamps that border the Kwango/Cuango River. Water sources used for domestic purposes along this slow-flowing river are unprotected, and proper hygienic procedures are lacking. Epidemiologic studies have established a close association of BU and wetlands, especially those with slow-flowing or stagnant water (ponds, backwaters, and swamps) (8–10). In Uganda and in Benin, use of unprotected sources of water for domestic purposes increased the risk for BU (10–12). Environmental factors, including poor hygienic conditions, along the Kwango/Cuango River make this region an area of high risk for BU (10, 13).

Studies have linked increased incidence of BU to modifications such as expanded agricultural activities, deforestation, or construction of dams (14). Activities of both large mining enterprises

and individual miners are responsible for environmental changes that may play a role in increased incidence of BU. Diamond-mining pits may become pools of stagnant waters that are a dangerous source of waterborne diseases.

In the 1950s in the Belgian Congo (now DRC), several cases of BU were reported in alluvial gold miners working in the mining camp of Kakerifu between the Nzoro and Kibali Rivers (1). Currently, in the gold-mining area of Amansie West District in Ghana, many BU infections occur among workers in contiguous alluvial mining operations (15). Diamond mines along the Cuango River in Angola may have influenced the emergence of BU cases along this river basin. However, whether the Cuango River floodplain is a region endemic for BU or if this region became endemic after diamond-mining activities is not known.

The frequency of BU in Angola is not documented partly because of political changes after the country's independence in 1975. Surveys are urgently needed to determine the endemicity of BU in Angola. Our findings emphasize the need for further investigation of diamond, gold, and any other gemstone mining as a risk factor for BU, particularly in West and Central Africa, where mining is common. All areas along the Kwango/Cuango River in DRC and Angola should be investigated for foci of BU. The association of artisanal alluvial mining with BU draws attention to a disease that further diminishes the quality of life of persons who are already living under the precarious circumstances experienced by those who mine diamonds.

Acknowledgments

We thank Esther K. Meyers for assistance in preparing the manuscript; the staffs of Mother Teresa Buruli Ulcer Treatment Center and Dr Lelo Medical Center for assistance; and L. Nkunku, K. Fissette, and A. van Aerde for excellent laboratory assistance.

This study was supported by the Directorate-General for Development and Cooperation (DGDC), Brussels, Belgium, and the European Commission (International Science and Technology Cooperation Development Program) (project no INCO-CT-2005-051476-BURULICO). K.K. was supported by a grant from DGDC.

First author

Dr Kibadi is surgeon at the University Hospital, University of Kinshasa, and a doctoral candidate at the Institute of Tropical Medicine, Antwerp, Belgium. His research interests include epidemiologic, clinical, microbiologic, and therapeutic aspects of BU.

References

1. Janssens PG, Pattyn SR, Meyers WM, Portaels F. Buruli ulcer: an historical overview with updating to 2005. *Bull Seances Acad R Sci Outre Mer*. 2005; 51: 165 - 99.
2. Debacker M, Aguiar J, Steunou C, Zinsou C, Meyers WM, Guédénon A, *et al.* *Mycobacterium ulcerans* disease (Buruli ulcer) in a rural hospital, southern Benin, 1997–2001. *Emerg Infect Dis*. 2004; 10: 1391 - 8.
3. Meyers WM, Connor DH, McCullough B, Bourland J, Moris R, Proos L, *et al.* Distribution of *M. ulcerans* infections in Zaïre, including the report of new foci. *Ann Soc Belg Med Trop*. 1974; 54: 147 - 57.
4. Bär W, Rühsh-Gerdes S, Richter E, Marquez de Bär G, Dittmer C, Papsdorf H, *et al.* *M. ulcerans* infection in a child from Angola: diagnosis by direct detection and culture. *Trop Med Int Health*. 1998; 3:189 - 96.
5. Phanzu DM, Bafende EA, Dunda BK, Imposo DB, Kibadi AK, Nsiangana SZ, *et al.* *Mycobacterium ulcerans* disease (Buruli ulcer) in a rural hospital in Bas-Congo, Democratic Republic of Congo, 2002–2004. *Am J Trop Med Hyg*. 2006; 75: 311 - 4.
6. World Health Organization. Buruli ulcer. Diagnosis of *Mycobacterium ulcerans* disease. A manual for health care providers. WHO/CDS/CPE/GBUI/2001/4. Portaels F, Johnson P, Meyers WM, editors. Geneva: The Organization; 2001. p. 92.
7. World Health Organization. Provisional guidance on the role of specific antibiotics in the management of *Mycobacterium ulcerans* disease (Buruli ulcer). WHO/CDS/CPE/GBUI/2004/10. Geneva: The Organization, 2004. p. 33.
8. Barker DJ. Epidemiology of *Mycobacterium ulcerans* infection. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1973;67:43–50.
9. Portaels F. Epidemiology of mycobacterial diseases. In: Schuster MS, editor. *Clinics in dermatology*. New York: Elsevier Science Inc; 1995. p. 207 - 22.
10. Debacker M, Portaels F, Aguiar J, Steunou C, Zinsou C, Meyers W, *et al.* Risk factors for Buruli ulcer, Benin. *Emerg Infect Dis*. 2006; 12: 1325 - 31.
11. Lunn HF, Connor DH, Wilks NE, Barnley GR, Kamunvi F, Clancey JK, *et al.* Buruli (mycobacterial) ulceration in Uganda. (A new focus of Buruli ulcer in Madi District, Uganda). *East Afr Med J*. 1965; 42: 275 - 88.

12. Johnson RC, Makoutodé M, Sopoh GE, Elsen P, Gbovi J, Pouteau LH, *et al.* Buruli ulcer distribution in Benin. *Emerg Infect Dis.* 2005; 11: 500 - 1.
13. Nackers F, Johnson RC, Glynn JR, Zinsou C, Tonglet R, Portaels F. Environmental and health-related risk factors for *Mycobacterium ulcerans* disease (Buruli ulcer) in Benin. *Am J Trop Med Hyg.* 2007; 77: 834 - 6.
14. World Health Organization. Buruli ulcer. *Mycobacterium ulcerans* infection.
WHO/CDS/CPE/GBUI/2000/1. Asiedu K, Scherpbier R, Raviglione M, editors. Geneva: The Organization; 2000. p.118.
15. Duker AA, Carranza EJ, Hale M. Spatial dependency of Buruli ulcer prevalence on arsenic enriched domains in Amansie West District, Ghana: implication for arsenic mediation in *Mycobacterium ulcerans* infection. *Int J Health Geogr.* 2004; 3:19.

Table 1

Characteristics of three BU patients infected along the Kwango/Cuango River. Results of laboratory tests and treatment outcome

	Patient 1	Patient 2	Patient 3
Age (years) gender	30, Male	28, Male	13, Female
Geographic origin	Kinshasa, DRC	Kinshasa, DRC	Kinshasa, DRC
Place of contamination	Kafufu/Luremo (Angola)	Kafufu/Luremo (Angola)	Kimbulu/Kasongo-Lunda (RDC)
Patient delay (years)	2	2.5	2.5
- Date of first symptoms	2002 October	2003 January	2003 January
- Date of care seeking	2004 September	2005 June	2005 July
Description of lesions:			
- Type	Ulcer	Ulcer	Ulcer
- Size	320 cm ²	150 cm ²	896 cm ²
- Site	Right thigh	Right arm	Left leg
Laboratory test:			
- Ziehl Neelsing staining	+	+	+
- Culture	-	-	-
- IS2404PCR	+	+	+
- Histopathologic changes	ND	ND	Extensive areas of necrosis with clump of AFB
Duration of hospitalization (months)	3	6	7
No relapse after a followup period (months)	42	30	28
Outcome	Cured	Cured	Cured

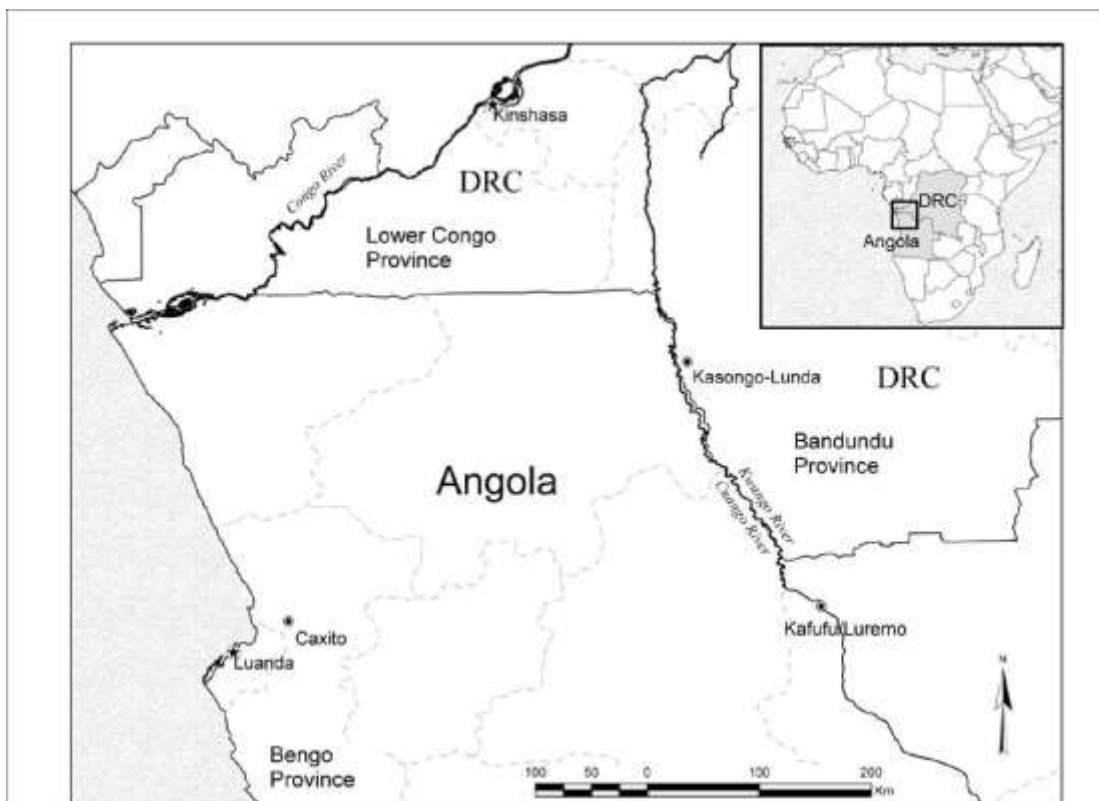
DRC, Democratic Republic of Congo; +, positive; -, negative; IS, insertion sequence; ND, not done; AFB, acid-fast bacilli; ND = not done; patient delay, time between appearance of first signs or symptoms and care being sought at a medical center



Patient 1 et ses collègues (**Figure à gauche**) dans une mine artisanale de diamant aux bords de la rivière Cuango où il se baignait (**Figure à droite**), à Kafufu/Luremo en Angola.

Figure (Map)

Map showing (i) the Kwango/Cuango River; (ii) the provinces of Lower Congo and Bandundu and the cities of Kinshasa and Kasongo-Lunda in the Democratic Republic of Congo (DRC); (iii) Bengo Province and the cities Luanda, Caxito and Luremo in the Republic of Angola.



3.3. Prise en charge de l'UB par la chirurgie seule

« We do use antimycobacterial drugs for hospital patients, but it seems that the most important factor in healing is surgical technique »

Uganda Buruli Group (1970)



Chirurgie (larges excisions chirurgicales) des lésions d'ulcère de Buruli

Hôpital Général de Référence de Nsona-Mpangu dans la ZSR de Nsona-Mpangu

(Province du Bas-Congo, 2007)

3.3.1. Ulcère à *Mycobacterium ulcerans*: prise en charge chirurgicale dans 102 observations en République Démocratique du Congo.

Médecine Tropicale 2005; 65: 444 - 448

PMID: 16465813 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Kibadi K_{1,2,3,4}

¹

Unité de Mycobactériologie, Institut de Médecine Tropicale, Antwerpen, Belgique

²

Département de Chirurgie, Cliniques Universitaires, Université de Kinshasa, Kinshasa, République Démocratique du Congo

³

Laboratoire National de Référence de l'ulcère de Buruli (LNRUB), Institut National de Recherche Biomédicale (INRB), Kinshasa, République Démocratique du Congo

⁴

Programme National de Lutte contre l'ulcère de Buruli (PNLUB), Ministère de la Santé, Kinshasa, République Démocratique du Congo

***Mycobacterium ulcerans* disease (Buruli ulcer): surgical treatment of 102 cases in the Democratic Republic of Congo**

This report describes the preliminary results of surgical treatment of 102 patients presenting Buruli ulcer (BU) over the 5-year period from January 1, 2000 to January 1, 2005. The overall purpose is to improve therapeutic management of BU in the Democratic Republic of Congo. The main disease features were the same as those described in the literature. Diffuse mixed ulcerative forms were the most common in the hospital and at the health care center. Infection by *Mycobacterium ulcerans* was confirmed by microbacteriological analysis and histological study. Surgical removal of the BU was performed with primary suture, protective dressing, or skin grafting. Local care consisted of application of an aqueous solution of chloramine - métronidazole - nitrofurandoïne daily after debridement. Skin grafting was performed with or without protective dressing. Preliminary results with a follow-up of 12 months showed healing in 62 cases, recurrence in 22, and «unknown outcome» in 18. Although surgical treatment was feasible in poor rural facilities, the cost depending on clinical form is high and recurrence is frequent. These findings underscore the importance of early detection and treatment with antimycobacterials.

KEY WORDS: - Buruli ulcer - Outcome of surgical treatment - DRC.

Résumé

Cette étude présente les résultats préliminaires du traitement chirurgical de 102 patients atteints d'ulcère de Buruli (UB) sur une période de 5 ans (1er janvier 2000 au 1er janvier 2005). L'objectif général a été d'améliorer la prise en charge thérapeutique de l'UB en République Démocratique du Congo. Les caractéristiques générales de l'affection ont été les mêmes que celles décrites dans la littérature. Les formes ulcérées, mixtes, disséminées ont été les plus rencontrées à l'hôpital et au centre de santé. La preuve d'infection à *Mycobacterium ulcerans* a été bactériologique et histologique. Le traitement de l'UB a été chirurgical (excision - suture, excision - pansement - greffe). Les soins locaux quotidiens après débridements ont été réalisés avec la suspension aqueuse de chloramine-métronidazole-nitrofurandoïne. L'autogreffe cutanée à l'air libre ou avec pansement a été réalisée. Les résultats préliminaires montrent après un recul de 12 mois, 62 cas de guérison, 22 de rechutes et 18 «cas indéterminés». Quoique le traitement chirurgical préconisé se soit avéré possible dans nos milieux ruraux et précaires, son coût financier dépendant des formes cliniques reste élevé et les rechutes sont fréquentes. D'où l'intérêt d'une prise en charge précoce et d'un traitement antimycobactérien.

MOTS-CLES : - ulcère de Buruli - Résultats du traitement chirurgical - RDC

Introduction

L'ulcère de Buruli (UB) est une affection provoquée par *Mycobacterium ulcerans* (1). Cette mycobactérie sécrète une toxine appelée mycolactone (2) qui cause une ischémie tissulaire avec absence de réaction inflammatoire qui pourrait limiter l'extension. D'où l'intérêt de la chirurgie ayant pour but d'arrêter l'évolution de la maladie, de cicatrifier les lésions, de prévenir ou corriger les invalidités.

En République Démocratique du Congo (RD Congo), on peut distinguer trois grandes périodes dans la prise en charge de l'ulcère dit de «Buruli». La première période avant 1950 avec Kleinschmidt, Van Den Abbeele, Lubicz (3) qui ont soigné à l'Est du pays les plaies probablement à *Mycobacterium ulcerans* mais non documentées. La deuxième période partant du 1^{er} cas publié par Van Oye & Ballion (4) en 1950 jusqu'en 1980, est marquée par des cas confirmés par Janssens *et Coll* (5), Meyers *et Coll* (6). Après 2000, débute la troisième période où de nouveaux cas sont de plus en plus rapportés, par Kibadi *et Coll* (7), Bafende *et Coll* (8).

Devant le vide épidémiologique de la fin de la 2^{ème} période, il nous était apparu important, à partir de 2000, d'apporter notre contribution sur les recherches de solutions dans la prise en charge chirurgicale de l'ulcère de Buruli en RD Congo.

Les objectifs spécifiques sont : de confirmer le diagnostic d'UB, de décrire les formes cliniques rencontrées, d'accélérer le processus de cicatrisation des lésions, d'adapter les techniques chirurgicales aux conditions de précarité rencontrées sur le terrain, d'évaluer l'impact socioéconomique.

Pour atteindre les objectifs cités, nous avons choisi, comme stratégies :

- d'aller périodiquement sur le terrain dans des foyers endémiques pour mener nos recherches (province du Bas-Congo, ville de Kinshasa, Province de Bandundu);
- de publier régulièrement nos résultats préliminaires (7, 9-14). Toutes ces publications visent à solliciter la réaction d'autres experts pour enrichir et améliorer nos recherches.

Patients et méthodes Approche générale

Ce travail est une étude prospective partant du 1er janvier 2000 au 1er janvier 2005 chez des patients provenant des foyers endémiques des provinces du Bas-Congo, Bandundu, ville de Kinshasa. Le diagnostic a été fait chez ces patients vivant en zone endémique d'UB sur des données cliniques, et confirmé par au moins deux diagnostics positifs sur les quatre envisagés, à savoir : l'écouvillonnage sur Ziehl-Neelsen, la culture sur milieu de Löwenstein, l'histologie et l'amplification génique (PCR).

Les variables étudiées sont :

variables anthropométriques, mode de contamination, aspects cliniques , associations (HIV, drépanocytose. . .), extension des lésions, traitement chirurgical, impact socioéconomique.

Méthodologie de la prise en charge

• Etape 1

Confirmation d'infection à *Mycobacterium ulcerans* par l'écouvillonnage et coloration de ZiehlNeelsen sur place (hôpital, centre de santé), culture sur milieu de Löwenstein (laboratoires de mycobactériologie de l'Institut National de Recherche Biomédicale-INRB/Kinshasa et des Cliniques Universitaires de Kinshasa), l'histologie (Hôpital IME-Kimpese et Institut de Pathologie des Forces Armées Américaines à Washington). Des prélèvements dans des milieux de transport ont été aussi expédiés pour Ziehl-Neelsen, culture, et PCR au Laboratoire de Mycobactériologie de l'IMT Anvers.

- Etape 2

Le traitement chirurgical (protocole opératoire) était adapté aux lésions :

- nodules, papules : excision - suture;
- œdèmes, plaques, ulcères : excision - pansement - greffe.

La solution aqueuse chloramine (2 g) -métronidazole (2 g) - nitrofurandoïne (2 g) (7) a été préparée pour le pansement des plaies après débridement (Fig. 1). L'autogreffe libre ou avec pansement a été réalisée à l'aide d'une lame de rasoir montée sur pince (9). Les plasties ont été réalisées pour les brides rétractiles (cicatrices d'UB). La kinésithérapie débutait après l'acte chirurgical pour la récupération fonctionnelle.

La rechute d'UB a été définie dans cette étude comme l'apparition au cours des douze premiers mois après la cicatrisation complète de la plaie, d'une nouvelle lésion sur l'ancien site lésionnel traité et cicatrisé ou ailleurs, en dehors de toute réinfection. La guérison d'UB a été définie comme l'absence d'une nouvelle lésion sur l'ancien site lésionnel traité ou ailleurs, 12 mois après la cicatrisation complète de la plaie. Les «cas indéterminés » englobent tous les patients perdus de vue, n'ayant pas totalisé un recul d'au moins 12 mois (Fig. 2).

Les données sont saisies sur ordinateur à l'aide du logiciel Excel 2000 pour Windows et l'analyse est réalisée à l'aide du programme SPSS 10.05 pour Windows.

Résultats et discussions Caractéristiques générales des sujets

Nous avons pris en charge du 1er janvier 2000 au 1er janvier 2005 (5 ans) 102 patients atteints d'UB, dont 56 du sexe masculin et 46 du sexe féminin. L'analyse des taux de détection par groupe d'âge montre que l'UB était observé avec une fréquence plus élevée chez les enfants de moins de 16 ans soit 40 % et les personnes de plus de 30 ans soit 38%. Pour les enfants, il pourrait s'agir d'une susceptibilité accrue à *Mycobacterium ulcerans* due à l'exposition constante lors de leurs activités ludiques menées de préférence autour et dans les points d'eau.

Pour les personnes âgées de plus de 30 ans, il pourrait s'agir d'une réactivation d'une infection latente révélée par la dépression immunitaire du sujet âgé. Les mêmes constatations ont été faites au Bénin par Aguiar *et Coll* (15), Portaels *et Coll* (16), en Côte d'Ivoire par Marston *et Coll* (17), Kanga *et Coll* (18).

Objectifs spécifiques assignés à la recherche - Confirmation d'infection à *Mycobacterium ulcerans*

Nous présentons dans le tableau I les résultats du diagnostic microbiologique montrant le respect du critère «2 examens positifs sur les 4 disponibles».

Tableau 1. Confirmation microbiologique

Examens positifs réalisés	Nombre de patients confirmés	Pourcentage
Examen direct au Ziehl-Neelsen et analyse histopathologique	69	68 %
Examen direct au Ziehl-Neelsen et culture sur milieu de Loëwensten	33	32 %
Total	102	100 %

L'examen direct au Ziehl-Neelsen est le plus réalisé dans notre série, à cause de son accessibilité même au niveau des centres de santé ruraux. L'analyse histopathologique a été fréquemment réalisée, suite à la conservation facile de la biopsie dans du formol à 10 % et aussi à la possibilité de sa réalisation à l'Hôpital IME-Kimpese et à l'Institut National de Recherche Biomédicale (INRB-Kinshasa). La culture sur milieu de Loëwenstein est réalisable au Laboratoire de Mycobactériologie de l'INRB-Kinshasa et à l'Université de Kinshasa. Mais dans nos milieux, la culture est parfois contaminée, l'identification et le séquençage de la mycobactérie ne sont pas encore réalisables. La PCR n'a été réalisée, dans notre série, qu'à l'unité de Mycobactériologie de l'Institut de Médecine Tropicale d'Anvers.

L'examen direct au Ziehl-Neelsen a été positif dans 38 % des cas suspects (268 patients). N'Guessan en Côte d'Ivoire (19) a obtenu 13% de cas positifs. Mais tous les 102 cas traités dans notre série ont eu un résultat positif à l'examen direct au Ziehl-Neelsen. Les difficultés (surinfection, manque de matériel et milieux de transport) dans la réalisation des cultures ont été les mêmes que celles rapportées par Pattyn (20) et Portaels (21). Nos taux de BAAR par biopsie d'UB à l'histopathologie ont été de 29,7% , proches de 32% obtenus par Guimaraes *et Coll* en Côte d'Ivoire (22) et éloignés de 49% obtenus par Guarner *et Coll* au Ghana (23).

- Description des formes cliniques rencontrées

A l'hôpital et aux centres de santé, les formes ulcérées (66,6%) et les formes mixtes (21,5%) sont les plus rencontrées. Le diagnostic d'UB dans «nos milieux» est fait tardivement.

- Adaptation des techniques chirurgicales aux conditions de précarité rencontrées sur le terrain

La solution aqueuse de chloramine-métronidazole-nitrofurandoïne a raccourci la durée de stérilisation et de bourgeonnement des plaies à moins de deux semaines chez 87 % de nos patients, contre une moyenne de 2 à 3 semaines avec la solution de Dakin 2 % (7). Dans la littérature, d'autres antiseptiques donnent aussi de bons résultats (24).

Nous avons introduit pour la première fois, pour l'UB, en plus de la greffe avec pansement utilisé autrefois, l'autogreffe cutanée à l'air-libre (9). Pour cette dernière, nous avons obtenu 87,5 % de succès contre 91,9% pour Munabe (25) et 85 % pour Gibrael (26, 27). Mais ces deux auteurs (25, 26) ont utilisé l'autogreffe cutanée à l'air-libre sur des pathologies autres que l'UB. Avec un même recul de 12 mois, nous avons eu 70% de succès pour les autogreffes avec pansement contre 87,5 % à l'air-libre (9). Au total 102 patients ont été traités chirurgicalement avec 62 cas de guérison, 22 cas de rechute, 18 cas indéterminés après un recul de 12 mois, tel que représenté dans le tableau II.

Tableau II. Résultats des patients traités après recul de 12 mois

Observations cliniques	Protocoles thérapeutiques	Evolution du traitement chirurgical			Total
		Guérisons	Rechutes	Indéterminés	
Nodules, papules	Excision-suture	6	-	-	6
Oedèmes, plaques	Excision, pansement, greffe cutanée	8	12	6	26
Ulcères	Excision, pansement, greffe cutanée	45	10	12	67
Cicatrices	Plasties pour brides rétractiles	3	-	-	3
Total		62	22	18	102

Le coût approximatif de la prise en charge dans notre série est discuté avec ceux de la littérature, dans le tableau III, présentant son impact socio-économique.

Tableau III. Coût approximatif comparé de la prise en charge

Pays	Auteurs	Formes cliniques traitées	Coût approximatif (en \$ US)
Togo	Napo-Tignokpa	Formes ulcérées	587
Ghana	Asiedu & Etuaful	Formes ulcérées	783
RD Congo	Bafende	Coût moyen du traitement	466
RD Congo	Notre série (Kibadi)	Nodules, papules	20
		Oedèmes, plaques	288
		Formes ulcérées, mixtes et disséminées	520

Nos coûts du traitement chirurgical sont proches du Togo (28), un peu éloignés du Ghana (29). Bafende en RD Congo n'a repris que le coût moyen d'hospitalisation (30). Mais plusieurs paramètres doivent être pris en compte dans l'interprétation du coût de traitement de l'UB. Les meilleurs succès dans la prise en charge sont rapportés au Bénin (31, 32). Nos taux de rechutes de 22% sont supérieurs à ceux de 19% rapportés par Kanga *et Coll* (33).

Les résultats du traitement chirurgical d'UB sont décrits dans la littérature (34-36). Nous avons tenu, à travers ces résultats préliminaires sur une période de 5 ans, à présenter notre expérience, nos efforts dans les recherches de solutions locales adaptées à nos conditions, nos difficultés et les limites de cette chirurgie (22 % de rechutes).

Durant la période de notre étude (1er janvier 2000 au 1er janvier 2005), l'Organisation Mondiale de la Santé n'avait pas encore proposé aux pays endémiques l'utilisation des antimycobactériens (34). Mais à partir de 2004, l'Organisation mondiale de la santé propose, en plus de la chirurgie, l'utilisation des antimycobactériens (streptomycine et rifampicine) (37).

Conclusions

Les résultats préliminaires de la prise en charge chirurgicale de l'UB dans notre série sur une période de cinq ans montrent que : l'UB est toujours fréquent en RD Congo, les sujets jeunes sont les plus atteints et les formes ulcérées sont les plus rencontrées à l'hôpital et au centre de santé.

Le diagnostic est bactériologique et histopathologique. La suspension aqueuse ChloramineMétronidazole-Nitrofurandoïne permet de raccourcir le temps de pansement. Malgré le

peu d'équipement, le traitement chirurgical est possible, dans nos milieux ruraux précaires et peu équipés.

La prise en charge de l'UB peut aussi être contrôlée et les résultats évalués. Mais les résultats préliminaires de ce traitement chirurgical d'UB dans notre série montrent que les rechutes sont fréquentes (22 cas de rechute sur 102 patients traités).

Remerciements

Professeur Portaels (IMT Anvers), Professeur Muyembe (INRB Kinshasa), Professeur Meyers (AFIP Washington), Professeurs Panda et Mputu-Yamba (Université de Kinshasa), Docteur Nsiangani (IME Kimpese), Docteur Singa (PNLUB, RDC), Le personnel médical (Foyers endémiques d'UB des provinces du Bas-Congo, de Bandundu et de la ville de Kinshasa ...).

RÉFÉRENCES

- 1 - MAC CALLUM P, TOLHURST JC, BUSKLE G, SISSONS HA - A new mycobacterial infection in man: clinical aspects. *J Pathol Bacteriol* 1948 ; 60 : 93-102.
- 2 - MVE-OBIANG A, LEE RE, PORTAELS F, SMALL PLC - Heterogeneity of mycolactones produced by clinical isolates *Mycobacterium ulcerans*: implications for virulence. *Infect Immun* 2003; 71 : 774-783.
- 3 - HOUSSIAU F, DU SOLEIL G - Des plaies infectées chez les noirs aux mines de Kilo. Du phagédénisme vrai et faux. *Ann Soc Belge Med Trop* 1935 ; 15 : 85-98.
- 4 - VAN OYE E, BALLION M - Faudra-t-il tenir compte d'une nouvelle affection à bacilles acido-résistants en Afrique ? Note préliminaire. *Ann Soc Belge Med Trop* 1950; 30 : 619-627.
- 5 - JANSSENS SP, QUERTINMONT MJ, SIENIAWSKI J, GATTI F - Necrotic tropical ulcers and mycobacterial causative agents. *Trop Geogr Med* 1959 ; 11 : 293-313.
- 6 - MEYERS WM, SHELLY WM, CONNOR DH - Heart treatment of *Mycobacterium ulcerans* infection without surgical excision. *Am J Trop Med Hyg* 1974 ; 23 : 924-929.
- 7 - KIBADI K, TSAKALA TM, MPUTU-YAMBA JB, MUYEMBE T *et Coll* - Essai thérapeutique de l'association chloramine-métronidazole- nitrofurandoïne dans le traitement local de l'ulcère de Buruli surinfecté. *Med Afr Noire* 2002; 49 : 239-243.
- 8 - BAFENDE AE, LUKANU NP, NUMBI AN - Buruli ulcer in an AIDS patient. *S Afr Med J* 2002 ; 92 : 437.
- 9 - KIBADI K, MPUTU-YAMBA JB, MUYEMBE T *et Coll* - 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.

- 10 - KIBADI K, TSAKALA M, MPUTU-YAMBA JB, MUYEMBE T *et Coll* - L' ulcère de Buruli chez les réfugiés angolais des sites de Kimpese, Bas-Congo, RD Congo. *Cahiers Santé* 2003; 13 : 39-41.
- 11 - KIBADI K, MUYEMBE T, PHANZU D *et Coll* - Association large ulcère de Buruli thoraco-abdominal et pleurésie massive homolatérale : aspects diagnostiques et difficultés de prise en charge. A propos d'un cas. *Med Afr Noire* 2004; 51 : 643-648.
- 12 - KIBADI, IMPOSSO B, MALENGA M - Les complications ostéo-articulaires de l'ulcère de Buruli : intérêt de la radiologie. *J Afr Imag Med* 2004 ; 5 : 361-5.
- 13 - KIBADI K - Absence de co-infection HIV et ulcère de Buruli : à propos de 24 cas. *Congo Medical* 2004 ; 1 : 57-59.
- 14 - KIBADI K - Enquête - connaissance - attitudes - pratiques (CAP) de la population de Songololo (RD Congo) sur l'ulcère de Buruli. *Bull Soc Pathol Exot* 2004 ; 97 : 56-61.
- 15 - AGUIAR J, DOMINGO MC, GUEDENON A, MEYERS WM, *et Coll* - Ulcère de Buruli : une maladie mycobactérienne importante et en recrudescence au Bénin. *Bull Seanc Acad R Sci Outre-mer* 1997; 43 : 325-338.
- 16 - PORTAELS F, ZINSOU C, AGUIAR J, DEBACKER M *et Coll* - Les atteintes osseuses dans l'ulcère de Buruli : à propos de 73 cas. *Bull Seanc Acad R Sci Outre-mer* 2003 ; 49 : 161190.
- 17 - MARSTON BJ, DIALLO MO, HORSBURGH CR, DIOMANDE I *et Coll* - Emergence of Buruli ulcer disease in the Daloa region of Côte d'Ivoire. *Am J Trop Med Hyg* 1995 ; 52 : 219224.
- 18 - KANGA JM, KACOU ED - Aspects épidémiologiques de l'ulcère de Buruli en Côte d'Ivoire : résultats d'une enquête nationale. *Bull Soc Pathol Exot* 2001 ; 94 : 46-51.
- 19 - N'GUESSAN K, KOUASSI Y, BOUZID S, ENUIE P *et Coll* - Intérêt et limites de la microscopie des exsudats au cours de l'infection cutanée à *Mycobacterium ulcerans* en Côte d'Ivoire. *Bull Soc Pathol Exot* 2001 ; 94 : 9-10.
- 20 - PATTYN SR - Bactériologie et pathologie humaine et expérimentale des ulcères à *Mycobacterium ulcerans*. *Ann Soc Belge Med Trop* 1965; 45 : 121-130.
- 21 - PORTAELS F - Ulcère de Buruli : une maladie émergente en Afrique. Travail présenté pour le prix Smithkline Beecham. Pharma des Sciences médicales d'Outre-mer. Institut de Médecine Tropicale. Département de microbiologie. Unité de mycobactériologie. 155, Nationalestraat, 2000 Antwerpen, Mai 1998.

- 22 - GUIMARAES-PERES A, PORTAELS F, DE RIJK P *et Coll* - Comparison of two PCRs for detection of *Mycobacterium ulcerans*. *J Clin Microbiol* 1999 ; 37 : 206-208.
- 23 - GUARNER J, ZAKI S, TAPERO JN, ASHFORD DA *et Coll* - Analyse histopathologique de l'ulcère de Buruli (rapport des Centers for Disease Control and Prevention E.U.A). 4^{ème} réunion du groupe spécial pour l'ulcère de Buruli. Genève, WHO, GBUI, 2001.
- 24 - YAO-KS - Essai clinique par BIAFINE versus acide acétique en solution aqueuse à 2 % dans le traitement local de l'ulcère de Buruli. Thèse de Médecine, Unité de formation et de recherche en sciences médicales de l'Université de Cocody, Abidjan 1999.
- 25 - MUNABE KK. - Autogreffes cutanées minces à l'air-libre. Etude clinique, expérimentale et histochimique. Thèse d'agrégation. Presses Universitaires du Zaïre eds, Kinshasa, 1983, 120 p.
- 26 - GIBRAIEL EA - Simple bedside skin grafting procedure. *Br J Plast Surg* 1971 ; 24 : 238.
- 27 - GIBRAIEL EA - Open skin grafting in developing countries. *Br J Plast Surg* 1973 ; 60 : 1-13.
- 28 - TIGNOKPA N - Prise en charge des ulcères de Buruli au CHR de Sokodé. L'expérience du Togo. 4^e Réunion du Groupe consultatif spécial de l'OMS sur l'ulcère de Buruli 2001, WHO, GBUI, Genève.
- 29 - ASIEDU K, ETUAFUL S - Socioeconomic implications of Buruli ulcer in Ghana : a three year review. *Ann J Trop Med Hyg* 1998; 58 : 1015 -1022 .
- 30 - BAFENDE AE - Le point sur l'ulcère de Buruli dans la province du Bas-Congo. Rapport de la 6^{ème} réunion du Groupe consultatif spécial de l'OMS sur l'ulcère de Buruli. Genève WHO/CDS/CPE/GBUI/2003.8.
- 31 - AGUIAR J, STEUNOU C - Les ulcères de Buruli en zone rurale au Bénin : prise en charge de 635 cas. *Med Trop* 1997; 57 : 83-90.
- 32 - DEBACKER M, AGUIAR J, STEUNOU C, ZINSOU Q *et Coll* - *Mycobacterium ulcerans* disease (Buruli ulcer) in rural hospital, Southern Benin, 1997-2001. *Emerg Infect Dis* 2004 ; 10 : 1391-1998.
- 33 - KANGA JM, KACOU DE, SANGARE A, DADILA *et Coll* - Les rechutes observées après traitement chirurgical des cas d'ulcère de Buruli en Côte d'Ivoire. *Bull Soc Pathol Exot* 2003; 96: 409-419.

- 34 - ASIEDU K, MEYERS WM, AGBENOR KU P - Manifestations cliniques et traitement in : Asiedu K, Scherpbier R, Raviglione M, eds. Ulcère de Buruli. Infections à *Mycobacterium ulcerans* WHO/CDS/CPE/GBUI/2000, Genève, WHO, 200 p. 92.
- 35 - CORNET I, RICHARD-KADIO M, N'GUESSAN HA, YAPO P - Le traitement des ulcères de Buruli par excision - greffe. *Bull Soc Pathol Exot* 1992 ; 85 : 355-358.
- 36 - DARIE H, DJAKEAUX S, CAUTOCLAUD A - Approche thérapeutique des infections à *Mycobacterium ulcerans*. *Bull Soc Pathol Exot* 1994; 87 : 19-21.
- 37 - WORLD HEALTH ORGANIZATION - Provisional guidance on the role of specific antibiotics in the management of *Mycobacterium ulcerans* disease (Buruli ulcer). WHO / CDS / CE GBUI / 2004 . 1 0 . WHO, Geneva , 33 p.

3.3.2. Rechutes après traitement chirurgical exclusif de l'infection à *Mycobacterium ulcerans* (ulcère de Buruli): étude des facteurs de risque chez 84 patients congolais.

Médecine Tropicale 2009; 69: 471 - 474

PMID: [PubMed - indexed for MEDLINE]

Kibadi K^{1,2,3,4}, Mputu-Yamba JB¹, Mokassa B¹, Panda M¹, Muyembe-Tamfum JJ²

¹

Département de Chirurgie, Faculté de Médecine, Université de Kinshasa, B.P. 834 Kinshasa XI, République Démocratique du Congo

²

Institut National de Recherche Biomédicale (INRB), Kinshasa, République Démocratique du Congo

³

Unité de Mycobactériologie, Institut de Médecine Tropicale, Antwerpen, Belgique

⁴

Faculté de Médecine, Université d'Antwerpen, Antwerpen, Belgique

Résumé

Objectif : déterminer les facteurs de risque des rechutes après un traitement chirurgical exclusif de l'infection à *Mycobacterium ulcerans* (ulcère de Buruli).

Méthodologie : 102 patients congolais ont bénéficié d'un traitement chirurgical exclusif du 1^{er} janvier 2000 au 1^{er} janvier 2005 dans les différentes structures de prise en charge de l'ulcère de Buruli.

Résultats : Vingt-deux patients (21,5 %) ont présenté une rechute versus 62 (60,7 %) une guérison et 18 (17,6 %) « cas indéterminés ». L'analyse statistique a retenu l'excision chirurgicale incomplète (OR = 91,83 ; P = 0,0000 ; IC à 95 %), l'âge inférieur à 16 ans (OR = 14,80 ; P = 0,0000 ; IC à 95 %) et la forme clinique non ulcéreuse (œdèmes et plaques) (OR = 3,18 ; P = 0,0215 ; IC à 95 %) comme étant des facteurs de risque indépendants de rechute après traitement chirurgical exclusif.

Conclusion : La qualité d'excision chirurgicale, l'âge du patient ainsi que la forme clinique déterminent le pronostic après le traitement chirurgical exclusif de l'ulcère de Buruli.

Mots-clés: - *Mycobacterium ulcerans*, Ulcère de Buruli - chirurgie - République Démocratique du Congo.

Relapses after exclusive surgical treatment of *Mycobacterium ulcerans* infection: study of the risk factors in 84 Congolese patients.

Abstract

Objective: To determine risk factors of relapse after exclusive surgical treatment of *Mycobacterium ulcerans* infection (Buruli ulcer).

Methods: 102 Congolese patients treated with exclusive surgery from January 1st, 2000 till January 1st, 2005 in various structures of care of Buruli ulcer.

Results: Twenty-two patients (21.5 %) presented a relapse versus 62 (60.7%) a cure and 18 (17.6 %) "unknown outcome". The statistical analysis retained incomplete surgical excision (OR = 91.83; P = 0.0000; IC to 95%), age lower than 16 years (OR = 14.80; P = 0.0000; IC to 95%) and pre-ulcerative Buruli lesions (edema and plaque) (OR= 3.18; P = 0.0215; IC to 95%) as being risk factors independent of relapse after exclusive surgical treatment.

Conclusion: The quality of surgical excision, age of the patient and clinical form of lesion determine the prognosis after exclusive surgical treatment of Buruli ulcer.

Key-words: - *Mycobacterium ulcerans*, Buruli ulcer - Surgery - Democratic Republic of Congo.

Introduction

L'infection à *Mycobacterium ulcerans*, entraîne des lésions cutanées d'évolution nécrotique d'où son appellation commune : «ulcère de Buruli» (UB) [1, 2]. Aujourd'hui encore, l'UB appartient au groupe des 13 maladies tropicales négligées en Afrique [3]. Le traitement de l'UB est resté longtemps essentiellement chirurgical [4, 5, 6]. Or les rechutes après chirurgie exclusive

surviennent dans 16 à 30 % des cas [7, 8, 9]. De ce fait et devant l'extension de la maladie notamment en Afrique, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) propose actuellement un traitement médical combinant la rifampicine (R) et la streptomycine (S) associé ou non à la chirurgie [10].

Dans nos milieux ruraux isolés et précaires, la chirurgie reste encore le seul recours thérapeutique d'UB en présence d'une contre-indication (grossesse, insuffisance rénale, troubles d'audition...) aux deux molécules (R et S). Une étude préliminaire menée en République Démocratique du Congo (RDC) [11] a révélé 21,5 % de rechute après traitement chirurgical exclusif de l'UB alors que des pourcentages de rechute relativement faibles ont été obtenus dans d'autres pays africains, plus particulièrement au Bénin, avec un taux de rechute de 6,1 % [12].

Ce travail s'est fixé pour objectif d'identifier les facteurs de risque des rechutes après traitement chirurgical exclusif de l'UB en milieu congolais.

Matériel et Méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective de 102 patients ayant bénéficié d'un traitement chirurgical exclusif de l'UB du 1^{er} janvier 2000 au 1^{er} janvier 2005 dans les différentes structures de prise en charge d'UB dans trois provinces de la RDC: Bandundu, Bas-Congo et Kinshasa [11]. Le diagnostic d'UB a été confirmé par au moins deux tests positifs sur les trois réalisés (examen direct de frottis selon la méthode de Ziehl-Neelsen, culture sur milieu de Loewenstein et analyse histopathologique), conformément aux recommandations de l'OMS [13].

Les paramètres d'intérêt étaient :

- l'âge (reparti en deux groupes) : premier groupe (< 16 ans) et deuxième groupe (\geq 16 ans) - le sexe
- la forme clinique d'UB traitée : ulcérée et non ulcérée (cicatrice, nodule, œdème et plaque)
- l'état des bords de la lésion au moment du traitement chirurgical (bords scléreux et non scléreux c'est-à-dire bords décollés)

- l'état du fond de la lésion au moment du traitement chirurgical (tissu de granulation et absence de tissu de granulation)
- le type d'excision chirurgicale réalisée (complète c'est-à-dire à 4 cm et au-delà des limites visibles de la lésion ou incomplète c'est-à-dire en deçà de 4 cm). La solution aqueuse chloramine (2 g) - métronidazole (2 g) - nitrofurandoïne (2 g) a été appliquée sur la plaie après excision chirurgicale. Après bourgeonnement par cicatrisation dirigée, une greffe cutanée a été posée [11].
- l'issue thérapeutique : rechute (apparition d'une nouvelle lésion sur l'ancien site lésionnel ou à distance, dans l'année qui suit la dernière intervention chirurgicale), guérison (absence d'une nouvelle lésion sur l'ancien site lésionnel ou à distance de la première lésion traitée, 12 mois après la cicatrisation complète de la lésion).

Le risque de rechute a été évalué au moyen du rapport de chances (odds ratio) et de son intervalle de confiance à 95%. Le niveau de précision de la signification a été précisé au moyen du test de Fisher à double issue.

Résultats

Notre étude a comporté 22 cas de rechute versus 62 cas guéris. Dix-huit patients sur les 102 patients rapportés ont été exclus de l'étude, car perdus de vue ou n'ayant pas totalisé un recul d'au moins 12 mois. Les résultats obtenus de 6 facteurs de risque étudiés (sexe, âge, excision, lésion scléreuse, lésion granuleuse, lésion ulcérée) sont répartis dans le tableau I.

L'analyse statistique a retenu l'excision chirurgicale incomplète c'est-à-dire à < 4 cm (OR = 91,83 ; P = 0,0000 ; IC à 95 %), l'âge inférieur à 16 ans (OR = 14,80 ; P = 0,0000 ; IC à 95 %) et le caractère non ulcéré de la lésion (œdème et plaque) (OR= 3,18 ; P = 0,0215 ; IC à 95 %) comme étant des facteurs de risque indépendants de rechute après traitement chirurgical exclusif d'UB.

Tableau I. Résultats des analyses statistiques de 6 co-facteurs de risque étudiés

Paramètre	Variable	Effectif	Guérison	Rechute	P-value	OR	IC	95 %

Sexe	Féminin	26	20	6	0,6638	0,79	0,23<OR< 2,59	95 %
	Masculin	58	42	16				
Age (année)	<16 ans	45	25	20	0,0000	14,80	2,92<OR< 100,83	95 %
	≥ 16 ans	39	37	2				
Excision	Incomplète	23	4	19	0,0000	91,83	15,74<OR< <672,34	95 %
	Complète	61	58	3				
Lésion scléreuse	Non	31	20	11	0,1384	2,10	0,70<OR< 6,35	95 %
	Oui	53	42	11				
Lésion granuleuse	Non	30	19	11	0,1035	2,26	0,75<OR< 6,88	95 %
	Oui	54	43	11				

Lésion ulcéreuse	NON	29	17		0,0215	3,18	1,04<OR< 9,85	95 %
	- Cicatrices : 3 - Nodules : 6 - Œdèmes et plaques : 20		- Cicatrices : 3 - Nodules : 6 - Œdèmes et plaques : 8	- Œdèmes et plaques : 12				
	OUI	55	45	10				

Discussion

Nos résultats montrent que les variables étudiées: sexe, état des berges ainsi que l'état du fond de la lésion au moment de la prise en charge ne constituent pas des facteurs de risque de survenue des rechutes après traitement de l'UB par la chirurgie seule.

Trois variables constituent des facteurs de risque dans notre série: excision chirurgicale incomplète, jeune âge du patient ainsi que la présence d'une lésion non ulcéreuse (œdème et plaque).

Excision chirurgicale incomplète comme facteur de risque

Dans notre série, les excisions chirurgicales incomplètes sont des facteurs de risque de rechute d'UB après traitement par la chirurgie seule. Dans la littérature, des études abordant les excisions chirurgicales dans le traitement d'UB ont été menées par Cornet *et al.* [14] et Ouattara *et al.* [5]. Cornet *et al.* [14] ont rapporté une technique classique de délimitation de la zone d'excision 2 cm au-delà de la zone de décollement de l'ulcère. L'OMS a décrit les différentes modalités du traitement chirurgical de l'UB [6]. Dans notre série, seulement 61 (72,6 %) des excisions chirurgicales réalisées débordaient de 4 cm la limite de la lésion et en emportant tous les tissus nécrotiques et dévitalisés, le fond étant détergé par grattage au bistouri ou à la curette. Cette large excision était suivie d'une suture directe pour les nodules ou d'une cicatrisation dirigée pour les œdèmes, plaques et ulcères.

Une étude [15] portant sur les patients UB traités par la chirurgie et l'antibiothérapie spécifique (R et ciprofloxacine) en Australie (1998-2004) montre que sur 59 lésions traitées, 29 lésions ont été traitées par la chirurgie seule, 26 par la chirurgie associée à l'antibiothérapie et 4 par l'antibiothérapie seule. Les taux d'échec étaient de 28% pour la chirurgie seule, et de 19% pour la chirurgie associée à l'antibiothérapie spécifique. L'antibiothérapie spécifique associée à une chirurgie large permet un meilleur taux de guérison ($P < 0,01$). Dans cette étude [15], les excisions chirurgicales larges (plus de 3 cm) étaient suivies d'un recouvrement cutané dans 60 % des cas, par lambeau cutané vascularisé ou par greffe de peau. Les auteurs pensent que ces taux d'échec élevés (28 %), de traitement par la chirurgie seule, n'auraient pas été améliorés sensiblement par une chirurgie locale initiale plus agressive, car presque 70 % de rechutes ont bénéficié d'une excision chirurgicale de plus de 3 cm.

Cependant notre étude démontre que l'excision chirurgicale incomplète (< 4 cm) est un important facteur de risque de rechute après traitement d'UB par la chirurgie seule (OR = 91,83 ; $P = 0,0000$; IC à 95 %).

Une large excision de 4 cm à partir de la limite de la lésion donne de bons résultats après recul [16] et un faible taux de rechutes [12]. Néanmoins la persistance de mycobactéries a été observée dans les tissus apparemment sains après excisions chirurgicales. Au Ghana, des BAAR à l'examen direct et une PCR positive ont été notés chez des patients ayant bénéficié des excisions de 4 cm [17]. Ces auteurs précisent que des excisions larges (4 cm dans les tissus apparemment sains d'un point de vue macroscopique) ne semblent pas suffisantes pour extirper tous les tissus infectés. Afin d'établir une relation entre la présence de *M. ulcerans* dans les bords excisés et le risque de rechute, Rondini *et al.* [18] proposent de quantifier les BAAR présents dans les bords en utilisant la PCR en temps réel.

Lésion non ulcérée (œdème et plaque) comme facteur de risque.

Parmi les 84 patients repris dans la présente étude (Tableau I), 29 présentent des formes non ulcérées dont 17 guérisons et 12 rechutes. Ces dernières ne concernent que les œdèmes et les plaques, formes cliniques qui, après analyse statistique, constituent d'importants facteurs de risque de rechute après traitement d'UB par la chirurgie seule (OR= 3,18 ; $P = 0,0215$; IC à 95 %).

La forme œdémateuse est en fait un œdème peu inflammatoire qui apparaît progressivement en quelques jours voire quelques semaines. Cet œdème peut englober tout un membre ou même l'ensemble du tronc, avec parfois un aspect de peau d'orange. La partie atteinte est tendue, luisante et les limites de la lésion sont difficiles à définir (Figure 1). Il en est de même pour la plaque qui est une lésion indolore ou peu douloureuse, de consistance cartonnée, dure, avec parfois l'aspect de peau d'orange et dont les limites de la lésion sont plus ou moins imprécises (Figure 2). Les difficultés dans la limitation des marges d'excision, volontiers réduites par le chirurgien du fait du risque hémorragique important, de ces lésions (œdèmes et plaques), contribuent peut-être au plus fort risque de rechutes par excision incomplète.

Jeune âge du patient comme facteur de risque

Dans notre série, nous avons regroupé les tranches d'âge en deux groupes (premier groupe <16 ans et deuxième groupe ≥ 16 ans) pour des raisons de faibles effectifs et pour que notre regroupement d'âge corresponde également à ce que l'on retrouve dans la littérature, où l'âge médian rapporté de patients UB est de 15 ans ($q_1=7$, $q_3=30$) [19].

L'analyse statistique montre que le premier groupe semble être le plus exposé (OR = 14,80 ; P = 0,0000 ; IC à 95 %). Plusieurs hypothèses peuvent expliquer cette fréquence élevée de rechutes dans ce premier groupe. Nous évoquons principalement: l'existence de localisations infracliniques multiples d'UB et de petites lésions précoces ainsi que la qualité des soins chirurgicaux administrés.

- Existence de localisations infra-cliniques et de petites lésions précoces

En effet, lors de l'anamnèse, le patient moins âgé peut ne pas se plaindre de ces petites lésions cutanées pré-ulcératives d'UB (nodules, papules) et ne pas les présenter au médecin. Ce dernier peut également, par un examen clinique incomplet ne pas détecter ces petites lésions précoces d'UB. L'existence de localisations infra-cliniques d'UB ou de petites lésions précoces méconnues qui auraient échappé à l'exérèse chirurgicale pourraient avoir contribué, en l'absence d'une ré-infection, au taux élevé de rechute dans cette tranche d'âge.

- Qualité des soins administrés

Le fait que certains de nos enfants aient été traités dans les conditions précaires de nos structures de prise en charge pourrait également avoir contribué aux résultats obtenus. La peur d'une large excision chirurgicale avec ses conséquences (hémorragie, anémie), l'absence de matériel anesthésique pédiatrique adéquat et d'outils de réanimation ont rendu la pratique chirurgicale très difficile dans nos zones rurales isolées, endémiques d'UB en RDC. La présence de Centre de Dépistage et Traitement de l'ulcère de Buruli (CDTUB) de bonne qualité [19], la formation des médecins aux procédures correctes d'excision chirurgicale ainsi que le suivi régulier des patients traités influencent les taux de rechute [16].

Pour obtenir des meilleurs résultats dans la prise en charge de nos patients, les conditions de travail dans nos centres de santé (CDTUB) en RDC doivent être améliorées.

Rôle des antimycobactériens

Il reste difficile d'établir une corrélation de « cause à effet » entre la non-administration des antimycobactériens dans notre série et le taux élevé de rechutes obtenu [11]. Au Bénin des taux de rechutes bas (6 %), ont été observés, après un recul de 7 ans et après traitement chirurgical sans antimycobactérien [12]. Après 1 an, ces taux de rechutes n'étaient que de 3,0 %.

Selon certains auteurs, l'apport de l'antibiothérapie spécifique (R et S) semble significatif dans l'amélioration de la prise en charge d'UB en terme de taux de rechute [21, 22]. Sur base de ces travaux, l'OMS dans son rapport publié en 2008, mentionne que les rechutes signalées dans 16 à 30 % des cas après un traitement exclusivement chirurgical d'UB ont été ramenées à < 2 % après l'introduction de l'antibiothérapie spécifique [1].

Il existe peu de littérature sur les facteurs de risque de rechutes après traitement d'UB par la chirurgie. L'étude de Kanga *et al.* [8] en Côte d'Ivoire montre, après une analyse de 346 patients atteints d'UB ayant subi uniquement le traitement chirurgical, que 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 postopératoire 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'UB. Malheureusement dans notre série, tous ces facteurs n'ont pas été explorés. La méthode rétrospective utilisée pour collecter les informations à partir des dossiers de malades ne nous permettait pas d'obtenir certains éléments importants d'analyse, comme la part de la surinfection, le délai écoulé entre le début de l'infection et le moment

de la prise en charge chirurgicale, le retard du diagnostic dans la rechute, le contact antérieur avec un point d'eau.

Signalons également qu'un traitement fructueux d'UB par voie orale avec R et clarithromycine a été rapporté au Bénin chez une femme enceinte avec contre-indication à la S [23].

Conclusion

Malgré les limites de cette étude rétrospective, nos résultats devraient contribuer à l'amélioration de la prise en charge de l'UB. En effet, même si le traitement actuel recommandé par l'OMS est l'antibiothérapie (R et S) associée ou non à la chirurgie, dans certains cas cliniques d'UB avec contre-indications à la R et S (grossesse, maladies rénales, hépatiques, auditives...), la place de la chirurgie dans le traitement de l'UB, reste importante. Néanmoins, pour être optimale celle-ci nécessite des procédures bien codifiées (marges d'excision, durée du suivi).

Notre étude démontre que, en milieu congolais, le pronostic dans le traitement d'UB par la chirurgie seule est déterminé par la qualité de l'excision chirurgicale, le jeune âge du patient ainsi que la forme clinique de l'UB en présence.

Références

- 1 - World Health Organization (WHO) - Buruli ulcer: progress report. *Weekly Epidemiol Rec* 2008; 83: 145 - 56.
- 2 - Portaels F, Silva MT, Meyers WM - Buruli ulcer. *Clin Dermatol* 2009; 27: 291 - 305.
- 3 - Molyneux DH, Hotez PJ, Ferwick A. "Rapid-impact interventions": how a policy of integrated control for Africa's neglected tropical diseases could benefit the poor. *Plos Medicine* 2005; 2, e336.
- 4 - Aguiar J & Steunou C - Les ulcères de Buruli en zone rurale au Bénin: prise en charge de 635 cas. *Med Trop* 1997; 57: 83 - 90.
- 5 - Ouattara D, Meningaud JP, Kaba L, Sica A, Assé H - Traitement de l'ulcère de Buruli par excision-greffe: à propos de 118 observations. *Ann Chir Plast Esthet* 2004; 49: 11 - 6.
- 6 - World Health Organization (WHO) - Surgical treatment. In: Buruli ulcer. Management of *Mycobacterium ulcerans* disease. Buntine J, Crofts K, editors Geneva: The Organisation : WHO/CDS/CPE/GBUI/2001, WHO, Geneva 2001, p. 28 - 40.

- 7 - Van der Werf TS - *Mycobacterium ulcerans* infection in Ashanti region, Ghana. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1989; 83: 410 - 3.
- 8 - Kanga JM, Kacou DE, Sangaré A, Dabila Y, Asse NH, Djakeaux S - Les rechutes observées après traitement chirurgical des cas d'ulcère de Buruli en Côte d'Ivoire. *Bull Soc Pathol Exot* 2003; 96: 406 - 5.
- 9 - Kibadi K - Les rechutes après traitement de l'ulcère de Buruli par la chirurgie en Afrique. *Bull Soc Pathol Exot* 2006; 99: 230 - 5.
- 10 - World Health Organization (WHO) - Provisional guidance on the role of specific antibiotics in the management of *Mycobacterium ulcerans* disease (Buruli ulcer).
WHO/CDS/CPE/GBUI/2004, WHO, Geneva, 33 p.
- 11 - Kibadi K - Ulcère à *Mycobacterium ulcerans*: prise en charge chirurgicale dans 102 observations en République Démocratique du Congo. *Med Trop* 2005; 65: 427-30.
- 12 - Debacker M, Aguiar J, Steunou C, Zinsou C, Meyers WN, Portaels F - Buruli ulcer Recurrence, Benin. *Emerg infect Dis* 2005; 11: 584 - 9.
- 13 - World Health Organization (WHO) - Buruli Ulcer. Diagnosis of *Mycobacterium ulcerans* disease. A manual for health care providers. Portaels F, Johnson P, Meyers WM. Eds. 2001. WHO/CDS/CPE/GBUI/4. WHO, Geneva, 92 p.
- 14 - Cornet L, Richard-Kadio M, N'Guessan AH, Yapo P, Hossoko H, Dick R *et al* - Le traitement des ulcères de Buruli par excision-greffe. *Bull Soc Path Exot* 1992; 85: 355 - 8.
- 15 - O'Brien DP, Hughes AJ, Cheng AC, Henry MJ, Callan P, McDonald A *et al* - Outcomes for *Mycobacterium ulcerans* infection with combined surgery and antibiotic therapy: findings from a south-eastern Australian case series. *Med J Aust* 2007; 186: 58 - 61.
- 16 - Teelken MA, Stienstra Y, Ellen DE, Quarshie E, Klutse E, Van der Graaf WT *et al* - Buruli ulcer: differences in treatment outcome between two centres in Ghana. *Acta Tropica* 2003; 88: 51 - 6.
- 17 - Bretzel G, Siegmund V, Ralt P, Van Vloten F, Ngos F, Thompson W *et al* - Post-surgical assessment of excised tissue from patients with Buruli ulcer disease: progression of infection in macroscopically healthy tissue. *Trop Med Int Health* 2005; 10:1199 - 206.
- 18 - Rondini S, Mensah-Quainoo E, Junghans T, Pluschke G - What does detection of *Mycobacterium ulcerans* DNA in the margin of an excised Buruli ulcer lesion tell us? *J Clin Microbiol* 2006; 44: 4273 - 5.

19 - Debacker M, Aguiar J, Steunou C, Zinsou C, Meyers WM, Scott JT *et al* - *Mycobacterium ulcerans* disease: role of age and gender in incidence and morbidity. *Trop Med Int Health* 2004; 9: 1297 - 304.

20 - Debacker M, Aguiar J, Steunou C, Zinsou C, Meyers WM, Guédénon A *et al* - *Mycobacterium ulcerans* disease (Buruli ulcer) in rural hospital, southern Benin, 1997 - 2001. *Emerg Infect Dis* 2004; 10: 1391 - 8.

21 - Etuaful S, Carbonnelle B, Grosset J, Lucas S, Horsfield C, Phillips R *et al* - Efficacy of the combination rifampin- streptomycin in preventing growth of *Mycobacterium ulcerans* in early lesions of Buruli ulcer in humans. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 3182 - 6.

22 - Chauty A, Ardant MF, Adeye A, Euverte H, Guédénon A, Johnson RC *et al* - Promising clinical efficacy of streptomycin-rifampin combination for treatment of Buruli ulcer (*Mycobacterium ulcerans* disease). *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 4029 - 35.

23 - Dossou AD, Sopoh GE, Johnson CR, Barogui YT, Affolabi D, Anagonou SY *et al* - Management of *Mycobacterium ulcerans* infection in a pregnant woman in Benin using rifampicin and clarithromycin. *Med J Aust* 2008; 189: 532 - 3.



Figure 1. Forme œdémateuse (UB) à l'avant-bras droit chez une patiente enceinte, Zone de Santé Rurale de Nsona-Mpangu, Province du Bas-Congo, RDC (Photo Kibadi)



Figure 2. Plaque (UB) à l'avant-bras gauche chez un jeune patient, Zone de Santé Rurale de Nsona-Mpangu, Province du Bas-Congo, RDC (Photo Kibadi)

3.4. Efficacité clinique de la combinaison rifampicine-streptomycine associée à la chirurgie

Les recherches cliniques tentent d'améliorer les taux de guérisons tout en réduisant les taux de rechutes



Chirurgie après antibiothérapie spécifique (rifampicine et stréptomycine)

CDTUB Mère Térésa (Ville-Province du Kinshasa, 2006)

3.4.1. Suivi du premier cas d'infection à *Mycobacterium ulcerans* confirmé par culture, PCR et génotypage en République du Congo-Brazzaville.

Médecine Tropicale 2008; 68: 137 - 143

PMID: 18630045 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Kibadi K^{1,2,3,4}, Stragier P¹, Muyembe-Tamfum JJ⁴, Pedrosa J⁵, Portaels F¹

¹

Unité de Mycobactériologie, Institut de Médecine Tropicale, Antwerpen, Belgique

²

Programme National de Lutte contre l'ulcère de Buruli, Ministère de la Santé, République Démocratique du Congo

³

Departement de Chirurgie, Université de Kinshasa, Kinshasa, République Démocratique du Congo

⁴

Institut National de Recherche Biomédicale, Kinshasa, République Démocratique du Congo

⁵

Life and Health Sciences Research Institute, University of Minho, Braga, Portugal

Follow-up of the first case of *Mycobacterium ulcerans* infection documented by PCR, genotyping and culture in the Republic of Congo-Brazzaville

Abstract

This article presents follow-up data from the first patient in whom *Mycobacterium ulcerans* infection (MUI) was documented by PCR, genotyping and culture in the Republic of CongoBrazzaville. Findings show the importance of regular clinical and microbiological evaluation for the disseminated form of the disease. The patient was probably infected at Pointe Noire where MUI has been described but never confirmed. Culture of specimens collected before antibiotic treatment showed that the *Mycobacterium* was sensitive to the antibiotics being administered (streptomycin and rifampin) and was identical to isolates from Atlantic-coast regions of West Africa where MUI is endemic. The patient was treated with streptomycin and rifampin for 12 weeks in association with surgery. During treatment clinical examination was performed every day and microbiological analysis every two weeks. The duration of follow-up from the end of specific

antibiotic treatment was 26 months. Medical treatment failed to prevent bone involvement and fistulae that were treated by surgery. However medical treatment may have limited dissemination of the disease. Serial microbiological evaluation was useful to detect bone involvement in this patient, but persistent positive gene amplification is not a proof of active disease. This study confirms that MUI is still endemic in the region of Pointe Noire. This finding underlines the need to optimize epidemiologic surveillance, laboratory diagnostic capabilities, and therapeutic management in the Republic of Congo-Brazzaville.

Keywords: *Mycobacterium ulcerans*; Buruli ulcer; Republic of Congo (Brazzaville); Efficacy; Streptomycin and Rifampin; Surgery.

Résumé

Ce travail qui présente le 1^{er} cas d'infection à *Mycobacterium ulcerans* (IMU) confirmée par PCR avec identification de *M. ulcerans* et génotypage en République du Congo-Brazzaville montre l'intérêt d'un suivi clinique régulier et microbiologique répété devant une forme disséminée de la maladie. Le patient a probablement été contaminé à Pointe Noire où la maladie avait déjà été décrite mais non confirmée biologiquement. *M. ulcerans*, cultivé à partir de prélèvements effectués sur ce patient avant antibiothérapie, est sensible aux antimycobactériens administrés et la souche est identique aux souches isolées des régions d'Afrique de l'ouest en contact avec l'Atlantique et endémique pour l'IMU.

Le patient a été traité par la combinaison streptomycine et rifampicine pendant 12 semaines associée à la chirurgie, avec un suivi clinique journalier et microbiologique toutes les 2 semaines. Le recul post-thérapeutique est de 26 mois partant de la fin de l'antibiothérapie spécifique. Le traitement médical par streptomycine (injection intramusculaire) et rifampicine (voie orale) n'a pas empêché la survenue des complications osseuses avec fistules qui ont été traitées par la chirurgie. Il est néanmoins possible que ce traitement médical ait contrôlé la dissémination de la maladie. L'intérêt d'un suivi microbiologique répété a été nécessaire afin de confirmer l'atteinte osseuse de ce patient. D'autre part, la persistance d'une positivité de l'amplification génique ne signifie pas l'activité de la maladie. Cette étude confirme qu'à l'heure actuelle, la région de Pointe Noire en République du Congo-Brazzaville est toujours endémique pour l'IMU. L'émergence de la maladie dans ce pays impose l'optimisation des mesures de surveillance épidémiologique, de diagnostic

biologique et de prise en charge thérapeutique afin d'évaluer l'ampleur actuelle de l'IMU dans ce pays.

Mots-clés : - *Mycobacterium ulcerans* - Ulcère de Buruli - République du Congo (Brazzaville) - Efficacité - Streptomycine et Rifampicine - Chirurgie

INTRODUCTION

En République du Congo-Brazzaville, malgré un article en 1966 (1), aucune autre publication ne rapportait jusqu'à ce jour de patients atteints d'infection à *Mycobacterium ulcerans* (IMU) confirmée par culture, PCR et génotypage. L'IMU est une maladie émergente en recrudescence ces dernières années en Afrique centrale et de l'ouest. Elle constitue à l'heure actuelle un réel problème de santé publique dans différentes régions endémiques (2).

Par ailleurs, le traitement de cette affection (appelée aussi « Ulcère de Buruli ») est resté longtemps essentiellement chirurgical (3, 4). Suite à des résultats encourageants sur les formes précoces d'IMU, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) recommande actuellement la combinaison streptomycine et rifampicine (S+R) associée ou non à la chirurgie (5). Son efficacité a été rapportée au Ghana (6) et récemment au Bénin (7).

Les objectifs de cette étude sont :

- de confirmer la présence de l'IMU en République du Congo-Brazzaville ;
- de présenter les résultats obtenus lors d'un suivi clinique régulier et microbiologique répété devant une forme disséminée de la maladie sous antibiothérapie spécifique (S+R) associée à la chirurgie.

SUIVI CLINIQUE SOUS ANTIBIOTHERAPIE SPECIFIQUE ET CHIRURGIE

La description de ce patient âgé de 33 ans originaire de Brazzaville peut être divisée en deux parties : avant la confirmation microbiologique (Tableau I) et après la confirmation microbiologique (Tableau II).

Le patient est admis en novembre 2004 au Centre de Dépistage et de Traitement de l'Ulcère de Buruli (CDTUB) Mère Teresa de Kinshasa pour une ulcération typique de l'IMU à la face dorsale de la main droite avec cicatrice séquellaire d'IMU à la main gauche. Les soins de cet ulcère de la main droite au CDTUB consistent essentiellement en des pansements avec l'association aqueuse chloramine-métronidazole-nitrofurandoïne (chl-méto-nitro) (8). Au mois d'avril 2005, soit 14

mois après la cicatrisation de l'IMU de la main gauche, apparaît pendant l'hospitalisation un œdème au bras droit qui s'ulcère le même mois. Le périmètre de l'avant-bras droit dépasse alors de 2 cm celui de l'avant-bras gauche et l'ulcère est large (72 cm² de surface). En juin 2005 (Tableau II), le patient présente un ulcère au bras droit avec bords décollés, motivant une biopsie chirurgicale de l'ulcère pour analyses microbiologiques effectuées à l'Institut de Médecine Tropicale (IMT) d'Antwerpen (9). Le patient a bénéficié durant 3 ans d'une polychimiothérapie mais n'a jamais été soumis à une antibiothérapie spécifique (S+R). Une semaine plus tard, nous le soumettons au protocole de l'OMS (5) avec S (15 mg/kg/jour par injection intramusculaire) et R (10 mg/kg/jour par voie orale) pendant 12 semaines, du 3 juillet au 25 septembre 2005. Les soins consistent essentiellement en des pansements à l'association chl-métro-nitro. Les excisions des tissus et des berges décollées nécrotiques lors des pansements servent d'échantillons cliniques pour les analyses microbiologiques. L'évolution clinique comporte une augmentation de la surface de l'ulcère sous antibiothérapie spécifique passant de 72 cm² au début [Fig.1] à 480 cm² à la 10^{ème} semaine [Fig.2] et 432 cm² à la fin du traitement médical (12^{ème} semaine). Une autogreffe cutanée est réalisée 2 semaines après (09 octobre 2005) au bras droit après bourgeonnement de la plaie. C'est une greffe à peau mince prélevée à la cuisse droite sous rachianesthésie et complétée par une anesthésie générale pour la pose des greffons au membre supérieur droit.

La mensuration hebdomadaire comparative (droit-gauche) du périmètre de l'avant-bras montre une augmentation persistante du volume du côté droit [Fig.6]. La persistance des ulcérations marginales [Fig.3] et la présence des fistules au poignet droit [Fig.4] après greffe cutanée révèlent une atteinte osseuse et articulaire en regard de chacune des lésions, sans séquestre : une ostéomyélite du radius et du cubitus droits [Fig.5] ainsi qu'une ostéoarthrite du poignet droit. Le patient bénéficie alors de curetages osseux (09 novembre 2005). La cicatrisation complète survient six mois après la fin de l'antibiothérapie spécifique [Fig.7et 8]. Le patient sort du CDTUB au mois de mars 2006. L'observation clinique fin octobre 2007 note l'absence de récurrence de l'IMU avec un recul de 26 mois.

SUIVI MICROBIOLOGIQUE

Divers échantillons ont été prélevés avant le début de l'antibiothérapie spécifique et placés dans un milieu de transport semi-solide (STM) pour analyse microbiologique (10) à l'IMT. La biopsie chirurgicale, divisée en 6 fragments donne 6 résultats positifs pour *M. ulcerans* par PCR IS2404, un fragment donne une culture positive après 30 semaines et 4 fragments sont positifs à l'examen

direct après coloration de Ziehl Neelsen (ZN). De plus, l'écouvillonnage de l'ulcère donne également un examen direct positif à l'INRB (Kinshasa, RDC). L'antibiogramme, effectué sur Loewenstein-Jensen (LJ) selon la méthode des proportions (11) montre une sensibilité à 4 µg/ml de streptomycine et à 40 µg/ml de rifampicine. Le génotypage décèle une souche de *M. ulcerans* identique à celles de l'Afrique de l'Ouest appelée « Atlantic Africa : 301113 » (type « Afrique atlantique ») (12). Le séquençage des gènes responsables de la résistance à la streptomycine et à la rifampicine n'a pas révélé de mutations responsables de résistance à ces antibiotiques. Les échantillons prélevés au début de l'antibiothérapie spécifique [Fig.1] le 03 juillet 2005, confirment également l'IMU. Ils sont tous positifs pour le ZN (1+ à 4+) et la PCR. Les différentes analyses microbiologiques réalisées ultérieurement au cours de l'antibiothérapie restent positives jusqu'à la fin de l'antibiothérapie, le 25 septembre 2005, avec 2 résultats de ZN positifs sur 4 (3+ à 4+) et 4 PCR positifs. Les analyses effectuées sur des échantillons prélevés après la fin de l'antibiothérapie donnent des résultats positifs jusqu'au 22 février 2006 (1/5 ZN + et 4/5 PCR +), soit 22 semaines après la fin du traitement S + R [Fig.4]. Mise à part la culture initiale avant antibiothérapie, aucune autre culture ne s'est révélée positive.

Les différentes biopsies chirurgicales prélevées ont également été expédiées au Life and Health Sciences Research Institute (University of Minho, Braga, Portugal) pour analyses histopathologiques. L'infection à *M. ulcerans* y a également été confirmée. Toutefois les analyses n'ont pas décelé de variations histopathologiques significatives entre les différentes biopsies prélevées tout au long du traitement spécifique (S+R).

DISCUSSION

Suivi clinique et microbiologique sous antibiothérapie spécifique et chirurgie

Le Tableau I montre que l'apparition de l'IMU à la main droite chez le patient M est observée 10 mois après la cicatrisation d'une IMU de la main gauche. Elle est de 14 mois au bras droit. De février à mai, le patient est resté chez lui et n'a plus eu de contact avec les eaux stagnantes aux environs de Pointe Noire où il s'est probablement infecté. De plus, à partir de mai 2003, il a été hospitalisé à Pointe Noire et à sa sortie de l'hôpital, s'est rendu à Brazzaville (août 2003) où il est resté jusqu'en novembre. Il est donc peu probable que l'apparition d'une nouvelle lésion à la main droite, sur un site différent de celui de la première lésion à la main gauche, soit le résultat d'une réinfection. Il s'agit vraisemblablement d'une dissémination des mycobactéries à un site différent.

Ceci implique qu'au moment de la prise en charge du patient au CDTUB, ce dernier présentait une forme disséminée de la maladie.

La dissémination de l'IMU malgré la cicatrisation de la première lésion indique que pour certains patients, les traitements topiques (traditionnels ou autres) ne suffisent pas à stériliser les lésions et n'empêchent donc pas la dissémination possible à d'autres sites.

Le suivi clinique décèle une majoration de la surface de l'ulcère de 566 %, partant du 1^{er} jour du début du traitement spécifique [Fig.1] à la fin de la 10^{ème} semaine [Fig.2] alors que *Etuaful et Coll* (6), en utilisant le même traitement au Ghana, constatent une réduction moyenne de 38% à la fin du traitement, allant de 29 % chez les patients traités pendant 2 semaines à 52 % pour ceux traités pendant 4 semaines. La régression de l'œdème est le signe clinique le plus cité dans les rapports sur le traitement de l'IMU par la combinaison S+R (6, 7, 13), mais non constatée chez notre patient [Fig.6]. Mais les cas documentés par *Etuaful et Coll* (6) concernent uniquement les formes précoces d'IMU (nodules et plaques). De plus le traitement antibiotique spécifique de notre patient malgré la sensibilité de la souche identifiée, n'a pas empêché l'apparition de fistules au poignet droit. Il est néanmoins difficile de dire si les atteintes osseuses se sont développées en cours ou après le traitement antibiotique, vu qu'aucune radiographie n'a été prise avant le début de l'antibiothérapie. La progression des lésions osseuses sous traitement antibiotique a été rapportée par d'autres auteurs: sous rifabutine, clarithromycine et ciprofloxacine par *Pszolla et Coll* (14) et sous S+R pendant 12 semaines par *Julia Aguiar* (communication personnelle). La progression de lésions ulcéraires étendues sous rifampicine, ethambutol, clarithromycine et ciprofloxacine a également été rapportée par *Semret et Coll* (15). Des résultats très satisfaisants dans le traitement de l'IMU par la combinaison S+R ont été récemment rapportés par *Chauty et Coll* (7), mais sans informations approfondies sur les patients avec atteintes osseuses.

L'évolution clinique non satisfaisante sous antibiothérapie spécifique a constitué un handicap psychologique majeur chez notre patient.

Malgré la présence d'atteintes osseuses au radius et au cubitus, 6 semaines après la fin de l'antibiothérapie spécifique [Fig.5], aucun signe clinique en faveur d'atteintes osseuses sur d'autres sites n'a été décelé après un recul de 26 mois.

Une étude réalisée au Bénin (16) sur 73 patients avec atteintes osseuses, a démontré que malgré un traitement chirurgical adéquat, 11 patients (15%) ont développé de nouvelles atteintes osseuses après guérison. Chez notre patient, il est possible que le traitement antibiotique n'ait pas empêché

le développement d'atteintes osseuses sous-jacentes aux lésions cutanées du membre supérieur droit mais ait limité la dissémination des atteintes osseuses à d'autres sites. Notre observation confirme l'importance d'un examen radiographique et d'une scintigraphie osseuse chez tout patient présentant des lésions cutanées sur des sites différents car celles-ci sont presque toujours associées à des atteintes osseuses (14, 17).

Certaines questions demeurent sans réponse : Quel aurait été l'intérêt d'une augmentation de la durée du traitement médical au-delà de 3 mois avec une bithérapie orale en phase de continuité avec une quinolone? En effet, la streptomycine ne peut être prolongée vu les nombreux inconvénients (néphrotoxicité, ototoxicité, injections à répétition avec inconfort et risque de contamination HIV). Quel est l'apport de la chirurgie seule dans les cas désespérés ? Que faire si demain une rechute devait survenir chez ce cas d'IMU traitée pendant 12 semaines par la combinaison S+R associée à la chirurgie à la fin du traitement? Quel est l'apport des examens microbiologiques dans le diagnostic et le suivi de ce patient ?

Le Tableau II démontre que les examens directs (ZN) et la PCR sont restés positifs pour certains échantillons prélevés en cours de traitement et ce, jusqu'à 22 semaines après la fin de l'antibiothérapie. Ces tests ne font pas la distinction entre des bacilles vivants et des bacilles morts; il est donc possible que ces résultats positifs reflètent la présence de bacilles morts et ne témoignent pas de l'échec des traitements.

Dans la tuberculose, il a été démontré que des résultats PCR positifs à la fin du traitement antibiotique étaient parfois associés à des rechutes ultérieures (18). La situation semble différente pour l'IMU car la majorité des patients restent PCR positifs à la fin du traitement spécifique avec S+R. Il est difficile de préciser l'impact de ces résultats PCR positifs à la fin du traitement S+R sur les taux de rechutes car la majorité de ces patients ont également été traités par chirurgie.

Sur les 40 échantillons analysés, un seul (avant traitement) a été positif en culture. La culture de *M. ulcerans* est parfois difficile surtout si les échantillons doivent être envoyés à l'étranger. Pour des échantillons PCR positifs, la culture peut être positive dans 45 % des cas lorsqu'un milieu de transport est utilisé (10). Nous ne pouvons donc pas relier la négativité des cultures à partir d'échantillons prélevés en cours et après traitement, à l'efficacité du traitement. Il est donc important d'encourager la mise en place des cultures en RDC surtout pour les patients soumis à l'antibiothérapie spécifique.

L'analyse microbiologique a été essentielle pour confirmer que les atteintes osseuses de notre patient étaient dues à l'IMU.

1^{er} cas de la République du Congo-Brazzaville confirmé par PCR avec identification et géotypage

Notre malade signale des chasses nocturnes fréquentes dans les eaux stagnantes à la périphérie de Pointe Noire (Départements du Kouilou et de Pointe Noire), au cours desquelles, il se souvient avoir été maintes fois piqué par des insectes aquatiques. Toutefois, il n'existe pas à ce jour d'études sur la présence ou non de punaises d'eau à Pointe Noire et dès lors il est difficile à l'heure actuelle de discuter de la présence de *M. ulcerans* dans leur salive. Nous pensons que notre malade pourrait s'être infecté à partir de l'environnement suite à des traumatismes cutanés d'origines diverses parmi lesquelles la piqûre des punaises d'eau infectées par *M. ulcerans* lors des chasses nocturnes n'est pas à exclure (19). Néanmoins, des analyses épidémiologiques supplémentaires approfondies s'avèrent nécessaires pour élucider le(s) mode(s) de transmission de *M. ulcerans* au Congo-Brazzaville et ailleurs.

En 1966, en République du Congo-Brazzaville, Perquis et Muret ont décrit 8 patients habitant à Loutete et Dolisie (Département du Niari) et Madingou (Département de la Bouenza) développant des ulcères compatibles avec une IMU (1) confirmés par l'examen direct, la culture et l'analyse histologique. Ces cultures ont été récemment réinvestiguées et nous avons démontré par géotypage que ces souches appartiennent au même type « Atlantic Africa » que les souches de la RDC (Provinces du Bas-Congo et de Bandundu) et la souche M. 06-976 isolée de notre patient (12). Récemment en 2007, nous avons reçu des échantillons provenant de la République du Congo-Brazzaville dont 4 ont été positifs par PCR, 3 du district de Madingo Kayes (Département du Kouilou) et 1 du district de Nkayi (Département de la Bouenza). Le foyer de Pointe Noire (Départements de Kouilou et de Pointe Noire) est contigu à celui de la Province du Bas-Congo en RDC et le géotypage de la souche isolée de notre patient confirme que ce foyer reste un foyer actif d'IMU, causée par une souche de type « Afrique atlantique » (12).

CONCLUSION

Après recul de 26 mois, le contrôle de la dissémination de l'IMU de notre malade semble avoir été obtenu par le traitement médical combinant S+R pendant 12 semaines associé à la chirurgie ; cela n'a pas empêché néanmoins, au cours de la thérapeutique, la survenue de complications notamment

osseuses probablement déjà existantes avant la prise en charge. La recherche d'une dissémination de l'IMU, avec confirmation microbiologique, doit être systématique dans ces formes multifocales. L'intérêt d'un suivi microbiologique répété paraît nécessaire bien que la persistance d'une positivité de l'amplification génique ne signifie pas que le malade soit atteint par une forme active de la maladie. Des études additionnelles devraient être effectuées afin d'analyser la valeur des résultats microbiologiques pour le suivi des patients en cours et après traitement médical et chirurgical afin d'étudier la relation entre la positivité des résultats microbiologiques et d'éventuelles rechutes. La difficulté de réalisation de ces explorations sur le terrain tropical demeure problématique.

L'émergence de l'IMU en République du Congo-Brazzaville impose l'optimisation des mesures de surveillance épidémiologique, de diagnostic biologique et de prise en charge thérapeutique, afin d'évaluer l'ampleur de l'IMU dans ce pays.

ACKNOWLEDGMENTS

Nous remercions les religieuses missionnaires de la charité (Maison de Paix, Kinshasa, RDC), l'Ordre de Malte, Pathologie Cytologie Développement (PCD-France) pour leur soutien au CDTUB Mère Teresa de Kinshasa. Notre gratitude s'adresse également à K. Fissette et L. Nkuku pour les analyses de Laboratoire.

Dr. KIBADI KAPAY Anatole, médecin et chirurgien, bénéficie d'une bourse de doctorat (*PhD*) de la Direction Générale de la Coopération au Développement du Royaume de la Belgique. Ses recherches portent sur les aspects de la prise en charge médicale et chirurgicale de l'infection à *Mycobacterium ulcerans* (ulcère de Buruli).

REFERENCES

1. PERQUIS P, MURET G - Ulcères tropicaux à mycobactéries. A propos de 8 observations. *Med Trop* 1966 ; 26: 642-8.
2. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) - Buruli ulcer disease. *Mycobacterium ulcerans* infection: an overview of reported cases globally. *Wky Epidemiol Rec* 2004; 79: 194-9.
3. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) - Buruli ulcer. Management of *Mycobacterium ulcerans* disease. Buntine J, Crofts K, editors. WHO/CDS/CPE/GBUI/2001.3. Geneva: The Organization; 2001. p. 72.

4. KIBADI K - Ulcère à *Mycobacterium ulcerans*: Prise en charge chirurgicale dans 102 observations en République Démocratique du Congo. *Med Trop* 2005 ; 65: 444-8.
5. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) - Provisional guidance on the role of specific antibiotic in the management of *Mycobacterium ulcerans* disease (Buruli ulcer). WHO/CDS/CPE/GBUI/2004. Geneva. The Organization; 2001. p. 33.
6. ETUAFUL S, CARBONNELLE B, GROSSET J *et Coll* - Efficacy of the combination Rifampicin-Streptomycin in preventing growth of *Mycobacterium ulcerans* in early lesions of Buruli ulcer in humans. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 3182-6.
7. CHAUTY A, ARDANT MF, ADEYE A *et Coll* - Promising clinical efficacy of the combination Streptomycin-Rifampicin for the treatment of Buruli ulcer (*Mycobacterium ulcerans* disease). *Antimicrob Agents Chemother* 2007, 51: 4029-35.
8. KIBADI K, TSAKALA TM, MPUTU-YAMBA JB *et Coll* - Essai thérapeutique de l'association chloramine-métronidazole-nitrofurandoïne dans le traitement local de l'ulcère de Buruli surinfecté. *Med Afr Noire* 2002; 49: 239-24.
9. WORLD HEALTH ORGANIZATION - Buruli ulcer. Diagnosis of *Mycobacterium ulcerans* disease. A manual for health care providers. Portaels F, Johnson P, Meyers WM, editors. WHO/CDS/CPE/GBUI/2001.4. Geneva: The Organization; 2001. p. 92.
10. EDDYANI M, DEBACKER M, MARTIN A *et Coll* - Primary culture of *Mycobacterium ulcerans* from human tissue specimens after storage in semi-solid transport medium. *J Clin Microbiol* 2008; 46: 69-72.
11. CANETTI G, FOX W, KHOMENKO A *et Coll* - Advances in techniques of testing mycobacterial drug sensitivity and use of sensitivity tests in tuberculosis control programmes. *Bull World Health Organization* 1969; 41: 21-43.
12. STRAGIER P, ABLORDEY A, DURNEZ L, PORTAELS F - VNTR analysis differentiates *Mycobacterium ulcerans* and IS2404 positive mycobacteria. *Syst Appl Microbiol* 2007; 30: 525-30.
13. SIZAIRE V, NACKERS F, CONTE E, PORTAELS F - *Mycobacterium ulcerans* infection: control, diagnosis and treatment. *Lancet Infect Dis* 2006; 6: 288-96.
14. PSZOLLA N, SARKAR MR, KERN P *et Coll* - Buruli ulcer: A systemic disease. *Clin Infect Dis* 2003; 37: e78-e82.
15. SEMRET M, KOROMIHIS G, MACLEAN JD *et Coll* - *Mycobacterium ulcerans* infection (Buruli ulcer): first reported case in a traveller. *Am J Trop Med Hyg* 1999; 61: 689-93.

16. PORTAELS F, ZINSOU C, AGUIAR J et Coll - Les atteintes osseuses dans l'ulcère de Buruli: A propos de 73 cas. *Bull Séanc Acad R Sci Outre-Mer* 2003; 49: 161-190.
17. DEBACKER M, AGUIAR J, STEUNOU BSC et Coll - *Mycobacterium ulcerans* disease: Role of age and gender in incidence and morbidity. *Trop Med Int Health* 2004; 9: 1297-1304.
18. VELAYATI AA, BAKAYEV VV, BAHRMAND - Use of PCR and culture for detection of *Mycobacterium tuberculosis* in specimens from patients with normal and slow responses to chemotherapy. *Scand J Infect Dis* 2002; 34: 163-6.
19. PORTAELS F - Mycobactéries et pays tropicaux: de l'environnement à l'homme. *Méd Trop* 2006; 47: 13-4.
20. AMERICAN THORACIC SOCIETY - Diagnostic standards and classification of tuberculosis and other mycobacterial diseases, 14 th ed. *Am Rev Resp Dis* 1981; 123:343-58.

Fig. 1

- Œdème de tout le membre droit avec ulcération fulgurante du bras droit typique de l'infection à *Mycobacterium ulcerans* (Ulcère de Buruli) avant le début de l'antibiothérapie spécifique (S+R)
- Photo du 3 juillet 2005
- Surface de l'ulcère : 72 cm²

Fig. 2

- Augmentation de la surface de l'ulcération à la fin de la 10^{ème} semaine sous antibiothérapie spécifique - Photo du 11 septembre 2005
- Surface de l'ulcère : 480 cm²



Fig. 3

- Persistence des ulcérations marginales après la greffe cutanée
- Photo de la 5^{ème} semaine après la fin de l'antibiothérapie spécifique



Fig. 4

- Présence d'une fistule au poignet droit
- Photo du 2^{ème} mois après la fin de l'antibiothérapie spécifique



Fig. 5

- Ostéomyélites du radius et du cubitus droits sans séquestre en regard de l'UB
- Photo du 2^{ème} mois après la fin de l'antibiothérapie spécifique



Fig. 6

- Augmentation de la circonférence de l'avant bras droit par rapport au côté controlatéral
- Photo du 2^{ème} mois après la fin de l'antibiothérapie spécifique
- Le périmètre dépasse de 5 cm celui du bras gauche



Fig. 7

- Cicatrisation de l'ulcère de la face dorsale de la main et de la fistule du poignet droits
- Photo du 6^{ème} mois après la fin de l'antibiothérapie spécifique



Fig. 8

- Cicatrisation de l'ulcération fulgurante du bras droit
- Photo du 6^{ème} mois après la fin de l'antibiothérapie spécifique

Tableau I. Evolution clinique et prise en charge du Patient M (sexe masculin, âgé de 33 ans) avant la confirmation microbiologique

Date	Forme clinique	Prise en charge (différents traitements)
Février 2003 à Pointe Noire	Œdème à la face dorsale de la main gauche	Aucune prise en charge (République du Congo-Brazzaville)
Mars 2003 à Pointe Noire	Persistance de l'œdème	Traitement traditionnel : scarifications et mouchetures. Evolution non satisfaisante
Avril 2003 à Pointe Noire	Œdème ulcéré	Soins locaux au Dakin 2 % à l'Hôpital Adolphe Cissé

Mai 2003 à Pointe Noire	Ulcération de l'œdème	Excisions chirurgicales à l'Hôpital Adolphe Cissé (anesthésie générale) et antibiothérapie non spécifique
Juillet 2003	Ulcère difficile à cicatriser	Sortie spontanée de l'hôpital car non satisfaction de l'évolution de l'ulcère
Août 2003 à Brazzaville	Ulcère difficile à cicatriser	Soins de la plaie au Dakin 2% à domicile par son grand frère (infirmier) et antibiothérapie non spécifique
Janvier 2004 à Brazzaville	Ulcère cicatrisé, séquelles fonctionnelles, dépigmentation de la peau	-
Novembre 2004 à Brazzaville	Œdème à la face dorsale de la main droite qui s'ulcère deux semaines après	Soins locaux avec la solution Dakin 2 % par son grand frère (infirmier)
Novembre 2004 à Kinshasa (RDC)	Ulcère de la face dorsale de la main droite avec cicatrice et séquelles à la main gauche	Consultation et hospitalisation au CDTUB Mère Teresa : antibiothérapie non spécifique et soins locaux à l'association chl-méto-nitro
Avril 2005 à Kinshasa (RDC)	Œdème au bras droit qui s'ulcère en 2 semaines (72 cm ² de surface)	Le patient bénéficie des mêmes soins que la lésion de la main gauche

Tableau II. Evolution clinique et prise en charge du patient M après confirmation microbiologique de l'UB à Kinshasa (RDC)

Date	Forme clinique	Prise en charge (différents traitements)	IMT			
			n° échantillon	ZN*	Culture	PCR
27 juin 2005	Ulcère du bras droit aux bords décollés évoluant depuis 3 mois	Suspicion d'UB : biopsie chirurgicale (6 échantillons) pour confirmation microbiologique de l'UB 1 semaine avant le début de l'antibiothérapie spécifique (S+R)	05-1612	2+	-	+
			05-1613	-	-	+
			05-1614	-	-	+
			05-1615	3+	-	+
			05-1616	1+	-	+
			05-1617	3+	+	+
					(n°06-976)	

03 juillet 2005	Large ulcère du bras droit [Fig. 1] Le périmètre du bras droit dépasse de 2 cm celui du bras gauche.	Début de l'antibiothérapie spécifique Soins locaux de l'ulcère à l'association chl-métronitro et débridements	05-2365 05-2405 05-2403 05-2404 05-2405 05-2406 05-2407	4+ 4+ 4+ 4+ 3+ 1+ 4+	- - - - - - -	+ + + + + + +
31 juillet 2005	Large ulcère du bras droit	4 semaines sous antibiothérapie spécifique Soins locaux à l'association chl-métronitro	05-2366 05-2387 05-2388 05-2389	4+ 1+ 2+ 3+	- - - -	+ + + +
14 août 2005	Large ulcère du bras droit	6 semaines sous antibiothérapie spécifique	05-2390 05-2391	4+ 2+	- -	+ +
11 septembre 2005	La surface de l'ulcère est 480 cm ² [Fig. 2]	10 semaines sous antibiothérapie spécifique	NT	NT	NT	NT
25 septembre 2005	Large ulcère du bras droit de 432 cm ²	12 semaines sous antibiothérapie spécifique. Fin du traitement médical par R+S	05-2815 05-2816 05-2817 05-2818	- - 3+ 4+	- - - C	+ + + +
9 octobre 2005	Plaie bourgeonnante et propre du bras droit	2 semaines après la fin de l'antibiothérapie spécifique : greffe cutanée	NT	NT	NT	NT
30 octobre 2005	Ulcérations marginales de l'ulcère greffé [Fig. 3].	5 semaines après la fin de l'antibiothérapie spécifique. Soins locaux avec chl-métronitro	05-2955 05-2956	- -	C -	+ +
06 novembre 2005	Ulcérations marginales au niveau de l'ulcère du bras droit greffé	6 semaines après la fin de l'antibiothérapie spécifique. Soins locaux à l'association (chl-métronitro)	05-3052 05-3053 05-3054 05-3055	- 2+ - -	- - - -	+ + + +
09 novembre 2005	- Ulcère de la main droite - Fistules du poignet droit [Fig. 4] Ostéoarthrite du poignet droit [Fig. 6]	- Autogreffe cutanée au dos de la main. - Fistulectomie et curetage osseux	05-3145 05-3146	- -	- -	+ +

08 janvier 2006	Trajets fistuleux, petites ulcérations marginales de la main droite	16 semaines après la fin de l'antibiothérapie spécifique. Soins locaux à l'association chl-méto-nitro	06-0634 06-0635 06-0636	- 2+ 4+	C - -	- + +
22 janvier 2006	Trajets fistuleux	18 semaines après la fin de l'antibiothérapie spécifique	06-0608	-	-	-
22 février 2006	Fistules du poignet droit et ulcérations marginales	22 semaines après la fin de l'antibiothérapie spécifique. Soins locaux à l'association chl-méto-nitro	06-1266 06-1267 06-1268 06-1269 06-1270	- - 2+ - -	- - - - -	+ + + - +
mars 2006	Cicatrisation de tous les ulcères [Fig. 8 et 9]	6 mois après la fin de l'antibiothérapie spécifique. Sortie du CDTUB Mère Teresa et guéri de la maladie.	NT	NT	NT	NT
fin octobre 2007	Pas de rechutes	2 ans (26 mois) de recul post-thérapeutique	NT	NT	NT	NT

NT = non testé; C = culture contaminée; chl-méto-nitro = chloramine-métronidazolenitrofurandoïne; * = échelle de l'ATS (American Thoracic Society, 1981) (20)

3.4.2. Buruli ulcer lesions in HIV-positive patient. *Emerging Infectious Diseases* 2010; 16: 738 - 739

[PubMed - indexed for MEDLINE]

Kibadi K^{1,2,3,4}, Colebunders RC^{1,4}, Muyembe-Tamfum JJ^{2,3}, Meyers WM⁵, Portaels F¹

1

Institute of Tropical Medicine, Antwerp, Belgium

2

Institut National de Recherche Biomédicale, Kinshasa, Democratic Republic of Congo

3

University of Kinshasa, Kinshasa, Democratic Republic of Congo

4

University of Antwerp, Antwerp, Belgium

5

Armed Forces Institute of Pathology, Washington, DC, United States of America

Abstract

This is the first report of Buruli ulcer lesions in HIV-positive patient treated with rifampin/streptomycin. Although the patient did not respond clinically to treatment with rifampin/streptomycin, and died after treatment ended, just when antiretroviral treatment had been scheduled to begin. For control of Buruli ulcer in HIV-positive patients, patients should be treated with rifampin/streptomycin and antiretroviral therapy to stimulate their immunity. Our report emphasizes the urgent need to evaluate treatment of HIV-positive patients infected with Buruli ulcer with rifampin/streptomycin and antiretroviral drugs.

Introduction

Mycobacterium ulcerans disease (Buruli ulcer) is a neglected and emerging tropical disease [1]. It often leads to extensive destruction of skin and soft tissue with the formation of large ulcers [2]. In 2004, the World Health Organization (WHO) recommended the combination treatment of rifampin/streptomycin for patients with this disease [3]. According to WHO, development of new antimicrobial drug treatment is one of the major advances since the establishment of the Global

Buruli Ulcer Initiative [1]. Treatment with rifampin/streptomycin for ≥ 4 weeks can inhibit the growth of *M. ulcerans* in preulcerative lesions [4]. In other patients, despite 4 weeks of treatment, lesions may deteriorate. Whether this treatment is less efficacious in persons with HIV infection is unknown.

Case report

In August 2008, a 35-year-old patient was referred to the Medical Centre of the Democratic Republic of Congo for assessment of chronic ulcers. Lesions had appeared 12 months earlier when the patient was living in Kafufu/Luremo, a new focus of Buruli ulcer in Angola [5]. Tissue specimens were subjected to Ziehl-Neelsen staining, culture, and PCR to the Mycobacteriology laboratory of the Institute of Tropical Medicine, in Antwerp (Belgium). All results were positive for *M. ulcerans*. Histopathologic analysis of formalin-fixed tissue performed at the Armed Forces Institute of Pathology, in Washington (United States of America) confirmed the diagnosis of active Buruli ulcer. We treated the patient with a combination of rifampin (10 mg/kg /day, orally) and streptomycin (15 mg/kg /day, by intramuscular injection). Wound dressings containing an aqueous solution of chloramine/metronidazole/nitrofurandoïne were changed daily [6]. For logistic reasons, surgery (large excision) under general anesthesia was not possible.

Characteristics of the patient are shown in the Table. At the start of treatment, the patient had a large ulcer on the right leg and thigh, a nodule 2 cm in diameter on the left thigh, and a plaque 8 cm in diameter on the left thigh. After 2 weeks of treatment, the size of the large ulcer had increased. After 4 weeks, the nodule became an ulcer 6 cm in diameter, and the plaque became a large ulcer 15 cm in diameter with a satellite ulcer 2 cm in diameter. After 8 weeks, we observed enlargement of all lesions and the appearance of an ulcer on the left wrist. Treatment was continued for an additional 4 weeks (total 12 weeks). Radiologic investigation did not disclose any bone destruction.

The patient was positive for HIV by the Determine HIV-1/2 test (Abbott Laboratories, Dainabot Co.Ltd, Tokyo, Japon), the Uni-Gold HIV test (Trinity Biotech PLC, Bray, Ireland) and the Genie II HIV-1/HIV-2 test (Bio-Rad, Marnes-la-Coquette, France). Results of PCR for *M. ulcerans* and Ziehl-Neelsen staining were positive for all specimens obtained during the 8 weeks of initial

treatment. The patient died 2 weeks after treatment ended, just when antiretroviral treatment had been scheduled to begin.

Discussion

Although the patient did not respond clinically to treatment with rifampin/streptomycin, whether the treatment also failed microbiologically is more difficult to prove. Results of PCRs performed during treatment remained positive. However, PCR does not differentiate between living and dead *M. ulcerans* bacteria. Therefore, our positive results suggest, but do not prove, treatment failure. The positive culture after 2 weeks of treatment also suggests treatment failure but cultures obtained at 4 and 8 weeks were contaminated. However, culturing *M. ulcerans* bacteria is difficult, especially if samples must be transported [7].

Patients with Buruli ulcer may be infected with HIV. In a study conducted during January 2002-August 2003 that compared HIV prevalence in 426 patients with Buruli ulcer and 613 controls in southern Benin, HIV prevalence among patients with Buruli ulcer was higher (2.6 %, 11/426) than among controls (0.3 %, 2/613) (odds ratio 8.1) [8]. However, none of these reported HIV-positive patients with Buruli ulcer were treated with rifampin/streptomycin and antiretroviral therapy [8].

A study of 224 patients with Buruli ulcer in Benin that evaluated the WHO-recommended regimen of 8 weeks of treatment with rifampin/streptomycin showed promising results [9]. Chemotherapy alone was successful in achieving a cure rate of 47 % of patients and was effective against ulcers < 5 cm in diameter [9]. However, HIV testing was not performed in this study. In Spain, an HIV-positive patient with aggressive, multifocal Buruli ulcer and osteomyelitis was cured by surgery, broad-spectrum antimicrobial drugs (not rifampin/streptomycin), and antiretroviral drugs [10]. Relapse was not reported in this study at 6-months follow-up.





For control of Buruli ulcer in HIV-positive patients, patients should be treated with rifampin/streptomycin and antiretroviral therapy to stimulate their immunity. Our report emphasizes the urgent need to evaluate treatment of HIV-positive patients infected with Buruli ulcer with rifampin/streptomycin and antiretroviral drugs.

References

- [1] World Health Organization. Buruli ulcer: progress report. *Weekly Epidemiol Rec.* 2008; 83: 145 - 56.
- [2] Portaels F, Silva MT, Meyers WM. Buruli ulcer. *Clin Dermatol.* 2009; 27: 291 - 305.
- [3] World Health Organization. Provisional guidance on the role of specific antibiotics in the management of *Mycobacterium ulcerans* disease (Buruli ulcer). WHO/CDS/CPE/GBUI.10; 2004
- [cited 2009 Dec 23]. <http://www.who.int/buruli/information/antibiotics/en/index.html>
- [4] Etuaful S, Carbonnelle B, Grosset J, Lucas S, Horsfield C, Phillips R, et al. Efficacy of the combination rifampin-streptomycin in preventing growth of *Mycobacterium ulcerans* in early lesions of Buruli ulcer in humans. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005; 49: 3182 - 6.
- [5] Kibadi K, Panda M, Muyembe TJJ, Fraga AG, Longatto Filho A, Anyo G, et al. New foci of Buruli ulcer, Angola and Democratic Republic of Congo. *Emerg Infect Dis.* 2008; 14: 1790 - 2.
- [6] Kibadi K. *Mycobacterium ulcerans* disease (Buruli ulcer): surgical treatment of 102 patients in the Democratic Republic of Congo [in French]. *Med Trop.* 2005; 65: 444 - 8.
- [7] Eddyani M, Debacker M, Martin A, Aguiar J, Johnson CR, Uwizeye C, et al. Primary culture of *Mycobacterium ulcerans* from human tissue specimens after storage in semi-solid transport medium. *J Clin Microbiol.* 2008; 45: 69 -72.
- [8] Johnson RC, Nackers F, Glynn JR, de Biurrun Bakedano E, Zinsou C, Aguiar J, et al. Association of HIV infection and *Mycobacterium ulcerans* disease in Benin. *AIDS* 2008; 22: 901 - 3.
- [9] Chauty A, Ardant MF, Adeye A, Euverte H, Guédénon A, Johnson C, et al. Promising clinical efficacy of streptomycin-rifampin combination for treatment of Buruli ulcer (*Mycobacterium ulcerans* disease). *Antimicrob Agents Chemother.* 2007; 51: 4029 - 35.
- [10] Toll A, Gallardo F, Ferran M, Gilaberte M, Iglesias M, Gimeno JL, et al. Aggressive multifocal Buruli ulcer with associated osteomyelitis in an HIV-positive patient. *Clin Exp Dermatol.* 2005; 30: 649 - 51.

Table. Characteristics of HIV-positive patient with Buruli ulcer during treatment with rifampin/streptomycin, Democratic Republic of Congo

Period of treatment	Lesions	Clinical features	Results of microbiologic and histological analyses

Day 1 (Start of treatment)		Large ulcer (right leg and thigh), nodule 2 cm in diameter (left thigh) and plaque 8 cm in diameter (left thigh)	ZN staining (ATS) [1]: 2+, PCR positive, culture contaminated, active Buruli ulcer lesions
2 weeks		Increase in size of large ulcer (right leg and thigh)	ZN staining (ATS) 4+, PCR positive, culture: positive, ND
4 weeks		Nodule 2 cm in diameter (left thigh) becomes ulcer 6 cm in diameter, plaque 8 cm in diameter (left thigh) becomes large ulcer 15 cm in diameter, and appearance of an ulcer 2 cm in diameter	ZN (ATS) 1+, PCR positive, culture: contaminated, ND
8 weeks		Increase of all lesions and appearance of an ulcer on the left wrist	ZN (ATS) 4+, PCR positive, culture: contaminated, ND

Legend: ZN, Ziehl-Neelsen; ATS, American Thoracic Society; ND, histologic analysis not done;

Reference

[1] American Thoracic Society. Diagnostic standards and classification of tuberculosis and other mycobacterial diseases (14th edition). Am Rev Respir Dis. 1981; 123: 343 - 58.

3.4.3. Response to treatment in a prospective cohort of patients with large ulcerated lesions suspected to be Buruli ulcer (*Mycobacterium ulcerans* disease).

PLos Neglected Tropical Diseases 2010 (in press)

PMID [PubMed - indexed for MEDLINE]

Kapay Kibadi^{2,3,4}, Marleen Boelaert⁵, Alexandra G. Fraga⁶, Makanzu Kayinua^{7,8}, Adhemar Longatto-Filho^{6,9}, Jean-Bedel Minuku⁸ Jean-Baptiste Mputu-Yamba⁴, Jean-Jacques Muyembe-Tamfum³; Jorge Pedrosa⁶, Jean-Jacques Roux¹⁰, Wayne M. Meyers¹¹, Françoise Portaels^{1*}

¹ Mycobacteriology Unit, Institute of Tropical Medicine, Antwerp, Belgium;

² Programme National de Lutte contre l'Ulcère de Buruli (PNLUB), Kinshasa, DR Congo;

³ Institut National de Recherche Biomédicale, Kinshasa, DR Congo;

⁴ Department of Surgery, University of Kinshasa, DR Congo;

⁵ Epidemiology Unit, Institute of Tropical Medicine, Antwerp, Belgium;

⁶ Life and Health Sciences Research Institute (ICVS), School of Health Sciences, University of Minho, Braga, Portugal;

⁷ General Reference Hospital of Nsona-Mpangu, Lower-Congo, DR Congo;

⁸ Rural Health Zone of Nsona-Mpangu, Lower-Congo, DR Congo;

⁹ Laboratory of Medical Investigation (LIM) 14, Department of Pathology of Faculty of Medicine of São Paulo State University, São Paulo, Brazil;

¹⁰ Anatomy Pathology Unit, Hospital of Chambéry, Association Pathologie Cytologie Développement, France;

¹¹ Armed Forces Institute of Pathology (AFIP), Washington, USA.

*Corresponding author:

Prof. Françoise Portaels, Mycobacteriology Unit, Department of Microbiology
Institute of Tropical Medicine, Nationalestraat 155, B-2000 Antwerpen, Belgium
Tel: 32-3-2476317, Fax: 32-3-2476333, E-mail: portaels@itg.be

Abstract

Background

The World Health Organization (WHO) advises treatment of *Mycobacterium ulcerans* disease, also called “Buruli ulcer” (BU), with a combination of the antibiotics rifampicin and streptomycin (R+S), whether followed by surgery or not. In endemic areas, a clinical case definition is recommended. We evaluated the effectiveness of this strategy in a series of patients with large ulcers of ≥ 10 cm in longest diameter in a rural health zone of the Democratic Republic of Congo (DRC).

Methods

A cohort of 92 patients with large ulcerated lesions suspected to be BU was enrolled between October 2006 and September 2007 and treated according to WHO recommendations. The following microbiologic data were obtained: Ziehl-Neelsen (ZN) stained smear, culture and PCR. Histopathology was performed on a sub-sample. Directly observed treatment with R+S was administered daily for 12 weeks and surgery was performed after 4 weeks. Patients were followed up for two years after treatment.

Findings

Out of 92 treated patients, 61 tested positive for *M. ulcerans* by PCR. PCR negative patients had better clinical improvement than PCR positive patients after 4 weeks of antibiotics (54.8% versus 14.8%). For PCR positive patients, the outcome after 4 weeks of antibiotic treatment was related to the ZN positivity at the start. Deterioration of the ulcers was observed in 87.8% (36/41) of the ZN positive and in 12.2% (5/41) of the ZN negative patients. Deterioration due to paradoxical reaction seemed unlikely. After surgery and an additional 8 weeks of antibiotics, 98.4% of PCR positive patients and 83.3% of PCR negative patients were considered cured. The overall recurrence rate was very low (1.1%).

Interpretation

Positive predictive value of the WHO clinical case definition was low. Low relapse rate confirms the efficacy of antibiotics. However, the need for and the best time for surgery for large Buruli ulcers requires clarification. We recommend confirmation by ZN stain at the rural health centers, since surgical intervention without delay may be necessary on the ZN positive cases to avoid progression of the disease.

PCR negative patients were most likely not BU cases. Correct diagnosis and specific management of these non-BU ulcers cases are urgently needed.

Author summary

Buruli ulcer (BU) disease, a neglected devastating infection caused by *Mycobacterium ulcerans*, has a huge impact because of the massive necrotizing, disfiguring ulcers that may result if not treated. Therapeutic options are surgery, antibiotics or combinations of both. Since 2004, the World Health Organization has recommended the use of antibiotics (rifampicin and streptomycin) for the management of the disease. The effectiveness of this antibiotic treatment on advanced lesions is, however, not well documented. We evaluated this strategy on large ulcers clinically suspected to be BU, in a rural zone of the Democratic Republic of Congo, and also assessed the outcome of treatment based only on clinical diagnosis.

All patients were treated with antibiotics for 12 weeks and surgery was performed after 4 weeks. BU was confirmed by laboratory tests in 67% of the patients indicating that the clinical diagnosis of ulcerated forms of BU may be more difficult than usually reported.

Although delayed surgery seemed detrimental in some confirmed cases, it was possible to treat 92% of patients successfully with low recurrence rates (1.1%) by combining antibiotic treatment with surgery in a rural zone. However, the need for and the best time for surgery for large Buruli ulcers requires clarification.

Introduction

Mycobacterium ulcerans disease, commonly called “Buruli ulcer” (BU), is a neglected and emergent tropical disease [1,2], with Africa being the most affected continent [3]. For many years, management of the disease relied mainly on surgical procedures [4,5,6]. Other treatment strategies included antibiotics alone or followed by surgery [7,8].

A proof-of-principle study (phase-2 trial) conducted in Ghana evaluated the efficacy of the combination of rifampicin and streptomycin (R+S) on early BU lesions (nodules and plaques), and found that after 4 weeks of treatment with these drugs, it was no longer possible to cultivate *M. ulcerans* from these lesions [9]. This pilot trial led to the World Health Organization (WHO) recommendation to treat all BU lesions with R+S, whether followed by surgery or not [10]. WHO guidelines define three categories of treatment based on: (1) clinical form (ulcerative or non-ulcerative), (2) lesion size (lesions less than 5 cm and lesions of 5 cm or more in diameter), and (3) disseminated or mixed forms. Antibiotic treatment of 8 weeks is recommended for all three categories. For lesions ≥ 5 cm, surgery is recommended, if necessary, after at least 4 weeks of

antibiotic treatment [10]. In 2005, WHO indicated that for very large lesions, antibiotic treatment may be administered for up to 12 weeks [11].

A case-series in Benin showed that of 224 patients treated by the WHO strategy, 215 were successfully treated, with 47% of them receiving antibiotics only. The size of the lesion was the major parameter in deciding to treat by surgery: 73% of patients with lesions of >15 cm in diameter underwent surgery, compared to 17% of patients with lesions of <5 cm [12]. More recently, Nienhuis et al. demonstrated that antimycobacterial treatment alone was effective in 151 patients with early limited BU disease [13]. The efficacy of R+S therapy on large ulcerated forms of BU, which currently are the most common forms of BU in Africa [14,15,16] remains insufficiently documented. In such cases the efficacy of antibiotics could be compromised by the extent of the necrosis [17].

The objective of the present study was to estimate the efficacy of the standard WHO recommended regimen (R+S followed by surgery) in patients with large ulcerated ulcers (≥ 10 cm in longest diameter) in a rural health zone (RHZ) of the Democratic Republic of Congo (DRC). The data obtained allowed us to assess the positive predictive value of the WHO clinical case definition for BU.

Materials and Methods

Study design

This is a prospective observational study that analyzes the response of patients treated with R+S for 12 weeks and usually followed by surgery after the first 4 weeks, a slight adaptation from the 2005 WHO protocol [11]. Study procedures are summarized in the flow sheet (Figure 1).

Study population

Patients clinically suspected of BU were recruited from the RHZ of Nsona-Mpangu, Province of Lower-Congo in DRC. This health zone has long been known to be moderately endemic for BU [15,18]. Patients were enrolled between October 2006 and September 2007 in 17 Health Centers and one General Reference Hospital. Suspected cases were identified by the head nurse of the Health Centre and later confirmed by two physicians, both co-authors, (MK, Supervisor of the BU Control Program in the RHZ of Nsona-Mpangu and J-BM, Chief of the RHZ of Nsona-

Mpangu). After this, the Principal Investigator (PI) (KK), personally reviewed all cases. The final decision on classification of cases for this study was reached by consensus of the three physicians (KK, MK and J-BM).

For quality assurance, we conducted a post-hoc confirmation of the clinical classification-by evaluating photographs of lesions taken at the start of treatment, after 4 weeks of antibiotic treatment, at the end of the antibiotic treatment and at the healed stage. A sample of these photographs was checked retrospectively by three individuals: two other co-authors (WMM and FP) and by an African colleague (Dr. G. Sopoh) from Benin all of whom are experienced in the clinical diagnosis of BU.

Case definition

The clinical case definition of BU in this study was, “*Ulcerative lesions (maximum diameter ≥ 10 cm), painless or minimally painful, with characteristic undermined edges and a yellowish-white necrotic base surrounded by edematous skin*”. All consenting patients fitting this definition were treated in accordance with WHO recommendations. They were assessed by the PI to determine inclusion in the study. Biological samples were simultaneously collected and sent to reference laboratories for case confirmation by 4 laboratory methods: Ziehl-Neelsen (ZN) staining, culture, PCR, and histopathology [1].

Inclusion criteria

- 1) Male and female, 3 to 75 years old
- 2) Residence in an endemic area (RHZ Nsona-Mpangu)
- 3) Informed consent by patient or guardian

Exclusion criteria

- 1) Previous treatment by rifampicin or streptomycin
- 2) Previous diagnosis of leprosy or tuberculosis
- 3) Pregnancy
- 4) Presence of cardiovascular, hepatic or renal disease, detected during a complete physical examination
- 5) Loss to follow-up

Procedures

Size of lesions, collection of specimens

We used the following methods to document the size of the lesions before, during and after treatment. Size of lesion was calculated by measuring the average diameter of the ulcer, taken as the mean of the longest (at least 10 cm) and shortest perpendicular diameters. Since the limit of the skin lesion was usually larger than the ulcer edges, diameters were measured from the border between healthy skin and damaged skin. Tissue samples were taken under local or general anesthesia at the start of treatment. Specimens from the undermined edges were taken only of diseased tissue.

Laboratory analyses

Biopsy specimens were stored at 4°C and transported at ambient temperature in a semi-solid transport medium to the Institute of Tropical Medicine (ITM), Antwerp, Belgium [19], where ZN staining, culture and PCR were carried out as previously described [20]. Histopathologic analyses were performed at three laboratories: Armed Forces Institute of Pathology (AFIP), Washington DC, USA; Hospital of Chambéry, France; and University of Minho, Braga, Portugal. At the time of this study, due to logistical constraints for transport of biological samples from this remote rural area of the DRC and communication difficulties, the delay between enrollment and availability of PCR results at point of care was at least 12 weeks.

Treatment regimen

All patients who satisfied the WHO clinical case definition were treated according to WHO recommendations [10,11]: i.e. 4 weeks of antibiotic treatment (R+S), followed by surgery after day 28, and followed by 8 more weeks of R+S. Rifampicin was administered orally at 10 mg/kg/day and streptomycin by intramuscular injection at 15 mg/kg/day. Surgical excision and skin grafting of the ulcers were carried out according to procedures recommended by the WHO [5]. Dressings were changed daily with an aqueous solution of chloramine-metronidazolenitrofurandoïne [6].

Treatment assessment

Ambulatory follow-up for all patients was performed during treatment, except for those who lived far from the Health Centre, had severe lesions, or had just undergone surgery and were still hospitalized in the Health Centre.

A first evaluation was carried out at the end of the 4th week of R+S. The clinical outcome was classified as success (10 to 30% reduction of the size of the ulcer and/or absence of new necrotic

tissue), clinical status quo (no change in the size of the lesion or presence of necrotic tissue), or failure (increase in the size of the lesion and presence of new necrotic tissue). The same evaluation was carried out at the end of the 12th week of treatment, the only difference being that success was interpreted as healed lesions.

Post-treatment assessment

For follow-up, patients were seen in their village every 2 weeks by the head nurse, and every month by the PI and the program supervisor. Disease recurrence was defined as the reappearance of an ulcer or another form (nodule, papule, plaque, edema or bone involvement) of the disease at the original site of the lesion or elsewhere during the 12 months that followed the end of antibiotic treatment. Follow-up after completion of treatment was at least 2 years for all patients.

Sample size considerations

Based on the assumptions that the true efficacy rate (p) was 80% and with a desired precision of 10%, for a confidence interval of 95%, we needed a sample size of 64 patients.

Data analysis

All clinical and laboratory data were entered into a patient Case Record Form. The data were further entered into an EPIINFO (Center for Disease Control and Prevention, Atlanta, USA) database and analyzed by EPIINFO and SPSS version 15.0 (Chicago, IL, USA) for Windows. Contingency tables were analyzed by the Pearson chi-square test and Fisher exact tests with a statistical significance-level of $\alpha = 0.05$.

Ethical aspects

The study protocol was approved by the Ethical Committees of the Universitair Ziekenhuis Antwerpen, (N° 6/42/197) in Belgium and of the School of Public Health, University of Kinshasa, (N° ESP/CE/043) in DRC. Management of patients was free of charge. Participation in the survey was voluntary and written informed consent was obtained from all participants or their guardian.

Results

Of 94 eligible patients, two were excluded: one refused treatment and one was lost to follow-up.

Overall, 92 patients were included in this study with a mean ulcer size of 13.81 cm (SD 16.21).

The male/female ratio was 0.88. Only patients with ulcers of more than 10 cm in longest diameter

were included, thus 90 patients were classified as WHO Category II and two as Category III because of multiple lesions (Table 1).

A total of 61 (66.3%) patients were positive by PCR for *M. ulcerans* (group I) and 31 were PCR negative (group II) at the start of treatment. Table 1 presents the characteristics of group I and group II patients at start of treatment. There was no age difference noted between the two groups. There were significantly more female patients in group I (60.6%) compared to group II (38.7%) ($p = 0.046$). The lower limbs were significantly more frequently affected in group II (74.1%) than in group I (52.4%) ($p = 0.044$). The average diameter of the ulcer in group I was 10.07 cm (SD = 1.95). In group II, it was 11.39 cm (SD 5.82). The difference in initial diameter of the ulcers between groups I and II at the beginning of treatment was not statistically significant ($p = 0.320$). Of the 61 PCR positive patients (group I), 48 patients (78.7%) had a positive ZN and 22 (36.1%) were culture positive for *M. ulcerans*, whereas none (0%) of the 31 PCR negative (group II) patients were ZN positive or culture positive ($p < 0.001$).

Histopathologic data were available for 49 patient samples (20 PCR positive and 29 PCR negative). As shown in Table 1, 95.0% (19/20) of the PCR positive patients had histopathologic features compatible with BU: i.e. contiguous coagulation necrosis of the lower dermis, subcutaneous tissue and underlying fascia; vasculitis in the subcutaneous tissue, and presence of AFB. None of the 29 PCR negative patient samples were positive for AFB. In 25 patients (86.2%) histopathologic analysis revealed no characteristic feature of BU and specimens from 12 patients (48.0%) showed chronic inflammation. Five patients (20.0%) had bacterial suprainfections with gram-positive cocci. Four patients (16.0%) had other dermatologic affections (impetigo, pyogranulomatous dermatitis, chronic dermatitis, hidradenitis). Three patients had vascular disorders and one a dermatophytosis. Only four of the 29 PCR negative patients had histopathologic changes compatible with BU but were AFB negative.

Clinical responses in the 2 groups after 4 weeks of antibiotic treatment are presented in Table 2. PCR negative patients had a higher percentage of clinical improvement (54.8%) than PCR positive patients (14.8%). This difference was statistically significant ($p < 0.001$). As shown in Table 3, for the 61 PCR-positive patients, the clinical outcome at the 4th week assessment was related to ZN and culture results at the start of treatment. Indeed, after 4 weeks of R+S, significantly more treatment failures were observed among the ZN positive patients, 75.0% (36/48), compared to only 38.5% (5/13) of the ZN negative patients ($p=0.013$). Treatment successes were obtained in 6.3% (3/48) of the ZN positive patients compared to 46.2% (6/13) of

the ZN negative patients. Similarly the outcome was more successful for culture negative patients (8/39 or 20.5%) than for patients with positive *M. ulcerans* cultures (1/22 or 4.5%). The latter difference, however, was not significant.

All patients underwent surgical excision after the 4th week except one PCR negative patient who refused surgery. This patient died one month after the end of treatment due to septicemia. After surgical excision of the lesions in the 91 remaining patients, skin grafting was performed when good granulation tissue had formed.

Table 2 presents the clinical outcome at the end of the 12th week of treatment. All but one patient in group I were cured (98.4% success). The failed case developed disseminated BU with osteomyelitis. For patients in group II, 25 patients (83.3%) were cured; lesions of 4 (13.3%) patients deteriorated and one patient remained unchanged. The difference in the outcome at 12 week between group I and group II was statistically significant ($p = 0.023$). In addition, there was a significant difference ($p = 0.026$) in the average time of scarring of ulcers between group I and group II patients. Indeed, PCR positive patients had a longer average time to scarring (10.4 weeks) than PCR negative patients (7.5 weeks). The 4 failure cases were treated with regular dressings only and were cured after seven to 12 months.

Two recurrences were observed among the 61 patients with positive PCR. A 7-year-old patient presented with new ulceration at the original site five months after the ulcer had healed. Microbiologic analyses (ZN and PCR) of biopsy specimens were negative. After interview, it became clear that the patient's scar had been accidentally traumatized. The lesion completely healed after a few days and thus, this was not a true recurrence. An 8-year-old patient presented with an ulcer associated with osteomyelitis of the humerus at the original site of the lesion (right elbow) six months after the end of R+S treatment. This patient also showed functional limitations with contracture and substantial decrease of mobility in the right elbow. No laboratory test was performed at recurrence as the patient and his parents refused surgical biopsy and any surgical prevention of disability treatment at this time. Seven months after the recurrence, the patient accepted surgery but despite interventions performed by plastic surgeons, the patient was left with severe sequelae.

No disease recurrence was observed among patients with negative PCR.

Discussion

This cohort study of large BU-like lesions in rural RDC has two major outcomes: i) the positive predictive value of the WHO clinical case definition (i.e. the number of true BU cases among all the BU-like lesions studied) was low, and ii) delaying surgical treatment to week 4 of antibiotic treatment may be detrimental for ZN positive cases with large ulcers. The criteria for case ascertainment used in this study to discern whom to treat for BU were primarily clinical and epidemiological.

We analyzed clinical outcomes of the patients in our cohort into two distinct groups according to PCR results. PCR analysis was retained because of its high sensitivity compared to the other laboratory tests for the diagnostic confirmation of BU [20-21]. Using a clinical diagnosis as reference standard, Chauty et al. [12] obtained a PCR positivity of 57.2%. Using the same reference standard, Mensah-Quainoo et al. [22] had a PCR positivity of 72.3% and Stienstra et al. [23] had 74.8%. In our study, the PCR positivity was 66.3% and did not substantially differ from the above mentioned publications in which clinical diagnosis was the only reference standard. The fact that 33.7% (31/92) of our clinically suspected cases of BU were PCR negative raises the question of whether or not these ulcers were really *M. ulcerans* infections. Clinically suspected cases of BU may be PCR negative if the collection of specimens is not adequate. In our study, the collected specimens were inadequate for histopathologic diagnosis of BU for 5 of 29 PCR negative patients (biopsy specimens too superficial). It is, however, unlikely that the PCR negative results were related to inadequate sampling because for each patient, 2 to 5 specimens were collected and other tests (ZN stained smears and culture) were negative for all specimens. Among the 29 PCR negative patients analyzed by histopathology, 25 showed histopathologic features not compatible with BU at start of treatment. Most specimens showed chronic inflammation and some showed bacterial infection due to gram positive cocci. Microbiologic and histopathologic analyses indicate that the PCR negative patients were most likely not BU cases although the clinical aspects of the ulcerated lesions were considered compatible with BU by three physicians who made the diagnosis in DRC before treatment. The histopathologic examinations provided accurate diagnoses for some of these cases (ulcers due to bacterial infections with gram positive cocci, vascular disorders, dermatophytosis) [24,25,26]. Four PCR negative patients, however, showed histopathologic features compatible with BU (extensive coagulation necrosis in subcutis) but no AFB were seen. Their clinical status at 4

weeks was deteriorating. Histopathologic changes of these lesions were nonspecific [17,25,27]. In our opinion, the absence of AFB in histologic examination and negative PCR results make the diagnosis of BU very unlikely for most patients classified in group II, thus we may conclude that the positive predictive value of a clinical case definition of BU was low in this series of large ulcerated lesions.

A post-hoc confirmation of the clinical diagnosis of a sample of PCR negative patients, based on retrospective examination of photographs taken before treatment, did not reveal typical BU features.

The clinical diagnosis of ulcerated forms of BU may be more difficult than is usually recognized, underlining the importance of confirmation by laboratory tests [1,20]. The clinical response after 4 weeks of antibiotic treatment was significantly more successful for PCR negative patients (54.8%) than for PCR positive patients (14.8%). If these PCR negative ulcers were due to bacteria other than *M. ulcerans* it is likely that the antibiotic treatment was efficient against these bacteria (gram positive coccal infections).

For PCR positive patients, the clinical outcome after 4 weeks was related to the ZN positivity at the start of antibiotic treatment. Indeed, successful treatment after 4 weeks of antibiotic treatment was observed in 46.2% (6/13) of the ZN negative patients and in 6.3% (3/48) of the patients who were ZN positive at the start of treatment. Deterioration of the ulcers was observed in 87.8% (36/41) of the ZN positive patients and in 12.2% (5/41) of the ZN negative patients.

Increase in size of ulcer after 4 weeks, however, does not necessarily imply treatment failure. Paradoxical worsening during treatment was recently reported by O'Brien et al. [28]. As stated by Johnson [29], these reactions may indeed "contribute to the view that antibiotics are ineffective". According to Chauty et al. [30], Nienhuis et al. [31] and O'Brien et al. [28], these reactions may be characterized by an initial clinical improvement on antibiotic treatment followed by clinical deterioration and by symptoms such as pain and increasing local temperature. Accordingly, histopathologic examination of excised tissue after antibiotic treatment shows florid inflammatory reactions [28].

None of our patients whose lesions enlarged after 4 weeks of antibiotic treatment presented an initial improvement during the first weeks of antibiotherapy or experienced pain or increased

local temperature. Moreover, histopathologic examination of tissue excised after 4 weeks of treatment only revealed an increase of the chronic type of inflammatory response in some patients, as previously described following antibiotic treatment [29]. A significant decrease of the positivity for the laboratory tests was, however, observed after 4 weeks of antibiotic treatment indicating that the drugs had some effect on the bacilli (data not shown). Loss of potency of the antibiotics was not an issue since cold chain measures were respected and antibiotics were kept in refrigerators.

We, therefore, consider these clinical deteriorations after 4 weeks as probable failures. Although paradoxical reactions during antibiotic treatment should be better documented in patients with large ulcerated lesions, we believe that ZN positive patients should be treated by surgery without delay since previous studies have suggested an association between the ZN positivity of cutaneous lesions and bone dissemination [32]. This concern was illustrated by one of our PCR positive patients who was ZN positive and did not present any clinical evidence of bone involvement at the start of treatment but developed a recurrence with osteomyelitis and severe deformities six months after the end of antibiotic treatment. The need of immediate surgery for ZN positive large ulcers remains, however, speculative and further studies are required to determine its importance in the management of BU.

After 12 weeks of antibiotic treatment including surgery after the 4th week, 98.4% (60/61) of the PCR positive patients and 83.3% (25/29) of the PCR negative patients were cured. The 16.7% of PCR negative patients who were not cured in our series could have been cases of non-bacterial origin.

After a follow-up of 2 years, there was only one recurrence among the 91 patients (1.1%). This recurrence rate falls within the range of < 2% published by WHO [1]. Indeed, according to WHO, recurrences, reported in 16-30% of cases after surgical treatment alone, have fallen to < 2% following the introduction of antibiotics (R + S) [1]. Given our high cure (92.4%) and low recurrence rates (1.1%), it seems beneficial to treat large ulcers, whether BU confirmed or not, with antibiotics. The very low relapse rate confirms the efficacy of antibiotics. However, the need and the best time for surgery for large ulcers should be clarified. Further studies are also required

to define the type of antibiotic therapy for non-BU large ulcers, and ideally should be based on specific diagnoses.

A potential weakness of our study is lack of information on the HIV status of our patients, but at the time of the study there was not yet any regular HIV counseling nor antiretroviral care available. The prevalence of HIV infection in the rural area of Nsona Mpangu is less than 3.0% according to the "Programme National Multisectoriel de Lutte contre le VIH/SIDA" [33]. Co-infection with HIV should however be studied in DRC and elsewhere. In Benin, a casecontrol study comparing HIV-1/HIV2 seroprevalence in BU patients suggests HIV seropositivity increases the risk for BU [34]. HIV infection may also render BU highly aggressive, especially with regard to osteomyelitis. There is also an urgent need for studies to evaluate treatment of HIV positive BU patients with R+S and antiretroviral drugs [35].

The strengths of this study are that: 1) the study was performed in a remote rural BU endemic area; 2) for the first time the antibiotic treatment of patients with large ulcerated lesions was documented with a follow-up of at least two years; 3) all cases were laboratory confirmed by several tests including histology.

In conclusion, our study shows that health professionals dealing with BU may have difficulties in recognizing large ulcers due to *M. ulcerans* on clinical and epidemiologic basis only, hence the importance of microbiologic confirmation by ZN staining at rural health centres. Furthermore, in ZN positive large ulcerated forms of BU (\geq to 10 cm in longest diameter), the efficacy of antibiotic treatment recommended by the WHO should be better documented and the need and the best time for surgery must be clarified. Finally, our data show that it is possible to successfully treat 92.4% (85/92) of patients suffering from large ulcers (whether due to *M. ulcerans* or not) with low recurrence rates (1.1%) by combining an antibiotic treatment with surgery in a rural zone. The data also highlight the need for more specific management of non-BU ulcers.

Acknowledgements

We thank Dr. Thomas Junghanss for critical evaluation of the manuscript and Dr. Ghislain Sopoh who kindly accepted to review the photographs of the lesions.

We also thank the staffs of rural health centers in DRC and of the Mycobacteriology Unit in Belgium for their participation in the study.

We also thank Esther K Meyers and K Janssens for assistance in preparing the manuscript. This study was supported by the Directorate-General for Development and Cooperation (DGDC), Brussels, Belgium and by a grant from the Health Services of Fundação Calouste Gulbenkian.

KK was supported by a grant from DGDC.

The authors are grateful to WHO (Geneva, Switzerland), Dr. W. Clemmer, Interchurch Medical Assistance Representative to SANRU III (Rural Health Program) of DRC and to the PNLUB of DRC.

References

1. World Health Organization (2008) Buruli Ulcer: Progress report, 2004 – 2008. Weekly Epidemiological Record 83: 145-156.
2. Portaels F, Silva MT, Meyers WM (2009) Buruli ulcer. Clin Dermatol 27: 291-305.
3. Janssens PG, Pattyn SR, Meyers WM, Portaels F (2005) Buruli ulcer: an historical overview with updating to 2005. Bull Séanc Acad R Sci Outre-Mer 51: 165-199.
4. Aguiar J, Steunou C (1997) Les ulcères de Buruli en zone rurale au Bénin : prise en charge de 635 cas. Méd Trop 37: 83-89.
5. World Health Organization (2001) Buruli ulcer. Management of *Mycobacterium ulcerans* diseases. Buntine J, Crofts K; editors. World Health Organization. WHO/CDS/CPE/GBUI/2001.3. WHO, Geneva, 72 p.
6. Kibadi K (2005) *Mycobacterium ulcerans* disease (Buruli ulcer): surgical treatment of 102 cases in the Democratic Republic of Congo. Méd Trop 65: 444-448.
7. Espey DK, Djomand G, Diomande I, et al. (2002) A pilot study of treatment of Buruli ulcer with rifampin and dapson. Int J Infect Dis 6: 60-65.
8. Pszolla N, Sarkar MR, Strecker W, et al. (2003) Buruli ulcer: A Systemic Disease. Clin Infect Dis 37: 78-82.
9. Etuaful S, Carbonnelle B, Grosset J, et al. (2005) Efficacy of the combination rifampinstreptomycin in preventing growth of *Mycobacterium ulcerans* in early lesions of Buruli ulcer in humans. Antimicrob Agents Chemother 49: 3182-3186.

10. World Health Organization (2004) Provisional guidance on the role of specific antibiotics in the management of *Mycobacterium ulcerans* disease (Buruli ulcer). World Health Organization. WHO/CDS/CPE/GBUI/2004.10. Geneva.
11. Chauty A, Johnson RC (2005) Recommendations de l'OMS pour le traitement de l'Ulcère de Buruli. Bull ALLF17: 40.
12. Chauty A, Ardant MF, Adeye A, et al. (2007) Promising clinical efficacy of streptomycinrifampin combination for treatment of Buruli ulcer (*Mycobacterium ulcerans* disease).
Antimicrob Agents Chemother 51: 4029-4035.
13. Nienhuis W, Stienstra Y, Thompson WA, et al. (2010) Antimicrobial treatment for early, limited *Mycobacterium ulcerans* infection: a randomised controlled trial. Lancet 375: 664672.
14. Debacker M, Aguiar J, Steunou C, Zinsou C, Meyers WM, et al. (2004) *Mycobacterium ulcerans* disease (Buruli ulcer) in a rural hospital, Southern Benin, 1997-2001. Emerg Infect Dis 10: 1391-1398.
15. Phanzu MD, Bafende AE, Dunda KB, et al. (2006) *Mycobacterium ulcerans* disease (Buruli ulcer) in a rural hospital in Bas-Congo, Democratic Republic of Congo, 2002-2004. Am J Med Hyg 75: 311-314.
16. Kibadi K, Panda M, Muyembe-Tamfum JJ, et al. (2006) New foci of Buruli ulcer, Angola and Democratic Republic of Congo. Emerg Infect Dis 14: 1790-1792.
17. Schütte D, Um-Boock A, Mensah-Quainoo E, Itin P, Schmid P, et al. (2007) Development of highly organized lymphoid structures in Buruli ulcer lesions after treatment with rifampin and streptomycin. PloS Negl Trop Dis 1: e2.
18. Meyers WM, Connor DH, McCullough B, et al. (1974) Distribution of *Mycobacterium ulcerans* infection in Zaïre, including the report of new foci. Ann Soc Belge Méd Trop 54: 147-157.
19. Eddyani M, Debacker M, Martin A, et al. (2008) Primary culture of *Mycobacterium ulcerans* from human tissue specimens after storage in semi-solid transport medium. J Clin Microbiol 46: 69-72.
20. World Health Organization. Buruli ulcer (2001) Diagnosis of *Mycobacterium ulcerans* disease. A manual for health care providers. Portaels F, Johnson P, Meyers WM; editors.
World Health Organization. WHO/CDS/CPE/GBUI/4. WHO, Geneva, 92 p.

21. Ross BC, Marino L, Oppedisano F, *et al.* (1997) Development of a PCR assay for rapid diagnosis of *Mycobacterium ulcerans* infection. *J Clin Microbiol* 35: 1696-1700.
22. Mensah-Quainoo E, Yeboah-Manu D, Asebi C, *et al.* (2008) Diagnostic of *Mycobacterium ulcerans* infection (Buruli ulcer) at a treatment centre in Ghana: a retrospective analysis of laboratory results of clinically diagnosed cases. *Trop Med Int Health* 13: 191-198.
23. Stienstra Y, van der Werf TS, Guarner J, *et al.* (2003) Analysis of an IS2404-based nested PCR for diagnosis of Buruli ulcer disease in regions of Ghana where the disease is endemic. *J Clin Microbiol* 41: 794-797.
24. Connor DH, Lunn FL (1966) Buruli ulceration, a clinicopathologic study of 38 Ugandans with *Mycobacterium ulcerans* ulceration. *Arch Pathol* 81: 183-199.
25. Guarner J, Bartlett J, Whitney EA, *et al.* (2003) Histopathologic features of *Mycobacterium ulcerans* infection. *Emerg Infect Dis* 9: 651-656.
26. Hayman J (1993) Out of Africa: observations on the histopathology of *Mycobacterium ulcerans* infection. *J Clin Pathol* 46: 5-9.
27. Dodge OG (1964) Mycobacterial skin ulcers in Uganda: histopathologic and experimental aspects. *J Pathol Bacteriol* 88: 167-174.
28. O'Brien DP, Robson ME, Callan PP, McDonald AH (2009) "Paradoxical" immune-mediated reactions to *Mycobacterium ulcerans* during antibiotic treatment a result of treatment success, not failure. *Med J Aust* 192: 564-566.
29. Johnson PD (2010) Should antibiotics be given for Buruli ulcer. *Lancet* 375: 618-619.
30. Chauty A, Pluschke G, Ji B (2009) Preliminary results of a clinical trial of eight-week daily treatment with the combination rifampin-clarithromycin for patients with Buruli ulcer. WHO Annual Meeting on Buruli ulcer, Cotonou, Benin, 31 March – 2 April 2009. Abstract book p42-43.
31. Nienhuis W, Stienstra Y, Abass KM, *et al.* (2009) Patterns of healing and paradoxical reactions during antimicrobial treatment of Buruli ulcer - Data from the Burulico Drug Trial in Ghana. WHO Annual Meeting on Buruli ulcer, Cotonou, Benin, 31 March – 2 April 2009. Abstract book p49-50.
32. Lagarrigue V, Portaels F, Meyers WM, Aguiar J (2000) L'ulcère de Buruli : Attention aux atteintes osseuses ! A propos de 33 cas observés au Bénin. *Méd Trop* 60 : 262-266.

33. Programme National Multisectoriel de Lutte contre le VIH/SIDA (PNMLS), Présidence de la République, République Démocratique du Congo. Rapport national de suivi de la mise en œuvre de la déclaration d'engagement des Chefs d'Etat et de Gouvernement sur le VIH/SIDA (UNGASS), 2007. Publications du PNMLS, 1^{ère} édition, version du 30 janvier 2008. <http://www.pnmls.cd>.
34. Johnson RC, Nackers F, Glynn JR, et al. (2008) Association of HIV infection and *Mycobacterium ulcerans* disease in Benin. AIDS 22: 901-902.
35. Kibadi K, Colebunders R, Muyembe-Tamfum JJ, Meyers WM, Portaels F (2010) Buruli ulcer lesions in HIV-positive patient. Emerg infect Dis 16: 738-739.

Figure legends:

Figure 1: Flow sheet showing process of patient selection and management.

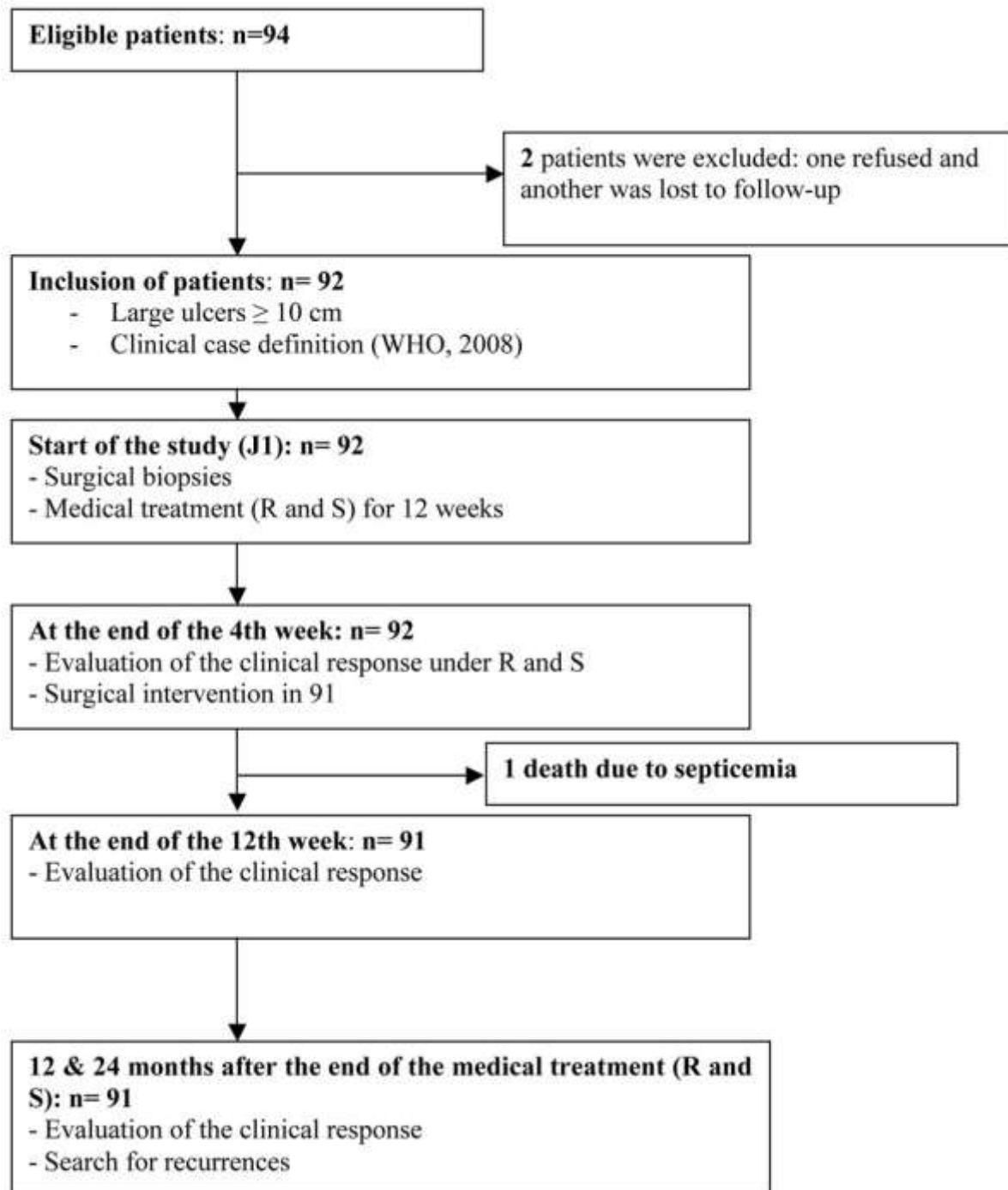


Table 1. Characteristics of PCR positive and PCR negative patients at start of treatment.

	PCR positive patients (group I)	PCR negative patients (group II)	P value
	n = 61	n = 31	
<u>Age (year)</u>			p = 0.398
< 15	28 (45.9%)	10 (32.2%)	

15 – 49	27 (44.3%)	16 (51.6%)	
≥ 50	6 (9.8%)	5 (16.1%)	
<u>Gender</u>			p = 0.046
Female	37 (60.6%)	12 (38.7%)	
Male	24 (39.3%)	19 (61.2%)	
<u>Localization</u>			p = 0.168
Trunk	6 (9.8%)	4 (12.9%)	
Buttock	1 (1.6%)	-	
Upper limb	20 (32.8%)	4 (12.9%)	
Lower limb	32 (52.5%)	23 (74.2%)	
Multiple	2 (3.3%)	-	
<u>Ulcer size</u>			p = 0.320
Average diameter cm (SD)	10.07 (1.95)	11.39 (5.82)	
<u>Laboratory tests</u>			
<u>Direct microscopy</u>			p < 0.001
Positive ZN	48 (78.7%)	0 (0%)	
Negative ZN	13 (21.3%)	31 (100%)	
<u>Culture</u>			p < 0.001
Positive	22 (36.1%)	0 (0%)	
Negative	39 (63.9%)	31 (100%)	
<u>Histopathologic features (49 patients)</u>			p < 0.001
Compatible with BU	19/20 (95.0%)	4/29 (13.8%)	
Not compatible	1/20 (5.0%)	25/29 (86.2%)	

Table 2. Response to the antibiotic combination, rifampicin + streptomycin followed by surgery, in patients with a clinical diagnosis of Buruli ulcer, according to initial PCR status.

	PCR positive patients (group I)	PCR negative patients (group II)	P value
--	------------------------------------	-------------------------------------	---------

<u>Clinical outcome at 4 week assessment (before surgery)</u>	n = 61	n = 31	p < 0.001
Success	9 (14.8%)	17 (54.8%)	
Status quo	11 (18.0%)	2 (6.5%)	
Failure	41 (67.2%)	12 (38.7%)	
<u>Clinical outcome at 12 week assessment (R&S with surgery)</u>	n = 61	n = 30	p = 0.023
Success	60 (98.4%)	25 (83.3%)	
Status quo	0	1 (3.3%)	
Failure	1 (1.6%)	4 (13.3%)	
Average time of scarring (weeks)	10.4	7.5	
Recurrences	1	0	

Table 3. Clinical outcome of 61 PCR-positive Buruli ulcer patients after 4 weeks of antibiotic treatment, and correlation with microbiological status at start of treatment.

Clinical outcome at 4 week assessment	Microbiological results at start of treatment			
	Ziehl-Neelsen staining		Culture	
	ZN+ (%)	ZN- (%)	Culture+ (%)	Culture- (%)
Treatment failure (n = 41)	36 (75.0)	5 (38.5)	19 (86.4)	22 (56.4)
Status quo (n = 11)	9 (18.6)	2 (15.4)	2 (9)	9 (23.0)
Success (n = 9)	3 (6.3)	6 (46.2)	1 (4.5)	8 (20.5)
TOTAL	48 (100.0%)	13(100.0%)	22(100.0%)	39(100.0%)

Status quo = no change in lesions

Chapitre 4: DISCUSSION GENERALE

« La difficulté avec les idées reçues c'est que le combat contre elles n'est jamais totalement gagné » (Anonyme)



Sensibilisation d'un tradithérapeute renommé sur l'intérêt d'une prise en charge précoce des malades UB dans des structures bien adaptées, Songololo, ZSR de Nsona-Mpangu (Province du Bas-Congo, 2006).

4.1. Recherches anthropologiques

L'objectif général de notre thèse était de contribuer à l'amélioration de la prise en charge clinique des formes ulcérées étendues de l'UB. L'exploration des dimensions anthropologiques pertinentes pour améliorer la prise en charge de la maladie était l'un de nos objectifs spécifiques. Ceci ne pouvait pas se réaliser sans une meilleure compréhension des connaissances et des représentations de la maladie par les populations. Ainsi les résultats attendus de nos recherches qualitatives étaient de mieux comprendre le rôle joué par les représentations de la maladie dans les arrivées tardives aux structures modernes de prise en charge des malades présentant des ulcères plus étendus, ainsi que d'identifier les différents recours thérapeutiques empruntés par ces malades avant leurs arrivées aux centres de santé.

4.1.1. Pertinence des résultats obtenus

Après avoir été longtemps oublié en RDC, l'UB suscite un regain d'intérêt. Depuis 2001, le PNLUB a été créé et des structures de prise en charge de l'UB ont été identifiées. La formation des cadres et des agents sanitaires a également été organisée. Ceci ne pouvait pas se réaliser sans une meilleure compréhension des connaissances et des représentations de la maladie par les populations.

Les résultats obtenus émanent de 3 études principales :

- 1) L'étude sur les appellations et représentations de la maladie [Kibadi *et al.*, 2007] qui est plus générale et non spécifique à la RDC. Celle-ci nous indique la présence et la persistance d'une représentation traditionnelle de la maladie relativement similaire dans les zones endémiques d'Afrique.
- 2) L'étude « connaissances-attitudes-pratiques » (CAP) [Kibadi, 2004] qui nous permet de quantifier partiellement la prépondérance de ces représentations.
- 3) L'étude approfondie sur les représentations et les itinéraires thérapeutiques empruntés par les malades [Kibadi *et al.*, 2009a]. Cette dernière étude lie les itinéraires thérapeutiques, les représentations et les pratiques de la population sur l'UB.

Les appellations de l'UB dans les différents pays endémiques d'Afrique et leurs significations apparaissent semblables, mises à part les appellations liées à l'origine géographique de la maladie [Kibadi *et al.*, 2007]. Ces différentes appellations montrent que l'UB et ses symptômes est une

maladie bien connue des populations dans les régions où la maladie est fréquente. Les résultats de notre étude [Kibadi *et al.*, 2007] démontrent la nécessité d'élaborer des messages appropriés d'éducation sanitaire qui sont primordiaux pour l'éducation des populations et pour rendre la prise en charge de l'UB culturellement plus acceptable. Ces messages pourraient contribuer à ramener l'UB à son stade de maladie sans plus aucun lien avec les mauvais sorts ou la sorcellerie. L'adhésion culturelle de la population au traitement préconisé dans les structures modernes de soins contribuerait ainsi significativement à l'amélioration de la prise en charge des formes ulcérées étendues de l'UB.

Dans notre étude CAP sur l'UB, l'imputation de la maladie à la sorcellerie chez les patients atteints d'UB est de 61 % [Kibadi, 2004]. Cette étude montre également que la représentation populaire de l'UB comme « mbasu » (« plaie incurable due au mauvais sort » dans la langue ndibu, tribu majoritaire dans le foyer de Songololo) contribue aux consultations tardives, incitant le patient à consulter d'abord les devins et les tradipraticiens et plus tardivement les médecins devant les formes plus graves (formes ulcérées étendues), désespérées et parfois surinfectées. Si nous arrivions à dispenser largement au niveau de la population générale, une information sur la véritable nature de l'infection en tenant compte de ces systèmes populaires d'interprétation de la maladie, nous contribuerions significativement à améliorer la prise en charge des formes ulcérées étendues de l'UB, parce que les malades pourraient alors consulter plus précocement, et non plus en présence de formes tardives (larges ulcères) qui retardent la guérison et prolongent l'hospitalisation.

Finalement, les résultats de l'étude sur les itinéraires thérapeutiques ont une conséquence opérationnelle importante. En effet, nous avons identifié quatre types de recours thérapeutiques dans la zone de santé rurale de Nsona-Mpangu: automédication, tradithérapie, église, centre de santé [Kibadi *et al.*, 2009a]. Nous avons observé que la première motivation pour un recours thérapeutique par les personnes affectées et leur entourage, est la recherche d'une solution. Le recours à la tradithérapie et/ ou à l'église ne semblent pas à elles-seules justifier le retard à la consultation et la présence des lésions ulcérées plus étendues ; en effet, les patients consultent également les centres de santé mais le diagnostic d'UB n'y est pas toujours posé. La « période d'attente » et d'automédication qui est relativement longue (6 mois) et relativement indépendante des croyances, peut donc faire l'objet d'une communication et de messages spécifiques. Par conséquent, nos résultats pointent sur la nécessité d'améliorer les capacités de diagnostiquer l'UB

ainsi que de prendre en charge les malades dans les centres de santé où le diagnostic de l'UB n'est pas posé.

Les résultats de nos différentes études qualitatives sur les représentations de la maladie [Kibadi, 2004; Kibadi *et al.*, 2007; 2009a] nous amènent aussi à formuler une hypothèse plausible selon laquelle une excellente prise en charge de l'UB par les CDTUB contribuerait à une diminution de la croyance à la sorcellerie par une bonne prise en charge des patients et des modifications dans la communication sociale. En effet, nous nous attendons à ce que, en dépit des croyances, si les patients et les villageois sont satisfaits de la prise en charge de l'UB, ils réfèrent les patients à un CDTUB plutôt que de recourir à la tradithérapie. Une excellente prise en charge de l'UB par les CDTUB permettrait donc de réduire le délai à la consultation et de temporiser l'impact des croyances liées à l'incurabilité et à la sorcellerie, sur le recours au traitement et le temps d'hospitalisation. Une observation similaire a été faite au Bénin où il a été constaté qu'environ 70 % des patients sont référés à un CDTUB par d'anciens patients [Debacker *et al.*, 2004a]. La satisfaction de la prise en charge a donc pris le pas sur les croyances.

4.1.2. Limites de nos études qualitatives

Les études qualitatives ont pour objet d'arriver à une compréhension approfondie du phénomène étudié plutôt qu'à une quantification de ce dernier. De ce fait, elles trouvent leurs limites dans leur validité externe et dans la possibilité de généralisation de leurs résultats en dehors des zones d'études.

4.1.3. Recommandations et perspectives

Dans le court et moyen terme, il nous faut traduire nos résultats en termes opérationnels en :

1°) Elaborant des campagnes de sensibilisation à la maladie auprès de la population générale et des groupes à risque en insistant sur les aspects de curabilité, de transmission, les symptômes, les dangers de l'automédication, de «période d'attente à domicile».

2°) Améliorant la prise en charge diagnostique et thérapeutique de l'UB dans les centres de santé. Nous espérons que la conjonction des deux stratégies entraînera des modifications dans la « communication sociale » (« la manière dont la communauté parle spontanément de, et perçoit la maladie ») [Andrien & Beghin, 1993]. Cette « communication sociale », à son tour, pourrait se répercuter par une référence plus précoce des malades UB aux centres de santé.

4.2. Recherches épidémiologiques

L'objectif de nos recherches épidémiologiques était d'avoir une meilleure connaissance de l'importance de la maladie et de développer des outils adéquats pour la prévention et une prise en charge précoce de l'UB.

4.2.1. Pertinence des résultats obtenus

Les données épidémiologiques obtenues ont une importance capitale afin de maximiser nos actions de lutte et d'améliorer la prise en charge des malades, dans les situations d'insuffisances des ressources matérielles, logistiques, financières et humaines de nos centres de santé et du PNLUB.

Les résultats obtenus émanent de 3 études principales :

- 1) Les deux premières études [Kibadi *et al.*, 2003; Phanzu *et al.*, 2006] ayant identifié les tranches d'âge de patients atteints d'UB, étaient nécessaires pour connaître les groupescibles les plus vulnérables de l'UB en RDC. Elles ont confirmé que certains anciens foyers de l'UB en RDC sont encore actifs.
- 2) La troisième étude [Kibadi *et al.*, 2008b] ayant découvert un nouveau foyer le long de la rivière Kwango/Cuango a pu démontrer que les activités artisanales de recherche de matières précieuses (diamant) le long de cette rivière constituent un facteur de risque.

Nos deux premières études sur les aspects épidémiologiques montrent que les sujets atteints sont âgés de moins de 15 ans, dans une proportion allant de 44,4 % [Phanzu *et al.*, 2006] à 48,2 % [Kibadi *et al.*, 2003]. Des résultats similaires ont été obtenus dans d'autres pays [Debacker *et al.*, 2004a; Walsh *et al.*, 2009]. Cette atteinte élective des enfants serait due en partie par leurs activités ludiques menées autour de points d'eau et peut-être aussi à un problème de protection immunitaire. En effet, certains auteurs avaient proposé comme explication pour les enfants, une absence d'immunité antimycobactérienne et un contact plus fréquent avec le réservoir microbien lors de leurs activités ludiques [Uganda Buruli Group, 1970; Smith *et al.*, 1970; Josse *et al.*, 1995].

Nos résultats montrent également que les formes ulcérées sont les plus fréquentes dans nos structures de prise en charge d'UB ; allant de 81,5 % [Kibadi *et al.*, 2003] à 94,4 % (61,1 % formes mixtes et 33,3 % simples ulcères isolés) [Phanzu *et al.*, 2006]. La prédominance de formes ulcérées dans nos études reflète une détection tardive et indique la nécessité donc pour une détection plus

précoce des malades, c'est-à-dire ceux de la catégorie I (nodules, plaques, œdèmes, ulcères de moins de 5 cm) [WHO, 2008]. Si nous arrivions à diagnostiquer et à traiter précocement les malades UB, nous contribuerions très significativement à l'amélioration de la prise en charge de l'UB en général, et des formes ulcérées étendues en particulier.

Pour la toute première fois, un nouveau foyer d'UB découvert le long de la rivière Cuango/Kwango entre l'Angola et la RDC est décrit [Kibadi *et al.*, 2008b]. Et récemment en 2008, le laboratoire de l'IMT a pu confirmer par des analyses microbiologiques (ZN, culture, PCR et histopathologie) la présence de *M. ulcerans* dans les biopsies d'un ulcère cutané prélevé en Afrique du Sud chez un patient expatrié contaminé le long de cette même rivière Cuango en Angola. Le site d'infection est probablement à Kafufu/Luremo, lieu d'activités d'exploitation artisanale de diamants [Beylis *et al.*, 2008]. L'exploitation artisanale de diamants qui se fait dans des fosses aux abords de la rivière constitue un des facteurs de risque [Kibadi *et al.*, 2008b]. Les mineurs y travaillent souvent pendant de longues périodes sans équipement de base d'exploitation minière (souvent avec les mains et les pieds non protégés) à l'extraction des diamants des dépôts alluviaux le long de la rivière. Les sources d'eau utilisées pour les activités domestiques sont impropres à la consommation et les conditions d'hygiène élémentaires sont absentes. Des études épidémiologiques ont établi une association étroite entre l'UB et les marécages, particulièrement dans les eaux stagnantes ou à débit lent (étangs, marais, lacs) [Barker 1970; 1973; Portaels, 1989; Debacker *et al.*, 2006; Portaels *et al.*, 2009]. En Ouganda et au Bénin, il a été démontré que l'utilisation de sources d'eaux non protégées pour les activités domestiques augmente le risque de contamination par l'UB [Lunn *et al.*, 1965; Johnson *et al.*, 2005; Debacker *et al.*, 2006].

De nombreuses études ont rapporté une augmentation de l'incidence de l'UB en présence de modifications environnementales au cours de certaines activités telles que les déboisements, les constructions de barrages, les activités agricoles [OMS, 2000].

Notre étude [Kibadi *et al.*, 2008b] montre que les activités d'exploitation des grandes entreprises et des exploitants artisanaux de matières précieuses (diamants) seraient responsables des changements environnementaux pouvant jouer un rôle important sur l'incidence de l'UB. En effet, les puits laissés par l'exploitation de diamants peuvent devenir des « piscines » d'eaux stagnantes qui sont une source dangereuse pour des maladies d'origine hydrique. La RDC, l'Angola ainsi que d'autres pays en développement sont de plus en plus amenés à modifier leur environnement naturel

pour des raisons diverses : exploitations minières, déforestations, activités agricoles. De nouveaux foyers, comme celui le long de la rivière Kwango/Cuango [Kibadi *et al.*, 2008b], risquent d'apparaître et les foyers existants pourraient se développer en zone d'endémie suite à ces modifications de l'environnement.

4.2.2. Limites de nos explorations épidémiologiques

La confirmation des cas d'UB en RDC, durant la période de nos recherches (2000-2009) qui correspond à la troisième période de l'histoire de l'UB en RDC, n'a été effective que pour les provinces du Bas-Congo [Kibadi *et al.*, 2003; 2006; Phanzu *et al.*, 2006], du Bandundu [Kibadi, 2006; Kibadi *et al.*, 2006] et du Maniema [Kibadi *et al.*, 2006; Suykerbuyk *et al.*, 2009].

Nous ignorons si les anciens foyers des provinces de l'Equateur, Orientale et du Katanga sont encore actifs.

Les données épidémiologiques obtenues restent insuffisantes pour avoir une bonne connaissance de l'importance de la maladie et développer des outils adéquats pour la prévention et une prise en charge précoce de l'UB dans l'ensemble du pays. L'état des routes, les insuffisances de ressources matérielles, logistiques, financières et humaines, l'environnement socio-économopolitique en RDC rendent difficile la réalisation d'études plus approfondies. La poursuite des recherches épidémiologiques sur l'UB en RDC s'avère essentielle.

4.2.3. Recommandations et perspectives

Avec ces données épidémiologiques obtenues, pour améliorer la prise en charge de l'UB, nous envisageons ce qui suit:

- intensifier, à tous les niveaux, l'éducation sur l'UB, en particulier dans les communautés affectées, afin de promouvoir la détection précoce des cas.
- renforcer davantage le système de soins de santé primaires, notamment dans les zones affectées, afin de permettre une meilleure intégration et la mise en œuvre des activités.
- mener des enquêtes de prévalence et d'incidence sur l'UB dans l'ensemble du pays qui sont nécessaires à la connaissance des foyers endémiques de l'UB dans les différentes régions de la RDC. Cela, pour confirmer ou infirmer l'activité actuelle de foyers déjà décrits ou pour découvrir de nouveaux foyers jusque là encore inconnus. De plus, le suivi des sites d'exploitation de

diamants, d'or, ou de n'importe quelle pierre précieuse, potentiels sites d'infection de l'UB, sera utile à une identification précoce de nouveaux foyers et à une prise en charge précoce de l'UB en particulier en Afrique centrale et de l'ouest où ces exploitations sont communes.

4.3. Prise en charge de l'UB par la chirurgie seule

Dans les années 2000, au début de nos recherches, le traitement de l'UB était essentiellement chirurgical [WHO, 2001b].

4.3.1. Intérêt, limites et pertinence de résultats obtenus

Nous cherchons à résoudre certaines difficultés matérielles et techniques rencontrées dans la prise en charge chirurgicale de patients atteints de l'UB par l'adaptation des techniques chirurgicales aux conditions de précarité rencontrées sur le terrain. Nous rapportons également comme d'autres auteurs [Cornet *et al.*, 1992; Ouattara *et al.*, 2004] les difficultés rencontrées dans la prise en charge chirurgicale de certaines localisations de l'UB: ostéo-articulaire [Kibadi *et al.*, 2004a], thoraco-abdominale [Kibadi *et al.*, 2004b; Kibadi, 2008].

En 2002, nous préparons une solution aqueuse associant chloramine-métronidazole-nitrofurandoïne [Kibadi *et al.*, 2002]. En 2005, nous expérimentons pour la première fois, la greffe cutanée à l'air libre, en plus de la greffe avec pansement utilisée autrefois [Kibadi *et al.*, 2005]. Cette étude montre que l'UB répond favorablement à l'autogreffe cutanée à l'air libre (78, 5 % contre 70 % avec pansement). Dans les limites de cette étude, il est permis d'affirmer que le pansement classique n'est pas indispensable sous certaines indications (sédentarité, conditions d'hygiène acceptables, personne adulte, matériel de pansement déficient) dans notre milieu et dans nos conditions de travail caractérisées par la fréquence de l'infection et par la précarité. Certains auteurs [Achard, 1981; Munabe, 1983] optent également pour la suppression du pansement dans le recouvrement des surfaces cruentées. Un pansement clos pendant 4 à 5 jours est un gîte pour tous les germes et surtout en Afrique où la température ambiante, le degré d'hygrométrie et les conditions d'hygiène sont des facteurs aggravants [Munabe, 1983]. A tous ces inconvénients du pansement, l'on peut opposer les avantages de l'air libre dans la cicatrisation des lésions ulcérées de l'UB et dans nos pays chauds: la réduction du métabolisme basal, l'augmentation de l'évaporation d'eau sur les surfaces cruentées et l'assèchement rapide de ces surfaces.

Nous recherchons une hyperoxygénation des tissus au niveau du site receveur en laissant des greffons à l'air libre [Kibadi *et al.*, 2005], ce qui favoriserait la granulation et une meilleure prise de la greffe. Sur ce dernier point, à la recherche d'une guérison de lésions, notre étude rejoint le traitement de l'UB par la chaleur [Reid *et al.*, 1967; Glynn *et al.*, 1972; Meyers *et al.*, 1974b;

Junghans *et al.*, 2009] et par l'oxygénothérapie [Krieg *et al.*, 1979] qui permettent aussi d'améliorer le résultat d'un traitement médical et/ou chirurgical de l'UB.

La prise en charge chirurgicale pour une période de cinq années (2000-2005) en RDC est ainsi évaluée [Kibadi, 2005]. Quoique le traitement chirurgical préconisé se soit avéré possible, dans nos milieux ruraux et précaires [Kibadi, 2005], son coût financier dépendant des formes cliniques en présence, reste élevé (520 U\$ pour les formes ulcérées contre 20 U\$ pour nodules et papules). Mais le taux de rechute après traitement chirurgical seul est élevé: 21,5 % pour toutes les formes et 14,9 % si l'on considère uniquement les formes ulcérées [Kibadi, 2005].

En effet, dans notre série [Kibadi, 2005], vingt-deux patients (21,5 %) ont présenté une rechute versus 62 (60,7 %) une guérison et 18 (17,6 %) « cas indéterminés ». L'analyse statistique a retenu l'excision chirurgicale incomplète (OR = 91,83 ; P = 0,0000 ; IC à 95 %), l'âge inférieur à 16 ans (OR = 14,80 ; P = 0,0000 ; IC à 95 %) et la forme clinique non ulcéreuse (œdèmes et plaques) (OR = 3,18 ; P = 0,0215 ; IC à 95 %) comme étant des facteurs de risque indépendants de rechute après traitement chirurgical exclusif [Kibadi *et al.*, 2009b].

La publication de Debacker *et al.* [2005], sur une période partant de 1989 à 2001, pour un total de 66 patients sur les 150 traités par chirurgie uniquement au Bénin montre, après un recul de 7 ans, 6 % de rechutes.

Trois hypothèses peuvent expliquer nos résultats de rechute [Kibadi, 2005] et nous servir également pour améliorer la prise en charge de l'UB par la chirurgie seule : le délai écoulé avant la prise en charge chirurgicale, la qualité des soins chirurgicaux administrés et le rôle des antimycobactériens :

1) Le délai écoulé entre l'apparition de premiers symptômes et la prise en charge chirurgicale, dans notre série, est supérieur à 6 mois en 2001 [Kibadi *et al.*, 2003; Kibadi, 2004] pendant la période de l'implantation du programme UB en RDC, mais il diminue (délai médian de 2 mois), de 2002-2004 [Phanzu *et al.*, 2006]. Au cours de la même période, plus de 80 % de nos patients ont été traités tardivement et présentaient des formes ulcérées [Kibadi *et al.*, 2003; Kibadi, 2004; Phanzu *et al.*, 2006].

Nos résultats de rechutes (21,5 %) correspondent donc à ceux publiés par l'OMS qui varient de 16 % de rechutes pour les patients vus avec des formes précoces à 28 % pour les patients traités tardivement [WHO, 2001b].

2) Le fait que certains de nos patients aient été traités dans les conditions précaires de nos structures de prises en charge aurait également contribué aux résultats obtenus [Kibadi, 2005]. La présence de CDTUB de bonne qualité [Debacker *et al.*, 2004a], la formation des médecins aux procédures correctes d'excision chirurgicale [Teelken *et al.*, 2003] ainsi que le suivi régulier des patients traités influencent favorablement les taux de rechute.

3) Enfin, il reste difficile d'établir une corrélation de « cause à effet » entre la non-administration des antimycobactériens dans notre série et le taux élevé de rechutes obtenu [Kibadi, 2005]. En effet au Bénin, Debacker *et al.* [2005] n'ont pas utilisé d'antimycobactériens et leurs taux de rechute étaient pourtant bas (3 % après un recul seulement d'1 an et 6 % après 7 ans).

4.3.2. Recommandations et perspectives

Pour obtenir des meilleurs résultats dans la prise en charge par la chirurgie seule, les conditions de travail et celles de la pratique chirurgicale dans nos centres de santé (CDTUB) doivent être améliorées, il est aussi important que les patients soient pris en charge très précocement. La place de la chirurgie dans le traitement de l'UB reste importante. Néanmoins, pour être optimale, celle-ci nécessite des procédures bien codifiées (marges d'excision chirurgicale, durée du suivi).

4.4. Efficacité clinique de la combinaison rifampicine-streptomycine associée à la chirurgie

Nous avons évalué l'efficacité de la combinaison R-S associée à la chirurgie sur les larges ulcères d'UB (\geq à 10 cm de diamètre), en nous conformant aux recommandations de l'OMS [2004] et uniquement sur des cas analysés par des tests de laboratoire. De telles études n'ont jamais été rapportées.

Trois études ont été menées, avec un suivi post-thérapeutique allant de 12 à 24 mois:

- 1) La première étude [Kibadi *et al.*, 2008a] rapporte le suivi clinique du premier cas confirmé par PCR, culture et génotypage de la République du Congo-Brazzaville. Il s'agit d'une forme disséminée d'UB avec atteintes osseuses qui a été guérie par la chirurgie, en plus de l'antibiothérapie (R-S). Nous n'avons pas observé de rechute après 12 mois de suivi post-thérapeutique.

- 2) La deuxième étude [Kibadi *et al.*, 2010a] décrit la progression des lésions UB chez un patient HIV positif traité avec la combinaison R-S sans chirurgie ni traitement antirétroviral. Le patient est décédé à la fin du traitement antibiotique au moment où nous planifions le traitement antirétroviral.
- 3) La troisième étude [Kibadi *et al.*, 2010b], conduite d'octobre 2006 à septembre 2009, concerne 61 patients PCR positifs et 31 PCR négatifs. Ces patients ont été tous, à l'exception d'un patient PCR négative, traités par la combinaison R-S associée à la chirurgie. Après un suivi post-thérapeutique de 24 mois, une seule rechute est observée chez un patient PCR positif. Dans cette étude, le taux de rechute est très bas (1,1 % pour tous les patients et 1,6 % uniquement pour les patients PCR positifs).

4.4.1. Diagnostic clinique, confirmation de cas et difficultés sur le terrain

a) Le diagnostic clinique

Le diagnostic clinique d'UB, est intrinsèquement difficile, parce que la spécificité de signes cliniques et des symptômes est notoirement basse, c'est-à-dire, il y a une vaste gamme de diagnostics différentiels. Concernant l'UB, la spécificité diffère considérablement entre, par exemple, un nodule, un ulcère dans la phase active avec le « signe d'ouate » et des bords décollés, ou un ulcère vu tardivement, partiellement guéri ou en phase de cicatrisation. Plus les ulcères sont vus tardivement, plus la spécificité des signes cliniques de l'UB devient basse. Nos études ont démontré que le diagnostic d'UB sur le terrain chez les patients présentant de larges ulcères n'est pas aussi aisé qu'on ne le prétend.

b) La confirmation de cas

Elle est fonction de la disponibilité des tests diagnostiques (ZN, culture, PCR, histologie), des signes cliniques et des symptômes en présence.

Les directives de l'OMS [2006] pour le contrôle de l'UB dans la région africaine distinguent 5 niveaux dans le diagnostic et la prise en charge de l'UB. L'étude de ces directives montre que sa faisabilité est fonction de la disponibilité de tests diagnostiques. Dans le 1^{er} niveau, c'est-à-dire le plus bas (communauté), le diagnostic repose uniquement sur "des signes cliniques et des symptômes", tandis que dans les deux niveaux les plus hauts, 4^{ème} niveau (référence nationale/tertiaire, centre hospitalier de référence) et 5^{ème} niveau (supranational), tous les tests diagnostiques sont disponibles.

c) Difficultés sur le terrain

Dans le même ordre de recommandations, pour diagnostiquer UB aux différents niveaux d'administration des soins, l'on a «un diagnostic présomptif de la maladie active sur base de reconnaissance des formes cliniques de la lésion typique ». Le diagnostic peut être ultérieurement confirmé par les tests diagnostiques de laboratoire : examen par microscopie directe, la culture de *M. ulcerans*, la PCR et l'histopathologie ; à l'exception de l'examen direct, ce sont des tests qui sont réalisés dans les laboratoires de référence nationaux ou supranationaux.

C'est à ce niveau que se situent les difficultés auxquelles nous avons été confrontés d'une manière pratique, sur le terrain, tout au long de nos recherches. En effet, nous n'avons pas tous ces tests (la culture pour *M. ulcerans*, la PCR et l'histologie) là où la plupart des patients vivent et où nous les prenons en charge.

Par contre, comme le 5^{ème} niveau était impliqué, les patients inclus dans nos études ont été confirmés a posteriori par: culture pour *M. ulcerans*, et PCR (ITM Antwerpen, Belgique), histopathologie (AFIP/Washington/USA, Université de Minho/Fraga/Portugal, Hôpital de Chambéry/France). Nous avons ainsi mis en évidence la faible valeur prédictive positive du diagnostic clinique (66,3 %) [Kibadi *et al.*, 2010b].

Pour l'OMS [2008], la priorité essentielle pour les agents de santé appelés à traiter des malades UB est la mise au point d'un test diagnostique simple, rapide, sensible et spécifique permettant la confirmation des cas sur place. Or un tel test n'existe pas encore à l'heure actuelle. Le seul test simple et rapide dont nous disposons sur le terrain est l'examen direct après coloration de ZN. Néanmoins, la sensibilité de ce test varie de 26 % [Phillips *et al.*, 2009] à 64 % [Eddyani *et al.*, 2008], en fonction des études et des échantillons examinés (écouvillons, biopsies par aspiration à l'aiguille fine, « punch biopsy » ou biopsies chirurgicales).

Notons que dans notre étude sur des ulcères larges, la positivité de l'examen direct était de 52 % pour l'ensemble de nos patients et de 79 % pour les cas confirmés par PCR (vrais cas d'UB).

4.4.2. Pertinence des résultats obtenus

L'étude observationnelle [Kibadi *et al.*, 2010b] de l'efficacité de la combinaison R-S associée à la chirurgie chez 61 patients PCR positifs et 31 PCR négatifs a montré que l'évolution des formes ulcérées étendues (\geq à 10 cm de diamètre) de l'UB après 4 semaines d'antibiothérapie est différente suivant les résultats microbiologiques. En effet les patients à PCR négative qu'on peut considérer

comme cas non-UB, ont mieux répondu au traitement antibiotique après 4 semaines de traitement que les patients à PCR positive.

D'autre part, les lésions des patients ZN positifs se sont beaucoup plus détériorées après 4 semaines que celles des patients ZN négatifs. D'où l'importance d'effectuer un examen direct en zone rurale et de traiter chirurgicalement le plus rapidement possible les patients ZN positifs. Ceci démontre l'importance de la confirmation microbiologique dans la prise en charge d'UB. En effet, même dans les zones endémiques d'UB, des professionnels de la santé avec de l'expérience sur l'UB peuvent avoir des difficultés à reconnaître des cas d'UB sur des bases purement cliniques et épidémiologiques. D'où l'importance d'une confirmation de l'UB par des analyses microbiologiques et surtout dans le cadre du traitement médical (R et S) de l'UB.

Notre contribution est que l'examen direct des frottis par microscopie selon la méthode de ZN peut s'avérer très important dans des centres de santé ruraux pour la confirmation microbiologique des larges ulcères (≥ 10 cm de diamètre) suspects d'UB. En effet, des patients PCR positifs ayant des larges ulcères avec ZN positif à la microscopie directe s'aggravent après 4 semaines de traitement antibiotique et devraient donc être traités chirurgicalement le plus rapidement possible après le début de l'antibiothérapie. En effet, il a été démontré que la positivité de l'examen direct des lésions cutanées représente un risque de dissémination osseuse [Lagarrigue *et al.*, 2000].

4.4.3. La place de la chirurgie dans la prise en charge médicale des lésions UB ulcérées étendues

Le suivi clinique du premier cas confirmé par PCR, culture et génotypage de la République du Congo-Brazzaville [Kibadi *et al.*, 2008a] décèle une majoration de la surface de l'ulcère de 566 %, partant du 1^{er} jour du début du traitement spécifique à la fin de la 10^{ème} semaine [Kibadi *et al.*, 2008a]. Ce patient a été guéri par la chirurgie, en plus de l'antibiothérapie (R-S) [Kibadi *et al.*, 2008a].

Etuaful *et al.* [2005], en utilisant le même traitement médical (R-S) pour les formes précoces (nodules et plaques) au Ghana, constatent une réduction moyenne de 38% à la fin du traitement, allant de 29 % chez les patients traités pendant 2 semaines à 52 % pour ceux traités pendant 4 semaines. La régression de l'œdème est le signe clinique le plus cité dans les rapports sur le traitement de l'UB par la combinaison R-S [Etuaful *et al.* 2005], mais non constatée dans nos études qui concernent les larges ulcères ($>$ à 10 cm). En effet, les cas documentés par Etuaful *et al.* [2005], concernent uniquement les formes précoces d'UB (nodules et plaques).

L'étude observationnelle de Chauty *et al.* [2007] sur l'efficacité de la combinaison (R-S) réalisée au Bénin ne distingue pas dans les résultats obtenus à la 4^{ème} semaine et à la 8^{ème} semaine, les patients PCR positifs et PCR négatifs. Cette étude [Chauty *et al.*, 2007] ne distingue pas non plus les patients PCR positifs et PCR négatifs, parmi les 73 % de patients avec larges ulcères (> 15 cm) et parmi les 17 % de patients avec petits ulcères (< 5 cm), qui ont bénéficié également de la chirurgie, en plus de l'antibiothérapie. Cela pourrait justifier en partie le pourcentage plus élevé de guérison sans chirurgie rapporté par Chauty *et al.* [2007].

Dans nos études, la contribution de la chirurgie a été primordiale dans la guérison de ces larges ulcères [Kibadi *et al.*, 2008a; 2008b; 2010b]. En effet, l'inefficacité du traitement médical (R et S) constatée à la 4^{ème} semaine, dans les formes tardives d'UB (larges ulcères \geq 10 cm) serait due en partie à l'étendue des lésions, à l'absence de diffusion des médicaments dans les tissus infectés, et ceci du fait de la thrombose des vaisseaux dermiques suivie de la nécrose ischémique du site de l'infection. La revascularisation du site lésionnel a été rendue possible par l'excision chirurgicale. Nous pensons que cette revascularisation du siège de la lésion a permis ainsi d'obtenir une bonne diffusion des médicaments (R et S) et une concentration tissulaire suffisante pour être active sur les germes encore éventuellement présents après chirurgie. La chirurgie a permis également de mieux cicatrifier les lésions, de raccourcir le temps de guérison, de prévenir les cicatrices rétractiles et les difformités invalidantes ainsi que les graves séquelles qui surviennent au décours d'une cicatrisation spontanée.

L'antibiothérapie spécifique (R et S) quant à elle a pu stériliser le « foyer infectieux », contrôler la dissémination de l'UB et minimiser ainsi les éventuelles rechutes.

4.4.4. Co-infection HIV et UB

Une faiblesse potentielle de notre étude [Kibadi *et al.*, 2010b] est le manque d'informations sur le statut HIV de patients, mais au moment de l'étude, il n'y avait pas encore de counseling HIV régulier, ni de traitement antirétroviral disponible. La prévalence de l'infection HIV dans la ZSR de Nsona-Mpangu est moins de 3,0 % selon le "Programme National Multisectoriel de Lutte contre le VIH/SIDA" [PNMLS, 2008].

Au Bénin, une étude cas-témoins comparant la séroprévalence HIV-1//HIV2 chez les patients UB suggère que la séropositivité HIV augmente le risque d'infection à *M. ulcerans* [Johnson *et al.*,

2008]. L'infection HIV peut rendre fortement agressive l'infection à *M. ulcerans*, particulièrement en présence d'une ostéomyélite [Toll *et al.*, 2005].

La co-infection HIV et UB devrait donc être étudiée en RDC, et dans d'autres pays endémiques d'UB. Il y a aussi besoin urgent d'études pour évaluer le traitement de patients UB et HIV positifs, avec la combinaison R+S et traitement antirétroviral.

Cependant, dans une autre étude [Kibadi *et al.*, 2010a], nous avons observé une progression des lésions à la 2^{ème} jusqu'à la 8^{ème} semaine chez un patient UB, HIV-positif, traité avec la combinaison R-S sans chirurgie ni traitement antirétroviral.

Pour le contrôle de l'UB chez les patients HIV positifs, il est important qu'ils soient traités par la combinaison R-S associée ou non à la chirurgie, et qu'ils bénéficient d'un traitement antirétroviral pour stimuler leur immunité.

4.4.5. Réactions paradoxales chez les patients UB sous traitement médical (R-S)

Lors de la réunion de l'OMS sur l'UB (Cotonou, Bénin, 30 mars-2avril 2009), Chauty *et al.* [2009] et Nienhuis *et al.* [2009] ont présenté les résultats de "réactions paradoxales" au cours du traitement par antimycobactériens dans les formes précoces d'UB. Les « réactions paradoxales » au cours du traitement ont été récemment rapportées par O'Brien *et al.* [2009].

Ces auteurs ont observé la présence des « réactions paradoxales » après plusieurs semaines d'antibiothérapie qui sont caractérisées par des réactions inflammatoires, de la température locale et parfois, par une apparente aggravation des lésions [Chauty *et al.*, 2009; Nienhuis *et al.*, 2009; O'Brien *et al.*, 2009]. Ce phénomène de « réaction paradoxale » serait dû à une réaction immunitaire découlant de la destruction des bacilles par les antibiotiques. D'après ces auteurs [Chauty *et al.*, 2009; Nienhuis *et al.*, 2009; O'Brien *et al.*, 2009], ce phénomène ne devrait pas être considéré comme un « échec thérapeutique », mais bien au contraire comme un effet bénéfique par la réactivité immunitaire qui se traduit par la « guérison » de la lésion.

Les évolutions non satisfaisantes de nos patients UB (PCR positifs) après 4 semaines d'antimycobactériens seuls (R et S) [Kibadi *et al.*, 2010b] seraient plus probablement des « échecs thérapeutiques » et non des « réactions paradoxales », pour les raisons suivantes :

- 1) Premièrement, il est nécessaire dans les formes cliniques d'UB, de faire la distinction entre les larges ulcères (\geq à 10 cm) et les lésions précoces (nodules, papules, œdèmes, plaques et ulcères < 10 cm). Tous les cas présentés par ces auteurs [Chauty *et al.*, 2009; Nienhuis *et al.*, 2009; O'Brien *et al.*, 2009] concernaient les formes précoces. Notre étude montre que les larges ulcères (d'au

moins 10 cm) n'ont pas connu une bonne évolution clinique après 4 semaines de traitement antibiotique seul, et ont requis la chirurgie [Kibadi *et al.*, 2010b].

- 2) Pour Chauty *et al.* [2009] et Nienhuis *et al.* [2009], les lésions d'UB avec «réactions paradoxales » s'accompagnent de douleur, de fièvre, de la majoration de l'induration. Dans notre série, les patients n'ont pas présenté, ni signalé ces symptômes.

- 3) Au cours de cette réunion de l'OMS sur l'UB (Cotonou, 2009) Pluschke a présenté l'histopathologie dans les « réactions paradoxales » d'UB qui se caractérise par des infiltrations massives de leucocytes, la formation d'abcès, des hémorragies intracellulaires, avec la présence de BAAR. Les analyses des biopsies prélevées dans notre série, au cours et après traitement n'ont pas décelé d'images histopathologiques compatibles avec ces « réactions paradoxales ». Des études additionnelles sont importantes pour mieux élucider les phénomènes des « réactions paradoxales » chez les patients UB sous R-S.

4.4.6. Diagnostic histologique des larges ulcères avec résultats négatifs par examen direct, culture et PCR pour *M. ulcerans*

Nous avons documenté de façon détaillée les échantillons négatifs pour *M. ulcerans* par examen direct, culture et PCR, chez des patients traités par R et S associés à la chirurgie. Les patients étaient inclus dans l'étude sur des bases cliniques et épidémiologiques conformément aux recommandations de l'OMS. Parmi les 31 patients à PCR négative traités [Kibadi *et al.*, 2010b], les renseignements histopathologiques n'étaient disponibles que pour 28 patients. Parmi eux, 24 patients n'ont eu aucune lésion histologique compatible avec l'UB. Ces résultats confirment que 85,7 % des patients (24/28) à PCR négative ne sont pas des cas d'UB. Les diagnostics de ces ulcères sont : affections vasculaires (troubles de microcirculation, drépanocytose, angiopathie thromboembolique, inflammation péri-vasculaire du derme), affections dermatologiques (impétigo, dermatite, pyogranulomatose, cellulite), affections bactériennes et mycosiques (infections à coques Gram +, dermatophytoses d'origine mycosique), des affections inflammatoires chroniques (affections dermo-hypodermiques non spécifiques, inflammations chroniques non spécifiques).

Quatre de nos patients à PCR négative dans notre étude [Kibadi *et al.*, 2010b] avec des résultats microbiologiques négatifs (ZN, culture, PCR) ont des lésions histologiques compatibles avec l'infection à *M. ulcerans*. Cependant, il est difficile de faire un diagnostic précis d'UB chez ces 4 patients qui présentent des lésions compatibles avec l'UB, sur base des lésions nécrotiques dans

l'hypoderme, vu l'absence de BAAR dans tous les échantillons examinés. Dans la littérature, les caractéristiques histopathologiques les plus fiables pour le diagnostic d'UB sont : la nécrose du tissu sous-cutané et du derme profond ainsi que la présence de BAAR [Dodge, 1964; Connor *et al.*, 1966; Hayman, 1993; WHO, 2001a; Stienstra *et al.*, 2003]. Guarner *et al.* [2003] ont analysé 124 biopsies (30 nodules, 6 plaques et 88 ulcères). Les BAAR étaient présents dans 78 biopsies (63 %), alors que 37 autres (30 %) n'avaient pas de BAAR. Ces dernières biopsies étaient considérées comme des « cas suspects d'UB ». De même, dans notre étude [Kibadi *et al.*, 2010b], les patients à PCR négative ayant des lésions histologiques compatibles avec l'UB seraient plutôt des « cas suspects d'UB ».

En zone tropicale, d'autres lésions ulcérées peuvent se confondre à l'UB mais s'en différencient par l'absence de BAAR: l'ulcère phagédénique tropical (UPT), la fasciite nécrosante (FN), l'ulcère d'origine vasculaire (veineuse, artériolaire, mixte artério-veineuse, angiodermite nécrotique), le carcinome ulcératif ou mélanome. L'UPT, fréquent dans les régions où l'UB est présent, est une des premières causes d'erreurs dans le diagnostic différentiel de l'UB [Janssens *et al.*, 2005]. L'UPT et la FN sont deux pathologies qui peuvent se confondre souvent avec des larges ulcérations d'UB. Ces pathologies ont néanmoins des caractères distinctifs que nous résumons dans le tableau III (diagnostic différentiel de l'UB, l'UPT et la FN) adapté de Phanzu *et al.* [2010]. La FN comme l'UB, se caractérise par une nécrose de tissu sous-cutané mais n'a pas de BAAR.

En zone endémique pour l'UB, la FN peut être confondue cliniquement avec l'UB [Phanzu *et al.*, 2010]. En effet, la FN peut se développer au site d'une biopsie cutanée, d'une écorchure, d'une morsure d'insecte, d'une piqûre d'aiguille, d'une plaie chirurgicale, d'un abcès cutané, ou dans les trajets d'un ulcère veineux chronique de jambe [Fustes-Morales *et al.*, 2002]. Les facteurs de risque pour le développement de la FN incluent un diabète sucré, la chirurgie, le traumatisme, l'infection cutanée chronique, et le déficit du système immunitaire qui prédisposent le patient à une FN polymicrobienne [Cox *et al.*, 1999]. Cependant, approximativement la moitié des cas de FN streptococciques se produisent chez le sujet jeune et chez des patients précédemment en bonne santé [Cox *et al.*, 1999]. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (diclofenac,..), fréquemment et abusivement utilisés par la population en RDC, ont été incriminés par certains comme prédisposant à une FN [Verfaille *et al.*, 2002], et bien que cette association fasse l'objet de contradictions, certains les recommandent [Zeer *et al.*, 1999]. Les streptocoques du groupe A bêta-hémolytiques (*Streptococcus pyogenes*) sont le plus souvent associés à la FN, bien qu'ils ne causent qu'une minorité des cas [Elliot *et al.*, 2000]. *Staphylococcus aureus* et d'autres staphylocoques sont des

agents généralement connus de FN [Elliot *et al.*, 2000]. Les FN polymicrobiennes dues principalement aux bactéries anaérobies facultatives et, ou aux coques (en synergie) peuvent se confondre au début avec une simple cellulite due à une plaie, ou un UB en zone rurale endémique. La prise en charge dans ces larges ulcères « suspects d'UB » devait être similaire à celle des autres affections, comme la FN [Kihiczak *et al.*, 2006], se caractérisant par une nécrose du tissu sous-cutané mais qui n'ont pas de BAAR. Dans toutes ces affections, le débridement chirurgical est la première option de prise en charge, suivie d'une antibiothérapie adaptée. Il est possible que l'évolution plus favorable des ulcères à PCR négative soient dues à l'action des antibiotiques (R-S) sur ces germes responsables de l'UPT et de la FN. Il y a environ 40 ans, répondant à la question du Dr Alan Lyell de Glasgow si *M. ulcerans* est le seul *Mycobacterium* qui provoque une ulcération aux bords décollés, Dr Pettit, qui menait des recherches cliniques sur les ulcérations extensives des membres ou de petits ulcères montrant une chronicité inhabituelle, a affirmé en 1970 que d'autres lésions dues à un *Mycobacterium* (par exemple *M. tuberculosis*, *M. balnei* et *M. fortuitum*) produisent des nodules qui peuvent provoquer le décollement du bord de l'ulcère qui est caractéristique de l'infection par *M. ulcerans* [Pettit, 1970]. Ainsi, des études approfondies devraient être également menées sur le diagnostic différentiel et le traitement approprié pour les lésions cliniques semblables à l'UB qui ont des BAAR, mais ne sont pas dues à *M. ulcerans*.

Tableau III. Comparaison entre UB, UPT et FN

		UB	UPT	FN
Epidémiologie	Distribution	focalisé dans les régions tropicales	plus fréquent dans les régions tropicales	cosmopolite
	Age	plus fréquent chez les < 15 ans	enfants et jeunes adultes	tous les âges
	Pathologies associées		malnutrition, anémie, hygiène insuffisante	Diabète, HIV, déficit immunitaire, troubles vasculaires périphériques
Description clinique	Siège des lésions	plus fréquent aux membres	plus fréquent aux membres inférieurs (en latéro-malléolaire)	non-sélectif
	Traumatisme associé	fréquemment	fréquemment	fréquemment
	Odeur	non	fortement malodorant	malodorant
	Début	lent (2 à 3 mois)	moins rapide (2 semaines à 1-2 mois)	rapide (1 à 2 jours)
	Type de lésions	nodule, plaque, œdème ou ulcère	ulcère	oedème (« phlegmon diffus »), plus ulcère
	Douleur	peu ou pas douloureux	peu douloureux	fortement douloureux
	Température locale	normale	normale	élevée
	Erythème	absent	absent	présent
	Signes d'atteinte systémique	Absents (à l'exception des atteintes osseuses disséminées)	absents	toxicité systémique, fièvre et choc
Etiologie	Agent causal	<i>M. ulcerans</i>	polybactérien	polybactérien

Nos études démontrent la nécessité de mieux étudier le diagnostic différentiel de l'UB afin de fournir aux patients atteints de ces maladies, une prise en charge adaptée à leur pathologie.

4.4.7. Taux de rechutes

Chauty *et al.* [2007] ont rapporté des résultats prometteurs avec 1,4 % de rechutes (toutes formes confondues) chez les patients traités par R-S avec ou sans chirurgie.

Dans notre étude sur les ulcères larges, avec la chirurgie à partir de la 4^{ème} semaine, les patients à PCR positive ont bien évolué (98,4 % versus 14,8 % pour les patients à PCR positive et 83,3 % versus 54,8 % pour les PCR négative, $p= 0,023$). Notre taux de rechute, comme chez Chauty *et al.* [2007] est faible (1,1 %) [Kibadi *et al.*, 2010b].

Il est donc possible que ces faibles taux de rechutes, par rapport à ceux rapportés dans la littérature [OMS 2001b; Kanga *et al.*, 2003; Debacker *et al.*, 2005; Kibadi *et al.*, 2009b; OMS, 2008a], soient dus au traitement antimycobactérien associé ou non à la chirurgie.

4.4.8. Les limites de résultats obtenus

La revue de différents rapports sur les essais cliniques publiés montre une absence de définition de la performance des tests utilisés ainsi, que de la définition de cas et de leur confirmation. En effet dans l'étude de Chauty *et al.* [2007], sur 236 lésions ulcérées, seules 145 lésions ont bénéficié des analyses par PCR. Parmi les 145, seulement 60 % et 57 % ont été confirmés respectivement par microscopie directe selon la technique de ZN et par PCR. Il s'agit alors d'un essai non-comparatif. Ainsi la question de la spécificité de signes cliniques et des symptômes reste ouverte. En effet, parmi les 168 patients avec ulcères traités par Chauty *et al.* [2007], seulement 145 ont été testés par PCR. Chauty *et al.* [2007] n'ont pu confirmer par PCR que 57 % des lésions ulcérées (83 parmi les 145 testés), dans notre étude sur des larges ulcères, 66,3 % étaient PCR positifs et chez Mensah-Quainoo *et al.* [2008] 69,2 %.

En effet, quand nous analysons une cohorte de patients traités avec une intervention X, Y ou Z (le non-comparatif), nous avons une vaste gamme d'incertitude du résultat « résultat de succès thérapeutique d'UB » puisque la proportion de patients avec forme active d'UB varie avec les critères que nous utilisons pour la confirmation de cas.

L'idéal aurait été de réaliser des essais cliniques contrôlés randomisés comparant deux ou plusieurs interventions différentes. Mais pour des raisons du nombre de patients et d'éthique, nous n'avons pas pu réaliser une telle étude.

4.4.9. Recommandations et perspectives

A partir des résultats obtenus dans nos études [Kibadi *et al.*, 2008a; 2008b; 2010b], nous pouvons dire que, dans les formes ulcérées étendues d'UB (\geq à 10 cm de diamètre), le traitement médical recommandé par l'OMS paraît inefficace sans l'apport de la chirurgie, partant des observations cliniques après 4 semaines de traitement médical seul.

Une révision du protocole actuel de l'OMS pourrait être envisagée en ce qui concerne le moment le plus indiqué pour pratiquer la chirurgie. D'après nos résultats celle-ci devrait être appliquée concomitamment au traitement médical, du moins dans le traitement des formes ulcérées étendues (\geq à 10 cm de diamètre) de l'UB, et positives à l'examen direct.

L'importance de la confirmation de l'UB par des analyses microbiologiques dans le traitement médical (R et S) de l'UB est nécessaire et devrait être obligatoire. En effet, des patients ayant des larges ulcères avec ZN positif à la microscopie directe devraient être traités chirurgicalement et le plus rapidement possible après le début de l'antibiothérapie spécifique.

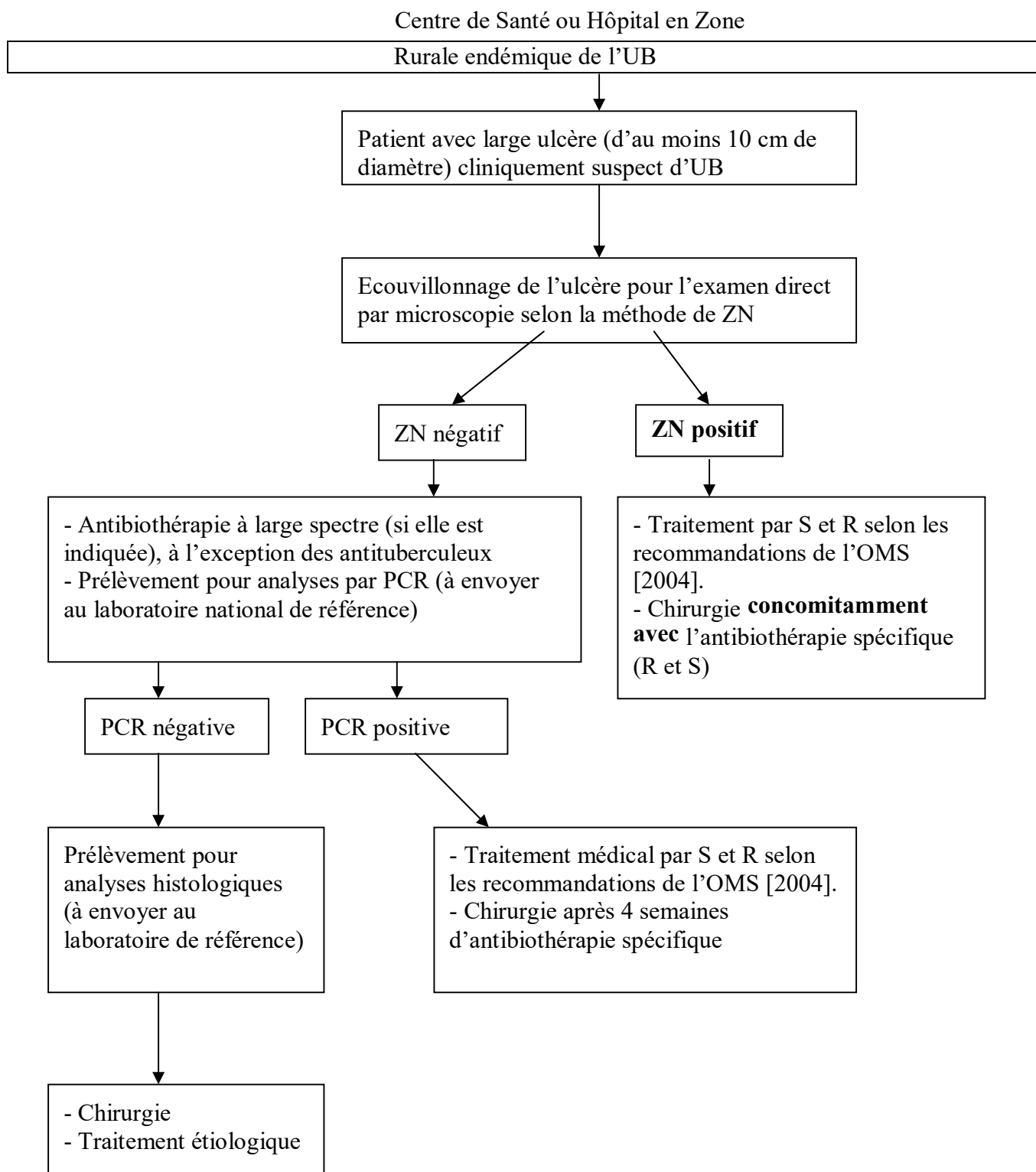
Il faudra intégrer et promouvoir l'examen par microscopie directe (ZN), des ulcères suspects d'être causés par *M. ulcerans*, dans le système de santé existant. L'intégration du programme national de lutte contre l'UB dans le programme lèpre-tuberculose déjà expérimenté sur le terrain pourrait être envisagée.

Comme pour la tuberculose, l'examen direct effectué en zone de santé rurale, devrait être soumis à un contrôle de qualité régulier.

Nous proposons un algorithme pour la prise en charge des formes ulcérées étendues de l'UB en ZSR endémique (figure 17). Cet algorithme est adapté aux conditions de la prise en charge d'UB de nos zones de sante rurale. L'on veillera à ce qu'en présence d'un large ulcère cliniquement suspect d'UB avec un résultat ZN négatif à la microscopie directe qu'une antibiothérapie à large spectre (si elle est indiquée), à l'exception des antituberculeux, soit administrée en attendant les résultats de la PCR, et que le temps d'attente de ces résultats des analyses par PCR soit réduit au minimum possible.

En effet, des patients PCR positifs ayant des larges ulcères avec ZN positif à la microscopie directe s'aggravent après 4 semaines de traitement antibiotique avec risque de dissémination osseuse et devraient donc être traités chirurgicalement le plus rapidement possible après le début de l'antibiothérapie. Tous nos patients ZN positif ont eu également une PCR positive.

Figure 17. Algorithme de la prise en charge des formes ulcérées étendues de cas cliniquement suspects d'UB en Zone Rurale endémique



4.5. Références

- Achard (1981) Les pansements de prise greffe mince. *Ann Chir Plast* 26, 182 - 188. - Adrien M, Beghin I (1993) Communication et nutrition. De l'éducation nutritionnelle à la communication sociale en nutrition. Ed. L'Harmattan, 157 p.
 - Barker DJP, Clancey JK, Morrow RH, Rao S (1970) Transmission of Buruli disease. *Br Med J* 1, 554 - 558.
 - Barker DJP (1973) Epidemiology of *Mycobacterium ulcerans* infection. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 67, 43 - 50.
 - Beylis N, Glassman S, Koornhof H, Meyers WM, Portaels F, Blumberg L (2008) A 31-year-old diamond miner with chronic and relapsing skin ulcer. What is the diagnosis? *South Afr J Epidemiol Infect* 24, 11 - 13.
 - Chauty A, Ardant MF, Adeye A, Euverte H, Guédénon A, Johnson RC, Aubry J, Nuermberger E, Grosset J (2007) Promising clinical efficacy of streptomycin-rifampin for treatment of Buruli ulcer (*Mycobacterium ulcerans* disease). *Antimicrob Agents Chemother* 51, 4029 - 4035. - Chauty A, Pluschke G, Baohong J (2009) Preliminary results of a clinical trial of eight-week daily treatment with the combinaison rifampin-clarithromycin for patients with Buruli ulcer.
- WHO Annual Meeting on Buruli Ulcer, Cotonou, Benin, 30 March - 3 April 2009. Abstracts p. 42, WHO/CDS/CPE/GBUI/2009, WHO, Geneva, Switzerland.
- Connor DH, Lunn FL (1966) Buruli ulceration, a clinicopathologic study of 38 Ugandans with with *Mycobacterium ulcerans* ulceration. *Arch Pathol* 81, 183 - 199.
 - Cornet L, Richard-Kadio M, N'guessan AH, Yapo P, Hossoko H, Dick R, Casanelli M (1992) Le traitement des ulcères de Buruli par excision-greffe. *Bull Soc Path Exot* 85, 355 - 358. - Cox NH (1999) Streptococcal necrotizing fasciitis and the dermatologist. *Br J Dermatol* 141, 613 - 614.
 - Debacker M, Aguiar J, Steunou C, Zinsou C, Meyers WM, Portaels F (2004a) *Mycobacterium ulcerans* disease (Buruli ulcer) in a rural hospital, Southern Bénin, 1997–2001. *Emerg Infect Dis* 10, 1391 - 1398.
 - Debacker M, Aguiar J, Steunou C, Zinsou C, Meyers WM, Scott JT, Dramaix M, Portaels F (2004b) *Mycobacterium ulcerans* disease: role of age and gender in incidence and morbidity. *Trop Med Int Health* 9, 1297 - 1304.
 - Debacker M, Aguiar J, Steunou C, Zinsou C, Meyers WM, Portaels F (2005) Buruli ulcer recurrence, Benin. *Emerg Infect Dis* 11, 584 - 589.

- Debacker M, Portaels F, Aguiar J, Steunou C, Zinsou C, Meyers WM, Dramaix M (2006) Risk factors for Buruli ulcer, Benin. *Emerg Infect Dis* 12, 1325 - 1331.
- Dodge OG (1964) Mycobacterial skin ulcers in Uganda: histopathological and experimental aspects. *J Pathol Bacteriol* 88, 167 - 174.
- Eddyani M, Martin A, Aguiar J, Johnson CR, Uwizeye C, Fissette F, Portaels F (2008) Primary culture of *Mycobacterium ulcerans* from human tissue specimens after storage in semi-solid transport medium *J Clin Microbiol* 46, 69 - 72.
- Elliott D, Kufera JA, Myers RA (2000) The microbiology of necrotizing soft tissue infections. *Am J Surg* 179, 361 - 366.
- Etuaful S, Carbonnelle B, Grosset J, Lucas S, Horsfield C, Phillips R, Evans M, Ofori-Adjei D, Klustse E, Owusu-Boateng J, Amedofu GK, Awuah P, Ampadu E, Amofah G, Asiedu K, Wansbrough-Jones M (2005) Efficacy of the combination rifampin- streptomycin in preventing growth of *Mycobacterium ulcerans* in early lesions of Buruli ulcer in humans. *Antimicrob Agents Chemother* 49, 3182 - 3186.
- Fustes-Morales A, Gutierrez-Castrellon P, Duran-Mckinster C *et al.* (2002) Necrotizing fasciitis: report of 39 pediatric cases. *Arch Dermatol* 138, 893 - 899.
- Glynn PJ (1972) The use of surgery and local temperature elevation in *Mycobacterium ulcerans* infection. *Aus New Zealand Surg* 41: 312 - 317.
- Guarner J, Bartlett J, Ellen A, Spotts A, Whitney, Raghunathan LP, Stienstra Y, Asamoah K, Etuaful S, Klustse E, Quarshie E, Van der Werf TS, Van der Graaf WTA, King HC, Ashford DA (2003) Histopathologic features of *Mycobacterium ulcerans* infection. *Emerg Infect Dis* 9, 651 - 656.
- Hayman J (1993) Out of Africa: observations on the histopathology of *Mycobacterium ulcerans* infection. *J Clin Pathol* 46, 5 - 9.
- Janssens PG, Pattyn SR, Meyers WM, Portaels F (2005) Buruli ulcer: an historical overview with updating to 2005. *Bull Séanc Acad R Sci Outre-Mer* 51, 165 - 199.
- Johnson RC, Makoutodé M, Sopoh GE, Elsen P, Gbovi J, Pouteau LH, Meyers MW, Boko M, Portaels F (2005) Buruli ulcer distribution in Benin. *Emerg Infect Dis* 11, 500 - 501.
- Jonson RC, Nackers F, Glynn JR, *et al.* (2008) Association of HIV infection and *Mycobacterium ulcerans* disease in Benin. *AIDS* 22: 901-902.

- Josse R, Guédénon A, Darie H, Portaels F, Meyers WM (1995) Les infections cutanées à *Mycobacterium ulcerans*: ulcères de Buruli. *Méd Trop* 55, 363 - 373.
- Junghans T, Um Boock A, Vogel M, Schütte D, Weinlaeder H, Phuschke G (2009) Phase change material thermotherapy of Buruli ulcer: a prospective observational single centre proof of principle trial. *Plos Negl Trop Dis* e380, 1 - 7.
- Kanga JM, Kacou DE, Sangaré A, Dabila Y, Asse NH, Djakeaux S (2003) Les rechutes observées après traitement chirurgical des cas d'ulcère de Buruli en Côte d'Ivoire. *Bull Soc Pathol Exot* 96, 406 - 409.
- Kibadi K, Tsakala TM, Mputu-Yamba JB, Muyembe T, Kashongwe M, Imposo DB (2002) 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.
- Kibadi K, Tsakala M, Mputu-Yamba JB, Muyembe T, Kashongwe M, Imposo DB, Nsiala A (2003) L'ulcère de Buruli chez les réfugiés angolais des sites de Kimpese, Bas-Congo, RD Congo. *Santé* 13, 39 - 41.
- Kibadi Kapay A (2004) Enquête connaissances-attitudes-pratiques (CAP) de la population de Songololo (R.D. Congo) sur l'ulcère de Buruli. *Bull Soc Pathol Exot* 97, 302 - 305.
- Kibadi K, Imposo DB, Malenga M (2004a) Les complications ostéo-articulaires de l'ulcère de Buruli : intérêt de la radiologie. *J Afr Imag Méd* 5, 361 - 365.
- Kibadi K, Muyembe T, Phanzu MD, Mbala L, Meyers WM, Portaels F (2004b) Association large ulcère de Buruli thoraco-abdominal et pleurésie massive homolatérale: aspects diagnostiques et difficultés de prise en charge. A propos d'un cas. *Méd Afr Noire* 51, 643 - 648.
- Kibadi Kapay A, Mputu-Yamba JB, Muyembe T, Bonga G, N'Siala A (2005) Apport de l'autogreffe cutanée à l'air libre dans le traitement de l'ulcère de Buruli. *Bull Soc Pathol Exot* 98, 21 - 25.
- Kibadi K (2005) Ulcère à *Mycobacterium ulcerans*: prise en charge chirurgicale dans 102 observations en République Démocratique du Congo. *Méd Trop* 65, 444 - 448.
- Kibadi K, Singa J, Wembanyama H, Portaels F (2006) Résultats de l'enquête nationale préliminaire sur l'ulcère de Buruli en République Démocratique du Congo. *Bull de l'ALLF* 18, 24 - 25.

- Kibadi K (2006) L'ulcère de Buruli peut-il être considéré comme endémique à Idiofa dans la province de Bandundu (RD DU CONGO)? Résultats de deux missions d'enquête réalisées en 2005. *Bull de l'ALLF* 19, 28 - 31.
- Kibadi K, Aujoulat I, Meyers WM, Mokassa L, Muyembe T, Portaels F (2007) Etude des appellations et des représentations attachées à l'infection à *Mycobacterium ulcerans* dans différents pays endémiques d'Afrique. *Méd Trop* 67, 241 - 248.
- Kibadi K (2008) Infection à *Mycobacterium ulcerans* traitée par Rifater, Pyrazynamide, Myambutol associés à la chirurgie. A propos d'un cas avec un recul de six ans. *Méd Mal Inf* 38, 156 - 158.
- Kibadi K, Stragier P, Muyembe TJJ, Pedrosa J, Portaels F (2008a) Suivi du premier cas d'infection à *Mycobacterium ulcerans* confirmé par culture, PCR et génotypage en République du Congo-Brazzaville. *Méd Trop* 68, 137 - 143.
- Kibadi K, Panda M, Muyembe TJJ, Fraga GA, Filho AL, Anyo G, Pedrosa J, Suykerbuyk P, Portaels F (2008b) New foci of Buruli ulcer, Democratic Republic of Congo and Angola. *Emerg Infect Dis* 14, 1790 - 1792.
- Kibadi K, Boelaert M, Kayinua E, Minuku JB, Muyembe-Tamfum JJ, Portaels F, Lefèvre P (2009a) Therapeutic itineraries of patients with ulcerated forms of *Mycobacterium ulcerans* (Buruli ulcer) disease in a rural health zone in the Democratic Republic of Congo. *Trop Med Int Health* 14, 1110 - 1116.
- Kibadi K, Mputu-Yamba JB, Mokassa B, Panda M, Muyembe-Tamfum JJ (2009b) Rechutes après traitement chirurgical exclusif de l'infection à *Mycobacterium ulcerans* (ulcère de Buruli): étude des facteurs de risque chez 84 patients congolais. *Méd Trop* 69, 471 - 474.
- Kibadi K, Colebunders R, Muyembe-Tamfum JJ, Meyers WM, Portaels F (2010a) Buruli ulcer lesions in HIV-positive patient. *Emerg Infect Dis* 16, 738 - 739.
- Kibadi K, Boelaert M, Fraga AG, Kayinua M, Longatto-Filho A, Minuku JB, Mputu-Yamba JB, Muyembe-Tamfum JJ, Pedrosa J, Roux JJ, Meyers WM, Portaels F (2010b) 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* (in press).
- Kihiczak GG, Schwartz RA, Kapila R (2006) Necrotizing fasciitis: a deadly infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 20, 365 - 369.

- Krieg RE, Wolcott JH, Meyers WM (1979) *Mycobacterium ulcerans* infection: treatment with rifampin, hyperbaric oxygenation, and heat. *Aviat Space Environ Med* 50, 888 - 892.
- Lagarrigue V, Portaels F, Meyers WM, Aguiar J (2000) L'ulcère de Buruli : Attention aux atteintes osseuses ! A propos de 33 cas observés au Bénin. *Méd Trop* 60, 262 - 266.
- Lunn HF, Connor DH, Wilks NE, Barnley GR, Kamunvi F, Clancey JK, Bee JDA (1965) Buruli (Mycobacterial) ulceration in Uganda (A new focus of Buruli ulcer in Madi District, Uganda). *East Afr Med J* 42, 275 - 288.
- Mensah-Quainoo, Yeboah-Manu D, Asebi C, Patafour F (2008) Diagnosis of *Mycobacterium ulcerans* infection (Buruli ulcer) at a treatment center in Ghana: a retrospective analyses of laboratory results of clinically diagnosed cases. *Trop Med Int Health* 3, 191 - 198.
- Meyers WM, Connor DH, McCullough B, Bourland J, Moris R, Proos L (1974a) Distribution of *Mycobacterium ulcerans* infections in Zaïre, including the report of new foci. *Ann Soc Belge Méd Trop* 54, 147 - 157.
- Meyers WM, Shelly WM, Connor DH (1974b) Heat treatment of *Mycobacterium ulcerans* infections without surgical excision. *Am J Trop Med Hyg* 23, 924 - 929.
- Munabe KK (1983) Autogreffes cutanées minces à l'air libre. Etude clinique, expérimentale et histochimique. Thèse d'agrégation, Faculté de Médecine, Université de Lubumbashi. *Presses Universitaires du Zaïre*, Kinshasa.
- Nienhuis W, Stienstra Y, Abass KM, Tuah W, Thompson WA, Awuah PC, Adjei O, van der Werf TS (2009) Patterns of healing and paradoxical reactions during antimicrobial treatment of Buruli ulcer-data from drug trial in Ghana. WHO Annual Meeting on Buruli Ulcer, Cotonou, Benin, 30 March - 3 April 2009, Abstracts p.49, WHO/CDS/CPE/GBUI/2009, WHO, Geneva, Switzerland.
- Ouattara D, Meningaud JP, Kaba L, Sica A, Asse H (2004) Traitement de l'ulcère de Buruli par excision-greffe: à propos de 118 observations. *Ann Chir Plast Esthét* 4, 11 - 16.
- Pettit JHS (1970) Infection à "*Mycobacterium ulcerans*" symptômes, diagnostic différentiel et traitement. *Bull Soc Méd Fr Derm Syph* 55, 693 - 699.
- Phanzu MD, Bafende AE, Dunda KB, Imposo DBB, Kibadi K, Nsiangana ZS, Singa NJ, Meyers WM, Suykerbuyk P, Portaels F (2006) *Mycobacterium ulcerans* disease (Buruli ulcer) in a rural hospital in Bas-Congo, Democratic Republic of Congo, 2002-2004. *Am J Med Hyg* 75, 311 - 314.

- Phanzu MD, Bafende AE, Imposo BB, Meyers WM, Portaels F (2010) Under-treated necrotizing fasciitis masquerading as ulcerated edematous *Mycobacterium ulcerans* infection (Buruli ulcer). *Am J Med Hyg* 82, 478 - 81.
- Phillips RO, Sarfo FS, Osei-Sarpong F, Boateng A, Tetteh I, Lartey A, Adentwe E, Opare W, Asiedu KB, Wansbrough-Jones M (2009) Sensitivity of PCR for *Mycobacterium ulcerans* on fine needle aspiration for diagnosis of Buruli ulcer. *J Clin Microbiol* 47, 924 - 926.
- Portaels F (1989) Epidémiologie des ulcères à *Mycobacterium ulcerans*. *Ann Soc Belge Méd Trop* 69, 91 - 103.
- Programme National Multisectoriel de Lutte contre le VIH/SIDA, PNMLS, Présidence de la République, République Démocratique du Congo (2008) Rapport national de suivi de la mise en œuvre de la déclaration d'engagement des Chefs d'Etat et de Gouvernement sur le VIH/SIDA (UNGASS), 2007. Publications du PNMLS, 1^{ère} édition, version du 30 janvier 2008. <http://www.pnmls.cd>.
- Reid IS (1967) *Mycobacterium ulcerans* infection: A report of 13 cases at the Port Moresby General Hospital, Papua. *Med J Aust* 1, 427 - 431.
- Stienstra Y, van der Werf TS, Guarner J, Raghunathan PL, Spotts Whitney EA, van der Graaf WT, Asamoah K, Tappero JW, Ashford DA, King CH (2003) Analysis of an IS2404 based nested PCR for diagnosis of Buruli Ulcer disease in regions of Ghana where the disease is endemic. *J Clin Microbiol* 41, 794 - 797.
- Smith JH (1970) Epidemiologic observations on cases of Buruli ulcer seen in a hospital in the lower Congo. *Am J Trop Med Hyg* 19, 657 - 663.
- Suykerbuyk P, Wambacq J, Phanzu DM, Haruna H, Nakazawa Y, Ooms K, Kamango K, Stragier P, Singa J, Ekwanzala F, De Herdt E, De Maeyer P, Kestens K, Portaels F (2009) Persistence of *Mycobacterium ulcerans* disease (Buruli ulcer) in the historical focus of Kasongo Territory, the Democratic Republic of Congo. *Am J Trop Med Hyg* 81, 888 - 894.
- Teelken MA, Stienstra Y, Ellen DE, Quarshie E, Klutse E, van der Graaf WT, van der Werf TS (2003) Buruli ulcer : differences in treatment outcome between two centres in Ghana. *Acta Trop* 88, 51 - 56.
- Toll A, Gallardo F, Ferran M, *et al.* (2005) Aggressive multifocal Buruli ulcer with associated osteomyelitis in an HIV-positive patient. *Clin Exp Dermatol* 30, 649 - 51.

- Uganda Buruli Group (1971) Epidemiology of *Mycobacterium ulcerans* infection (Buruli ulcer) at Kinyara, Uganda. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 65, 763 - 775.
- Verfaillie G, Knape S, Corne L (2002) A case of necrotizing fasciitis after intramuscular administration of diclofenac. *Eur J Emerg Med* 9, 270 - 273.
- Walsh DS, Portaels F, Meyers WM (2008) Review: Buruli (*Mycobacterium ulcerans* infection) *Trans R Soc Trop Med Hyg* 102, 969 - 978.
- World Health Organization (2000) Buruli ulcer. *Mycobacterium ulcerans* infection. Asiedu K, Scherprier R, Raviglione M, eds. 2000. WHO/CDS/CPE/GBUI/1. WHO, Geneva, 118 p.
- World Health Organization (2001a) Buruli ulcer. Diagnosis of *Mycobacterium ulcerans* disease. A manual for health care providers. Portaels F, Johnson P, Meyers WM. Eds. 2001. WHO/CDS/CPE/GBUI/4. WHO, Geneva, 92 p.
- World Health Organization (2001b) Management of *Mycobacterium ulcerans* disease. Buntine J, Crofts K, eds. 2001. WHO/CDS/CPE/GBUI/13. WHO, Geneva, 72 p.
- World Health Organization (2004) Provisional guidance on the role of specific antibiotics in the management of *Mycobacterium ulcerans* disease (Buruli ulcer). WHO/CDS/CPE/GBUI/2004.10, WHO, Geneva.
- World Health Organization (2006) Guide de la lutte contre l'ulcère de Buruli dans la région africaine. Révision 1. Bureau régional de l'Afrique, OMS/Afro/2006, Harare, 30 p.
- World Health Organization (2008) Buruli ulcer: progress report. *Weekly Epidemiol Rec* 83, 145 - 156.
- Zerr DM, & Rubens CE (1999) NSAIDs and necrotizing fasciitis. *Pediatr Infect Dis J* 18, 724 - 725.

CONCLUSION GENERALE

En RDC, l'UB reste souvent perçu comme «une malédiction», «un mauvais sort». Cette représentation de la maladie apparaît partagée dans les pays africains où l'UB est endémique et semble traduire une connaissance relativement bonne de la maladie et de ses symptômes. Dans notre étude, quatre types de recours thérapeutiques sont identifiés dans la zone de santé rurale de Nsona-Mpangu: automédication, tradithérapie, église, centre de santé. Si les itinéraires sont variables, la première motivation pour un recours thérapeutique est la recherche d'une solution. Le recours à l'automédication, à la tradithérapie et/ ou à l'église ne semble pas à lui seul justifier le retard à la consultation et donc le développement de lésions ulcérées plus étendues. En effet, les patients se rendent également aux centres de santé mais le diagnostic d'UB n'y est pas toujours posé. Ceci indique la nécessité d'améliorer les capacités diagnostiques de l'UB ainsi que la prise en charge dans ces centres de santé où le diagnostic de l'UB n'est pas posé.

Les caractéristiques générales des sujets observés en RDC sont identiques à celles décrites dans la littérature. Les lieux de contaminations probables de l'UB rapportés par les malades sont en relation directe avec les activités de vie quotidienne (ménage, activités champêtres, soins corporels) et de recherche des pierres précieuses (diamants).

L'adaptation des techniques chirurgicales aux conditions de précarité rencontrées sur le terrain (préparation d'une solution aqueuse associant chloramine-métronidazole-nitrofurandoïne, expérimentation de l'autogreffe cutanée à l'air libre) rend la chirurgie possible en milieu rural. Le taux de rechute après traitement chirurgical seul, reste cependant élevé et la qualité du pronostic dans ce cas est déterminée par la qualité de l'excision chirurgicale, le jeune âge du patient et la forme clinique d'UB en présence. En nous conformant aux recommandations de l'OMS dans l'étude sur l'efficacité de la combinaison R et S associée à la chirurgie, nous obtenons un taux de rechute très bas. Nous observons également que, dans des zones endémiques d'UB, même des professionnels de santé avec de l'expérience sur l'UB peuvent avoir des difficultés à reconnaître les cas d'UB sur des bases purement cliniques et épidémiologiques. La valeur prédictive positive du diagnostic clinique d'UB est basse. Cela démontre l'importance de confirmer ces cas d'UB par des analyses microbiologiques dans le cadre du traitement médical de l'UB par R et S tel que recommandé par l'OMS. Pour les formes ulcérées étendues d'UB (\geq à 10 cm de diamètre), ce traitement médical paraît inefficace sans l'apport de la chirurgie, en partant des observations cliniques après 4 semaines de traitement médical seul. Une révision du protocole actuel de l'OMS

pourrait être envisagée en ce qui concerne le moment le plus indiqué pour pratiquer la chirurgie. D'après nos résultats, celle-ci devrait être appliquée concomitamment au traitement médical du moins dans le traitement des formes ulcérées étendues (\geq à 10 cm de diamètre) de l'UB, positives à l'examen direct car ces formes s'aggravent en cours d'antibiothérapie.

En effet, des patients ayant des larges ulcères avec ZN positif à la microscopie directe devraient être traités chirurgicalement et le plus rapidement possible après le début de l'antibiothérapie spécifique afin d'éviter l'aggravation des lésions et les risques d'atteintes osseuses.

En outre, il faudra intégrer et promouvoir l'examen par microscopie directe (ZN), des ulcères suspects d'être causés par *M. ulcerans*, dans le système de santé existant. L'intégration du programme national de lutte contre l'UB dans le programme lèpre-tuberculose déjà expérimenté sur le terrain pourrait être ainsi envisagée.

La combinaison des résultats de nos différentes recherches devrait contribuer très significativement à l'amélioration de la prise en charge des formes ulcérées de l'UB.

ANNEXES



Participants du 1^{er} Congrès national sur le Document de Politiques et Stratégies de Lutte contre l'UB en RDC (Kinshasa, 2004)

ANNEXES I. : CURRICULUM VITAE

KIBADI KAPAY Anatole est né le 2 juillet 1966 à Kenge en République Démocratique du Congo (RDC). Après l'école maternelle et l'obtention du Certificat d'études primaires (1972-1979) ainsi que du Brevet du cycle d'orientation (1979-1981), il poursuit des études secondaires scientifiques (1981-1985) au collège N'Temo (ex-Saint Paul) des pères jésuites à Kasongo-Lunda en RDC où il obtient le Diplôme d'Etat en Math-Physique. Il est détenteur du Diplôme de Docteur en Médecine de l'Université de Lubumbashi (1986-1994) et du Diplôme de MédecinSpécialiste en Chirurgie Générale de l'Université de Kinshasa (1996-2002). En 2006, il participe au Cours international de formation sur la prise en charge chirurgicale de l'ulcère de Buruli en République du Ghana, et il obtient de l'OMS le Certificat du niveau requis de compétence technique chirurgicale. En 2008, il suit des Cours intensifs à l'Ecole de Santé Publique de l'Université Libre de Bruxelles en Belgique où il obtient également un Certificat en Epidémiologie, Statistiques et Informatiques Appliquées. De 2005 à 2009, il est admis dans un programme de formation doctorale (*PhD*) à l'Institut de Médecine Tropicale d'Antwerpen et prépare un Doctorat en Sciences Médicales (*PhD Thesis*) à l'Université d'Antwerpen en Belgique. Actuellement, il achève sa formation de Spécialisation Approfondie en Chirurgie Plastique Reconstructive et Esthétique à l'Université Joseph-Fourier de Grenoble en France.

Comme activités professionnelles, après ses études de médecine, il a travaillé comme médecin soignant dans l'équipe de prise en charge clinique des malades dans l'épidémie de fièvre hémorragique à virus Ebola de Kikwit en RDC (1995). De 1996 à nos jours, il est Assistant au Département de Chirurgie de l'Université de Kinshasa et Chirurgien aux Cliniques Universitaires de Kinshasa en RDC. Il est Directeur adjoint du Programme National de Lutte contre l'Ulçère de Buruli (PNLUB) en RDC depuis 2002, programme qu'il a aidé à mettre sur pied au Ministère de la Santé en RDC. Il est également Responsable du Laboratoire National de Référence de l'Ulçère de Buruli qu'il a mis sur pied à l'Institut National de Recherche Biomédicale (INRB, Kinshasa). Le Dr Kibadi a participé activement à de nombreuses réunions mondiales de l'OMS sur l'ulcère de Buruli. Actuellement, il fait fonction d'Interne en Chirurgie Plastique dans le Service de Chirurgie Plastique, de la Main et des Brûlés (Prof. F. Moutet) au CHU de Grenoble en France.

Son travail de terrain lui a permis d'être auteur de plusieurs publications scientifiques et coorganisateur du 1^{er} Congrès national sur l'ulcère de Buruli en RDC (Kinshasa, 2004).

ANNEXES II. : LISTE DE PUBLICATIONS

Publications dans des revues internationales avec peer-review

1. **Kibadi K**, Boelaert M, Fraga AG, Kayinua M, Longatto-Filho A, Minuku JB, Mputu-Yamba JB, Muyembe-Tamfum JJ, Pedrosa J, Roux JJ, Meyers WM, Portaels F (2010) 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* (in press). [PubMed-indexed for MEDLINE]
2. **Kibadi K**, Colebunders R, Muyembe-Tamfum JJ, Meyers WM, Portaels F (2010) Buruli ulcer lesions in HIV-positive patient. *Emerg Infect Dis* 16, 738 – 739. PMID: 20350411 [PubMed-indexed for MEDLINE]
3. **Kibadi K**. (2009) A rare large cutaneous ulcer from the rural area, Democratic Republic of Congo. What is the diagnosis: Buruli ulcer? *Rural and Remote Health* 9, 1310. PMID: 200001165 [PubMed-indexed for MEDLINE]
4. **Kibadi K**, Mputu-Yamba JB, Mokassa B, Panda M, Muyembe-Tamfum JJ (2009) Rechutes après traitement chirurgical exclusif de l'infection à *Mycobacterium ulcerans* (ulcère de Buruli): étude des facteurs de risque chez 84 patients congolais. *Méd Trop* 69, 471 - 474. PMID: 20025176 [PubMed-indexed for MEDLINE]
5. **Kibadi K**, Boelaert M, Kayinua E, Minuku JB, Muyembe-Tamfum JJ, Portaels F, Lefèvre P (2009) Therapeutic itineraries of patients with ulcerated forms of *Mycobacterium ulcerans* (Buruli ulcer) disease in a rural health zone in the Democratic Republic of Congo. *Trop Med Int Health* 14, 1110 - 1116. PMID: 19563476 [PubMed-indexed for MEDLINE]
6. **Kibadi K**, Panda M, Muyembe-Tamfum JJ, Fraga GA, Filho AL, Anyo G, Pedrosa J, Suykerbuyk P, Portaels F (2008) New foci of Buruli ulcer, Angola and Democratic Republic of Congo. *Emerg Infect Dis* 14, 1790 - 1792. PMID: 18976574 [PubMed-indexed for MEDLINE]
7. **Kibadi K**, Stragier P, Muyembe-Tamfum JJ, Pedrosa J, Portaels F (2008) Suivi du premier cas d'infection à *Mycobacterium ulcerans* confirmé par culture, PCR et géotypage en République du Congo-Brazzaville. *Méd Trop* 68, 137 - 143. PMID: 18630045 [PubMed-indexed for

MEDLINE]

8. **Kibadi K** (2008) Infection à *Mycobacterium ulcerans* traitée par Rifater, Pyrazinamide, Myambutol associés à la chirurgie. A propos d'un cas avec un recul de six ans. *Méd Mal Infect* 38, 156 - 158. PMID: 18079081 [PubMed-indexed for MEDLINE]
9. **Kibadi K**, Aujoulat I, Meyers WM, Mokassa L, Muyembe T, Portaels F (2007) Etude des appellations et des représentations attachées à l'infection à *Mycobacterium ulcerans* dans différents pays endémiques d'Afrique. *Méd Trop* 67, 241 - 248. PMID: 17784675 [PubMed-indexed for MEDLINE]
10. **Kibadi K** (2007) 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. *Santé* 17, 173 - 176. PMID: 18180219 [PubMed-indexed for MEDLINE]
11. **Kibadi K** (2006) Les rechutes après traitement de l'ulcère de Buruli après la chirurgie en Afrique. *Bull Soc Pathol Exot* 99, 230 - 235. PMID: 17111968 [PubMed-indexed for MEDLINE]
12. Phanzu MD, Bafende AE, Dunda KB, Imposo DBB, **Kibadi K**, Nsiangana ZS, Singa NJ, Meyers WM, Suykerbuyk P, Portaels F (2006) *Mycobacterium ulcerans* disease (Buruli ulcer) in a rural hospital in Bas-Congo, Democratic Republic of Congo, 2002-2004. *Am J Med Hyg* 75, 311 - 314. PMID: 16896139 [PubMed-indexed for MEDLINE]
13. **Kibadi K** (2005) Ulcère à *Mycobacterium ulcerans*: prise en charge chirurgicale dans 102 observations en République Démocratique du Congo. *Méd Trop* 65, 444 - 448. PMID: 16465813 [PubMed-indexed for MEDLINE]
14. **Kibadi Kapay A**, Mputu-Yamba JB, Muyembe T, Bonga G, Nsiala A (2005) Apport de l'autogreffe cutanée à l'air libre dans le traitement de l'ulcère de Buruli. *Bull Soc Pathol Exot* 98, 21 - 25. PMID: 15915968 [PubMed-indexed for MEDLINE]
15. **Kibadi AK** (2004) Enquête connaissances-attitudes-pratiques (CAP) de la population de Songololo (R.D. Congo) sur l'ulcère de Buruli. *Bull Soc Pathol Exot* 97, 302 - 305. PMID: 17304757 [PubMed-indexed for MEDLINE]
16. **Kibadi K**, Tsakala M, Mputu-Yamba JB, Muyembe T, Kashongwe M, Imposo DB, Nsiala A (2003) L'ulcère de Buruli chez les réfugiés angolais des sites de Kimpese, Bas-Congo, RD Congo. *Santé* 13, 39 - 41. PMID: 12925322 [PubMed-indexed for MEDLINE]

17. **Kibadi K**, Mupapa K, Kuvula K, Massamba M, Ndaberey D, Muyembe-Tamfum JJ, Bwaka MA, De Roo A, Colebunders R (1999) Late ophthalmologic manifestations in survivors of the 1995 Ebola virus epidemic in Kikwit, Democratic Republic of the Congo. *J Infect Dis* 179, S 13-14. PMID: 9988158 [PubMed-indexed for MEDLINE]
18. Mupapa K, Massamba M, **Kibadi K**, Kuvula K, Bwaka A, Kipasa M, Colebunders R, Muyembe-Tamfum JJ (1999) Treatment of Ebola hemorrhagic fever with blood transfusions from convalescent patients. International Scientific and Technical Committee. *J Infect Dis* 179, S18-23. PMID: 9988160 [PubMed-indexed for MEDLINE]
19. Bwaka MA, Bonnet MJ, Calain P, Colebunders R, De Roo A, Guimard Y, Katwiki K, **Kibadi K**, Kipasa MA, Kuvula KJ, Mapanda BB, Massamba M, Mupapa KD, Muyembe-Tamfum JJ, Ndaberey E, Peters CJ, Rollin PE, Van den Enden E, Van den Enden E (1999) Ebola hemorrhagic fever in Kikwit, Democratic Republic of the Congo: clinical observations in 103 patients. *J Infect Dis* 179, S1-7. PMID: 9988155 [PubMed-indexed for MEDLINE]
20. Mupapa K, Mukundu W, Bwaka MA, Kipasa M, De Roo A, Kuvula K, **Kibadi K**, Massamba M, Ndaberey D, Colebunders R, Muyembe-Tamfum JJ (1999) Ebola hemorrhagic fever and pregnancy. *J Infect D* 179, S11-12. PMID: 9988157 [PubMed-indexed for MEDLINE]
21. Guimard Y, Bwaka MA, Colebunders R, Calain P, Massamba M, De Roo A, Mupapa KD, **Kibadi K**, Kuvula KJ, Ndaberey DE, Katwiki KR, Mapanda BB, Nkuku OB, Fleerackers Y, Van den Enden E, Kipasa M (1999) Organization of patient care during the Ebola hemorrhagic fever epidemic in Kikwit, Democratic Republic of the Congo, 1995. *J Infect Dis* 179, S268-73. PMID: 9988194 [PubMed-indexed for MEDLINE]

Articles (under review)

1. **Kibadi K**, Forli A, Martin des Pallieres T, Debus G, Moutet F. Dermo-hypodermite bactérienne nécrosante avec fasciite nécrosante: à propos de 17 cas présentant un faible taux de mortalité.

Autres publications

1. **Kibadi K**, Forli A, Moutet F (2010) « Forme œdémateuse » ou « dermo-hypodermite nécrosante » à *Mycobacterium ulcerans* ? Quelques terminologies en langue française des formes cliniques d'ulcère de Buruli revisités. *Bull de l'ALLF* 25, 100 - 103.
2. **Kibadi K**, Brinkert D, Song G, Tseng H, Minuku JB, Kayinua E, Clemmer W, Muyembe-Tamfum JB (2009) Prise en charge chirurgicale de l'ulcère de Buruli à l'hôpital de NsonaMpangu, Province du Bas-Congo, en République Démocratique du Congo. Compte-rendu d'une mission. *Bull de l'ALLF* 24, 85 - 87.
3. **Kibadi K**, Muyembe-Tamfum JJ, Ibungu D, Mukanga J, Kayinua E, Minuku JB, Portaels F (2009) Mise en place d'un réseau national de confirmation des cas d'infection à *Mycobacterium ulcerans* en République Démocratique du Congo. Phase pilote : Zone de Santé Rurale de NsonaMpangu, Province du Bas-Congo. *Bull de l'ALLF* 24, 72 - 74.
4. **Kibadi K**, Kayinua M, Minuku JB (2008) Stratégie « DOTBUR » dans le traitement ambulatoire des patients atteints de l'infection à *Mycobacterium ulcerans* (ulcère de Buruli). Notre expérience en RD Congo, dans une Zone de Santé Rurale où la tuberculose et l'UB sont endémiques. *Bull de l'ALLF* 22, 58 - 59.
5. **Kibadi K**, Nkuku L, Singa J, Mputu-Yamba JB, Mokassa L, Muyembe JJ, Portaels F (2007) Phénomène "Mbasu" ou ulcère de Buruli à Kinshasa: Mythe ou réalité. *Bull de l'ALLF* 21, 53 - 55.
6. **Kibadi K**, Nkuku L, Singa J, Mputu-Yamba JB, Mokassa L, Muyembe JJ, Portaels F (2007) Phénomène "Mbasu" ou ulcère de Buruli à Kinshasa: Mythe ou réalité ! Résultats préliminaires. *Congo médical* 11, 1000 - 1005.
7. **Kibadi K** (2006) L'ulcère de Buruli peut-il être considéré comme endémique à Idiofa dans la province de Bandundu (RD DU CONGO)? Résultats de deux missions d'enquête réalisées en 2005. *Bull de l'ALLF* 19, 28 - 31.
8. **Kibadi K**, Singa J, Wembanyama H, Portaels F (2006) Résultats de l'enquête nationale préliminaire sur l'ulcère de Buruli en République Démocratique du Congo. *Bull de l'ALLF* 18, 24 - 25.
9. **Kibadi K**, Imposo DB, Malenga M (2004) Les complications ostéo-articulaires de l'ulcère de

Buruli : intérêt de la radiologie. *J Afr Imag Méd* 5, 361 - 365.

10. **Kibadi AK** (2004) Absence de co-infection HIV/SIDA et ulcère de Buruli : à propos de 24 cas. *Congo médical* S-1, 57 - 60.

11. **Kibadi K**, Muyembe T, Phanzu MD, Mbala L, Meyers WM, Portaels F (2004) Association large ulcère de Buruli thoraco-abdominal et pleurésie massive homolatérale: aspects diagnostiques et difficultés de prise en charge. A propos d'un cas. *Méd Afr Noire* 51, 643 - 648.

12. **Kibadi K**, Androzo M, Athambo S, Mukuna D, Kizunda P, Mbuyi MJM (2003) Traitement par autogreffes cutanées des ulcères malléolaires chroniques dans la drépanocytose. *Congo Médical* 3, 1026 - 1030.

13. **Kibadi K**, Tsakala TM, Mputu-Yamaba JB, Kashongwe M, Muyembe T, Imposo DB (2002) Essai thérapeutique de l'association chloramine-métronidazole-nitrofurandoïne dans le traitement local de l'ulcère de Buruli surinfecté. *Méd d'Afr Noire* 49, 239 - 243.

14. Singa N, **Kibadi K** (2002) Le point sur les activités de lutte contre l'ulcère de Buruli en RD Congo. *Congo médical* 8, 730 - 731.

ANNEXE III. : REMERCIEMENTS

- A Dieu tout puissant : Louange à toi Seigneur Jésus-Christ ! Je te glorifie mon Dieu, Créateur de l'univers, pour toutes ces grâces et bénédictions que tu cesses de me combler, pour cette gratitude des dons de Dieu. Comment te rendrai-je, mon Dieu, tous les biens que tu m'as faits ?
- Au promoteur de cette thèse : Prof Françoise Portaels, je manque de mots pour vous remercier. Aucun mot humain ne saurait mieux traduire ma profonde gratitude pour tout ce que vous avez fait pour moi. Votre rigueur scientifique mêlée d'affections sincères à mon humble personne me resteront à jamais marquées.
- Aux co-promoteurs de cette thèse : Prof Marleen Boelaert et Prof Jacques-Jacques MuyembeTamfum pour avoir contribué scientifiquement à cette thèse, et de m'avoir appuyé matériellement et financièrement à travers la DGCD-Belgique pour la réalisation de cette thèse : je vous en remercie au fond de mon cœur; sans oublier le Prof Pierre Lefèvre pour les études qualitatives. - Aux responsables et membres des équipes: de l'IMT Anvers/Belgique (Mycobactériologie); de l'AFIP/USA (Prof Meyers); du CHU-Grenoble/France (Prof F. Moutet); de l'ICVS/Portugal (Prof Pedrosa); de l'hôpital de Chambéry/France (Drs Roux et Merignargues); du PNLUB/RDC (Dr Singa); de l'INRB/Kinshasa/RDC; des hôpitaux de Nsona-Mpangu et IME-Kimpese; Dr Bill Clemmer; P. Suykerbuyk; les Sœurs de Mère Thérèse/Kinshasa/RDC; la DGI/RDC; l'OMS....
- A mes maîtres et professeurs (TOUS) de la Faculté de Médecine de l'Université de Kinshasa: Recevez à travers mes différents chefs de département de chirurgie connus (Prof J.B. MputuYamba, Prof L. Mokassa, Prof F. Panda, Prof D. Mushegera) et les Profs (Kashongwe, Kilembe, Tsakala ††, ...), ma profonde gratitude pour m'avoir autorisé et encouragé à réaliser cette thèse. - A mes amis, collègues, connaissances, malades d'ulcère de Buruli, et autres: Vous avez été des héros dans l'ombre dans la réalisation de ce travail: matondo mingi! **Souffrez que je ne vous nomme pas, individuellement, pour ne pas oublier certains d'entre vous.**
- A ma famille: mon père Kibadi, ma mère Ibangu ††, mes sœurs et frères Kibadi, oncles, cousins, neveux, familles par alliance... pour cette marque d'amour, de fraternité, de soutien.
- A ma chère épouse Arlette Ndiabadila et mes chers enfants Kibadi (Andy, Joyce-Euphrasie, Abondance et Riche-Grâce) pour cette marque d'amour, d'abnégation et de sacrifices consentis pour l'aboutissement de cette thèse, que ce travail soit votre récompense !