

# Compte rendu de la réunion annuelle de l'OMS sur l'ulcère de Buruli.

Genève 8-11 mars 2005

*L. Marsollier<sup>1</sup> et C. Johnson<sup>2</sup>*

L'ulcère de Buruli est une infection essentiellement cutanée causée par *Mycobacterium ulcerans*, une bactérie de la même famille que celles responsables de la tuberculose et la lèpre. C'est une maladie qui sévit dans les régions intertropicales humides et qui frappent surtout les populations pauvres des zones rurales. Depuis les années 1980, elle prend en Afrique de l'Ouest, une expansion telle qu'elle est considérée comme une maladie émergente.

Du 8 au 11 mars 2004, s'est tenue, à Genève, la 8<sup>ème</sup> réunion annuelle sur l'ulcère de Buruli (anciennement groupe consultatif spécial sur l'ulcère de Buruli) organisée par Dr Kingsley Assiedu. Elle regroupait les membres du comité consultatif, les représentants des Ministères de la Santé des pays concernés, des ONG et des chercheurs, au total plus d'une centaine de personnes. Les principaux thèmes abordés ont été : la situation épidémiologique ; l'organisation de la lutte contre l'ulcère de Buruli ; l'état d'avancement des travaux de recherche.

## **1. Situation épidémiologique de l'ulcère de Buruli en 2004**

L'évaluation du nombre de cas reste très difficile à établir car l'ulcère de Buruli touche les populations rurales ayant beaucoup de difficulté à accéder aux services de santé.

La situation épidémiologique est donnée pays par pays dans le tableau 1. Le nombre de nouveaux cas est de 3 621 en 2004 ; il était de 3233 en 2003 et de 3028 en 2002. On note une stabilisation du nombre de nouveaux cas ces dernières années. La faible augmentation observée en 2004 est due, entre autres, à une reprise des enquêtes épidémiologiques au Congo Brazaville. Cependant de nombreux cas suspectés n'ont pas été comptabilisés. Par exemple, en République Démocratique du Congo, 414 cas suspects ont été observés mais seulement 25 ont été confirmés. Les rechutes représentent, quelque soit le pays (sauf Australie et Guyane Française), en moyenne, 5 à 10% des cas en évolution. Les jeunes adultes et les enfants restent les plus touchés avec 50 à 60% des cas diagnostiqués.

Dans plusieurs pays, il semblerait que les zones endémiques s'étendent. Au Bénin par exemple, de nombreux cas ont été observés (mais non confirmés pour beaucoup) dans le nord du pays peu touché jusqu'à maintenant. Au Mali, pays frontalier avec des pays endémiques, ont été suspectés plusieurs cas. Mais faute de diagnostic aucun cas n'a pu être confirmé. Il a été proposé au Pr Soumaré, de l'hôpital du Point G, d'envoyer les biopsies douteuses à des laboratoires pouvant effectuer le diagnostic bactériologique.

## **2. La confirmation des cas**

La confirmation des cas a été abordée lors des réunions de 2003 et 2004. Elle reste une priorité afin de permettre une prise en charge précoce du malade, mais aussi pour évaluer l'efficacité d'un traitement. La mise en place, ces dernières années, à l'échelle régionale, de structures pouvant faire un diagnostic précis grâce à la PCR est d'une grande aide dans les zones endémiques. Il ne faut pas oublier que la coloration de Ziehl peut être réalisée dans n'importe quel établissement travaillant sur la tuberculose et les informations fournies par la pratique de cette méthodes peuvent être capitales. Le développement d'outils pour le diagnostic rapide est donc devenu une priorité.

## **3. Les traitements**

#### a) Le traitement chirurgical

La chirurgie demeure le traitement le plus répandu pour l'ulcère de Buruli. Il consiste en une **excision** des tissus infectés dépassant largement les limites de la lésion. Cet acte assez simple sur les formes débutantes, devient compliqué sur les formes oedémateuses pour lesquelles le chirurgien a beaucoup de difficultés à déterminer la frontière entre la zone infectée et les tissus sains. Compte tenu de l'importance de la perte cutanée, il est généralement nécessaire de pratiquer une **greffe de peau** dans les semaines qui suivent l'excision. Le traitement chirurgical est efficace dans 50 à 90% des cas selon les études. Une excision insuffisante due à une chirurgie minimaliste est la cause principale des rechutes. Après l'intervention chirurgicale, il demeure souvent des **séquelles fonctionnelles et esthétiques**.

#### b) Le traitement antibiotique

Bien qu'*in vitro* *M. ulcerans* soit sensible à de nombreux antibiotiques, *in vivo*, compte tenu de la nature des lésions, les antibiotiques pénètrent difficilement dans les tissus mal vascularisés et nécrosés et les résultats obtenus ont été décevants. Cependant, il pourrait être d'un grand intérêt de disposer d'une antibiothérapie active pour soigner les formes de début, les formes œdémateuses, certaines formes dermatologiques et les ulcérations évoluées : endiguer leur extension, obtenir leur stérilisation et permettre une chirurgie moins agressive avec moins de récurrences. Actuellement les travaux menés *in vivo* restent rares. Toutefois les études réalisées par les équipes du Pr J. Grosset et du Pr B. Carbonnelle montrent que la rifampicine, l'amikacine et la streptomycine ont une activité bactéricide sur *M. ulcerans*. D'autre part, la clarithromycine a *in vitro*, une activité bactéricide, mais uniquement bactériostatique *in vivo*. Les bons résultats obtenus lors des études de chimiothérapie expérimentale ont conduit à la mise au point d'un protocole d'utilisation de l'association rifampicine streptomycine qui a été réalisé au Ghana. Actuellement, les premières constatations sont en faveur de l'efficacité du traitement.

C'est au cours d'un remarquable exposé qui a marqué cette réunion 2005, que le Docteur A. Chauty (Association Française Raoul Follereau), en partenariat avec le coordinateur national, le Docteur C. Johnson, a relaté la mise en place d'une antibiothérapie en milieu rural. Lors de cet exposé, les résultats de son important travail nous ont été rapportés. L'étude a inclus 310 patients dont 224 ont pu bénéficier du traitement antibiotique dans des structures locales, proches de leur lieu d'habitation. Il est apparu que ce traitement était d'une grande aide pour la chirurgie car il stérilise les plaies, limite la taille des excisions et diminue le nombre de rechutes. Il s'est avéré que la chirurgie n'était pas obligatoire pour les formes précoces.

Ce traitement, pour les formes précoces pourrait donc se substituer à la chirurgie et dans les formes sévères, serait d'une aide indispensable avant l'acte chirurgical. Pouvant être mis en place dans des dispensaires, ce traitement pourrait diminuer de façon significative le coût de la prise en charge et limiter la marginalisation des malades.

Suite aux résultats très probants obtenus au Ghana et au Bénin, l'OMS a édité un guide sur la mise en place de l'antibiothérapie dans le traitement de l'ulcère de Buruli.

Suite aux différentes présentations, il a été demandé à chaque pays d'organiser la lutte et d'évaluer leur organisation autour des points suivants : dépistage précoce ; standardisation de la prise en charge ; confirmation des cas par des analyses bactériologiques ; renforcement des systèmes de santé (équipement...) ; surveillance (utilisation du support BU02) ; renforcer l'information l'éducation et la formation ; évaluer l'efficacité de la prise en charge.

## 4) Recherche et développement

#### a) Protection par le BCG, vaccin et immunité

Pour la première année, il n'a pas été abordé la protection de l'infection à *M. ulcerans* par le BCG. Cette protection semble partielle et varie de façon très importante selon les études.

Tanghe A et Mve-Obiang de l'équipe de Krys Huygen, travaillent sur la compréhension de la réponse immunitaire lors de l'infection à *M. ulcerans*. Pour cela, ils utilisent le modèle murin.

Ce modèle leur permet aussi d'évaluer le pouvoir protecteur du BCG ou encore de divers antigènes tel que la protéine 85A. Cette équipe espère obtenir un effet protecteur en utilisant des souches de *M. ulcerans* atténuées (ne produisant pas de mycolactone).

#### **b) Méthodes de diagnostic rapide et de diagnostic précoce**

Le diagnostic de l'infection à *M. ulcerans* est une priorité. Un test rapide, fiable et applicable sur le terrain fait cruellement défaut. Il permettrait la détection des formes précoces, facilitant la prise en charge du malade. Dans ce cadre, les équipes de G. Pluschke et S. Cole par une approche protéomique tentent de développer de tels tests. Plusieurs candidats protéiques ont été retenus.

Les équipes de G. Pluschke et P. Jonhson ont réussi à produire des anticorps polyclonaux dirigés contre la mycolactone. Ce travail est très important car il pourrait déboucher sur la production d'anticorps neutralisants qui pourraient être administrés chez les malades.

#### **c) Le séquençage du génome de *M. ulcerans* et perspectives**

T. Stinear nous a présenté le résultat de son étude portant sur le séquençage du génome de *M. ulcerans*. L'originalité de ce travail réside dans la découverte d'un plasmide codant pour les enzymes responsables de la synthèse de la mycolactone. (Voir *Bulletin de l'ALLF* no 15 d e juillet 2004 p.36). On peut désormais imaginer de nouvelles cibles thérapeutiques pour inhiber la production de la toxine. D'ailleurs, le Pr P. Small étudie l'activité d'une substance qui inhiberait la synthèse de la toxine.

L'analyse du génome montre que *M. ulcerans* contient un nombre important de gènes inactifs (ou pseudogènes) ce qui suggère que le bacille a pour habitat une niche écologique précise. Cette observation vient étayer le travail de Marsollier et al., sur la colonisation des punaises aquatiques par le bacille.

#### **d) Le mode de transmission**

Plusieurs équipes étudient l'implication des punaises aquatiques dans la transmission de *M. ulcerans* : l'équipe de P. Small : la transmission ; l'équipe de R. Merritt sur l'écologie ; l'équipe de S. Cole sur les relations entre le bacille et l'insecte.

L. Marsollier a montré qu'il existait des relations étroites entre le bacille et les cellules des punaises aquatiques. De plus, il semblerait que la multiplication du bacille dans les glandes salivaires de l'insecte ne soit pas nécessaire pour qu'il y ait transmission de la bactérie au moment de la piqûre. La mycolactone semble jouer un rôle important dans la colonisation puisqu'un mutant ne produisant pas de toxine ne peut pas coloniser les glandes salivaires des insectes.

P. Small et R. Merritt ont présenté des travaux montrant la nécessité de développer de nouveaux outils moléculaires spécifiques afin de rechercher le bacille dans l'environnement.

En Australie, il a été évoqué qu'une espèce de moustique pourrait être vecteur du bacille. Cependant l'état d'avancement de ce travail tel qu'il nous a été présenté ne permet pas de conclure sur le rôle des moustiques.

**Tableau 1 : Situation épidémiologique**

<b>Pays</b>	<b>Nouveaux cas en 2002</b>	<b>Nouveaux cas en 2003</b>	<b>Nouveau x cas en 2004</b>
<i>Australie</i>	26	14	17
<i>Bénin</i>	540	724	925
<i>Burkina Fasso</i>	-	-	2
<i>Cameroun</i>	132	222	932
<i>Congo</i>		119	
<i>Congo Brazaville</i>	102		235
<i>Côte d'Ivoire</i>		768 (sur 70% des districts)	1084
<i>Gabon</i>			20
<i>République démoc. du Congo</i>	17	45	25
<i>Guyane Française</i>	24	7	17
<i>Ghana</i>	800	737	1157
<i>Guinée</i>	328	157	146
<i>Papouasie Nouvelle Guinée</i>	24	18	31
<i>Soudan Sud</i>	939	360	
<i>Togo</i>	96	38	45
<i>Ouganda</i>		10	7
<i>Mali</i>			Plusieurs cas suspects

**Total nouveaux cas recensés en 2004: 3621**

<sup>1</sup> Institut Pasteur, Paris, France.

<sup>2</sup> Coordinateur du Programme National de Lutte contre l'Ulcère de Buruli au Bénin