



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



Année: 2020

Thèse N°: 252

ULCERE DE BURULI

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /

PAR

Madame Meryem AMARA
Née le 04 Octobre 1991 à Rabat

Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Médecine

Mots Clés : Infection bactérienne ; Ulcère ; Mycobacterium ulcerans; Mycolactone.

Membres du Jury :

Monsieur Ahmed GAOUZI

Professeur de Pédiatrie

Monsieur Yassine SEKHSOKH

Professeur de Microbiologie

Madame Saida TELLAL

Professeur de Biochimie

Monsieur Rachid ABI

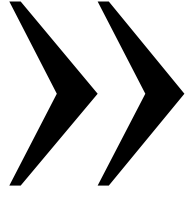
Professeur de Microbiologie

Président

Rapporteur

Juge

Juge



سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31





UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 - 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 - 1974: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 - 1981: Professeur Bachir LAZRAK
1981 - 1989: Professeur Taieb CHKILI
1989 - 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 - 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

<i>Doyen</i>	Professeur Mohamed ADNAOUI
<i>Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Etudiantines</i>	Professeur Brahim LEKEHAL
<i>Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération</i>	Professeur Toufiq DAKKA
<i>Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie</i>	Professeur Younes RAHALI
<i>Secrétaire Général</i>	Mr. Mohamed KARRA

* Enseignants Militaires

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne - Clinique Royale
Anesthésie - Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne - Doyen de la FMPR
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie - Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUHA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation- Doyen de FMPO
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Maternité des Orangers
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- Dir. du Centre National PV Rabat
Chimie thérapeutique,

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUHA Adil
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale Doyen de FMPT
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la FMPA
Gynécologie Obstétrique

* Enseignants Militaires

Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Chirurgie Générale - Directeur du CHIS
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie - Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAoui Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie Inspecteur du SSM
Pédiatrie
Traumatologie - Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAoui Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAoui Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie Directeur HMI Mohammed V

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAoui CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie Directeur Hôp. Ar-razi Salé
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI

Neurologie Doyen de la FMP Abulcassis

* Enseignants Militaires

Pr. BOUGTAB
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Abdesslam Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie *Directeur Hôp. My Youssef*
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - *Directeur Hôp. Cheikh Zaid*
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie - *Directeur Hôp. Univ. Cheikh Khalifa*
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale *Directeur Hôpital Ibn Sina*
Chirurgie Thoracique

* Enseignants Militaires

Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBABH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique *V-D chargé Aff Acad. Est.*
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 Pr. AMEUR Ahmed *
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef *
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. JAAFAR Abdelouhab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie *Dir.-Adj. HMI Mohammed V*
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Gynécologie Obstétrique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. HACHI Hafid

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

* Enseignants Militaires

Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre *
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Pédiatrie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENYASS Aatif
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. HAJJI Leila
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed
 Pr. LYAGOUBI Mohammed
 Pr. SBIHI Souad
 Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Rhumatologie *Directeur Hôp. Al Ayachi Salé*
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Biophysique
 Cardiologie (mise en disponibilité)
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 Pr. BENCHEIKH Razika
 Pr. BIYI Abdelhamid*
 Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 Pr. DOGHMI Nawal
 Pr. FELLAT Ibtissam
 Pr. FAROUDY Mamoun
 Pr. HARMOUCHE Hicham
 Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
 Pr. JROUNDI Laïla
 Pr. KARMOUNI Tariq
 Pr. KILI Amina
 Pr. KISRA Hassan
 Pr. KISRA Mounir
 Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 Pr. MANSOURI Hamid*
 Pr. OUANASS Abderrazzak
 Pr. SAFI Soumaya*
 Pr. SOUALHI Mouna

Rhumatologie
 Hématologie
 O.R.L
 Biophysique
 Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio - Vasculaire. *Directeur Hôpital Ibn Sina Mar*
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Médecine Interne
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie - Pédiatrique
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Pneumo - Phtisiologie

* Enseignants Militaires

Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
Pr. AMHAJJI Larbi *
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed *
Pr. BALOUCH Lhoussaine *
Pr. BENZIANE Hamid *
Pr. BOUTIMZINE Nouridine
Pr. CHERKAoui Naoual *
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
Pr. EL BEKKALI Youssef *
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Noureddine
Pr. HADADI Khalid *
Pr. ICHOU Mohamed *
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LOUZI Lhoussain *
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed *
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MRANI Saad *
Pr. OUZZIF Ez zohra *
Pr. RABHI Monsef *
Pr. RADIOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine *
Pr. SIFAT Hassan *
Pr. TABERKANET Mustafa *
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour *
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie-orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Mars 2009

Pr. ABOUZAHER Ali *
Pr. AGADR Aomar *
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale

* Enseignants Militaires

Pr. AKHADDAR Ali *
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen *
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae *
 Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik *
 Pr. DOGHMI Kamal *
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid *
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamy
 Pr. LAMSAOURI Jamal *
 Pr. MARMADÉ Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezhma *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufik*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie *Directeur Hôp.des Spécialités*
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-Phthisiologie

Anesthésie réanimation
 Médecine Interne *Directeur ERSSM*
 Physiologie
 Microbiologie
 Médecine Aéronautique
 Biochimie- Chimie
 Radiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Plastique et Réparatrice
 Urologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Hématologie
 Anatomie Pathologique

* Enseignants Militaires

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed

Pr. ABOUELALAA Khalil *

Pr. BENCHEBBA Driss *

Pr. DRISSI Mohamed *

Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna

Pr. EL OUAZZANI Hanane *

Pr. ER-RAJI Mounir

Pr. JAHID Ahmed

Pr. RAISSOUNI Maha *

Chirurgie pédiatrique

Anesthésie Réanimation

Traumatologie-orthopédie

Anesthésie Réanimation

Chirurgie Générale

Pneumophtisiologie

Chirurgie Pédiatrique

Anatomie Pathologique

Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir

Pr. AIT EL CADI Mina

Pr. AMRANI HANCHI Laila

Pr. AMOR Mourad

Pr. AWAB Almahdi

Pr. BELAYACHI Jihane

Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain

Pr. BENCHEKROUN Laila

Pr. BENKIRANE Souad

Pr. BENNANA Ahmed*

Pr. BENSCHIR Mustapha *

Pr. BENYAHIA Mohammed *

Pr. BOUATIA Mustapha

Pr. BOUABID Ahmed Salim*

Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba

Pr. CHAIB Ali *

Pr. DENDANE Tarek

Pr. DINI Nouzha *

Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali

Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa

Pr. ELFATEMI Nizare

Pr. EL GUERROUJ Hasnae

Pr. EL HARTI Jaouad

Pr. EL JAOUDI Rachid *

Pr. EL KABABRI Maria

Pr. EL KHANNOUSSI Basma

Pr. EL KHLOUFI Samir

Pr. EL KORAICHI Alae

Pr. EN-NOUALI Hassane *

Pr. ERROUG Laila

Pr. FIKRI Meryem

Pr. GHFIR Imade

Pharmacologie

Toxicologie

Gastro-Entérologie

Anesthésie Réanimation

Anesthésie Réanimation

Réanimation Médicale

Anesthésie Réanimation

Biochimie-Chimie

Hématologie

Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation

Néphrologie

Chimie Analytique et Bromatologie

Traumatologie orthopédie

Anatomie

Cardiologie

Réanimation Médicale

Pédiatrie

Anesthésie Réanimation

Radiologie

Neuro-chirurgie

Médecine Nucléaire

Chimie Thérapeutique

Toxicologie

Pédiatrie

Anatomie Pathologique

Anatomie

Anesthésie Réanimation

Radiologie

Physiologie

Radiologie

Médecine Nucléaire

* Enseignants Militaires

Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed *
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed *
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim *
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua *
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan *
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali *

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM *

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
 Pr. BENCHAKROUN Mohammed *
 Pr. BOUCHIKH Mohammed
 Pr. EL KABBAJ Driss *
 Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira *
 Pr. HARDIZI Houyam
 Pr. HASSANI Amale *
 Pr. HERRAK Laila
 Pr. JANANE Abdellah *
 Pr. JEAIDI Anass *
 Pr. KOUACH Jaouad*
 Pr. LEMNOUER Abdelhay*
 Pr. MAKRAM Sanaa *
 Pr. OULAHYANE Rachid*
 Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
 Pr. SEKKACH Youssef*
 Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique *Vice-Doyen à la Pharmacie*
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Chirurgie Thoracique
 Traumatologie- Orthopédie
 Chirurgie Thoracique
 Néphrologie
 Biochimie-Chimie
 Histologie- Embryologie-Cytogénétique
 Pédiatrie
 Pneumologie
 Urologie
 Hématologie Biologique
 Gynécologie-Obstétrique
 Microbiologie
 Pharmacologie
 Chirurgie Pédiatrique
 CCV
 Médecine Interne
 Gynécologie-Obstétrique

* Enseignants Militaires

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham *
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. DOBLALI Taoufik
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

PROFESSEURS AGREGES :

IANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Nouredine*
Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

JUIN 2017

Pr. ABBI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAYTI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Immunologie

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

* Enseignants Militaires

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq *	Néphrologie
Pr. ACHBOUK Abdelhafid *	Chirurgie Réparatrice et Plastique
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid *	Radiothérapie
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah *	Gynécologie-obstétrique
Pr. BASSIR RIDA ALLAH	Anatomie
Pr. BOUATTAR TARIK	Néphrologie
Pr. BOUFETTAL MONSEF	Anatomie
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *	Chirurgie Générale
Pr. BOUZELMAT Hicham *	Cardiologie
Pr. BOUKHRIS Jalal *	Traumatologie-orthopédie
Pr. CHAFRY Bouchaib *	Traumatologie-orthopédie
Pr. CHAHDI Hafsia *	Anatomie Pathologique
Pr. CHERIF EL ASRI Abad *	Neurochirurgie
Pr. DAMIRI Amal *	Anatomie Pathologique
Pr. DOGHMI Nawfal *	Anesthésie-réanimation
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir	Pharmacie Galénique
Pr. EL ANNAZ Hicham *	Virologie
Pr. EL HASSANI Moulay EL Mehdi *	Gynécologie-obstétrique
Pr. EL HJOUJI Abderrahman *	Chirurgie Générale
Pr. EL KAOUI Hakim *	Chirurgie Générale
Pr. EL WALI Abderrahman *	Anesthésie-réanimation
Pr. EN-NAFAA Issam *	Radiologie
Pr. HAMAMA Jalal *	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. HEMMAOUI Bouchaib *	O.R.L
Pr. HJIRA Naoufal *	Dermatologie
Pr. JIRA Mohamed *	Médecine Interne
Pr. JNENE Asmaa	Physiologie
Pr. LARAQUI Hicham *	Chirurgie Générale
Pr. MAHFOUD Tarik *	Oncologie Médicale
Pr. MEZIANE Mohammed *	Anesthésie-réanimation
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes *	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. MOUZARI Yassine *	Ophthalmologie
Pr. NAOUI Hafida *	Parasitologie-Mycologie
Pr. OBTEL Majdouline	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. OURRAI Abdelhakim *	Pédiatrie
Pr. SAOUAB Rachida *	Radiologie
Pr. SBITTI Yassir *	Oncologie Médicale
Pr. ZADDOUN Omar *	Traumatologie Orthopédie
Pr. ZIDOUH Saad *	Anesthésie-réanimation

* Enseignants Militaires

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS/Prs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. YAGOUBI Maamar	Environnement,Eau et Hygiène
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

Mise à jour le 11/06/2020

KHALED Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines

FMPR

* Enseignants Militaires



DEDICACES

À

Louange à Dieu,

Merci Allah pour ta présence à mes côtés, et de m'avoir donné la capacité d'écrire et de réfléchir, la force d'y croire, la patience d'aller jusqu'au bout du rêve et le bonheur de lever mes mains vers le ciel et de dire

"Ya da el jallali wa el ikram " et à son prophète Muhammad, paix et salut sur lui

Aujourd'hui j'ose vous demander une chose, l'esprit, non pas celui de gouverner mais celui d'un bon médecin qui saura appliquer la science qu'il a apprise dans les plus grands respects des principes

fondamentaux de la vie.

A MON CHER PAPA « Ibrahim Amara »

Les mots ne peuvent jamais exprimer ma gratitude, tu as toujours été à mes côtés, dans mes joies et mes
faiblesses

Pour toutes les peines et tous les sacrifices que tu as consentis pour mon éducation, tu m'as appris à me
battre jusqu'au bout pour réussir, je n'ai été guidée jusqu'à présent que par le désir de t'honorer.

Aucun mot ne saurait exprimer ma gratitude, mon amour et mon profond respect.

Puisse Dieu, tout puissant, te prêter longue vie, santé et bonheur.

A MA CHERE MAMAN « khadija Amara »

A la plus douce des mamans, je te dis tout simplement, tu es la plus belle chose que j'ai connu dans cette
vie, je t'aime très fort !

Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'une grande aide pour mener à bien mes études.

Tu as été très patiente, tu as passé de longues nuits et vécu des moments d'angoisse pendant toutes mes
années d'études, tu m'as comblée avec ta tendresse et tes sacrifices.

Puisse Dieu t'accorder santé et longue vie.

A MON CHER MARI « KHALID ANTARI »

Depuis le jour où je t'ai connu, ma vie est comblée de bonheur. Ta présence m'inspire la sérénité et la tranquillité de l'âme.

Merci pour tes encouragements, tu as toujours su trouver les mots qui conviennent pour me remonter le morale dans les moments pénibles, grâce à toi j'ai pu surmonter toutes les difficultés.

Tu m'as aussi aidé à réaliser ce travail que j'espère sera témoignage de mon profond amour pour toi.

Que dieu nous bénisse, protège notre amour et nous aide à réaliser tous nos rêves partagés.

A MON FILS AHMED

Merci de m'apporter tant de joie à chaque instant depuis ta naissance

A MA PETITE GHITA QUI EST ENCORE FŒTUS

Je te remercie d'avoir été gentille et patiente durant mes nuits d'études. Ta présence me tenait compagnie, chacun de tes petits mouvements m'apportait joie et bonheur.

A MES CHERES SŒURS « zineb, chaimaa, et maroua » ET MON CHER PETIT

FRERE « med amine »,

Vous m'avez toujours apporté amour, soutien et compréhension, Pour votre grande gentillesse, vous trouverez dans ce travail l'expression de mon profond amour pour vous.

Que Dieu vous protège et illumine vos chemins.

A TOUS MES AMIS,

En particulier asmaa, zineb, et saloua, je n'oublierai jamais les bons moments passés ensemble et les beaux souvenirs partagés des années d'études.

Je vous souhaite plein de bonheur et que notre amitié dure toujours.



REMERCIEMENTS

À notre maître et Président du jury de thèse

Monsieur Ahmed GAOUZI

**Professeur de Pédiatrie A la Faculté de Médecine
et de Pharmacie Rabat**

Nous avons été très sensibles à la gentillesse et à la cordialité de votre accueil.

Nous sommes fiers de l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider notre jury de thèse.

Veuillez trouver ici, l'assurance de notre profond respect, notre reconnaissance et notre gratitude

A notre maitre et Rapporteur de thèse

Monsieur Yassine SEKHSOKH

Professeur de Microbiologie

A la faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat

Nous vous reconnaissons la gentillesse et la spontanéité avec lesquelles vous avez bien voulu diriger ce travail.

Vous vous y êtes grandement impliqués par vos directives, vos remarques et suggestions, mais aussi par vos encouragements dans les moments clés de son élaboration.

Nous tenons à vous remercier aussi pour cette liberté que vous avez permise, votre manière de penser et de procéder, votre manière d'être, bref toute votre personnalité.

Qu'ALLAH vous protège et vous accorde santé, bonheur et prospérité à vous et à vos enfants.

A notre maître et juge de thèse

Madame Saida Tellal

Professeur agrégé en Biochimie

A la faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat

Je vous remercie de m'avoir honoré par votre présence.

Veuillez accepter, chère maître, dans ce travail l'assurance de mon estime

et mon profond respect.

À notre maître et juge de thèse

Monsieur ABI Rachid

Professeur de microbiologie

Vous nous avez honorés d'accepter avec grande sympathie de siéger parmi notre jury de thèse.

Qu'il nous soit permis de vous exprimer notre gratitude.

Veillez trouver ici l'expression de notre grand respect et nos vifs remerciements



LISTE DES ABREVIATIONS

Liste des abréviations

AAF	: Aspiration à l'aiguille fine
BAAR	: Bacille Acido-Alcool-Résistant
CPC	: Cetyl-pyridinium Chloride
GBUI	: Global Buruli Ulcer Initiative
<i>M.ulcerans</i>	: <i>Mycobacterium ulcerans</i>
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
PCR	: Polymérase Chain Reaction
UB	: Ulcère de Buruli
VIH	: Virus de l'immunodéficience humaine



LISTE DES FIGURES

Liste des figures

Figure 1: Distribution de l'ulcère de Buruli dans le monde.	10
Figure 2: UB sous forme d'une plaque	14
Figure 3: Forme nodulaire d'UB	15
Figure 4: Forme nodulaire débutante d'ulcère de Buruli.	16
Figure 5: Plaque (Photo : Mark Evans)	17
Figure 6: Plaque (Photo : Kingsley Asiedu)	17
Figure 7: Œdème non ulcératif	18
Figure 8: Placard oedématisé du membre supérieur par infection à <i>Mycobacterium ulcerans</i>	19
Figure 9: UB sous forme d'ulcération gommeuse avec des bords creusés et une base nécrosée de couleur blanc jaunâtre	20
Figure 10: UB sous forme d'ulcération punctiforme	20
Figure 11: Lésion ulcératrice d'UB	21
Figure 12: Ulcération d'UB sur la face antérieure de la jambe	21
Figure 13: Large ulcération détruit tout le membre inférieur droit	22
Figure 14: Ulcération d'hémithorax	22
Figure 15: Grande ulcération du membre inférieur.....	23
Figure 16: lésion ulcératrice	23
Figure 17: Large ulcération sur la cure chevelue	24
Figure 18: Localisation au membre supérieur d'ulcère de Buruli	24
Figure 19: Destruction des tissus est souvent impressionnante et relativement peu douloureuse	25
Figure 20: Ulcération est profonde après élimination de la nécrose ; notez la fonte purulente de l'hypoderme et le décollement des bords	25
Figure 21: Ulcération peut s'étendre comme un feu de broussaille alors qu'au centre apparaît un tissu de granulation	26
Figure 22: Périphérie de l'ulcère de Buruli est volontiers pigmentée, desquamative et l'exérèse doit être large au-delà de ces tissus à vitalité douteuse	26

Figure 23: A) Eccouvillonnage sur une ulcération de buruli, B) AAF d'une lésion nodulaire d'UB	30
Figure 24: Examen direct d'un frottis d'UB après coloration de Zielh-Neelsen montre des BAAR extracellulaires rouges sur un fond bleu	32
Figure 25: Pour déterminer l'acido-alcool-résistance de <i>Mycobacterium ulcerans</i> , on pratique la coloration de Ziehl-Neelsen à la fuchsine phéniquée.....	32
Figure 26: Coloration de Ziehl-Neelsen montre des BAAR en amas infiltrant la base d'une ulcération de Buruli.....	33
Figure 27: Des bacilles acido-alcool-résistants extracellulaires rouges dans un frottis prélevé sur une ulcération de Buruli (examen direct après la coloration de Ziehl-Neelsen) ...	33
Figure 28: La technique à l'auramine O ou à l'acridine orange qui utilise un fluorochrome permet également la visualisation des bacilles (collection M. Fabre).....	34
Figure 29: Méthode de référence qui reste la plus sensible est la culture en milieu à base d'œuf (Löwenstein-Jensen).....	37
Figure 30: Nodule d'UB excisé chirurgicalement avec une zone centrale de la nécrose de coagulation	39
Figure 31: vue microscopique d'un nodule de l'UB montre une nécrose massive de coagulation dans la couche profonde du derme et du tissu sous cutané	40
Figure 32: Vue microscopique d'une biopsie de lésion non ulcéreuse d'UB montre un épiderme intact et une nécrose massive de coagulation.....	40
Figure 33: Examen histopathologique d'une base nécrosée d'un ulcère de Buruli : nombreux adipocytes fantômes (la partie supérieure de la figure) et de nombreux bacilles acido-alcool-résistants en rouge.	41
Figure 34: Examen histopathologique mise en évidence une nécrose massive de coagulation confluyente dans l'ensemble de l'échantillon	41
Figure 35: Adipocytes fantômes et vascularite	42
Figure 36: Vue histopathologique avec l'utilisation de la coloration ziehl-neelsen met en évidence des BAAR envahissant le centre de la lésion et une nécrose de coagulation.	42
Figure 37: Histopathologie d'une biopsie des bords d'un ulcère de Buruli montre des adipocytes fantômes avec des BAAR dans l'espace interstitiel.....	43

Figure 38: Échantillon de biopsie provenant du bord d'un ulcère de buruli montrant le décollement du derme et une nécrose massive de l'épiderme, du derme, de l'hypoderme et de l'aponévrose .	44
Figure 39: Biopsie du bord d'un ulcère de Buruli montre un tissu sous –cutané avec une nécrose et l'épaississement d'une cloison interlobulaire e qui contient des amas de BAAR ..	45
Figure 40: Examen histopathologique d'un ulcère de Buruli à un stade granulomateux précoce montre des lymphocytes, cellules épithélioïdes et cellules géantes.....	46
Figure 41: Ulcère de Buruli en voie de guérison : Granulome formé au cours de la réaction d'hypersensibilité retardée	47
Figure 42: Examen histopathologique d'UB à un stade de guérison avancée montre des cicatrices sur la plus grande partie de la coupe	47
Figure 43: Patient atteint d'onchocercose qui présente un nodule indolore et mobile	51
Figure 44: Patient présente un phycomyose sous-cutanée sur la poitrine	52
Figure 45: Coupe histopathologique d'une biopsie montre une phycomyose sous-cutanée avec une infiltration massive d'éosinophiles et de filaments mycéliens de l'agent pathogène	53
Figure 46: Ulcère phagédénique tropical	54
Figure 47: Vue microscopique de l'exsudat d'un ulcère tropical phagédénique montre une flore fusospirillaire.	54
Figure 48: Diphtérie cutanée sous forme des ulcérations	55
Figure 49: Leishmaniose cutanée	56
Figure 50: Vue microscopique montre amastigotes intracellulaires typiques de la leishmaniose.	56
Figure 51: Gomme tuberculeuse avec plusieurs fistules à différents stades d'activité.....	57
Figure 52: Des ulcères et des fistules purulentes de la jambe dues à l'actinomycose	57
Figure 53: Pian sur la jambe d'un patient :des lésions bourgeonnent, à l'inverse de l'ulcère de Buruli où elles se développent en creusant.....	58
Figure 54: Stomatite gangréneuse (noma) chez un enfant.	58
Figure 55: Abscess froid ulcéré provoqué par <i>Mycobacterium abscesses</i> dû à une injection par l'aiguille contaminée	59

Figure 56: Large ulcération du genou gauche due au <i>Mycobacterium ulcerans</i>	61
Figure 57: Réactions paradoxales	63
Figure 58: Ulcération initiale de la face postérieure du coude gauche donne 3 lésions métastatiques sur la face postérieure de l'avant-bras gauche.....	63
Figure 59: a et b : multiples nodules ulcérés	64
Figure 60: a et b : cicatrisation sous traitement antibiotique	64
Figure 61: Les ostéites sont de plus en plus fréquemment décrites dans le cadre de l'ulcère de Buruli	65
Figure 62: Association de lésions ulcérées cicatrisées, de lésions articulaires du genou droit et de fistule osseuse au niveau du pied	67
Figure 63: Ostéomyélite burulienne : atteinte tibiale.	67
Figure 64: Ostéomyélite burulienne de l'avant-pied.....	68
Figure 65: Ostéomyélite burulienne de la main	68
Figure 66: UB de la face antéro-interne du coude avec une nécrose cutanée et sous-cutanée et des berges inflammatoires décollées des plans profonds	69
Figure 67: Rétraction des tissus périfistuleux responsable à un ectropion de la paupière supérieure droite.	70
Figure 68: Cicatrices invalidantes de l'UB : fermeture incomplète des yeux.	70
Figure 69: Flessum du coude, flessum du poignet et hyper extension des articulations métacarpo-phalangiennes c'est une présentation typique des séquelles buruliennes du membre supérieur.....	71
Figure 70: Complication grave d'UB : rétraction palmaire du poignet gauche avec des foyers évolutifs au niveau des 2e, 3e, et 4e doigts gauche qui sont boudinés, ayant nécessité une amputation.....	71
Figure 71: Déviation de la main : Exemples de cicatrices invalidantes de l'UB	72
Figure 72: Présentation clinique typique des séquelles d'UB au niveau du membre inférieur : la cuisse et le genou en flessum.....	72
Figure 73: Amyotrophie importante du membre inférieur gauche avec rétraction et raideur du genou gauche.....	72
Figure 74: Pied en dorsiflexion due à l'UB	73

Figure 75: Déviation du tronc suite à un UB étendu sur un hémithorax.....	73
Figure 76: Lymphœdème des doigts après l'Ulcère de Buruli	74
Figure 77: Carcinome sur cicatrice dystrophique de l'Ulcère de Buruli évoluant depuis une dizaine d'années	75
Figure 78: Résultats excision du membre inférieur gauche.	94
Figure 79: Résultats greffe du coude droit.	94
Figure 80: Ulcère de Burili : Prévention des incapacités(POD)	103
Figure 81: Ulcère de Burili : Prévention des incapacités(POD)	103
Figure 82: Ulcère de Burili : Prévention des incapacités(POD)	104
Figure 83: Ulcère de Burili : Prévention des incapacités(POD)	104
Figure 84: Ulcère de Burili : Prévention des incapacités(POD)	105
Figure 85: Ulcère de Burili : Prévention des incapacités(POD)	105
Figure 86: Ulcère de Burili : Prévention des incapacités(POD)	106
Figure 87: Ulcère de Burili : Prévention des incapacités(POD)	106
Figure 88: Ulcère de Burili : Prévention des incapacités(POD)	107
Figure 89: Ulcère de Burili : Prévention des incapacités(POD).	107

Liste des tableaux

Tableau I: Régions et pays où des cas d'ulcère de Buruli ont été rapportés.....	10
Tableau II: Avantages et inconvénients des examens para cliniques utilisés pour la confirmation de diagnostic de l'UB	48
Tableau III: Posologie de la rifampicine, de la streptomycine et de la clarithromycine selon le poids du patient.	79
Tableau IV: Méthode d'identification et de prise en charge des effets secondaires des traitements antibiotiques en fonction des symptômes.....	80
Le Tableau V: tableau suivant indique les catégories et les objectifs des traitements, le niveau du système de santé auquel ils sont dispensés et le diagnostic requis	96



SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
I. HISTORIQUE	4
II. ÉPIDEMIOLOGIE	6
1. Agent pathogène	6
2. Mode de transmission	6
3. Facteurs favorisants	7
4. Age et sexe des patients, localisation des lésions	7
5. Ulcère de Buruli et co-infections	8
5.1. Virus de l'immunodéficience humaine (VIH)	8
5.2. Autres infections mycobactérienne (tuberculose et lèpre)	8
6. Répartition géographique.....	8
III. PHYSIOPATHOLOGIE	12
IV. CLINIQUE	14
1. Manifestations cutanéomuqueuses	14
1.1. Phase pré-ulcéralive	14
1.1.1. Papule érythémateuse non spécifique	14
1.1.2. Nodule sous-cutané	15
1.1.3. Plaque	16
1.1.4. Infiltration oedémateuse	18
1.2. Phase ulcéralive	19
1.3. Phase cicatricielle	27
2. Signes associés	27

V. DIAGNOSTIC	29
1. Clinique	29
2. Para-clinique	29
2.1. Produits biologiques.....	29
2.1.1. Aspiration à l’aiguille fine	30
2.1.2. Écouvillons	30
2.1.3. Biopsies (à l’emporte-pièce ou chirurgicales)	31
2.2. Conservation	31
2.3. Methodes d’étude	31
2.3.1. Examen direct après coloration	31
2.3.2. Culture	34
2.3.3. Diagnostic moléculaire	37
2.3.4. Histopathologie.....	38
VI. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL DE L'ULCERE de BURULI	50
VII. EVOLUTION –COMPLICATION – PRONOSTIC	61
1. Evolution	61
2. Complication	61
2.1. Infectieuses	62
2.1.1. Réactions paradoxales	62
2.1.2. Dissémination métastatique de l'infection	63
2.1.3. Surinfection de la plaie	65
2.1.4. Ostéite réactionnelle	65
2.1.5. Ostéomyélite à <i>M. ulcerans</i>	65

2.2. Atteinte loco-régionale profonde	69
2.3. déformations de membres, rétraction	70
2.4. Lymphoedème	74
2.5. Handicap social et/ou esthétique	74
2.6. Carcinomes épidermoïdes sur cicatrices d'ulcère de Buruli	75
2.7. Rechutes sur la localisation initiale ou à distance	75
2.8. Décès	76
3. Pronostic	79
VIII. TRAITEMENT	78
1. Traitement médical	78
1.1. Durée et posologie	78
1.2. Surveillance et prise en charge des effets indésirables	79
1.3. informations sur les antibiotiques utilisés pour traiter l'ulcère de Buruli	81
1.3.1. Rifampicine	81
2. Traitement local	91
2.1. Soins locaux	91
2.2. Traitement par la chaleur	91
2.3. Oxygénothérapie	91
3. Traitement chirurgical	92
4. Indication thérapeutique	94
5. Traitement antibiotique dans certaines situations spéciales	97
5.1. Traitement à administrer en cas de rechute ou de réaction paradoxale	97
5.2. Traitement en cas de graves effets secondaires dues à l'administration des antibiotiques	97

5.3. Administration la streptomycine aux femmes enceintes	98
5.4. Taitement en cas de co-infections avec d'autres mycobactéries (tuberculose et lèpre)	98
5.5. Taitement en cas de co-infections par l'UB et VIH	98
5.6. Traitement en cas d'ostéomyélite	99
IX. PREVENTION	101
1. Prévention primaire.....	101
2. Prévention secondaire	102
3. Prévention tertiaire.....	102
CONCLUSION	109
RESUMES	111
REFERENCES	115

INTRODUCTION

L'ulcère de Buruli est une infection nécrosante des tissus causée par des mycobactéries qui s'appellent les *Mycobacterium ulcerans*. Elle constitue après la lèpre et la tuberculose l'affection mycobactérienne la plus fréquente [1]. Cette maladie infectieuse touche principalement des zones rurales humides tropicales, elle est restée négligée jusqu'aux années 1990 sans recherche particulière. Et elle fait partie des 13 maladies infectieuses tropicales les plus fréquentes négligées par la communauté médicale [2,3]. Cependant, il existe actuellement une progression importante de la maladie dans les pays en voie de développement avec une expansion rapide en Afrique de l'Ouest. Sous l'impulsion de l'Organisation mondiale de la Santé, elle a donc été classée comme maladie émergente et reconnue comme un problème de santé publique et de développement depuis 1998 [4].

Cette maladie dont le mode de transmission n'est pas totalement élucidé touche essentiellement les enfants et réalise sur le plan clinique de vastes ulcérations cutanées, dont les caractéristiques cliniques seules permettent d'affirmer le diagnostic car la mise en évidence des bacilles acido-alcool résistants dans les ulcérations est difficile. Ces ulcérations sont dues à la sécrétion d'une exotoxine par la bactérie [5] qui est dotée de caractéristiques immunosuppressives et cytotoxiques. Les sièges préférentiels des ulcères sont les membres bien que toutes les parties du corps puissent être atteintes avec cependant une atteinte exceptionnelle de la face.

La gravité de l'affection provient des séquelles invalidantes qu'elle laisse et des conséquences socio-économiques engendrées par la longue durée d'évolution de la maladie lorsque le traitement n'est pas adapté [6], 63 % des patients se voient contraints d'arrêter leur travail ou de cesser de fréquenter l'école [7, 8]. En pratique, Son traitement est médicochirurgical, ou purement médical pour les lésions précoces [9].

Les objectifs de cette étude bibliographique est de :

- Analyser les aspects épidémiologiques ;
- Déterminer les agents infectieux responsables de l'ulcère de buruli ;
- Consisté en une analyse des facteurs de risque d'ulcère de buruli ;
- Etablir les moyens de diagnostic ;
- Décrire le rôle du laboratoire dans le diagnostic ;
- Préciser les modalités thérapeutiques d'infection ;
- Décrire le rôle de la prévention des incapacités.



HISTORIQUE

I. HISTORIQUE

L'Ulcère de Buruli (UB) est décrit pour la première fois en 1897 par un médecin britannique, Sir Albert Cook. Travaillant à l'hôpital Mengo à Kampala (Ouganda), il décrit plusieurs cas d'ulcères cutanés compatibles avec ce que l'on connaît actuellement de l'Ulcère de Buruli [10].

En 1940, le professeur australien Peter Mac Callum et ses collègues sont les premiers scientifiques à isoler l'agent causal, *Mycobacterium ulcerans*, dans une biopsie prélevée à partir d'un ulcère de la jambe chez un enfant de Bairnsdale, près de Melbourne. Ils découvrent donc que la maladie est de nature infectieuse et que l'agent pathogène est une bactérie acido-alcool-résistante. Ils isolent l'UB pour la première fois comme entité nosologique et décrivent en détail la maladie chez six patients originaires de la région de Bairnsdale (dans le sud de l'Australie, la maladie est toujours appelée ulcère de Bairnsdale) [10].

Dans les années 1960, de nombreux cas sont survenus dans le Comté de Buruli en Ouganda, près du lac Kyoga. Le Groupe Ougandais de Buruli étudie de manière approfondie les aspects clinicopathologiques et épidémiologiques de la maladie - d'où le nom le plus couramment utilisé pour la maladie [11].

En 1998 : implication de l'OMS dans la lutte contre l'UB grâce à la mise en place d'une stratégie de lutte spécifique à la maladie : GBUI (Global Buruli Ulcer Initiative), lors de la Conférence de Yamoussoukro (Côte d'Ivoire, juillet 1998) [12].

En République Démocratique du Congo RDC, le premier cas publié est celui décrit en 1950 par Van Oye et Baillon chez un enfant Américain de la région de Kwilu. En 1959 un nouveau foyer est découvert à Kasongo par Janssens et all. Suite aux travaux de ces mêmes auteurs les nouveaux foyers furent découverts ; le foyer de Kimpese et ses environs [13].

En 2001 un programme de lutte contre l'UB a été mis en place, et au cours de cette année, une enquête conduite en 2004 a montré la présence de cas suspects d'UB dans cinq des 11 provinces du pays. Mais 3 provinces sont considérées comme endémiques (Bas-Congo, Bandundu et Maniema) [14] .

ÉPIDÉMIOLOGIE

II. ÉPIDEMIOLOGIE :

1. Agent pathogène :

Agent pathogène de UB c'est la *Mycobacterium ulceran*, c'est une mycobactérie avec une paroi riche en lipides qui les rendent donc bacilles-acido-alcool-résistants et leur confèrent une grande résistance aux substances antimicrobiennes. *M. ulcerans* est une mycobactérie environnementale, On la retrouve notamment à la surface des végétaux aquatiques (confirmé lors d'études par Polymerase Chain Reaction) des zones d'endémie. La croissance bactérienne lente dont le temps de génération a été évalué à 3.5 jours. Les lésions cutanées sont causées par une exotoxine de la bactérie, nommée mycolactone, qui est le principal facteur de virulence de *M. ulcerans*, connu à ce jour [15,16]. Cette toxine possède une activité cytotoxique (destruction cellulaire) et immunomodulatrice [17,18]. Après sa synthèse la toxine est excrétée dans des vésicules dérivant de la membrane bactérienne et se retrouve concentrée dans la matrice extracellulaire, qui devient alors le réservoir de la toxine [19].

2. Mode de transmission

La transmission de *M. ulcerans* à l'homme est un des thèmes de prédilection de la recherche actuelle sur l'UB [20].

Nous avons des hypothèses proposées dans ce domaine [20] :

- L'agent pathogène pourrait être inoculé à l'homme par contact direct avec de l'eau contaminée par *M. ulcerans*, ceci à travers des (micro ou macro-) traumatismes cutanés préexistants.
- Ou la *M.U* se transmette par piqûre de certains insectes aquatiques ou vivants près des points d'eaux, infectés par *M. ulcerans*. Cette hypothèse est issue de plusieurs études récentes (En Australie, une infection à *M. ulcerans* a été détectée sur différentes espèces de moustiques. En Afrique, on soupçonne des punaises aquatiques tels bélostomes et naucores, la bactérie a été trouvée dans leurs glandes salivaires et a été transmise à des souris : la piqûre de punaises infectées serait contaminante) .

L'intérêt majeur dans la compréhension de la transmission de la mycobactérie à l'homme, et donc dans le versant prophylactique possible du traitement [20].

3. Facteurs favorisants

L'Ulcère de Buruli est une maladie qui survient par foyers endémiques. Les zones atteintes sont pour la plupart rurales. Les foyers d'endémie sont circonscrits géographiquement, presque toujours autour d'un écosystème aquatique (fleuves, lacs artificiels ou naturels, rivières à débit lent, mares et zones marécageuses, systèmes d'irrigation...), et les communautés d'endémie peuvent être situées à quelques kilomètres à peine de communautés épargnées [21].

L'apparition de nouveaux foyers serait liée à des perturbations écologiques importantes. En Ouganda, un grand nombre de cas apparaît en 1965 dans le district de Busoga, au nord du Lac Victoria, alors qu'aucun cas d'UB n'y avait été enregistré jusqu'alors malgré son existence dans d'autres zones du pays. Ce phénomène aurait été mis en rapport avec des inondations sans précédent autour des lacs de l'Ouganda entre 1962 et 1964, suite à des précipitations particulièrement abondantes [21].

Les facteurs environnementaux jouent certainement un rôle essentiel dans la survie de la mycobactérie, étant donné la localisation des cas dans les zones intertropicales humides [21].

Ce lien épidémiologique entre l'UB d'une part et l'eau et les activités humaines d'autre part est un élément essentiel sur lequel se basent un grand nombre de recherches quant au mode de transmission de la mycobactérie [21].

4. Age et sexe des patients, localisation des lésions

L'ulcère de Buruli frappe couramment des personnes démunies vivant dans des zones rurales isolées avec un accès limité à des services de soins. On peut en être atteint à tout âge, bien que les enfants de moins de 15 ans (de 2 à 14 ans) soient touchés de manière prédominante. On ne constate pas de différence entre les sexes dans la répartition des cas chez les enfants. Chez l'adulte, certaines études ont signalé des taux plus élevés chez les femmes que chez les hommes [20].

Les ulcères touchent en majorité les membres (et les lésions des membres inférieurs sont deux fois plus courantes que celles des membres supérieurs), parfois la tête et le tronc,

exceptionnellement le visage, et jamais les paumes et plantes de pied [22].

5. Ulcère de Buruli et co-infections :

5.1. Virus de l'immunodéficience humaine (VIH) :

On connaît quelques cas isolés de double infection à *M. ulcerans* et à VIH : un Nigérian de 16 ans [23], une femme enceinte [24] et trois autres patients au Zaïre [25].

Dans une étude en Côte d'Ivoire, les tests de recherche du VIH pratiqués sur 20 malades ont été négatifs [26] et au Ghana, 2 patients sur 60 (3,3%) se sont révélés positifs, alors que dans la population venant consulter le service prénatal pendant une période de 18 mois, la proportion était de 6,1% [27]. L'Ulcère de Buruli était le plus fréquent chez les moins de 16 ans, groupe dans lequel il n'y avait aucun cas positif pour le VIH. Jusqu'à présent, les rapports laissent entendre que les personnes infectées par le VIH ne courent pas un risque plus grand de contracter l'Ulcère de Buruli et que l'infection à VIH ne semble pas avoir d'influence sur l'issue du traitement de l'ulcère [28].

5.2. Autres infections mycobactérienne (tuberculose et lèpre) :

On n'a pas fait d'investigations poussées sur l'association de l'Ulcère de Buruli avec la lèpre ou la tuberculose. Si, en général, il n'y a pas d'association entre l'Ulcère et la lèpre, Meyers et Connor ont découvert six cas d'infections doubles à *M. ulcerans* et *M. leprae* sur 1 061 patients atteints de la lèpre et 180 de l'Ulcère de Buruli. On a observé que ces six patients présentaient une lèpre de type tuberculoïde ou borderline [29]. On n'a jamais signalé de coinfection à *M. ulcerans* et *M. tuberculosis*.

6. Répartition géographique

L'UB est présent dans certains pays tropicaux et subtropicaux, principalement en Afrique de l'Ouest. La Figure 1 (présente l'ensemble des pays où des cas ont été décrits. Une trentaine de pays sont concernés).

Les foyers endémiques sont souvent situés en milieu rural, près des rivières, des lacs ou des marécages. Depuis 1980, on note une extension de la maladie avec de nouveaux foyers qui sont apparus en Afrique occidentale et l'on signale désormais une augmentation importante de l'incidence dans plusieurs pays de cette région, notamment au Bénin [30,31], en Côte d'Ivoire [32,33], au Ghana [34,35] et au Congo [36]. On a découvert récemment de nouveaux foyers en Angola [37], au Burkina Faso [38], en Guinée (données non publiées), au Togo [39] et peut-être au Mali où une enquête épidémiologique va être lancée. Dans certaines zones rurales de plusieurs pays comme le Bénin, la Côte d'Ivoire et le Ghana, la prévalence de l'UB a désormais dépassé celle de la lèpre ou de la tuberculose [40]. Le Bénin et le Ghana signalent mille cas annuels environ et la Côte d'Ivoire environ 2000 cas chaque année [41].

L'UB peut également toucher des zones tempérées d'Australie où la maladie est endémique dans le Sud-Est du pays [42,43]. La maladie était initialement confinée principalement dans l'état de Victoria vers Bairnsdale mais, depuis 1991, des foyers ont été décrits dans d'autres localités, notamment sur l'île Phillip, la péninsule de Mornington et le nombre de cas dans l'état de Victoria progresse régulièrement, avec 12 cas en 2003, 25 en 2004 et 41 en 2005[44].

Enfin, des cas sporadiques sont décrits en Amérique centrale, en Amérique du Sud (Guyane, Mexique, Pérou) [45,46] et en Asie (Malaisie, Papouasie Nouvelle Guinée, Sri Lanka) [47, 48]. Quelques cas ont été signalés récemment en Chine et au Japon [49]. Ces quelques cas témoignent du potentiel d'extension encore possible de cette infection.

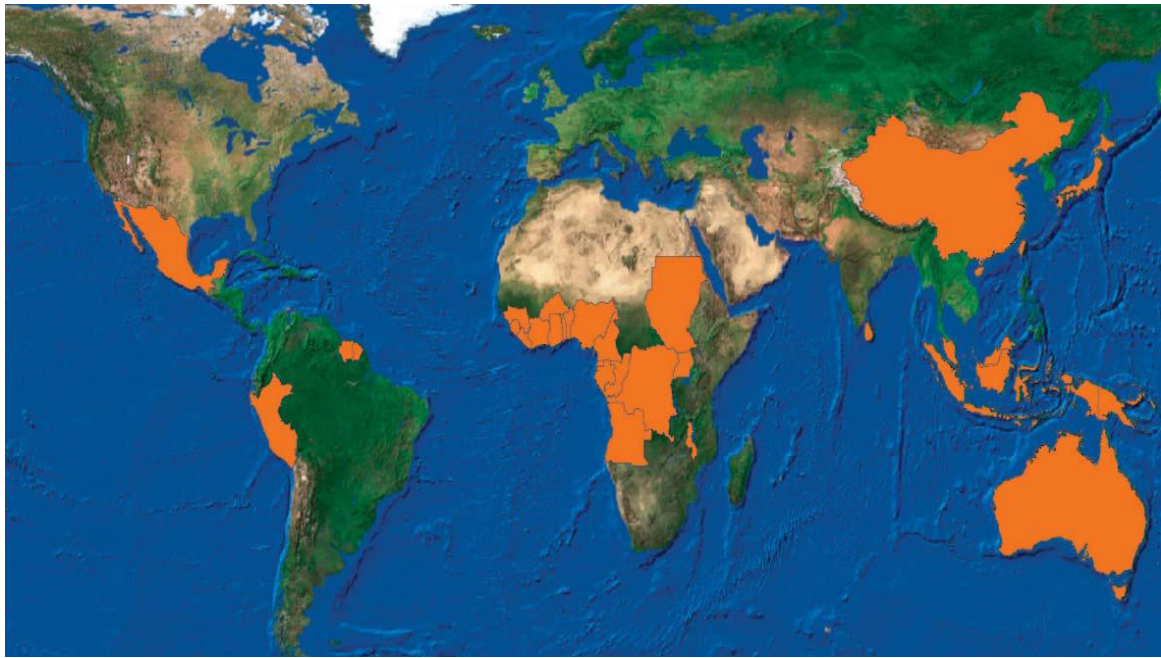


Figure 1: Distribution de l’ulcère de Buruli dans le monde [50].

Tableau I: Régions et pays où des cas d’ulcère de Buruli ont été rapportés [50].

Région	Pays
Afrique occidentale	Bénin, Burkina Faso, Cameroun, Côte D’Ivoire, Ghana, Guinée, Libéria, Nigéria, Sierra Léone, Togo
Autres parties de l’Afrique	Angola, Congo, Ouganda, République démocratique du Congo, Gabon, Soudan
Pacifique occidentale	Australie, Kiribati ?, Papouasie-Nouvelle-Guinée
Asie	Chine, Inde, Indonésie, Japon, Malaisie,
Amériques	Bolivie, Guyane Française, Mexique, Pérou, Suriname



PHYSIOPATHOLOGIE

III. PHYSIOPATHOLOGIE :

M. ulcerans est une mycobactérie thermo dépendante qui ne se développe qu'à des températures comprises entre 30 et 32 °C. Ces températures n'existent que dans le derme profond et l'hypoderme. Par contre, à partir d'une température égale ou supérieure à 37° C, le germe ne peut pas vivre, ce qui expliquerait son absence dans les tissus sous-aponévrotiques [51].

C'est une mycobactérie intracellulaire facultative qui forme principalement des grappes de bactéries extracellulaires organisées comme un biofilm [52]. et elle possède une paroi riche en lipides, ce qui lui confère des propriétés de résistance particulière aux agents physicochimiques.

M. ulcerans produit une exotoxine lipidique, la mycolactone, principalement présente dans la matrice extracellulaire (MEC). Cette molécule, en plus de son pouvoir cytotoxique, aurait des fonctions immunosuppressives. Il s'agit aujourd'hui du seul facteur de virulence connu de la bactérie [53].

La physiopathologie de l'UB est directement liée à la diffusion de la toxine sécrétée par les bactéries au sein des lésions [54, 55]. L'injection intradermique de mycolactone purifiée chez le cobaye montre en histopathologie des lésions qui ressemblent de manière frappante à celles que l'on observe dans l'UB chez l'homme. Dès 24 heures après l'exposition à la mycolactone ou à *M. ulcerans*, on retrouve dans le derme des cellules anormales avec des noyaux excentriques puis, en l'espace d'une semaine, une nécrose apparaît par apoptose cellulaire, sans réaction inflammatoire. L'apoptose s'étend à mesure que les lésions progressent. On peut également observer un certain nombre de modifications vasculaires avec un oedème interstitiel et des microhémorragies. La cible cellulaire de la mycolactone reste à ce jour inconnue.

M. ulcerans sécrète également d'autres protéines ayant un rôle dans la pathogénie de la maladie : la phospholipase C, à activité hémolytique et d'autres protéines responsables d'une apoptose des cellules adipeuses dont le rôle pathogène reste discuté [56, 57].



CLINIQUE

IV. CLINIQUE :

1. Manifestations cutanéomuqueuses

Une étude récente en Australie chez une vingtaine de patients vacanciers dont l'exposition est ponctuelle révèle des périodes d'incubation allant de 1 à 9 mois pour une moyenne 4.5 mois [58].

Le tableau clinique évolue, sans fièvre et avec conservation de l'état général, en trois phases caractéristiques [59, 60] :

1.1. Phase pré-ulcérate :

Sur le plan clinique, la phase pré-ulcérate peut prendre quatre formes différentes :

1.1.1. Papule érythémateuse non spécifique :

- Lésion cutanée surélevée,
- de moins d'un centimètre de diamètre.
- Indolore mais parfois prurigineuse.



Figure 2: UB sous forme d'une papule [60]

1.1.2. Nodule sous-cutané :

Lésion sous-cutanée :

- ferme,
- palpable,
- de 1 à 2 cm de Diamètre, parfois plus grande
- Froid,
- indolore,
- souvent prurigineuse.
- Adhérente à la peau,
- mobile au plan profond.
- Parfois entourée d'un halo-œdémateux.
- La peau en regard est souvent dépigmentée
- Forme courante en Afrique.



Figure 3: Forme nodulaire d'UB [60].



Figure 4: Forme nodulaire débutante d'Ulcère de Buruli [60].

1.1.3. Plaque :

Lésion en placard :

- bien démarquée mais à bords irréguliers, surélevée,
- ferme et indurée,
- de plus de 2 cm de diamètre.
- Froide,
- indolore.
- La peau en regard est souvent dépigmentée (ou rouge).



Figure 5: Plaque (Photo : Mark Evans) [60].



Figure 6: Plaque (Photo : Kingsley Asiedu) [60]

1.1.4. Infiltration oedémateuse :

- tuméfaction diffuse,
- ferme
- ne prenant pas le godet,
- à bords mal définis,
- parfois douloureuse,
- avec ou sans modification de la pigmentation de la peau affectée
- Elle peut s'étendre à une partie d'un membre ou à un membre dans son entièreté et elle s'associe à des troubles généraux (fièvre).



Figure 7: Œdème non ulcératif [60].



Figure 8: Placard oedématié du membre supérieur par infection à *Mycobacterium ulcerans* [60].

1.2. Phase ulcérate :

Sans traitement, les formes pré-ulcérales ci-dessus aboutissent en général à la formation d'un ulcère. Celui-ci, symbole de la maladie, peut apparaître à n'importe quelle partie de la lésion initiale. Une caractéristique sémiologique fondamentale de l'ulcération est son extension latérale profonde, laissant en surface de larges bords décollés, parfois nécrotiques. Le diamètre réel de la lésion, fréquemment au-delà de 15 cm, dépasse largement le diamètre apparent de l'ulcération et la lésion peut découvrir un membre ou un hémithorax entier. A l'inverse certaines lésions sont punctiformes. Le fond de l'ulcère, parfois suintant, peut avoir un aspect blanchâtre et cotonneux. De manière surprenante, ces lésions sont indolores quelles que soient leur étendue, à l'exception des formes oedémateuses qui sont en général plus sévères et qui peuvent être douloureuses et fébriles. Des adénomégalies peuvent être retrouvées. L'état général est conservé [61, 62].



Figure 9: UB sous forme d'ulcération gommeuse avec bords creusés et une base nécrosée de couleur blanc jaunâtre [63].



Figure 10: UB sous forme ulcération punctiforme [63].



Figure 11: Lésion ulcérate d'UB [63].



Figure 12: Ulcération d'UB sur la face antérieure de la jambe
[63].



Figure 13: Large ulcération découvre tout le membre inférieur droit [63].



Figure 14: ulcération d'un héli thorax [63].



Figure 15: Grande ulcération du membre inférieur [63].



Figure 16: Lésion ulcération [63].



Figure 17: Large ulcération sur la cure chevelue
[64].



Figure 18: Localisation au membre supérieur d'Ulcère de Buruli [64].



Figure 19: Destruction des tissus est souvent impressionnante et relativement peu douloureuse [64].



Figure 20: Ulcération est profonde après élimination de la nécrose ; notez la fonte purulente de l'hypoderme et le décollement des bords [64].

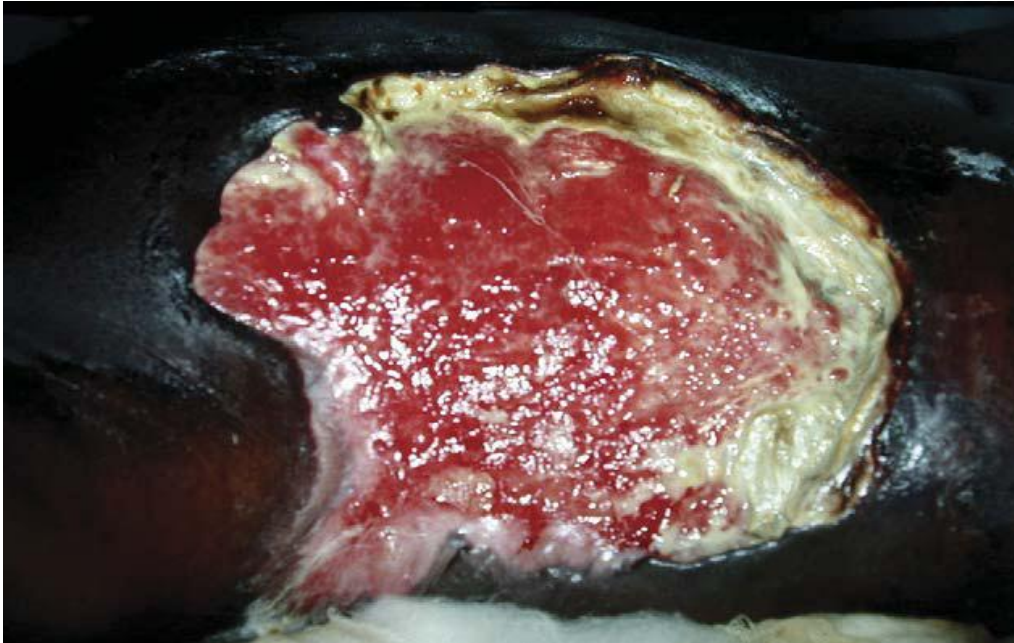


Figure 21: Ulcération peut s'étendre comme un feu de broussaille alors qu'au centre apparaît un tissu de granulation [64].



Figure 22: Périphérie de l'ulcère de Buruli est volontiers pigmentée, desquamative et l'exérèse doit être large au-delà de ces tissus à vitalité douteuse [64].

1.3. Phase cicatricielle :

La cicatrisation se fait des berges vers le centre de l'ulcère. Elle peut être variable au sein même de l'ulcération. La cicatrice est généralement dystrophique. À l'origine d'une rétraction cutanée ou musculo-tendineuse [65].

2. Signes associés :

Des signes généraux sont parfois présents tels que : l'altération de l'état général, l'apparition de la fièvre en cas de surinfection, les signes de l'anémie voire de la dénutrition, et parfois la présence des adénopathies [65] .



DIAGNOSTIC

V. DIAGNOSTIC :

1. Clinique :

Diagnostic clinique de l'UB est généralement facile chez un patient d'une région endémique, avec ulcération indolore typique caractérisée par des bords creusés. Mais le diagnostic clinique devient difficile dans les régions où le personnel soignant ne rencontre pas beaucoup de cas d'UB. Par conséquent, plusieurs malades peuvent mal être pris en charge, d'où l'intérêt de l'examen paraclinique [66].

2. Para-clinique :

L'intérêt d'examen microbiologique [66]:

- 1) confirmer le diagnostic de l'ulcère de Buruli ;
- 2) déterminer la prévalence et l'incidence précises de l'UBi dans une zone géographique donnée ;
- 3) confirmer de nouveaux foyers ;
- 4) pour prendre convenablement en charge la maladie à l'aide d'une thérapie anti-mycobactérienne avec ou sans chirurgie ;
- 5) pour confirmer l'échec d'un traitement, ou une rechute ou une réinfection après traitement.

Quatre examens para cliniques sont proposés par l'OMS actuellement [66]:

- 1) L'examen direct des frottis à la recherche de BAAR [66] ;
- 2) La culture in vitro ;
- 3) PCR ciblant la séquence génomique IS2404 ;
- 4) L'examen histopathologique.

Par ailleurs, deux examens positifs suffisent à affirmer le diagnostic positif d'infection à *M. ulcerans* [66].

2.1. Produits biologiques

Chez l'homme, les produits biologiques utilisés pour la mise en évidence d'une infection à *M. ulcerans* peuvent être [66,67, 68] :

2.1.1 . Aspiration à l'aiguille fine :

Cette méthode de prélèvement peu invasive et peu douloureuse est recommandée pour les lésions fermées non ulcératives, telles que les papules, les nodules, les plaques, les oedèmes, ou les ulcères qui n'ont pas de bords décollés. Dans le cas de l'AAF, les échantillons doivent être prélevés à l'aide d'aiguilles de petit calibre (calibre 21, 22 ou 23 mm de diamètre) fixées à une seringue [66, 67 ,68].

N.B : l'aiguille doit pénétrer à travers le tissu sous-cutané jusqu'au tissu adipeux. C'est à cet endroit que se situent les bactéries dans les lésions non ulcératives [66,67,68].

2.1.2. Écouvillonnage [66,67,68] :

C'est la technique la plus utile face à des ulcères qui ont des bords creusés.

Au moins deux écouvillons doivent être passés sous les bords décollés des ulcères. Le centre de l'ulcère ne doit pas être écouvillonné car *M. ulcerans* n'y est généralement pas présent.

NB . si les résultats du test sont négatifs, il faut refaire un autre test 1 ou 2 semaines plus tard,

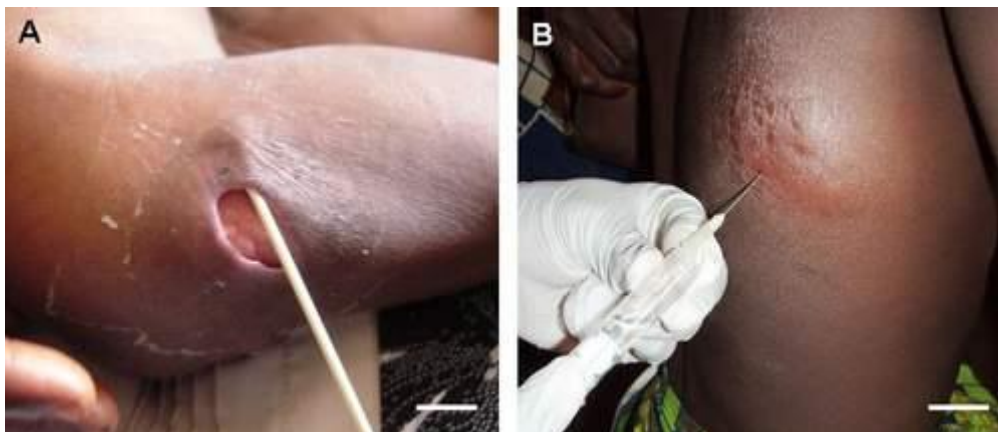


Figure 23 : A) Ecouvillonnage sur une ulcération de Buruli, B) AAF d'une lésion nodulaire d'UB [69].

2.1.3. Biopsies à l'emporte-pièce ou chirurgicales [66,67,68]:

Les biopsies à l'emporte-pièce de 3 mm ou 4 mm de diamètre utilisées sous anesthésie locale ; et les biopsies chirurgicales se font sous anesthésie générale au cours d'une excision chirurgicale. Les biopsies doivent être prélevées au centre des lésions non ulcératives, ou dans le bord nécrosé des ulcères. Et elles devront contenir toute l'épaisseur du tissu infecté.

N.B : écouvillonnage reste prélèvement préféré en cas des lésions ulcérées .

2.2. Conservation :

Les milieux de conservation de ces produits biologiques peuvent être variables : Dubos modifié, Formol, Cetylpyridinium Chloride (CPC).

La conservation se fait à température ambiante (28°C à 30°C).

L'utilisation du CPC comme milieux de conservation pour *M. Ulcerans* présente certains avantages par rapports aux autres milieux de conservation pour les études sur le terrain : il peut être conservé à température ambiante pendant 8 jours, il réduit la contamination et augmente le rendement des cultures [70,71].

2.3. Methodes d'étude :

2.3.1. Examen direct après coloration :

Les mycobactéries ont une structure de bacilles Gram positif, mais sont difficilement colorables par les techniques de coloration usuelles. En zones endémiques, le diagnostic d'infection à *M. ulcerans*, est le plus souvent clinique, confirmé par l'examen direct au microscope optique si possible. Après coloration de Ziehl-Neelsen, c'est un moyen peu coûteux pour la confirmation du diagnostic clinique.

Cependant, les caractères morphologiques de ces mycobactéries atypiques peuvent être mis en évidence par 2 types de coloration :

• Coloration de Ziehl-neelsen :

Deux colorants sont utilisés : Dans un premier temps, la fuscine phéniquée de Ziehl-

Neelsen (le colorant), puis le bleu de Méthylène (le contre-colorant). La lecture se fait au microscope optique à immersion (X 100) : les mycobactéries apparaissent rouges sur fond bleu.

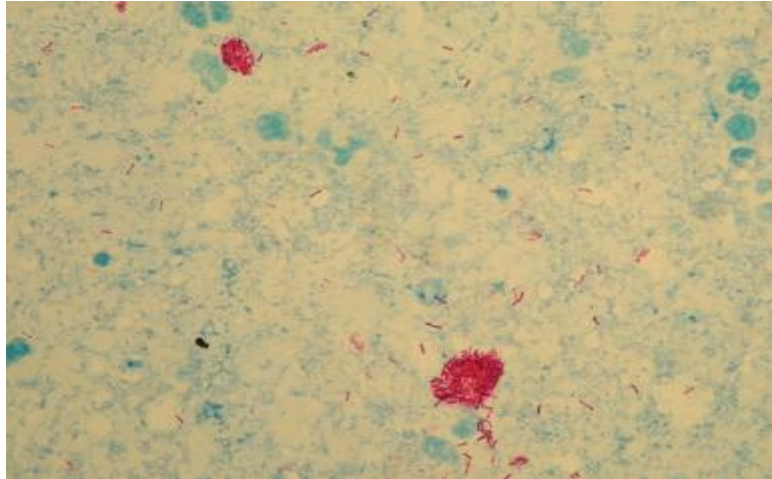


Figure 24: Examen direct d'un frottis d'UB après coloration ziehl-neelsen montre des BAAR extracellulaires rouges sur un fond bleu [71].

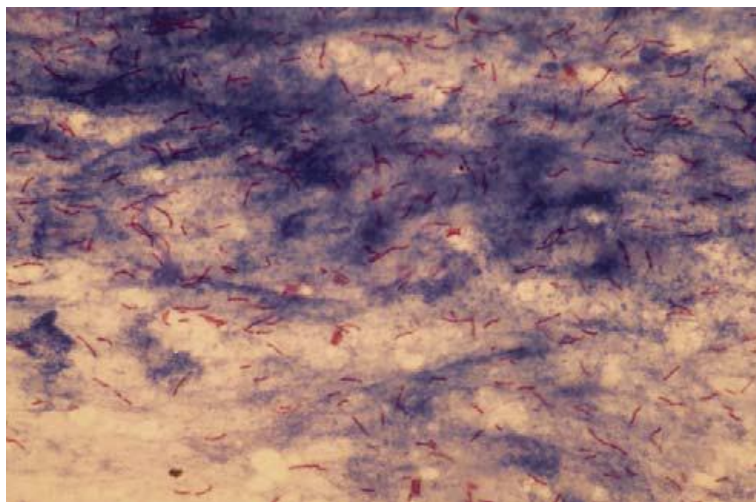


Figure 25: Pour déterminer l'acido-alcool-résistance de *Mycobacterium ulcerans*, on pratique la coloration de Ziehl-Neelsen à la fuchsine phéniquée [71].

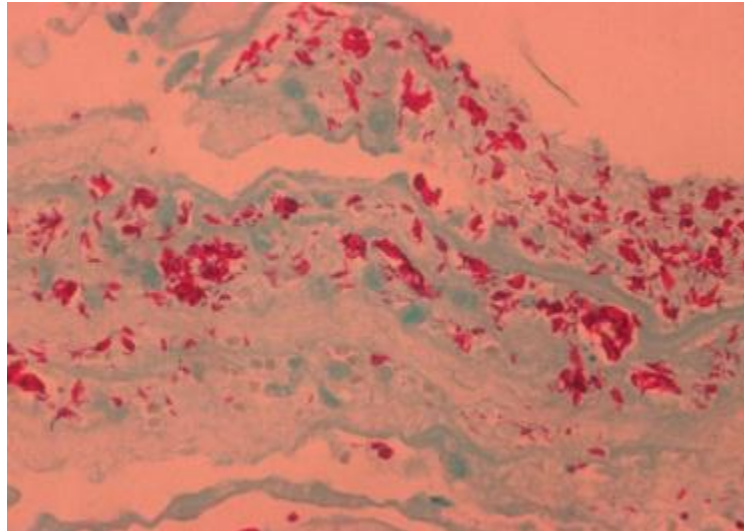


Figure 26: Coloration de Ziehl–Neelsen montre des BAAR en amas infiltrant la base d’une ulcération de Buruli [71].

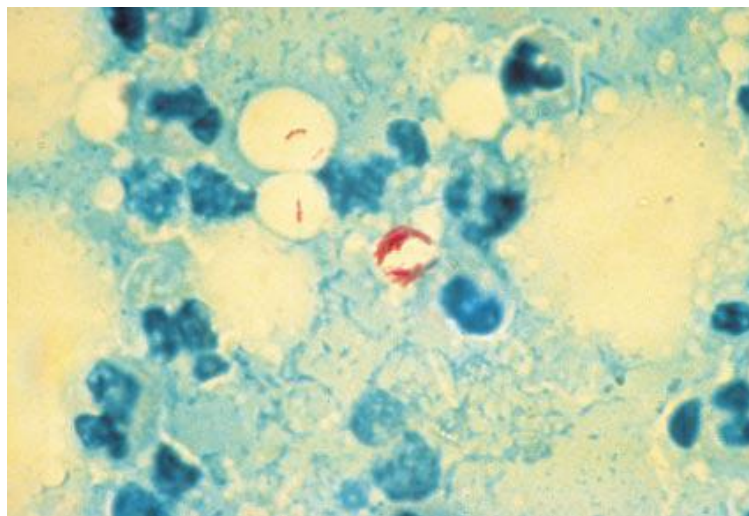


Figure 27: Des bacilles acido-alcoolrésistants extracellulaires rouges dans un frottis prélevé sur une ulcération de Buruli (examen direct après la coloration de Ziehl-Neelsen) [71].

• **Coloration à l’Auramine ou de Dugommier :**

C’est une variante de la coloration ou de Ziehl qui utilise :

- Une solution d'Auramine ;
- L'alcool acétique ;
- Le permanganate de potassium ou le rouge de Thiazine ;

La lecture se fait au microscope à fluorescence à faible grossissement (objectif X 20, X 25, X 45) : les mycobactéries apparaissent vert-jaunes sur fond rouge sombre. Un résultat positif obtenu par cette méthode doit toujours être confirmé par méthode classique de Ziehl-Neelsen avec le même frottis.

Les 2 techniques citées ci-dessus mettent en évidence des bacilles acido-alcool-résistants (BAAR) ayant les caractéristiques suivantes [78] :

- 2 à 5 μm de long sur 0,5 μm de large,
- Forme rectiligne ou plus ou moins incurvée,
- Extrémité arrondies, non sporulées et non capsulées,
- Isolés ou en amas globulaires,

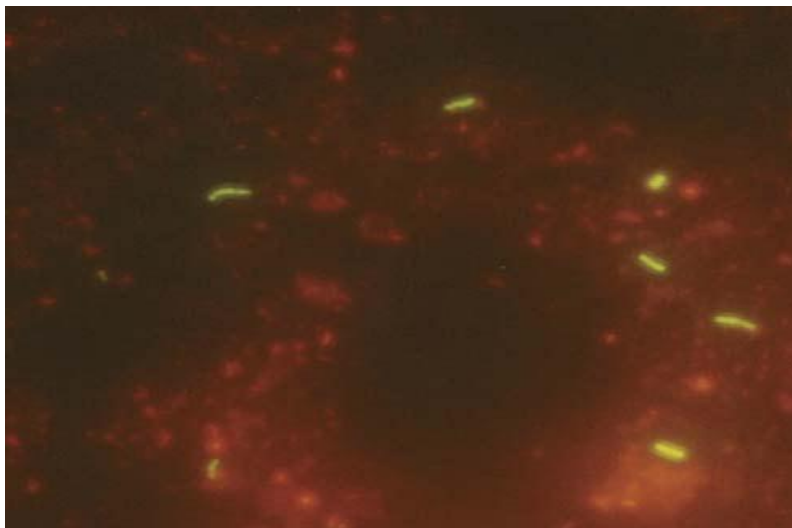


Figure 28: La technique à l'auramine O ou à l'acridine orange qui utilise un fluorochrome permet également la visualisation des bacilles [72].

2.3.2. Culture :

La culture de *M. ulcerans* permet le diagnostic de certitude. Elle se fait classiquement

sur milieu solide de Löwenstein–Jensen à une température comprise entre 30 et 33°C et un PH de croissance égale à 7. Cette preuve biologique n’a été retrouvée que dans 5 à 10% des cas, après un délai assez long de l’ordre de 6 semaines à 12 mois [73,74].

A ce jour, plusieurs types de milieu de culture sont utilisés pour *M.ulcerans* :

- Les milieux solides à l’œuf coagulé (ou empiriques), dont le milieu solide de Löwenstein–Jensen [75],
- Les milieux semi-synthétiques,
- Les milieux mixtes,
- Les milieux liquides.

Les milieux solides à l’œuf coagulé présentent de nombreux avantages :

- Grande sensibilité
- Aspect caractéristique des colonies
- Cout de revient faible

Les inconvénients sont cependant non négligeables :

- Sensibilité variable selon la qualité des
- ilisés (œufs)
- Préparation du milieu de culture longue et difficile
- Milieu opaque rendant l’observation précoce des colonies difficile
- Conservation de courte durée (1 à 3 mois)

Les milieux semi-synthétiques gélosés mis au point par Middlebrook (7H10, 7H11) pallient les inconvénients du milieu Löwenstein–Jensen [76 ,77] : l’avantage principal étant leur aspect transparent qui rend plus facile le repérage précoce des colonies. L’inconvénient plus rare en bactériologie de routine.

Les milieux mixtes ont été développés par Becton Dickinson sous le nom de **BBL SEPTI-CHEK AFB**. Ces milieux se composent d’un milieu liquide et d’une lame pour le

repiquage et la différenciation provisoire des mycobactéries mises en culture dans le flacon. la lame, montée sur le flacon, contient 3 milieux solides spécifiques : un milieu de Middlebrook non sélectif, un milieu à base d'œuf adapté pour la culture des mycobactéries et un milieu Agar chocolat. L'avantage principal de l'utilisation de tels milieux est une détection plus rapide des mycobactéries par rapport aux milieux solides usuels [78]. Cependant, les inconvénients sont non négligeables : stockage difficile et coût de revient élevé.

Les milieux liquides utilisent un milieu de Middlebrook enrichi (7H12) combiné à un appareil BACTEC 460. Cet appareil mesure le dioxyde de carbone marqué par le carbone 14 et libéré par la respiration des mycobactéries au cours de leur multiplication en milieu liquide à faible concentration d'oxygène. Ce milieu de culture favoriserait la croissance du *M. ulcerans*. Au bout de 4 semaines d'incubation à 33°C, 93,% des souches avaient poussé de 2,5% d'O₂, tandis que 66,66% des souches avait poussé sous une concentration normale d'oxygène (21% d'O₂) [79]. Ces résultats confortent l'hypothèse que le réservoir environnemental du germe est plus volontiers situé dans un environnement microaérobic, comme par exemple les bas-fonds vaseux des marigots.

Les avantages de ce type de milieu sont : la réduction du temps de détection de la primo-culture et un résultat rapide de l'antibiogramme. Les inconvénients sont une difficulté d'élimination des flacons d'isotopes radioactifs et coût élevé.

Quelque soit le type de milieu utilisé, l'aspect des colonies de *M. ulcerans* obtenues par la culture est caractéristique :

- Colonies dysgoniques (petites) ou eugoniques (grosses) ;
- Rugueuses ou lisses ;
- Faciles à émulsionner ;
- Non pigmentées ;
- Parfois des formes coccoïdes ou filamenteuses peuvent être observées.



Figure 29: Méthode de référence qui reste la plus sensible est la culture en milieu à base d'œuf (Löwenstein-Jensen) [74].

2.3.3. Diagnostic moléculaire

Ainsi devant la difficulté d'obtenir des résultats rapides par culture de *M. ulcerans* et d'impossibilité de mettre en évidence le germe dans l'environnement par cette même méthode, une nouvelle technique de diagnostic de l'UB a été développée : l'amplification génique par la technique de PCR (Polymerase Chain Réaction) de l'ADN bactérien . Cette technique permet une mise en évidence directe et rapide de la Mycobactérie dans des produits biologiques et environnementaux [80,81]. Les séquences cibles telles que **l'IS2404** et **l'IS2606** ont démontré leur efficacité dans le diagnostic d'**UB** [82]. On établit à ce jour que la **PCR-IS2404** a une spécificité de 100% et une sensibilité de 96% par rapport à la culture [83]. Les résultats obtenus sont différents selon qu'on utilise des prélèvements biopsiques ou d'exsudats. Les taux de positivité pouvant aller jusqu' à 85% sur des prélèvements biopsiques [84,85].

Les différentes méthodes de **PCR** sont [86] :

- La single **PCR** :

C'est la méthode classiquement utilisée en routine. Cette méthode utilise un seul couple d'amorces (forward / reverse) pour synthétiser l'ADN bactérien. Par exemple, pour la mise en

évidence de *M. ulcerans*, est utilisée la séquence cible Is2404 couplée aux amorces MU1 et MU2.

▪ **La Nested PCR :**

Cette méthode utilise 2 couples d'amorces et combine 2 **PCR** successives. La 1^{ère} **PCR**, permet l'amplification d'un fragment d'ADN d'une spécificité moindre au germe étudié et utilise le couple d'amorces « outer ». A partir de la solution ainsi obtenue, la 2^{ème} **PCR** est réalisée avec un couple d'amorces « inner » pour amplifier la séquence spécifique du germe étudié et qui se retrouve à l'intérieur du 1^{er} fragment d'ADN.

▪ **La PCR multiplex :**

L'utilisation d'au moins 2 couples d'amorces est nécessaire pour réaliser la **PCR** multiplex. Cette méthode permet ainsi de évidence au moins 2 types d'organismes différents au sein d'un même échantillon.

2.3.4. Histopathologie

L'analyse histopathologique, se fait à partir de prélèvement biopsique de l'ulcère. Pour les échantillons venant de plaques ou de lésions œdémateuses, le prélèvement doit se fait au de la lésion et comporter toutes les couches du derme et du tissu sous-cutané. La conservation de l'échantillon se fait dans du formol neutre ou tamponné.

Avant l'antibiothérapie, les résultats de l'examen histopathologique dépendent du stade d'évolution de l'Ulcère de Buruli [87]:

▪ **Stade des lésions pré-ulcéraives :**

- l'épiderme : - reste intact
 - souvent hyperplasique, d'aspect psoriasiforme ou pseudo-épithéliomateux.
- Le derme supérieur : - reste généralement intact
 - parfois des dégénérescences à divers stades avec l'infiltration d'un petit nombre de cellules inflammatoires.

- Le derme profond : - l'apparition d'une nécrose de coagulation confluyente dans le derme profond, le tissu sous-cutané et l'aponévrose sous-jacente (Figure 30, Figure 31, Figure 32).
- La formation des adipocytes fantômes : - Les adipocytes enflent, et perdent leur noyau tout en gardant leurs parois cellulaires (Figure 33).
- Dans le tissu sous-cutané : - l'occlusion des vaisseaux par des thrombi,
 - parfois un vascularite associée (Figure 34, Figure 35).
- La coloration ZN met en évidence un grand nombre de BAAR extracellulaires, souvent en amas et confinés dans les zones nécrosées profondes de l'échantillon (Figure 36), mais peuvent envahir l'espace interstitiel dans le tissu adipeux et les cloisons inter lobulaires du tissu sous-cutané (Figure 37).

La nécrose persistante du derme aboutit en général à une dégénérescence de l'épiderme et finalement, à l'ulcération. Cette nécrose s'étend latéralement, avec une prolifération des BAAR dans le tissu sous-cutané et l'aponévrose. Dans ce cas, l'ulcération de l'épiderme ne se produit alors que très tardivement. Quand la maladie évolue de cette manière, les patients développent la forme en plaque ou la forme œdémateuse.

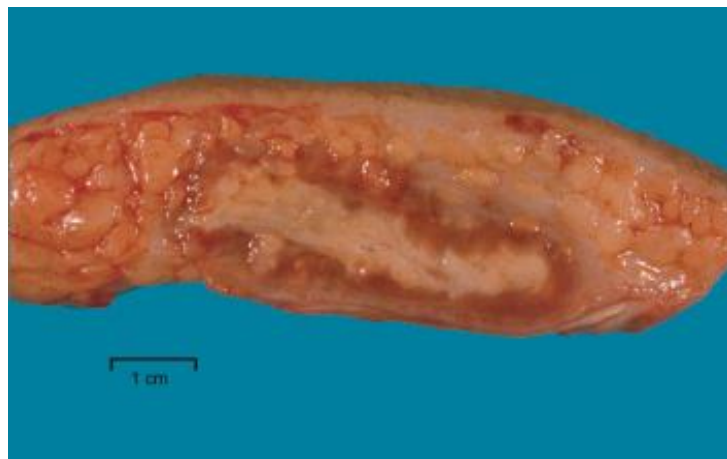


Figure 30: Nodule d'UB excisé chirurgicalement avec une zone centrale de la nécrose de coagulation [88].

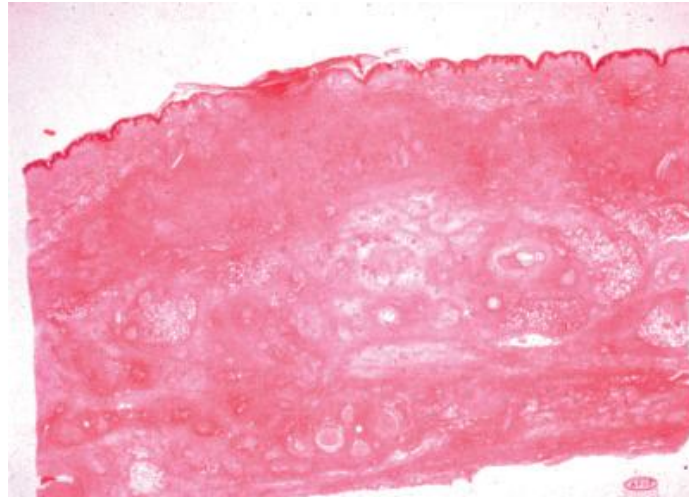


Figure 31: vue microscopique d'un nodule de l'UB montre une nécrose massive de coagulation dans la couche profonde du derme et du tissu sous cutané [88].

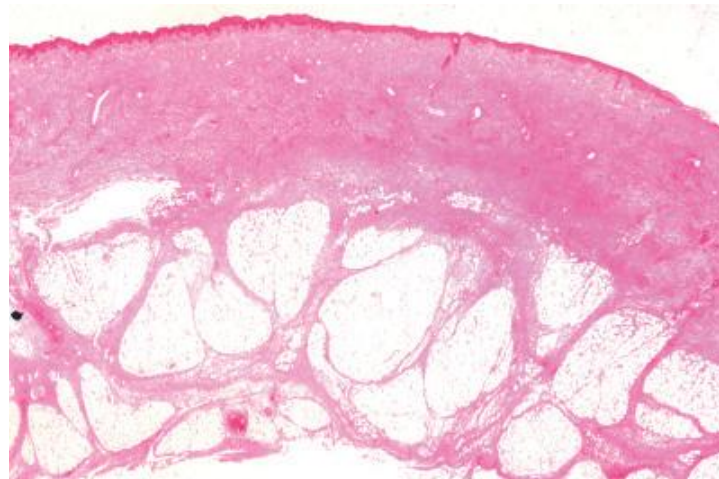


Figure 32: Vue microscopique d'une biopsie de lésion non ulcéreuse d'UB montre un épiderme intact et une nécrose massive de coagulation [88].

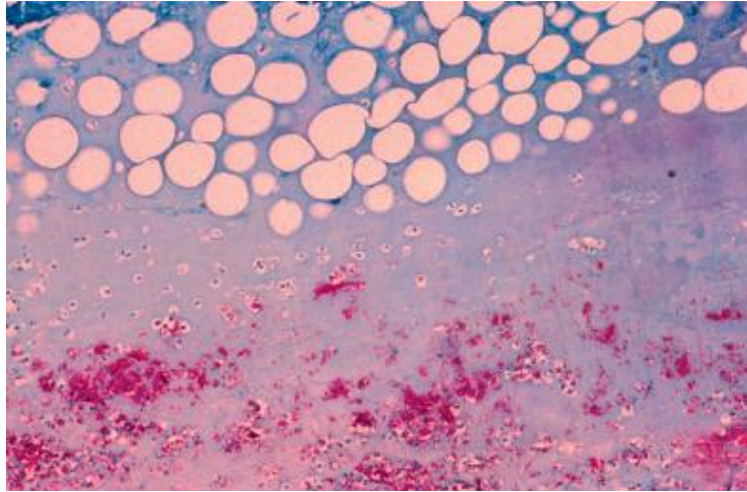


Figure 33: Examen histopathologique d'une base nécrosée d'un ulcère de Buruli : nombreux adipocytes fantômes (la partie supérieure de la figure) et de nombreux bacilles acido-alcool résistants en rouge [88]

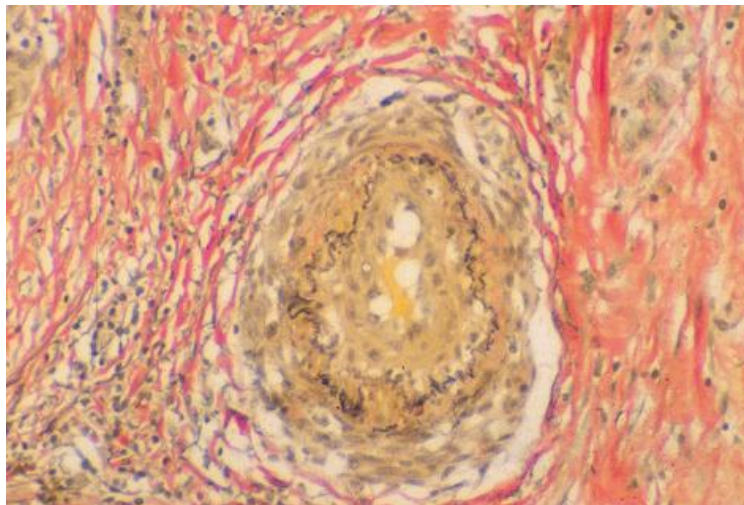


Figure 34: Examen histopathologique mise en évidence une nécrose massive de coagulation confluyente dans l'ensemble de l'échantillon [88].

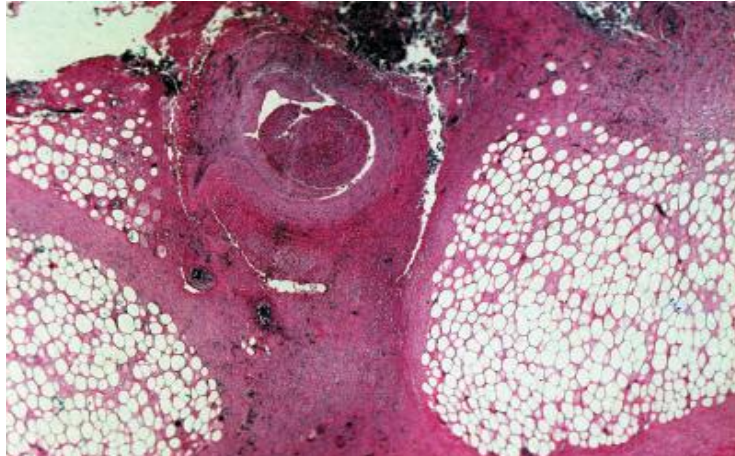


Figure 35: Adipocytes fantômes et vascularite [88].

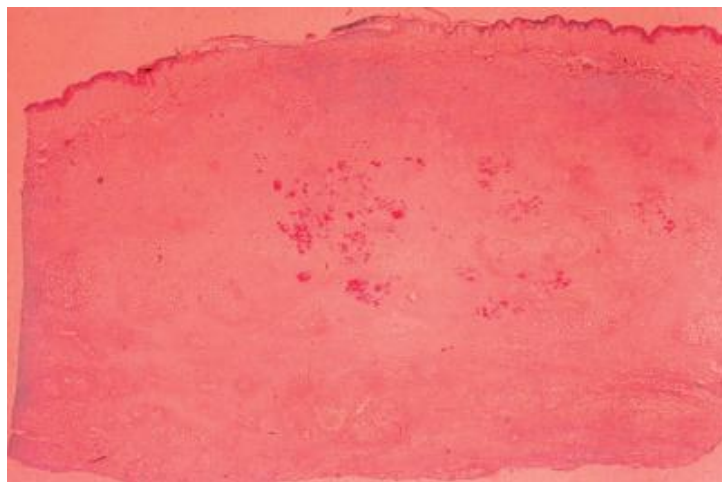


Figure 36: Vue histopathologique avec l'utilisation de la coloration ziehl-neelsen met en évidence des BAAR envahissent le centre de la lésion et une nécrose de coagulation [88].

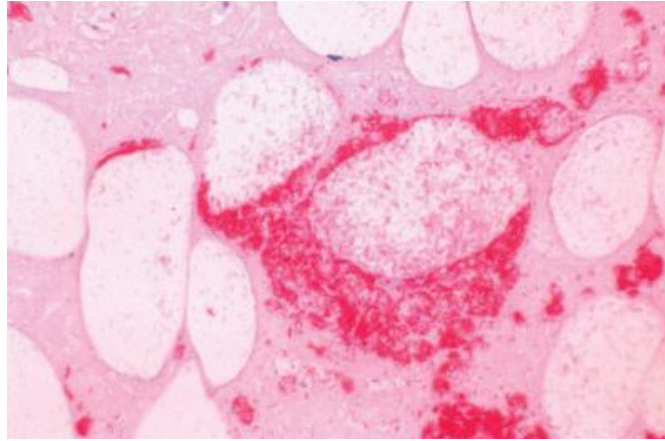


Figure 37: Histopathologie d'une biopsie des bords d'un ulcère de Buruli montre des adipocytes fantômes avec des BAAR dans l'espace interstitiel [88].

▪ **Stade des lésions ulcéraives :**

La formation d'un nouvel épithélium sur les bords de la lésion et la surface en dessous du lambeau de derme qui la recouvre (Figure 38). L'épiderme adjacent généralement hyperplasique. La base de l'ulcère d'origine comporte une escarre nécrosée de débris cellulaires et de fibrine, et parfois une escarre centrale. On observe une nécrose de coagulation du tissu sous cutané et de l'aponévrose (Figure 39).

Les BAAR se localisent à la base de l'escarre centrale et du tissu sous-cutané nécrosé. La maladie s'étend rarement au muscle sous-jacent. On observe parfois une vascularite et une minéralisation (Figure 34).

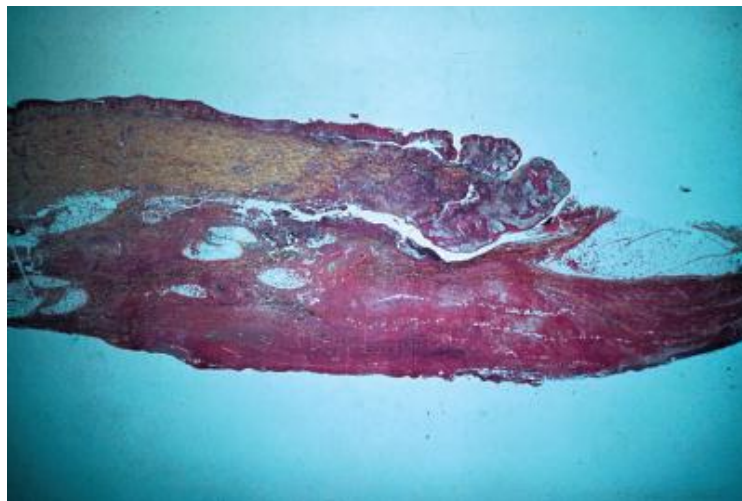


Figure 38: Échantillon de biopsie provenant du bord d'un ulcère de buruli montrant le décollement du derme et une nécrose massive de l'épiderme, du derme, de l'hypoderme et de l'aponévrose [88].

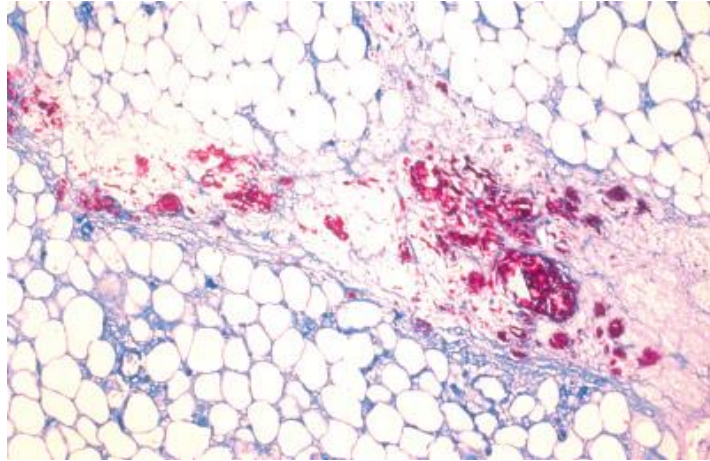


Figure 39: Biopsie du bord d'un ulcère de Buruli montre un tissu sous-cutané avec une nécrose et l'épaississement d'une cloison interlobulaire qui contient des amas de BAAR [88].

▪ **Stade granulomateux précoce (Organisation) :**

La phase précoce de la guérison se caractérise par une réaction granulomateuse mal organisée dans le derme et le tissu sous-cutané (Figure 40). L'organisation des granulomes intervient souvent au cours de la quatrième semaine du traitement antibiotique.

L'infiltration granulomateuse renferme des macrophages enflés (cellules épithélioïdes), des cellules géantes de Langhans et des lymphocytes, qui finissent par former des granulomes tuberculoïdes. On observe parfois des macrophages spumeux, des lymphocytes et des plasmocytes sur les bords de la graisse nécrosée. Les BAAR sont rares ou absents.

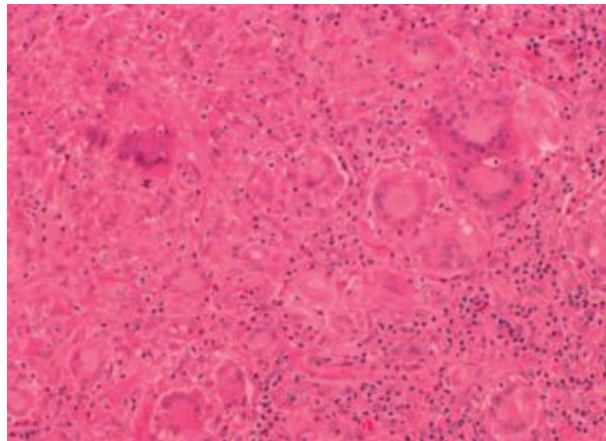


Figure 40: Examen histopathologique d'un ulcère de Buruli à un stade granulomateux précoce montre des lymphocytes, cellules épithélioïdes et cellules géantes [88].

▪ **Stade de guérison :**

Avec la progression de la guérison, le tissu de granulation se forme, suivi d'une fibrose et d'une cicatrice affaissée (Figure 41, Figure 42). On observe rarement des BAAR.

Quelques patients présentant des lésions anciennes, non traitées, peuvent également développer des granulomes au cours de la guérison spontanée.

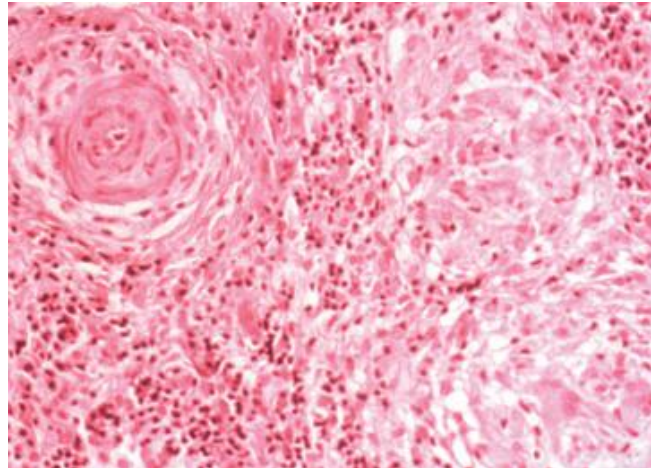


Figure 41: Ulcère de Buruli en voie de guérison : Granulome formé au cours de la réaction d'hypersensibilité retardée [88].

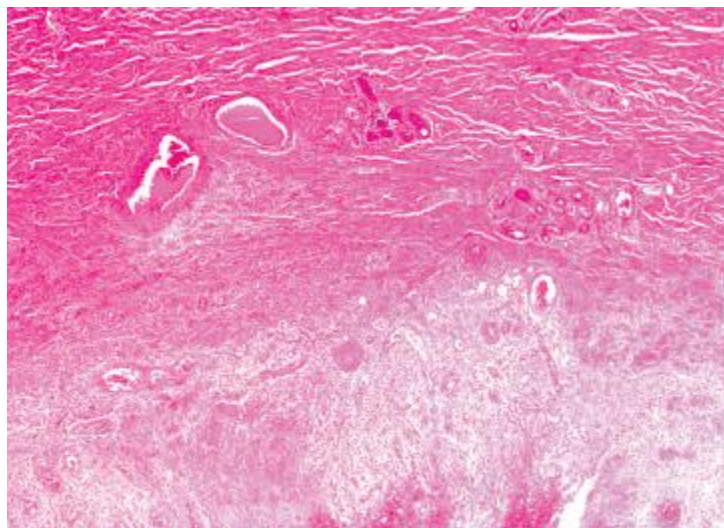


Figure 42: Examen histopathologique d'UB à un stade de guérison avancée montre des cicatrices sur la plus grande partie de la coupe [88].

Méthode	Avantages	inconvénients
Examen direct de frottis	• Peut être effectué sur des échantillons prélevés par écouvillon, AAF ou biopsie • Facile à exécuter au niveau local • Pas besoin de matériel ni d'équipement coûteux • Résultats obtenus rapidement	• Sensibilité faible < 60 % • Nécessite un personnel qualifié • Ne fait pas la distinction entre organismes viables et non viables • Nécessite un contrôle rigoureux de la qualité
Culture in vitro de <i>Mycobacterium ulcerans</i>	• Peut être effectué sur des échantillons prélevés par écouvillon, AAF ou biopsie • Seule méthode qui peut faire la distinction entre organismes viables et non viables. • Méthode utilisable pour surveiller la réaction des patients au traitement antimycobactérien	• Nécessite un laboratoire bien équipé • Nécessite un personnel qualifié • Long délai d'obtention des résultats (au moins 6-12 semaines) • Faible Sensibilité faible entre 20-60 % • Pas utile pour la prise en charge immédiate des patients • Nécessite un contrôle rigoureux de la qualité
PCR pour IS2404	• Peut être effectué sur des échantillons prélevés par écouvillon, AAF ou biopsie (fraîche ou incluse dans la paraffine) • Résultats obtenus rapidement • Sensibilité et spécificité élevées (> 90 %)	• Nécessite un laboratoire bien équipé • Exécution coûteuse • Nécessite un personnel hautement qualifié • Nécessite un contrôle rigoureux de la qualité • Ne fait pas la distinction entre organismes viables et non viables
Histopathologie	• Résultats obtenus assez rapidement • Grande sensibilité (environ 90 %) • Utile pour poser un diagnostic différentiel et surveiller les réactions au traitement	• Nécessite un laboratoire bien équipé • Exécution coûteuse • Nécessite un personnel hautement qualifié • Nécessite une procédure invasive (biopsie)

Tableau II: Avantages et inconvénients des examens para cliniques utilisés pour la confirmation de diagnostic de l'UB [66].



DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

VI. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL DE L'ULCERE DE BURULI :

En zone d'endémie, le diagnostic clinique d'UB est en général simple pour les personnes expérimentées. Mais le diagnostic différentiel doit se poser surtout lorsqu'il s'agit de lésions ayant une forte ressemblance avec des lésions pré-ulcéraires ou une phase précoce d'ulcère [89, 90, 91].

▪ **Devant une papule cutanée en zone d'endémie, penser à :**

- piqûre d'insecte
- lésion herpétique
- psoriasis
- pityriasis
- granulome annulaire

▪ **Devant un nodule cutané en zone d'endémie, éliminer :**

• nodules inflammatoires :

- Piqûre d'insecte
- Furoncle
- Adénite,
- Abscess
- Kyste sébacé infecté
- Leishmaniose sous sa forme nodulaire,
- Erythème noueux
- Myase...

• nodules non ou peu inflammatoires :

- Kyste,
- Lipome,

- Nodule onchocerquien,
- Granulome à corps étranger,
- Gommages (hypodermes subaiguës évoluant vers le ramollissement et l'ulcération),
- Sporotrichose,
- Actinomycoze
- Tuberculose cutanée,
- Lèpre,
- Syphilis tertiaire...



Figure 43: Patient atteint d'onchocercose qui présente un nodule indolore et mobile [92].

▪ **Devant un placard sous-cutané en zone d'endémie, éliminer :**

- pour un placard inflammatoire :

- Erysipèle (très inflammatoire et douloureux, signes généraux),
- Piqûre,
- Phlegmon,
- Lupus et autres maladies inflammatoires (rares),
- Sarcôïdose diffuse en placard (souvent symétrique, nez et joues)

- pour un placard non inflammatoire :

- Hématome (anamnèse),
- Urticaire (prurit, lésion fugace),
- Psoriasis (squameux),
- Mycose,
- Eczéma (anamnèse),
- Lèpre



Figure 44: Patient présente un phycomycose sous-cutanée sur la poitrine [92].

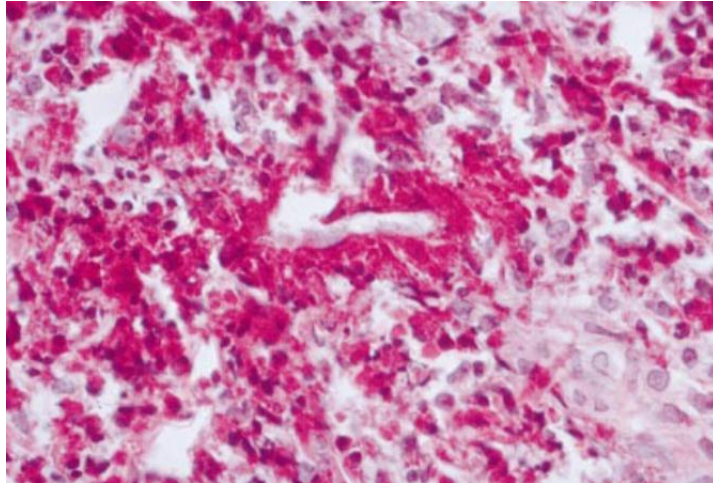


Figure 45: Coupe histopathologique d'une biopsie montre une phycomycose sous-cutanée avec une infiltration massive d'éosinophiles et de filaments mycéliens de l'agent pathogène [92].

▪ **Devant un œdème de membre ou du tronc en zone endémique, il faut éliminer :**

- Œdèmes très inflammatoires :

- Cellulite infectieuse (inflammation marquée, adénopathie satellite),
- Traumatismes (anamnèse évidente),
- Ostéomyélite à pyogène (pas de lésion cutanée d'ub, âge...),
- Phlegmon

- Œdèmes généralisés et symétriques, prenant le godet :

- Insuffisances rénale, cardiaque, hépatique;
- Hypoalbuminémie par dénutrition)

- Œdèmes asymétriques :

- Compression lymphatique d'origine tumorale
- Filariose lymphatique actinomycose,
- Onchocercome,
- Oedème kaposien.

▪ **Devant un ulcère cutané en zone d'endémie, il faut éliminer :**

- Ulcère phagédénique tropical («infection polymicrobienne à fusobactéries et spirochètes à l'origine d'ulcères très douloureux d'évolution rapide avec bourrelet périphérique taillé à pic sur le versant interne, en pente douce sur le versant externe, et parsemé de clapiers purulents ») ;



Figure 46: Ulcère phagédénique tropical [92].

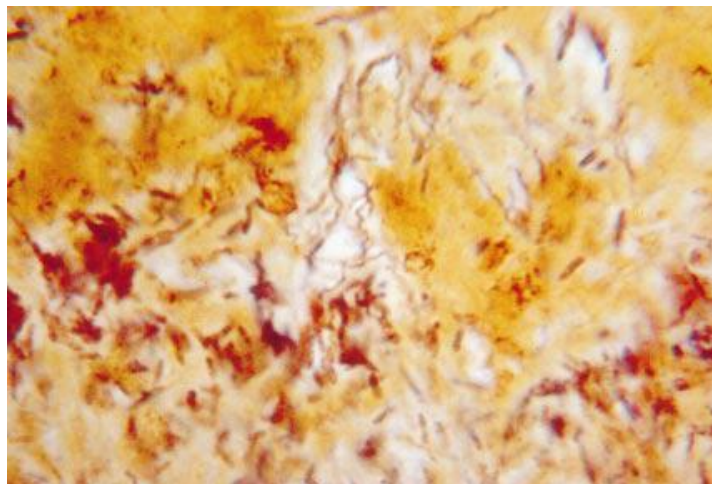


Figure 47: Vue microscopique de l'exsudat d'un ulcère tropical phagédénique montre une flore fusospirillaire [92].

- Des ulcérations dues à la diphtérie cutanée



Figure 48: Diphtérie cutanée sous forme des ulcérations [92].

- Fasciite nécrosante
- Ulcère variqueux (signes d'insuffisance veineuse, bord souple ou induré, fond propre et bourgeonnant, souvent près de la malléole externe ;
- Ulcère artériel (signes d'aomi, ulcère profond, circulaire, très douloureux) ;
- Dermo-hypodermite nécrosante d'origine streptococcique (placard inflammatoire qui s'étend très rapidement de façon centrifuge) ;
- Leishmaniose cutanée (ulcération unique au visage ou aux membres, croûteuse - 2 formes : sèche avec bourrelet indolore prurigineux, humide avec enduit purulent et lymphangite régionale ; diagnostic : mise en évidence du parasite au microscope) ;



Figure 49: Leishmaniose cutanée [92].

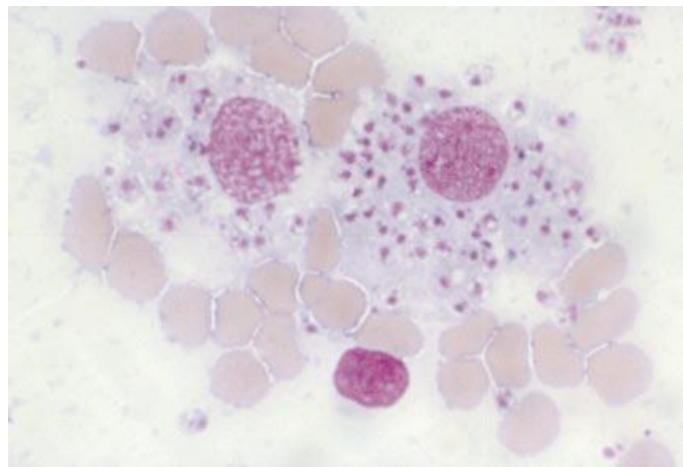


Figure 50: Vue microscopique montre amastigotes intracellulaires typiques de la leishmaniose [92].

- Tuberculose cutanée ulcérée (chercher d'autres signes de tuberculose maladie) ;



Figure 51: Gomme tuberculeuse avec plusieurs fistules à différents stades d'activité [92].

- Mycose cutanée : histoplasmosse africaine (ulcération gommeuse à fond granulomateux), sporotrichose (ulcération précédée de gomme, pus chocolat, adénopathie satellite souvent multiple) ;



Figure 52 : Des ulcères et des fistules purulentes de la jambe dues à l'actinomycose [92].

- Pian (tréponématose non vénérienne donnant une ulcération prurigineuse, avec souvent aspect de papillomatose bourgeonnante, rechercher la coexistence de pianomes ou pianides) ;



Figure 53: Pian sur la jambe d'un patient :des lésions bourgeonnent, à l'inverse de l'ulcère de Buruli où elles se développent en creusant [92].

- Carcinome cutané ou mélanome ulcéré (bourgeonnants, saigne au contact) ;
- Ulcère drépanocytaire (antécédents drépanocytaires, ulcère très douloureux, chercher d'autres signes de la maladie),
- Ulcère diabétique
- Un noma



Figure 54: Stomatite gangréneuse (noma) chez un enfant [92].

- Un abcès mycobactérien



Figure 55: Abscès froid ulcéré provoqué par *Mycobacterium abscesses* dû à une injection par l'aiguille contaminée [92].

- Un abcès à staphylocoque ou streptocoque.
- **Devant une cicatrice cutanée en zone d'endémie, éliminer :**
 - Cicatrice dystrophique de brûlure, de traumatisme...
 - Ankylose secondaire à une tuberculose cutanée ou osseuse.

*EVOLUTION
–COMPLICATION–
SEQUELLES*

VII. EVOLUTION –COMPLICATION –PRONOSTIC :

1. Evolution :

L'évolution se fait généralement en 3 phases [93] :

- **Phase d'extension** : sur plusieurs mois, l'extension se fait en surface et en profondeur jusqu'à l'aponévrose qui est le plus souvent respecté.



Figure 56: Large ulcération du genou gauche due au *Mycobacterium ulcerans* [93].

- **Phase de stabilisation** : cette phase peut s'étendre de quelques semaines à plusieurs mois.

- **Phase de réparation** : elle peut être incomplète ou dystrophique .Cette phase peut durer plusieurs mois ou années.

2. Complication et sequelles :

En l'absence de phase de réparation, l'évolution est défavorable et des complications peuvent apparaître. Ces complications peuvent être :

2.1. Infectieuses :

2.1.1. Réactions paradoxales :

En 2009, des cas d'aggravations secondaires des lésions après une amélioration initiale sous traitement ont été rapportés pour la première fois [94,95]. Une lésion cicatrisée ou en voie de cicatrisation se recouvre ou s'étend, généralement dans un délai de 3 à 12 semaines après l'initiation de l'antibiothérapie, mais parfois après plus d'un an [96,97]. Dans certains cas, de nouvelles lésions se révèlent à distance de la lésion initiale. La sévérité du tableau clinique peut nettement dépasser celle de la présentation initiale. Historiquement, ces évolutions secondairement défavorables étaient considérées comme des rechutes liées à une mauvaise observance ou à un échec de l'antibiothérapie, mais la bonne réponse initiale à l'antibiothérapie et trois éléments atypiques de l'UB ont conduit à qualifier ces réactions de "paradoxales" : cliniquement, la lésion est en général chaude, douloureuse et suintante; microbiologiquement, la culture reste négative; histologiquement, on retrouve un infiltrat inflammatoire marqué. La guérison nécessite un soin local de la plaie et pourrait bénéficier d'une corticothérapie systémique dans les cas les plus sévères, mais ne nécessite pas d'antibiothérapie [98]. Ce phénomène, qui concerne entre 20 et 30% des patients d'après les deux premières études australiennes et ghanéennes, pourrait se rapprocher des réactions réverses de type I observées lors de la lèpre ou des syndromes de reconstitution immunitaire des coïnfections VIH-tuberculose [99].



Figure 57: Réactions paradoxales

- (A) Une lésion ulcérate initialement limitée (à gauche) ayant initialement bien répondu à l'antibiothérapie s'aggrave après 5 semaines de traitement. La lésion est chaude et suintante. Photos issues de [93].
- (B) Une lésion ulcérate d'évolution lente depuis plusieurs mois chez un patient de 19 ans (à gauche) connaît une aggravation rapide et sévère 4 semaines après le début de l'antibiothérapie, accompagnée de signes généraux. Photos issues de [94].

2.1.2. Une dissémination métastatique de l'infection :

Une dissémination métastatique de l'infection avec l'apparition d'une ou plusieurs autres localisations cutanées non contiguës, ipsi- ou contra-latérales [100,101, 102 ,103].



Figure 58: Ulcération initiale de la face postérieure du coude gauche donne 3 lésions métastatiques sur la face postérieure de l'avant-bras gauche [104].

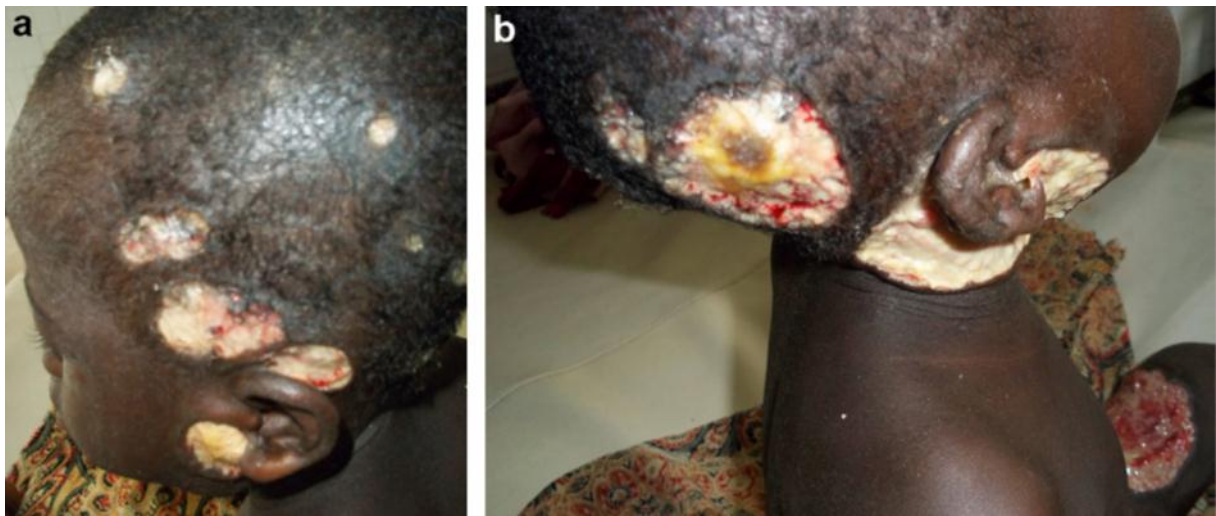


Figure 59: a et b : multiples nodules ulcérés [105].



Figure 60: a et b : cicatrisation sous traitement antibiotique [105].

2.1.3. Surinfection de la plaie :

Surinfection de la plaie documentées sur le plan bactériologique (essentiellement par *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Proteus mirabilis*) [106 ,107].

2.1.4. Ostéite réactionnelle :

Elle survient lorsque la nécrose a détruit les tissus sus-jacents à l'os. Elle attaque donc celui-ci de la périphérie à la profondeur [108].



Figure 61: Les ostéites sont de plus en plus fréquemment décrites dans le cadre de l'ulcère de Buruli [109].

2.1.5. Ostéomyélite à *M. ulcerans*

• Types d'ostéomyélites

Les ostéomyélites surviennent soit par contiguïté avec l'ulcération (50 %), soit à distance de celle-ci (50 %) [110], les ostéomyélites de contiguïté ne sont pas la conséquence de la surinfection de l'ulcération ; il serait même possible que plus l'ulcère est infecté, moins il y ait de risques osseux et plus les chances de guérison spontanée soient importantes ; *Mycobacterium ulcerans* est trouvé par PCR et par culture sur ce type d'ostéomyélite, en

général isolément, sans germe de surinfection. Les ostéomyélites métastatiques peuvent apparaître après la guérison de l'ulcère primitif [110] ; elles surviennent en général 3 à 10 mois après l'apparition de l'ulcère. Elles sont le fait d'une dissémination hématogène qui suppose, pour les raisons déjà indiquées, que les souches concernées résistent à 37 °C ou qu'il s'agisse de formes cutanées multi bacillaires, plus résistantes à la température. Le nombre de foyers ostéomyélitiques est en moyenne de 2 à 4 par patient [111]. Des données récentes démontrent qu'il existe un certain nombre de facteurs qui augmentent le risque de dissémination hématogène [112] : l'infection par le VIH, la drépanocytose, les schistosomoses, la présence d'une cicatrice ancienne témoin d'une guérison spontanée ou après traitement traditionnel. Quel que soit le type d'ostéomyélite, les extrémités des membres, pieds, chevilles, poignets et mains sont concernées dans 70 à 90 % des cas [112].

• Aspects clinico-radiologiques

La symptomatologie reste très discrète et se limite à une tuméfaction cutanée non ou peu inflammatoire qui est peu douloureuse et qui passe volontiers inaperçue [110,111]. Une douleur plus intense doit faire suspecter une infection poly microbienne. Compte tenu de la discrétion clinique, un inventaire radiologique est nécessaire au niveau des membres pour déceler des foyers incipiens. L'état général s'il est conservé dans 80 % des cas doit, en cas d'altération, faire suspecter l'atteinte osseuse [110] ; la fièvre est rare et se limite à un fébricule. Des fistules osseuses aboutissant à l'élimination de séquestre s'observent fréquemment et peuvent, au moment de leur installation, être confondues avec une ulcération en voie de constitution [figure 61]. La radiographie retrouve les aspects classiques des ostéomyélites [Figure 62 et 63] avec une grande fréquence des destructions osseuses et parfois des réactions périostées dont l'intensité reste cependant limitée ; une zone localisée de déminéralisation résume souvent l'expression radiographique ; une condensation floue et inhomogène est parfois présente, une ostéolyse pure se rencontrant surtout aux os de la main avec aspect de spinaventosa [110,111, 112].



Figure 62: Association de lésions ulcérées cicatrisées, de lésions articulaires du genou droit et de fistule osseuse au niveau du pied [109].

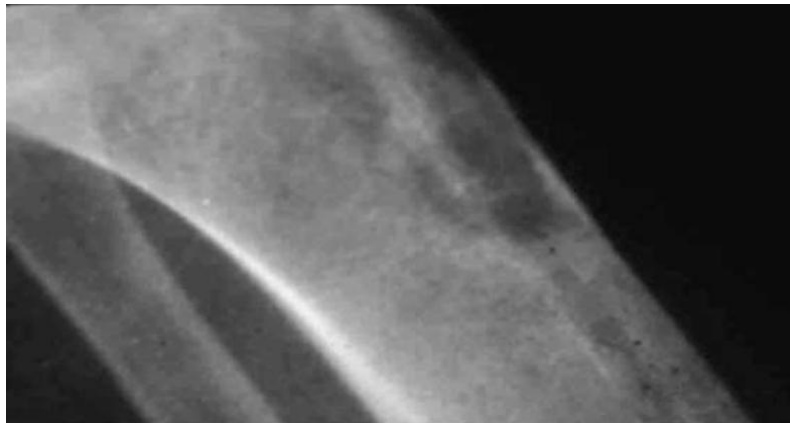


Figure 63: Ostéomyélite burulienne : atteinte tibiale [109].



Figure 64: Ostéomyélite burulienne de l'avant-pied [109].



Figure 65: Ostéomyélite burulienne de la main [109].

• Étude histologique et bactériologique

Sur les prélèvements osseux, les espaces médullaires sont le siège de remaniements nécrotiques avec parfois présence de microséquestres ; la moelle est oedématiée, la réaction inflammatoire reste discrète mais une réaction granulomateuse b est possible ; des cellules géantes peuvent être présentes mais il n'y a pas de nécrose caséuse. Des BAAR sont retrouvés dans 75%des cas mais la coloration de Gomori à la recherche de structures mycosiques est toujours négative. La PCR réalisée sur les prélèvements osseux a une sensibilité de 88 %, mais ne s'est pas montrée significativement supérieure à la coloration de Ziehl-Neelsen. Globalement, 20 % des ostéomyélites associent *Mycobacterium ulcerans* à d'autres germes, le plus souvent des cocci gram+ [113,114].

Il convient ici de rappeler que, en dehors de la tuberculose, nombreuses sont les mycobactéries susceptibles de générer des ostéomyélites, surtout mais pas seulement, chez le sujet immunodéprimé [115] : *Mycobacterium marinum*, *xenopi*, *fortuitum* , *terrae* , *szulgai* . Du fait des similarités radiologiques et histologiques entre toutes ces ostéomyélites mycobactériennes, c'est dire l'importance du recours à la PCR pour identifier les germes présents dans le tissu osseux [116].

2.2. Atteinte loco-régionale profonde :

Atteinte locorégionale profonde, par extension contigüe de l'ulcère : destruction des tissus mous (gaines de tendons, muscles, aponévroses / atteinte possible des tissus périorbitaires avec perte de l'œil, en cas de localisation au visage), arthrite [117].



Figure 66: UB de la face antéro-interne du coude avec une nécrose cutanée et sous-cutanée et des berges inflammatoires décollées des plans profonds [104].

2.3. Déformations de membres, rétraction :

Des déformations avec une cicatrice dystrophique et rétractée qui donne [118, 119] :

▪ **au niveau de la face** : des rétractions périorificielles avec des déformations buccales, des ectropions ...



Figure 67: Rétraction des tissus périorificiels responsable à un ectropion de la paupière supérieure droite [120].



Figure 68: Cicatrices invalidantes de l'UB : fermeture incomplète des yeux [120].

▪ **au niveau du membre supérieur** : un flectum du coude, un flectum du poignet, une hyper extension des articulations métacarpo-phalangiennes ...



Figure 69: flectum du coude, flectum du poignet et hyper extension des articulations métacarpo-phalangiennes c'est une présentation typique des séquelles burulienne du membre supérieur [120].



Figure 70: Complication grave d'UB : rétraction palmaire du poignet gauche avec des foyers évolutifs au niveau des 2e, 3e, et 4e doigts gauche qui sont boudinés, ayant nécessité une amputation [104].



Figure 71: Déviation de la main : Exemples de cicatrices invalidantes de l'UB [120].

- **au niveau du membre inférieur** : un flessum du genou et de la cheville, etc.



Figure 72: Présentation clinique typique des séquelles d'UB au niveau du membre inférieur : la cuisse et le genou en flessum [120].

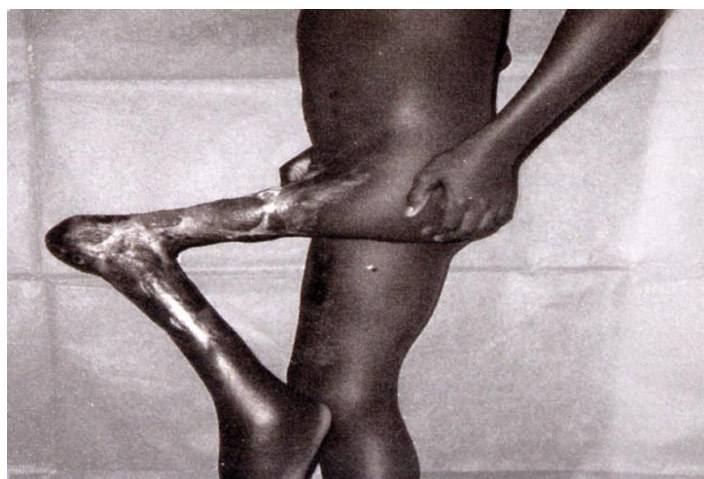


Figure 73 : Amyotrophie importante du membre inférieur gauche avec rétraction et raideur du genou gauche [120].



Figure 74: Pied en dorsiflexion due à l'UB [120].

▪ **Déviation du tronc et des déformations thoraciques :**



Figure 75: Déviation du tronc suite à un UB étendu sur un hémithorax [120].

2.4. Lymphoedème :

Lymphoedème par striction cicatricielle [119].



Figure 76: Lymphoedème des doigts après l'Ulcère de Buruli [104].

2.5. Handicap social et/ou esthétique :

Ces séquelles fonctionnelles seraient présentes chez 25% à 66% des patients « guéris » de leur infection. Elles entraînent des incapacités majeures qui font l'objet d'une prise en charge spécifique. Différentes études rapportent des taux d'amputation de 2 à 10% avec un pic à 19% dans une série de 106 formes osseuses au Bénin (2008) [121, 122, 123]. Deux études récentes au Ghana révèlent qu'environ 60% des patients ont une limitation d'amplitude articulaire à long terme (essentiellement coude, genou, poignet) [120].

Sur le plan fonctionnel, environ 30% des patients déclarent une impossibilité ou des difficultés pour aller chercher de l'eau au puits; 20% à verser de l'eau dans une tasse, 15% à se laver, 20% à marcher sur une surface plane, 40% à courir, 45% à transporter leur moisson [124]. Quels que soient les critères retenus, il est indiscutable que l'UB affecte significativement la trajectoire de vie de nombreux malades puisqu'environ 50 % des patients adultes doivent suspendre leur activité professionnelle (dont environ 80% sans retrouver de travail), et qu'environ 25% des enfants interrompent leur scolarité [125,126]. Il existe en outre une certaine stigmatisation de la maladie, puisque dans une étude au Ghana, 40% des

personnes interrogées n'accepteraient pas un ancien patient comme chef de village [127]. Vingt pour cent des patients guéris, un tiers des patients en cours de traitement et la moitié des témoins interrogés considèrent que l'UB est un obstacle probable ou avéré au mariage [128, 129]. Ceci dit, cette stigmatisation n'est pas absolue puisque 90% des personnes interrogées accepteraient qu'un patient occupe la place d'instituteur. Les malades ne sont pas physiquement mis à l'écart ni globalement rejetés, comme ce fut et c'est encore le cas pour la lèpre [129].

2.6. Carcinomes épidermoïdes sur cicatrices d'ulcère de Buruli:

La survenue d'un carcinomes épidermoïdes sur les cicatrices dystrophiques de l'ulcère de Buruli est une complication reste mal évaluée, mais elle a été observée en Côte d'Ivoire chez 8 cas. Il s'agissait d'adultes jeunes, ayant souffert de l'ulcère de Buruli dans leur enfance. Les tumeurs s'étaient localisées aux membres avec envahissement locorégional. Le traitement a été surtout chirurgical. 4 patients sont décédés [130].

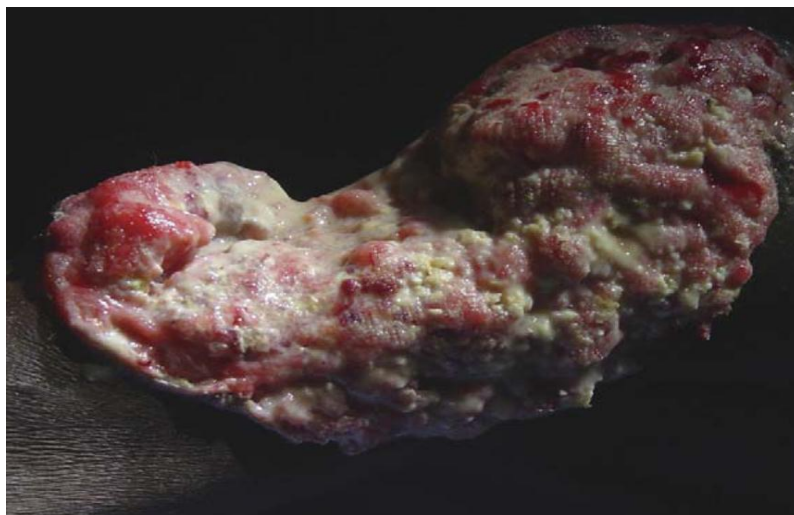


Figure 77: Carcinome sur cicatrice dystrophique de l'Ulcère de Buruli évoluant depuis une dizaine d'années [130].

2.7.Rechutes sur la localisation initiale ou à distance :

Des rechutes sont possibles, sur la localisation initiale ou à distance, avec des taux extrêmement variables selon les études, de 6 à 47%. Il y a toutefois une ambiguïté dans

certaines études entre rechute et absence de guérison initiale, ce qui peut expliquer les chiffres les plus élevés [131, 132].

2.8. Décès :

Le décès est rare dans l'évolution de la maladie . Les formes étendues ou une dénutrition associée sont les 2 causes de décès les plus souvent rapportés [133]. De plus, le décès survient préférentiellement chez les patients ayant un terrain prédisposant : les enfants, les personnes âgées, les personnes co-infectées par le **VIH/SIDA** [134].

3. Pronostic :

Le pronostic vital est rarement engagé, le pronostic fonctionnel peut être sévère en cas de lésions cutanées étendues et en cas d'atteintes osseuses extensives ou pluri focales [134].

TRAITEMENT

VIII. TRAITEMENT :

1. Traitement médical :

Pour tout patient pour lequel on suspecte fortement l'ulcère de Buruli, des échantillons doivent être envoyés en laboratoire pour confirmation. Il faut administrer au patient l'association antibiotique recommandée, rifampicine et streptomycine ou rifampicine et un autre médicament par voie orale pendant 8 semaines sous surveillance directe. Les deux antibiotiques doivent toujours être donnés en association pour éviter la sélection de mutants résistants [135].

1.1. Durée et posologie :

Rifampicine à 10 mg/kg par voie orale une fois par jour pendant 8 semaines et streptomycine à 15 mg/kg en injection intramusculaire une fois par jour pendant 8 semaines (contre-indiquée en cas de grossesse) [135].

Traitement antibiotique pour les femmes enceintes : On a traité avec succès une femme enceinte au Bénin en associant la rifampicine et la Clarithromycine [136]. Il y a eu par la suite d'autres rapports de réussites thérapeutiques avec cette association. La recommandation, fondée sur l'avis d'experts, est donc la suivante : rifampicine à 10 mg/kg par voie orale une fois par jour pendant 8 semaines et clarithromycine à 7,5 mg/kg par voie orale deux fois par jour pendant 8 semaines. On peut utiliser la présentation de clarithromycine à libération prolongée à la dose de 15 mg/kg une fois par jour [136].

Traitement antibiotique utilisé en Australie [137,138,139] et en Guyane française [140] Sur la base d'une vaste expérience clinique, le traitement recommandé est le suivant : rifampicine à 10 mg/kg par voie orale une fois par jour pendant 8 semaines et clarithromycine à 7.5 mg/kg par voie orale deux fois par jour pendant 8 semaines, ou rifampicine à 10 mg/kg par voie orale une fois par jour pendant 8 semaines et moxifloxacin à 400 mg par voie orale une fois par jour pendant 8 semaines (pour les adultes seulement) [141].

Tableau III: Posologie de la rifampicine, de la streptomycine et de la clarithromycine selon le poids du patient [141].

Poids du patient (en kg)	Streptomycine injectable (1 g), une fois par jour	Rifampicine (comprimés à 300 mg), une fois par jour*	Clarithromycine** deux fois par jour (libération instantanée)
5-10	0,25	Dose(mg) -Nb de comprimés 75 0.25	Dose quotidienne (mg) 125 5 ml
11-20	0.50	150 0.50	250 10 ml
21-39	0.50	300 1.00	500 1 cp
40-54	0.75	450 1.50	750 1.5 cp
>54	1.00(maximum)	600(maximum) 2.00	1000(maximum) 2 cp

*On peut utiliser la rifampicine en sirop

** Les présentations de clarithromycine à libération prolongée peuvent être utilisées, à la posologie de 15 mg/kg une fois par jour

1.2. Surveillance et prise en charge des effets indésirables :

La plupart des patients terminent leur traitement sans avoir eu d'effets indésirables marqués ; en revanche, quelques-uns en ont et il est donc important d'assurer le suivi clinique des patients pendant le traitement de façon à pouvoir détecter promptement tout effet secondaire et le prendre correctement en charge. Le suivi systématique en laboratoire peut ne pas être nécessaire mais, en cas d'indication clinique, une surveillance régulière des effets indésirables éventuels sur l'ensemble de l'organisme devra être mise en place (par exemple des tests des fonctions auditive, rénale et hépatique) [142].

Les agents de santé peuvent apprendre aux patients et à leurs proches à reconnaître les symptômes des effets secondaires courants et les inviter à les signaler s'ils en ont [142]. Les réactions indésirables aux médicaments doivent être consignées sur le dos du formulaire UB 01 ou dans le dossier du patient.

En général, un patient chez qui apparaît des effets secondaires bénins pour suivra son traitement en soignant les symptômes. En cas d'effets indésirables modérés, une interruption provisoire du traitement ou un ajustement de la posologie avec la prise en charge des symptômes pourra s'avérer nécessaire. En cas d'effets indésirables sévères, il faut arrêter le traitement ou le médicament et le patient doit être envoyé d'urgence à l'hôpital pour une évaluation approfondie et la poursuite du traitement [142].

Tableau IV: Méthode d'identification et de prise en charge des effets secondaires des traitements antibiotiques en fonction des symptômes [142] :

Effets secondaires courants	Médicament probablement responsable	Prise en charge
Éruption cutanée avec ou sans prurit	Streptomycine Rifampicine	Arrêt du traitement
Surdité (pas de cérumen à l'otoscopie)	Streptomycine	Arrêt de la streptomycine
��tat vertigineux (vertiges, ataxie, nystagmus)	Streptomycine	Arrêt de la streptomycine
Baisse du débit urinaire	Streptomycine	Arrêt de la streptomycine
Ictère (�� l'exclusion d'autres causes), hépatite	Rifampicine	Arrêt de la rifampicine
��tat de choc, purpura, insuffisance rénale aiguë(a)	Rifampicine	Arrêt de la rifampicine
Anorexie, nausées, douleurs abdominales	Rifampicine	Poursuite du traitement, administrer les médicaments avec de petits repas ou le soir, avant de dormir
Nausées, altération du goût	Clarithromycine	Poursuite du traitement
Ictère (�� l'exclusion d'autres causes), hépatite	Clarithromycine	Arrêt de la clarithromycine
Tendinite	Moxifloxacin	Arrêt de la moxifloxacin
Nausées, anorexie	Moxifloxacin	Poursuite du traitement
��ruption cutanée	Moxifloxacin	Arrêt du traitement

Les résultats des études tendent à indiquer que les effets secondaires sont rares ; néanmoins, il est nécessaire de suivre attentivement les patients et de respecter rigoureusement le présent guide.

(a) Ces effets secondaires surviennent principalement quand l'administration de la rifampicine est intermittente et quand la posologie dépasse 10 mg/kg.

1.3. informations sur les antibiotiques utilisés pour traiter l'ulcère de Buruli: [143, 144, 145, 146]

1.3.1. Rifampicine :

▪ Informations générales :

Groupe : agent antimycobactérien

Gélule ou comprimé : 150 mg, 300 mg ; La rifampicine est un dérivé semi-synthétique de la rifamycine. C'est un antibiotique macrolide complexe inhibant la synthèse de l'acide ribonucléique chez un grand nombre d'agents pathogènes bactériens. Elle exerce une action bactéricide et un effet stérilisant puissant contre les bacilles tuberculeux aussi bien intracellulaires qu'extracellulaires.

La rifampicine est liposoluble. Après administration par voie orale, elle est rapidement absorbée et distribuée dans l'ensemble des tissus cellulaires et des liquides organiques ; en cas d'inflammation méningée, elle pénètre en quantité importante dans le liquide céphalorachidien. Avec une dose unique de 600 mg, le pic de la concentration sérique, d'environ 10 microgramme/ml, est atteint en 2 à 4 heures ; il y a ensuite une diminution avec une demi-vie de 2 à 3 heures. La rifampicine est en grande partie recyclée dans la circulation entéro-hépatique et les métabolites se forment par désacétylation dans le foie et finissent par être excrétés dans les selles.

Comme la résistance se développe facilement, la rifampicine doit toujours être associée à d'autres antimycobactériens efficaces.

▪ Informations cliniques :

Utilisation : La rifampicine entre dans tous les schémas thérapeutiques actuellement recommandés par l'OMS contre les infections mycobactériennes (tuberculose, lèpre, ulcère de Buruli).

Administration et posologie : La rifampicine doit être prise au moins 30 minutes avant un repas, son absorption étant réduite en présence d'aliments. Cela pourrait cependant ne pas avoir d'importance clinique sensible et les aliments peuvent réduire les intolérances aux médicaments. La rifampicine existe aussi en injection intraveineuse pour les patients dans un état critique.

Adultes: 10 mg/kg (8–12 mg/kg) par jour ou trois fois par semaine, maximum 600 mg.

Contre-indications : hypersensibilité connue aux rifamycines et affection hépatique évolutive et instable (avec ictère) [156].

Précautions d'emploi : On a enregistré des réactions immunologiques graves, entraînant une insuffisance rénale, une hémolyse ou une thrombopénie, chez des patients reprenant la rifampicine après un arrêt prolongé du traitement. Dans les rares cas où cette situation se produit, le traitement à la rifampicine doit être interrompu immédiatement et définitivement. La surveillance clinique (avec, si possible, des tests de la fonction hépatique) doit être assurée pendant le traitement de tous les patients qui ont une maladie hépatique préexistante et sont exposés à un risque accru de nouvelles lésions hépatiques. Il faut avertir les patients que le traitement peut entraîner une coloration rougeâtre de l'ensemble des sécrétions corporelles (urine, larmes, salive, sueur, sperme et expectorations) et que les lentilles de contact et les vêtements peuvent être irrémédiablement teintés.

Utilisation pendant la grossesse : Lorsque la mère prend de la rifampicine, on administre de la vitamine K au nouveau-né à sa naissance en raison du risque d'hémorragie postnatale.

Effets indésirables : À la posologie recommandée actuellement, la rifampicine est bien tolérée par la plupart des patients, mais elle peut entraîner des troubles digestifs (douleurs abdominales, nausées, vomissements) et un prurit, avec ou sans éruption cutanée. Les autres effets secondaires (fièvre, syndrome de type grippal et thrombopénie) ont une probabilité plus grande de se produire en cas d'administration intermittente. L'érythrodermie (dermatite exfoliative) est plus fréquente chez les patients tuberculeux séropositifs pour le VIH. On a également signalé des cas d'oligurie, de dyspnée et d'anémie hémolytique passagère chez ceux qui prennent le médicament trois fois par semaine ; ces réactions disparaissent habituellement en changeant la posologie pour une administration quotidienne.

Des élévations modérées de la bilirubine et des transaminases sériques, courantes au début du traitement, sont souvent transitoires et sans signification clinique. Comme une hépatite liée à la dose et potentiellement mortelle peut survenir, il est important de ne pas dépasser la posologie maximale recommandée de 600 mg.

Interactions médicamenteuses : La rifampicine est un inducteur des enzymes hépatiques, ce qui peut conduire à augmenter les posologies d'autres médicaments métabolisés par le foie, comme :

- Les agents anti-infectieux, dont certains médicaments antirétroviraux [156], la méfloquine, les antifongiques azolés, la clarithromycine, l'érythromycine, la doxycycline, l'atovaquone, le chloramphénicol ;
- Les thérapies hormonales, dont l'éthinylestradiol, la noréthindrone, le tamoxifen, la lévothyroxine;
- La méthadone;
- La warfarine ;
- Les cyclosporines ;
- Les corticoïdes ;
- Les anticonvulsivants (dont la phénytoïne) ;
- Certains agents cardiovasculaires, dont la digoxine (chez les patients ayant une insuffisance rénale), la digitoxine, le vérapamil, la nifédipine, le diltiazem, le propranolol, le metoprolol, l'énalapril, le losartan, la quinidine, la mexilétine, le tocainide, la propafénone ;
- La théophylline ;
- Les sulfamides hypoglycémisants ;
- Les hypolipidémiants, dont la simvastatine et la fluvastatine ;
- La nortriptyline, l'halopéridol, la quétiapine, les benzodiazépines (dont le diazepam, le triazolam), le zolpidem, la buspirone.

La rifampicine réduisant l'efficacité des contraceptifs oraux, il faut proposer aux femmes le choix entre deux méthodes de contraception : après consultation avec un médecin, la patiente peut prendre une pilule contraceptive plus fortement dosée en œstrogène (50 mg) ; sinon, elle peut employer une méthode de contraception non hormonale pendant toute la durée du traitement à la rifampicine et pendant au moins un mois à la suite de celui-ci.

Les médicaments antirétroviraux actuels (inhibiteurs non nucléotidiques de la transcriptase inverse et inhibiteurs de la protéase) ont des interactions avec la rifampicine pouvant entraîner une diminution de leur efficacité, l'inefficacité du traitement antituberculeux ou un risque accru de toxicité.

L'excrétion biliaire des produits de contraste et de la brome-sulfone-phthaléine peut être réduite et les dosages microbiologiques de l'acide folique et de la vitamine B12 peuvent être faussés.

Surdosage : Le lavage gastrique peut être utile s'il est pratiqué dans les quelques heures qui suivent l'ingestion. De très fortes doses de rifampicine peuvent provoquer une dépression du système nerveux central. Il n'y a pas d'antidote spécifique et le traitement est symptomatique.

Conservation : Les gélules et les comprimés doivent être conservés dans des récipients étanches, à l'abri de la lumière.

1.3.2. STREPTOMYCINE :

▪ Informations générales :

Groupe : antimycobactérien

Injection : (poudre à usage parentéral) : 1 g (sous forme de sulfate) en flacon

La streptomycine n'est pas absorbée par voie digestive mais, après l'injection intramusculaire, elle diffuse rapidement dans le compartiment extracellulaire de la plupart des tissus de l'organisme et atteint des concentrations bactéricides, en particulier dans les cavernes tuberculeuses. Normalement, elle entre en faible quantité dans le liquide céphalorachidien, mais la pénétration augmente en cas d'inflammation des méninges. La demi-vie plasmatique, normalement de 2 à 3 heures, est beaucoup plus longue chez le nouveau-né, la personne âgée et les patients atteints d'insuffisance rénale sévère. Elle est excrétée sous forme inchangée dans les urines.

▪ **Informations cliniques :**

Utilisation : La streptomycine entre dans plusieurs schémas thérapeutiques recommandés actuellement par l'OMS contre la tuberculose. C'est un antibiotique de la famille des aminosides, dérivé de *Streptomyces griseus*, que l'on utilise dans le traitement de la tuberculose et des infections à bactéries Gram-négatives sensibles.

Administration et posologie : La streptomycine doit être administrée par injection intramusculaire profonde. Les seringues et les aiguilles doivent être convenablement stérilisées pour éviter tout risque de transmission de virus pathogènes. Elle existe aussi en injection intraveineuse.

Adultes : 15 mg/kg (12–18 mg/kg) par jour ou deux ou trois fois par semaine ; la dose quotidienne maximale est de 1000 mg.

Les patients âgés de plus de 60 ans peuvent ne pas tolérer plus de 500 à 750 mg par jour de sorte que, dans certaines lignes directrices, on préconise de réduire la dose à 10 mg/kg pour les patients dans cette tranche d'âge. Les sujets pesant moins de 50 kg peuvent, eux aussi, ne pas tolérer plus de 500 à 750 mg par jour.

Contre-indications : Hypersensibilité connue ; lésion du nerf auditif ; myasthénie grave ; grossesse.

Précautions d'emploi : Les réactions d'hypersensibilité sont rares. S'il s'en produit (habituellement au cours des premières semaines de traitement), il faut immédiatement interrompre l'administration de streptomycine.

Après disparition de la fièvre et de l'éruption cutanée, on peut tenter une désensibilisation.

Les sujets âgés comme les insuffisants rénaux sont vulnérables à la toxicité de la streptomycine liée à la dose et résultant de son accumulation. On l'utilisera avec prudence chez les patients ayant une insuffisance rénale, en raison des risques accrus de néphrotoxicité et d'ototoxicité.

La dose reste maintenue à 12-15 mg/kg mais la fréquence est diminuée, à deux ou trois fois par semaine [146]. Autant que possible, la concentration sérique doit être contrôlée régulièrement et la posologie adaptée de façon à ce que la concentration plasmatique, établie juste avant le moment prévu pour la dose suivante, ne dépasse pas 4 µg/ml.

Il est recommandé de porter des gants de protection pour injecter la streptomycine, afin d'éviter une dermatite par sensibilisation.

Utilisation pendant la grossesse : Il ne faut pas administrer la streptomycine pendant la grossesse : elle franchit la barrière placentaire et peut provoquer des lésions du nerf auditif et une néphrotoxicité chez le fœtus. Il faut donc exclure la possibilité d'une grossesse avant d'entreprendre un traitement à la streptomycine chez une femme en âge de procréer.

Effets indésirables : Les injections sont douloureuses. Il peut y avoir des éruptions cutanées, des indurations et des abcès stériles aux points d'injection. Un engourdissement ou des fourmillements autour de la bouche se produisent immédiatement après l'injection. Il peut y avoir des réactions d'hypersensibilité cutanée.

Les lésions vestibulaires sont rares aux doses actuellement recommandées et les pertes auditives sont moins fréquentes que les vertiges. Les lésions sur le huitième nerf crânien (nerf auditif) se manifestent par des acouphènes, de l'ataxie, des vertiges et la surdité ; elles surviennent en général au cours des deux premiers mois de traitement mais sont réversibles en réduisant la posologie ou en interrompant le traitement.

La streptomycine est moins néphrotoxique que les autres aminosides. En cas de chute de la diurèse, d'albuminurie ou de présence de cylindres dans les urines, il faut interrompre le traitement et évaluer la fonction rénale. L'anémie hémolytique, l'anémie aplasique, l'agranulocytose, la thrombopénie et les réactions lipoides sont des effets indésirables rares.

Interactions médicamenteuses : Il ne faut pas administrer d'autres médicaments ototoxiques ou néphrotoxiques à des patients sous streptomycine, notamment d'autres aminosides, l'amphotéricine B, les céphalosporines, l'acide étacryinique, la cyclosporine, le cisplatine, le furosémide et la vancomycine. La streptomycine peut potentialiser l'effet des inhibiteurs neuromusculaires administrés lors d'une anesthésie.

Surdosage : L'hémodialyse peut être utile. Il n'y a pas d'antidote spécifique et le traitement est symptomatique.

1.3.3. CLARITHROMYCINE :

▪ Informations générales :

Groupe : antibiotique macrolide

Gélules ou comprimés : comprimés à 500 mg à libération immédiate ou gélules à 500 mg à libération prolongée. La clarithromycine est un antibiotique macrolide agissant en se liant à la sous-unité 50S du ribosome bactérien et en inhibant ainsi la traduction des peptides bactériens. Elle a un premier passage assez rapide par le métabolisme hépatique, où elle est convertie en 14-OH clarithromycine. Ce métabolite est beaucoup moins actif contre *M. ulcerans* que la molécule mère et l'administration concomitante de la rifampicine augmente la conversion en 14-OH clarithromycine, avec une légère augmentation des concentrations sanguines en rifampicine. La demi-vie est de 7 heures pour la 14-OH clarithromycine et de 5 h pour la clarithromycine. L'excrétion urinaire et l'excrétion biliaire sont les principales voies d'élimination de la clarithromycine et de ses métabolites. Parmi tous les médicaments de cette classe, la clarithromycine et ses métabolites ont la meilleure biodisponibilité (50%), de sorte qu'ils peuvent être administrés par voie orale.

▪ Informations cliniques :

Utilisations : La clarithromycine est un antibiotique couramment utilisé pour le traitement des infections de l'adulte et de l'enfant contractées dans la communauté. On l'utilise aussi contre les infections mycobactériennes.

Administration et posologie :

- Adultes: comprimés à libération immédiate, 7,5 mg/kg deux fois par jour ; gélules à libération prolongée, 15 mg/kg une fois par jour.

- Enfants < 20 kg : comprimés à libération immédiate ou suspension pédiatrique, 7,5 mg/kg une ou deux fois par jour.

Contre-indications : Hypersensibilité connue aux macrolides. Il faut être prudent pour les patients prédisposés à un allongement de l'intervalle QT ou ayant des troubles hépatiques ou rénaux sévères.

Utilisation pendant la grossesse : La clarithromycine ne doit pas être utilisée chez la femme enceinte, sauf dans les cas cliniques où aucun traitement de substitution ne convient.

Effets indésirables : Une intolérance digestive modérée est courante, avec des nausées, des diarrhées, des vomissements ou une gêne abdominale. Dans les effets secondaires plus rares on note des céphalées, une irritabilité extrême, des vertiges, le mal des transports, des éruptions cutanées, un oedème du visage, une altération de l'odorat et du goût ; la clarithromycine peut aggraver ou provoquer un allongement de l'intervalle QT.

1.3.4. MOXIFLOXACINE :

▪ **Informations générales :**

Groupe : Antibiotique, fl uoroquinolone de quatrième génération

Gélule ou comprimé : 400 mg La moxifloxacin, une fluoroquinolone synthétique de quatrième génération, a une action bactéricide contre un grand nombre d'agents pathogènes Gram-positifs, Gram-négatifs, atypiques et anaérobies. In vitro, elle inhibe les deux topoisomérases de type II (ADN gyrase et topoisomérase IV) nécessaires pour la réplication, la transcription et la réparation de l'ADN. Son taux de destruction sur les germes dépend de la dose. Contrairement à d'autres fl uoroquinolones, elle renferme un groupe méthoxy en position C8 qui diminue la sélection des mutants résistants chez les bactéries Gram-positives. Des mutations ponctuelles spécifiques des bactéries peuvent modifier les sites enzymatiques et réduire ainsi la liaison des agents antimicrobiens mais, pour la moxifloxacin, la résistance requiert de multiples mutations et se développe donc moins rapidement.

▪ **Informations cliniques :**

Utilisation : On utilise la moxifloxacin pour traiter diverses infections bactériennes, dont la tuberculose.

Administration et posologie : La posologie recommandée est de 400 mg une fois par jour dans toutes les indications. Aucun ajustement n'est nécessaire en fonction du sexe ou pour les populations âgées, pour les adultes de faible poids, en cas d'insuffisance hépatique bénigne à modérée (stades A et B de la classification de Child-Pugh) ou d'insuffisance rénale ou pour les patients sous dialyse.

Les comprimés de moxifloxacin doivent être avalés en entier avec suffisamment de liquide, à jeun ou pendant les repas. Les antiacides, les médicaments antirétroviraux et d'autres préparations contenant du magnésium, de l'aluminium, du sucralfate ou du zinc doivent être pris 4 heures avant ou deux heures après la dose de moxifloxacin.

Contre-indications : Moins de 18 ans ; femmes enceintes ou qui allaitent ; hypersensibilité connue à la moxifloxacin, à d'autres quinolones ou à l'un des excipients ; insuffisance hépatique sévère (stade C de la classification de Child-Pugh).

Précautions d'emploi : On a enregistré des modifications de l'électrophysiologie cardiaque (allongement de l'intervalle QT). Il faut éviter d'utiliser ce médicament chez les patients connus pour avoir un allongement de l'intervalle QT, une hypokaliémie non corrigée ou prenant des anti-arythmiques des classes IA ou III. On l'utilise avec prudence chez les patients prenant des médicaments allongeant l'intervalle QT ou ayant une cirrhose du foie, des troubles favorisant les arythmies, des troubles du système nerveux central ou une myasthénie sévère.

On a signalé des cas d'hépatite fulminante. Il faut avertir les patients de contacter immédiatement leur médecin avant de continuer le traitement s'ils ont des symptômes de défaillance hépatique. Des cas de réactions cutanées bulleuses (syndrome de Stevens-Johnson, érythrodermie bulleuse) ont aussi été rapportés. Il faut avertir les patients qu'en cas de réactions au niveau de la peau ou des muqueuses, ils doivent contacter immédiatement leur médecin avant de poursuivre leur traitement. Ils doivent aussi savoir que des inflammations et des ruptures des tendons peuvent se produire, notamment chez les sujets âgés. Il y a également un risque de photosensibilité.

Interactions médicamenteuses : L'ingestion concomitante de moxifloxacin avec des antiacides, des sels minéraux ou des produits multivitaminés peut réduire l'absorption. On a signalé des cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants chez les patients prenant ces médicaments. Il faut procéder à un contrôle soigneux et, le cas échéant, ajuster la posologie de l'anticoagulant.

Effets indésirables : Les effets indésirables courants (1–3%) sont les suivants : surinfections mycosiques, céphalées, vertiges, allongement de l'intervalle QT chez les patients ayant une hypokaliémie, nausées (< 10%), vomissements, douleurs digestives et abdominales, diarrhées (< 10%), augmentation des transaminases, photosensibilité, tendinite et réactions au point d'injection.

Les effets indésirables rares, mais potentiellement mortels, qui ont été signalés sont les suivants : réactions d'hypersensibilité, perturbation de la coordination, arrêt cardiaque (chez les patients souffrants de pathologies sous-jacentes sévères favorisant les arythmies), colite liée aux antibiotiques, hépatite fulminante pouvant provoquer une insuffisance hépatique et des réactions cutanées bulleuses.

Surdosage : Il n'y a pas d'antidote spécifique et le traitement est symptomatique. Il faut vider l'estomac et maintenir une hydratation suffisante. Le monitoring de l'électrocardiogramme est recommandé en raison de l'allongement possible de l'intervalle QT. L'administration de charbon actif pourrait éviter une augmentation excessive de l'exposition systémique à la moxifloxacin. Les signes cliniques indésirables touchent le système nerveux central et l'appareil digestif : diminution de l'activité, somnolence, tremblements, convulsions, vomissements et diarrhée.

Conservation : Conserver les comprimés à 25 °C, avec des écarts tolérés entre 15 et 30 °C. Éviter une trop forte humidité.

2. Traitement local :

2.1. Les soins locaux :

Les traitements locaux par l'utilisation de produits antiseptiques, et de pansements secs permettent la cicatrisation dirigée en 4 étapes [147] :

- La détersion : chimique (Elastase, Dettol) ou mécanique
- La désinfection : par antiseptiques (Dakin, Bétadine moussante, chlorhexidine)
- Le bourgeonnement : par crème (Biafine) ou corps gras (Tulle gras, vaseline)
- L'épidermisation : par produits asséchants (Eosine aqueuse à 2 %)

Toutes les formes ulcérées bénéficient de soins locaux [147]. Toute plaie guérit mieux en appliquant les principes suivants [148] :

- Prendre correctement en charge les affections systémiques.
- Protéger la plaie des traumatismes.
- Tenir propre la base de la plaie et lutter contre les infections.
- Garder humide l'environnement de la plaie.
- Lutter contre le lymphoedème et l'œdème autour de la plaie

Les soins locaux (débridement, pansements) seront poursuivis pendant le traitement antibiotique et après celui-ci, pour une durée suffisante (jusqu'à guérison complète).

2.2. Traitement par la chaleur :

Le traitement par la chaleur continue à 40 °C pendant 4 à 6 semaines favoriserait la guérison, même sans excision [148].

2.3. Oxygénothérapie :

L'oxygénothérapie hyperbare n'a pas encore fait preuve de son efficacité chez l'Homme [149].

3. Traitement chirurgical :

Le traitement était exclusivement chirurgical jusqu'en 2004 et consistait dans l'excision large de la lésion suivie de greffes cutanées pour favoriser la cicatrisation [150]. La mise en évidence d'une efficacité de l'association streptomycine/rifampicine a conduit l'OMS à recommander l'utilisation de ces antibiotiques sur une durée de 8 semaines pour le traitement des lésions précoces [151]. Ce traitement permet d'éviter le recours à la chirurgie dans 30 à 50 % des cas. L'antibiothérapie avant chirurgie permet une réduction de la taille de la lésion et donc de l'ampleur de l'opération, et limite les rechutes suite au traitement chirurgical [152].

Le principe du traitement chirurgical est d'être à la fois « curatif » en ôtant les tissus infectés, et en même temps réparateur de la perte de substance et des séquelles articulaires. Pour accélérer la guérison, le tissu nécrosé doit être éliminé en préservant le plus possible les tissus adjacents. [153].

Le traitement est essentiellement chirurgical par excision-greffe [154]. Il se fait en 3 étapes :

▪ Première étape : L'excision de l'ulcère

Sous anesthésie générale ou régionale, et après administration d'une dose de la même bi-antibiothérapie pour couvrir au maximum le geste opératoire, l'excision doit être large avec une exérèse de tous les tissus nécrosés ou en voie de nécrose ; elle doit être complétée et s'étendre jusqu'en peau saine pour ne laisser persister aucun foyer infectieux susceptible d'entraîner des métastases secondaires.

▪ Deuxième étape : La greffe de la peau

La greffe dermo-épidermique se fait environ 1 mois après l'excision, à l'apparition du bourgeon granuleux ;

La greffe en pastille, d'utilisation simple et nécessitant peu de matériel semble donner 65% de bons résultats sur des lésions peu étendues ;

▪ Troisième étape : La correction d'éventuelles déformations

La chirurgie de correction, La ténolyse, la ténotomie, la désinsertion musculo-tendineuse, est utilisée pour traiter les déformation tardives telles que les ankyloses ou les raideurs mécaniques.

La chirurgie est proposée si on estime qu'elle aura probablement un effet bénéfique pour la guérison de la plaie (par exemple le débridement de tissus nécrosés étendus) ou qu'elle atténuera les cicatrices ou les difformités ; si les antibiotiques sont contre-indiqués, refusés ou ne sont pas tolérés après un traitement inférieur à 4 semaines ; ou à la demande du patient pour accélérer la guérison de la plaie. De préférence, les antibiotiques sont administrés pendant quatre semaines au moins avant l'intervention chirurgicale. Habituellement, le débridement est suivi par une fermeture primaire ou secondaire de la plaie, par suture directe, greffe cutanée libre ou lambeaux [155].

Les petits ulcères guérissent en général sans intervention chirurgicale mais les plaies plus grandes nécessitent habituellement un débridement et une greffe cutanée pour accélérer la guérison et obtenir les meilleurs résultats fonctionnels possible. Le tissu cicatriciel résultant du processus normal et lent de guérison peut provoquer, avec les structures sous-jacentes et entre elles, des adhérences qui limitent les mouvements et sont douloureuses. Des cicatrices épaisses ou serrées résistent mal aux traumatismes, peuvent limiter les mouvements et constituer un préjudice esthétique et fonctionnel. Il faut aussi noter que les cicatrices qui se fendillent ou s'ulcèrent fréquemment peuvent, au bout de nombreuses années, évoluer vers un carcinome spino-cellulaire [155].

La greffe cutanée apporte une nouvelle peau saine, plus résistante et plus flexible, pouvant donc mieux résister aux petits traumatismes. Il reste encore à établir le meilleur moment pour faire le débridement et la greffe cutanée lorsqu'ils sont indiqués. La greffe doit être suffisamment tardive pour permettre la destruction de tous les bacilles de *M. ulcerans* par les antibiotiques, mais elle doit être faite dans un délai suffisamment bref pour favoriser une récupération rapide et le retour aux activités normales. Les greffes cutanées doivent être appliquées sur des surfaces vascularisées saines. Une approche conservatrice et rationnelle consiste à attendre la fin des 8 semaines de traitement antibiotique avant de pratiquer

l'intervention chirurgicale [155].



Figure 78: Résultats excision du membre inférieur gauche [155].



Figure 79: Résultats greffe du coude droit [155].

4. Indication thérapeutique :

L'indication thérapeutique selon les catégories cliniques :

Les trois catégories de lésions sont les suivantes [156] :

- **Catégorie I** : lésion unique de diamètre < 5 cm. La plupart des lésions dans cette catégorie guérissent complètement avec le traitement antibiotique.
- **Catégorie II** : lésion unique mesurant de 5 à 15 cm de diamètre. Certaines des lésions de cette catégorie guérissent complètement avec le traitement antibiotique.
- **Catégorie III** : lésion unique de diamètre > 15 cm, lésions multiples, lésion(s) située(s) sur un endroit critique (œil, sein, organes génitaux) et ostéomyélite. La prise en charge des ulcères de la catégorie III comporte en général la chirurgie (débridement et greffe cutanée), en plus des antibiotiques, pour obtenir la guérison dans un délai acceptable, mais on ignore encore le moment optimal auquel il faut intervenir. Les lésions multiples mais petites et les lésions sur des endroits critiques du corps peuvent guérir avec les antibiotiques seulement, mais la décision d'éviter la chirurgie devra être prise après une étude soigneuse du cas. Les indications thérapeutiques peuvent différer en fonction de la sous-catégorie :

- **3a** : lésion unique de diamètre > 15 cm et ostéomyélite (terminer l'antibiothérapie avant la chirurgie) ;
- **3b** : lésions sur des endroits critiques (terminer l'antibiothérapie et décider si possible d'éviter la chirurgie après une étude soigneuse du cas) ; et
- **3c** : multiples petites lésions (terminer l'antibiothérapie, si possible, avant d'envisager la chirurgie).

Le Tableau V: tableau *suivant* indique les catégories et les objectifs des traitements, le niveau du système de santé auquel ils sont dispensés et le diagnostic requis [156] :

Diagnostic	Niveau du système de soins	But secondaire	But premier	Traitement	Forme de la maladie	Catégorie traitement
Diagnostic clinique solide (avec ou sans confirmation du laboratoire)	Communauté, centres de santé, hôpitaux de district	Rechutes évitées ou réduites	Guérison sans chirurgie Guérison sans restriction des mouvements	Sur une articulation ou à proximité, maintenir la même mobilité que sur le côté indemne N'envisager une intervention chirurgicale sur un site non critique	Petite lésion unique (ex : nodule, papule plaque et ulcère < 5 cm de diamètre)	Catégorie I :
Diagnostic clinique solide (avec ou sans confirmation du laboratoire)	Centres de santé, hôpitaux de district ou de tertiaire	Rechutes évitées ou réduites	Réduction de l'étendue du débridement chirurgical éventuellement nécessaire Guérison sans	Terminer les antibiotiques avant intervention chirurgicale, si possible Sur une articulation ou à proximité même mobilité que sur le côté indemne	Plaque et formes oedémateuses non-ulcérées ou ulcérées Lésion ulcérée étendue unique, 5-15 cm de diamètre	Catégorie II :
Diagnostic clinique solide (avec ou sans confirmation du laboratoire)	Hôpitaux de district et de niveau tertiaire	Rechutes évitées ou réduites	Guérison sans chirurgie Guérison sans restriction des mouvements	Terminer les antibiotiques avant une intervention chirurgicale, si possible Sur une articulation ou à proximité même mobilité que sur le côté indemne	cou, notamment au visage Formes diffuses et mixtes, comme l'ostéite, l'ostéomyélite une atteinte articulaire Lésions multiples et Ostéomyélite Lésion étendue > 15 cm	Catégorie III :

5. Traitement antibiotique dans certaines situations spéciales :

5.1. Traitement à administrer en cas de rechute ou de réaction paradoxale :

Les rechutes sont rares après l'achèvement d'un traitement antibiotique complet de 8 semaines. Si les antibiotiques ont été administrés sur une durée inférieure à 8 semaines lors du premier traitement ou si l'on soupçonne une mauvaise observance, on devra envisager un nouveau traitement antibiotique ou la chirurgie. La durée du second traitement antibiotique dépend de la situation, mais il faut faire attention de ne pas administrer la streptomycine plus de 90 jours au total [156].

Les réactions paradoxales disparaissent en général sans nouveau traitement antibiotique. Les cliniciens ne doivent donc pas se précipiter pour en prescrire un autre ou prolonger celui qui est en cours. Ces réactions peuvent être prises en charge de manière conservatrice en drainant le pus et en faisant des pansements ordinaires. Des échantillons seront prélevés pour la culture et l'histopathologie. Il faut éliminer une ostéomyélite sous-jacente. Si la lésion due à la réaction paradoxale ne semble pas s'améliorer au bout de 6 semaines de traitement conservateur, on envisagera la chirurgie et des échantillons seront prélevés pour des analyses microbiologiques et histopathologiques, afin de rechercher une infection évolutive comme un autre diagnostic possible. Si la réaction se produit pendant le traitement antibiotique, il faut cependant terminer d'abord celui-ci [156].

5.2. Traitement en cas de graves effets secondaires dues à l'administration des antibiotiques :

Les effets secondaires graves sont rares avec les antibiotiques recommandés. On arrête le traitement s'il s'en produit, comme un état de choc ou un ictère résultant de la rifampicine ou des vertiges, des troubles de la fonction auditive ou rénale avec la streptomycine [156].

La streptomycine est particulièrement risquée si le traitement dure plus de 90 jours : les aminosides ont une toxicité cumulative et il faut faire particulièrement attention à tout patient ayant déjà été traité par un aminoside. S'il s'agit d'un trouble auditif de transmission, et pas un trouble auditif de perception, on traite la cause et on poursuit le traitement antibiotique. Il arrive à l'occasion qu'une éruption généralisée se manifeste [156].

En cas de toxicité sévère de la rifampicine, il n'y a pas de schéma thérapeutique de remplacement à l'efficacité avérée. Si la clarithromycine est disponible, on peut envisager un traitement à la clarithromycine associée à la streptomycine pendant 8 semaines. L'excision chirurgicale sous couverture antibiotique pendant 4 semaines est une autre solution [156].

Dans les cas de toxicité sévère de la streptomycine, on peut associer la rifampicine à la clarithromycine ou à la moxifloxacine (pour les adultes seulement) pendant 8 semaines, si ces médicaments sont disponibles. L'efficacité de ces deux schémas thérapeutiques n'a pas encore été formellement établie, mais il a été utilisé fréquemment dans la pratique clinique en Australie et en Guyane française, avec des taux de guérison élevés [156].

5.3. Administration la streptomycine aux femmes enceintes :

Ce médicament est contre-indiqué pendant la grossesse. Dans la pratique, il faut exclure la possibilité d'une grossesse avant de prescrire la streptomycine à une femme en âge de procréer. On peut alors utiliser la rifampicine associée à la clarithromycine pour les femmes enceintes. [156]

5.4. Traitement en cas de co-infections avec d'autres mycobactéries (tuberculose et lèpre) :

Il est rare qu'il y ait une infection concomitante avec une autre mycobactérie, tuberculose ou lèpre. Lorsque ce cas se produit, tout patient présentant aussi un ulcère de Buruli doit poursuivre le traitement standard de la tuberculose ou de la lèpre, à ceci près que la rifampicine et la streptomycine (ou d'autres antibiotiques) du schéma thérapeutique doivent être administrées quotidiennement pendant toute la durée du traitement de l'ulcère de Buruli, après quoi on reprend le schéma thérapeutique standard pour la tuberculose ou la lèpre [156].

5.5. Traitement en cas de co-infections par l'UB et VIH :

La coïnfection par l'ulcère de Buruli et le VIH est un domaine émergent et elle complique la prise en charge clinique. Le premier cas de ce type a été notifié en République démocratique du Congo en 1992 [157]. Une étude menée au Bénin en 2002 et 2003 a révélé que la prévalence du VIH était plus élevée chez les patients ayant un ulcère de Buruli (2,6%,

11/426) que chez les témoins (0,3%, 2/613) [158]. Au Bénin en 2006, 6 patients (3,6%) sur 156 traités au Centre de traitement de l'ulcère de Buruli de Pobè étaient séropositifs pour le VIH et, en 2010, il y en a eu 2 (1,5%) sur 135. Au Cameroun, une prévalence du VIH de 33% a été rapportée chez les patients adultes ayant un ulcère de Buruli (contre 5% dans l'ensemble de la population) [159].

Le VIH affaiblit le système immunitaire, tend à rendre l'évolution de l'ulcère de Buruli plus Agressive [160] et pourrait peut-être affecter la réaction au traitement antibiotique. Les patients coinfecteds sont souvent des adultes (> 15 ans) présentant de multiples foyers de lésions et une ostéomyélite. Bien que d'autres études soient nécessaires pour améliorer notre compréhension du problème, les principes pour la prise en charge de la coïnfection tuberculose/VIH pourraient s'appliquer à la prise en charge de la coïnfection ulcère de Buruli/VIH. Premièrement, il faudrait proposer les conseils et le dépistage du VIH à tous les patients se présentant avec un ulcère de Buruli. Deuxièmement, les patients porteurs de la coïnfection devraient avoir un dépistage de la tuberculose. Troisièmement, comme pour la tuberculose, ces patients devraient bénéficier rapidement d'un traitement antirétroviral pour garantir une meilleure réponse au traitement de l'ulcère de Buruli, quelle que soit la numération des CD4. En raison des interactions entre la rifampicine et certains ARV, la composante INNTI du schéma thérapeutique doit être changée en prescrivant EFV au lieu de NVP et, si l'on utilise des inhibiteurs de la protéase, les lignes directrices pour la tuberculose/VIH [161] doivent être consultées pour y trouver la prise en charge proposée.

5.6. Traitement en cas d'ostéomyélite :

Le traitement de première intention devrait être l'association de rifampicine et de streptomycine pendant 8 semaines. La chirurgie est en général requise pour exciser le tissu osseux non viable et accélérer la guérison. On peut suivre la réponse au traitement au moyen de la radiologie [161].

PREVENTION

IX. PREVENTION :

1. Prévention primaire

Les mesures de la prévention primaire pour la diminution des de risques de par contamination *Mycobacterium Ulcérans* sont: [162]

- L'aménagement de puits à proximité des zones d'habitation réduit la fréquence des contacts avec la *Mycobacterium* dans l'environnement.

- Eviter de créer des zones marécageuses artificielles en construisant des barrages sur les cours d'eau, notamment dans les communautés où l'ulcère de Buruli est endémique ou à proximité.

- Développement socio-économique général de la zone.

- L'installation de moustiquaires

- L'utilisation d'insecticide,

- Stimuler l'immunité à l'infection si l'on dispose d'un vaccin. Malheureusement, il n'en existe pas jusqu'à présent pour *M. Ulcerans*. Il se pourrait que le BCG confère une certaine protection [163], mais elle est de courte durée et elle demande des rappels fréquents, ciblés sur la population à risque. La vaccination par le BCG pourrait avoir un certain rôle protecteur contre l'ub chez l'enfant et en cas d'ostéomyélite chez l'enfant et l'adulte [164]. Ces résultats restent cependant controversés [165], limités probablement à des sous-groupes de patients et méritent des études plus larges pour être confirmés.

- Une nutrition suffisante pour améliorer la résistance à de nombreuses infections,

- Le port de vêtements de protection pour couvrir les parties exposées du corps pourrait s'avérer bénéfique [166].

- Le lavage fréquent des vêtements

- Education sanitaire sur l'hygiène personnelle et celle de l'environnement par :

- *Des vidéos expliquant les manifestations cliniques et le traitement.

- *Une séance de questions-réponses suit la présentation.

- Le soin correct des plaies avec des solutions antiseptiques [166]
- L'administration d'une anatoxine, si elle existait, permettrait d'agir sur l'infection une fois qu'elle a commencé.

2. Prévention secondaire :

Les meilleurs moyens pour éviter au maximum les risques de détérioration de la peau et des tissus mous sont les suivants [167, 168]:

- La détection précoce de toutes les lésions dermiques et l'intérêt de se présenter rapidement au service le plus proche pour un dépistage.
- Mise en place d'un système accessible pour l'excision de toutes les lésions dermiques suspectes avant l'ulcération. Les nodules excisés sont conservés pour les examens microbiologiques, histologiques et immunologiques [169].
- Diagnostiquer et traiter la maladie le plus tôt possible ;
- Pratiquer une excision chirurgicale et une greffe cutanée suffisantes ;
- Soigner correctement la plaie en la couvrant de pansements non compressifs adaptés et en mettant la partie du corps atteinte dans une position anti déformation encourager le sujet à faire très tôt des mouvements et à participer aux activités de la vie quotidienne.

3. Prévention tertiaire

La prévention de la survenue de complications et de rechute de l'ulcère de Buruli se fait par : [170]

- Education sanitaire et soins auto-administrés : Le sujet atteint doit avoir les connaissances, les compétences, les ressources et le soutien suffisant pour s'administrer les soins quotidiens. Cette pratique l'aidera à réduire le plus possible les déficiences et les incapacités.
- Prise en charge de la douleur
- Lutte contre l'œdème et les tuméfactions par :
 - Mettre le membre affecté dans la position surélevée qui convient le mieux.



Figure 80: Ulcère de Burili : Prévention des incapacités(POD) [171].

- Le mettre en position anti-déformation.



Figure 81: Ulcère de Burili : Prévention des incapacités(POD) [171].

- Contracter activement les muscles par de fréquentes ouvertures et fermetures de la main, ou des mouvements de flexion plantaire ou dorsale des pieds.



Figure 82: Ulcère de Burili : Prévention des incapacités(POD)[171].

- Appliquer une pression modérée et éviter les bandages trop serrés qui aggravent les œdèmes.



Figure 83: Ulcère de Burili : Prévention des incapacités(POD) [171].

- Améliorer la mobilité articulaire par la pose d'attelles et la mise en position anti-déformation ;



Figure 84: Ulcère de Burili : Prévention des incapacités(POD) [171].

- Exercices et activité
- Prise en charge des adhérences et des cicatrices par :
 - faire de doux massages avec les huiles disponibles localement pour garder la peau souple et humide.



Figure 85: Ulcère de Burili : Prévention des incapacités(POD) [171].

- Etirer la peau de la zone affectée en lui donnant tout le mouvement possible sans douleur.



Figure 86: Ulcère de Burili : Prévention des incapacités(POD) [171].

- Améliorer la mobilité articulaire par des exercices et des activités



Figure 87: Ulcère de Burili : Prévention des incapacités(POD) [171].

- Adapter ou modifier les activités de la vie courante pour favoriser le fonctionnement de l'organisme et l'autonomie
- Utilisation des déambulateurs, des béquilles et des cannes correctement réglées.



Figure 88: Ulcère de Burili : Prévention des incapacités(POD) [171].

- Considérations sociales et psychologiques ;
- Réadaptation de ceux qui souffrent déjà de déformations ;



Figure 89: Ulcère de Burili : Prévention des incapacités(POD) [171].

CONCLUSION

CONCLUSION :

Au terme de ce travail nous retenons que l'Ulcère de Buruli reste largement méconnu dans les pays européens les pays du Nord de l'Afrique, du fait essentiellement de sa répartition géographique. Il mérite cependant toute l'attention pour de nombreuses raisons.

Premièrement, son incidence est en constante augmentation à l'échelle mondiale. C'est la 3^{ième} mycobactériose la plus commune chez l'individu immunocompétent après la tuberculose et la lèpre, ce qui l'inscrit comme majeur problème de Santé Publique.

Deuxièmement, les enfants sont les plus vulnérables à la maladie. Le traitement est couteux et les séquelles lourdes et invalidantes. L'impact socio-économique à court et long terme de cette maladie est considérable : déscolarisation pour les enfants, diminution des revenus du foyer voire désocialisation dus aux amputations et déformations des membres.

Dans les pays endémiques, les mesures de prévention primaire et secondaire pourraient jouer un rôle majeur dans la diminution de l'incidence de l'UB chez les populations les plus à risques : les populations rurales, les enfants et les femmes. Troisièmement, si l'hypothèse d'un vecteur se confirme, l'Ulcère de Buruli pourrait, au cours de décennies à venir, être aussi dévastatrice que certaines autres maladies infectieuses que l'on connaît bien aujourd'hui et transmises à l'Homme par des vecteurs : le paludisme transmises par la pique de moustique *Anophèle*, la fièvre jaune et la dengue, arboviroses transmises par la pique de moustique du genre *Aeds*,

Cependant il reste beaucoup à faire pour le contrôle de l'ulcère de Buruli dans le pays endémique, ce qui conduit, sous l'impulsion de l'OMS, à un vaste programme de recherche visant à comprendre les modes de transmission, à mise au point de méthodes de diagnostics précoces, à développer des nouvelles modalités thérapeutiques, à essai du BCG et développement de nouveaux vaccins, et à se concentrer sur les études culturelles et socio-économiques.



RESUMES

RESUME

Titre : ULCERE DE BURULI

Auteur : Amara Meryem

Directeur de thèse : Sekhsokh Yassine

Mots clés : Infection bactérienne ; Ulcère ; *Mycobacterium ulcerans*; Mycolactone.

L'ulcère de Buruli (UB) est une infection due à *Mycobacterium ulcerans*, s'observe surtout en zone intertropicale. Elle touche notamment les personnes qui vivent près des zones d'eaux stagnantes. Pour la Transmission, nous avons des hypothèses dans ce domaine: *M. ulcerans* peut se transmettre par effraction dans la peau. Ou par une piqûre d'insecte. UB se manifeste par un spectre clinique allant du nodule cutané indolore à l'ulcération caractéristique à bords décollés. Cette ulcération s'accompagne d'une nécrose des tissus provoquée par la mycolactone produite par la bactérie.

L'OMS propose quatre examens para cliniques pour la confirmation : l'examen direct des frottis à la recherche de bacilles acido-alcool résistants, la culture in vitro, l'amplification génique, et l'examen histopathologique. Mais deux examens positifs suffisent à affirmer le diagnostic.

Les principaux diagnostics différentiels : des ulcères d'origine vasculaire, des infections bactériennes, des lésions post-traumatiques et des ostéomyélites fistulisées à la peau (non associées à l'UB). L'évolution se fait généralement en 3 phases (Phase d'extension, Phase de stabilisation et Phase de réparation), mais en absence de la phase de réparation, Cette affection détruit progressivement les tissus et engendre des séquelles cicatricielles très invalidantes. Le pronostic fonctionnel peut être sévère en cas de lésions cutanées étendues et en cas d'atteintes osseuses extensives.

Le traitement est médicochirurgical, ou purement médical pour les lésions précoces. La prévention repose sur l'hygiène personnelle et environnementale, le port de vêtements protecteurs, éviter les zones marécageuses, les soins des plaies, détection précoce, et vaccination des nourrissons par le BCG.

ABSTRACT

Title: Buruli ulcer

Author: Meryem Amara

Tutor: Sekhsokh Yassine

Keywords: Bacterial infection; Ulcer; *Mycobacterium ulcerans*; Mycolactone

Buruli ulcer (BU) is an infection due to *Mycobacterium ulcerans*, observed frequently in the intertropical zone. It affects particularly people who live near areas of standing water. we have hypotheses in this domain for his transmission: *M. ulcerans* can be transmitted by skin wound or by an insect bite.

UB manifests in a clinical spectrum going from skin nodule not painful to typical ulceration with peeled edges.

This ulceration is associated with tissue necrosis caused by the mycolactone produced by the bacteria.

WHO offers four paraclinical examinations for confirmation: direct examination of smears for acid-fast bacilli, in vitro culture, gene amplification, and histopathological examination, but two positive tests are enough to confirm the diagnosis. The principal differential diagnoses: vascular ulcers, bacterial infections, post-traumatic injuries and fistulated osteomyelitis to the skin (not associated with BU).

The evolution is usually happening in 3 phases in the absence of treatment (Extension phase, Stabilization phase and Repair phase), but in the absence of the repair phase this condition progressively destroys the tissues and generates scar sequelae very disabling. The functional prognosis can be severe in case of extensive skin lesions and in case of extensive bone damage.

Treatment is medico-surgical, or purely medical for early lesions. Prevention is based on personal and environmental hygiene, wearing protective clothing, avoiding swampy areas, wound care, early detection, and BCG vaccination for infants.

ملخص

العنوان : قرحة بورولي

الاطروحة التي قدمتها : مريم اعمارة

المشرف : البروفسور ياسين سخسوخ

الكلمات الأساسية : تعفن جرتومي ; قرحة ; جرثومة المتفطرة المقرحة ; المايكولاكتون

قرحة بورولي هي تعفن ناتج عن الجرثومة المتفطرة المقرحة، و يتواجد هذا المرض بكثرة في المناطق المدارية، و يصيب خصوصا الساكنة المجاورة للمياه الراكضة.

اما عن طرق الانتقال فهناك افتراضات بأن يكون هذا المرض ينتقل عبر دخول البكتيريا في جروح كانت متواجدة في جسم المريض، او عن طريق لسعة الحشرات كنواقل للمرض. و تبدأ ظهور الإصابة بقرحة بورولي بتورم تحت الجلد، وصولا إلى قرحة جلدية مميزة للمرض بجوانبها الغير العالقة. هذه القرحة تكون مصاحبة لنخر الأنسجة بواسطة الميكولاكتون المفرز من طرف البكتيريا.

منظمة الصحة العالمية تقترح اربع فحوصات طبية لتأكيد التشخيص: الفحص المباشر للمسحات من التقرحات للبحث عن العصيات الصامدة للحمض، زرع البكتيريا في أوساط غذائية خاصة بها، تضخيم الجينات (تفاعل البوليميراز المتسلسل)، و الفحص النسجي. ولاكن يكفي حصول على نتائج إجابية في فحصين فقط لتأكيد الإصابة بالمرض.

تشخيص هذا المرض يخلط أ ساسا مع : قرحة الأوعية الدموية، تعففات جرتومية، جروح ما بعد الإصابة، التهاب العظم متصل بالجلد (غير مسبب بقرحة بورولي).

تطور هذا المرض يكون عادة عبر 3 مراحل (مرحلة التمديد، مرحلة الإستقرار، و مرحلة الإصلاح)، و لكن في غياب مرحلة الإصلاح، هذا الداء يدمر تدريجيا الأنسجة و يخلف ندب صعبة. كما أن التأثير الوظيفي يمكن أن يكون خطير في حالة إصابة جلدية ممتدة، أو في حالة إصابة عضمية واسعة.

العلاج هو طبي جراحي أو طبي فقط في حالة الإصابات المبكرة.

الوقاية تعتمد على النظافة الشخصية و النظافة البيئية، ارتداء ألبسة واقية وتجنب المستنقعات، تطهير الجروح، التشخيص المبكر، ولقاح الرضع بBCG



BIBLIOGRAPHIES

REFERENCES:

- [1] <https://pathexo.societe-mtsi.fr/documents/articles-bull/T95-4-2410.pdf> .
- [2] Hotez PJ, Molyneux DH, Fenwick A, Kumaresan J, Sachs SE, Sachs JD, et al. Control of neglected tropical diseases. N Engl J Med 2007;357(10):1018–27.
- [3] Hotez P, Raff S, Fenwick A, Richards Jr F, Molyneux DH. Recent progress in integrated neglected tropical disease control. Trends Parasitol 2007;23(11):511–4.
- [4] Press release WHO/88. Geneva, World Health Organization, 1997
- [5] <https://pathexo.societe-mtsi.fr/documents/articles-bull/T95-4-2410.pdf> .
- [6] <https://docplayer.fr/83781478-Mots-clef-infection-a-m-ulcerans-ulcere-de-buruli-ulceration-traitement-key-words-m-ulcerans-infection-buruli-ulcer-ulceration-treatment.html>.
- [7] Le traitement de l'ulcère de Buruli par excision greffe. Bull Soc Path Exot 1992;85:355–8.
- [8] Petit JHS. Infection à «*Mycobacterium ulcerans* » symptômes, diagnostic différentiel et traitement. Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr 1970;77:696–9.
- [9] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3243445/> .
- [10] Portaels F.(1989), Epidemiologie de l'Ulcère de Buruli, *Ann.Soc.belge Méd Trop* 69 ,91-103.
- [11] <https://www.revmed.ch/RMS/2008/RMS-152/Ulcere-de-Buruli-vecteur-identifie> , <https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0006323> .
- [12] Organisation Mondiale de la Santé (2000) Ulcère de Buruli, Infection à *Mycobacterium ulcerans* - WHO/CDS/GBUI/ 1 : Annexes 2, 3, 4 (pages 73 à 83)+
- [13] Van Oye E.Ballion M.(1950) , Faudra -t-il tenir compte d'une nouvelle affection à

- bacillus acido-alcoo-résistants en Afrique? *Ann.Soc.Belg Med Trop* 30 : 619-621, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3243445/> .
- [14] <https://www.infond.org/media/888/download> .
- [15] <https://docplayer.fr/83781478-Mots-clef-infection-a-m-ulcerans-ulcere-de-buruli-ulceration-traitement-key-words-m-ulcerans-infection-buruli-ulcer-ulceration-treatment.html> .
- [16] <https://docplayer.fr/83781478-Mots-clef-infection-a-m-ulcerans-ulcere-de-buruli-ulceration-traitement-key-words-m-ulcerans-infection-buruli-ulcer-ulceration-treatment.html> , <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3243445/> .
- [17] Adusumilli S, Mve-Obiang A, Sparer T, Meyers W, Hayman J, Small PL. Mycobacterium ulcerans toxic macrolide, mycolactone modulates the host immune response and cellular location of M. ulcerans in vitro and in vivo. *Cell Microbiol.* 2005 Sep;7(9):1295-304.
- [18] Torrado E, Adusumilli S, Fraga AG, Small PL, Castro AG, Pedrosa J. Mycolactone-mediated inhibition of tumor necrosis factor production by macrophages infected with Mycobacterium ulcerans has implications for the control of infection. *Infect Immun.* 2007 Aug;75(8):3979-88.
- [19] https://www.researchgate.net/figure/Sequelles-dulcere-de-Buruli-de-la-region-periorbitaire-droite-avec-une-retraction_fig2_8434031 .
- [20] Organisation Mondiale de la Santé :Diagnostic de l'infection à *Mycobacterium ulcerans* - who/cds/cpe/gbui/2001.4,

- [21] Centre Pasteur du Cameroun, Cours de International Microbiologie de *Mycobacterium ulcerans*, agent responsable de l'ulcère de Buruli, 2006, <https://www.revmed.ch/RMS/2008/RMS-152/Ulcere-de-Buruli-vecteur-identifie> .
- [22] https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/67428/WHO_CDS_CPE_GBUI_2001.3_fre.pdf?sequence=1&isAllowed=y , https://www.researchgate.net/publication/327197665_Drugs_for_treating_Buruli_ulcer_Mycobacterium_ulcerans_disease .
- [23] Ameh EA et al. *Mycobacterium ulcerans* skin infection in a patient with HIV infection: is this incidental? (letter). *Tropical doctor*, 1997, 27: 59.
- [24] Delaporte E et al. Ulcère de Buruli chez une malade zairoise infectée par le virus de l'immunodéficience humaine. *Annales de dermatologie et de vénéréologie*, 1994, 121: 557.560.
- [25] 39. Allen S. Buruli ulcer and HIV infection (letter). *International journal of dermatology*, 1992, 87: 744.745.
- [26] 7. Marston BJ et al. Emergence of Buruli ulcer disease in the Daloa region of Côte d'Ivoire. *American journal of tropical medicine and hygiene*, 1995, 52: 219.224.
- [27] 40. Evans MRW et al. Buruli ulcer and HIV. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* (in press).
- [28] 10. Asiedu K, Etuaful S. Socioeconomic implications of Buruli ulcer in Ghana: athree-year review. *American journal of tropical medicine and hygiene*, 1998, 59: 1015.1022.
- [29] 41. Meyers WM, Connor DH. *Mycobacterium ulcerans* infections in leprosy patients. *Leprosy review*, 1975, 46: 21.27.
- [30] Aguiar J, Stenou C. Buruli ulcers in rural areas of Benin: management of 635 cases.

Med Trop (Mars) 1997;57(1):83–90.

- [31] Johnson RC, Sopoh GE, Boko M, Zinsou C, Gbovi J, Makoutode M, et al. Distribution of *Mycobacterium ulcerans* (Buruli ulcer) in the district of Lalo in Benin. Trop Med Int Health 2005;10(9):863–71.
- [32] Darie H, Le Guyadec T, Touze JE. Epidemiological and clinical aspects of Buruli ulcer in Ivory Coast. 124 recent cases. Bull Soc Pathol Exot 1993;86(4):272–6, <https://www.infontd.org/media/888/download> .
- [33] Marston BJ, Diallo MO, Horsburgh Jr CR, Diomande I, Saki MZ, Kanga JM, et al. Emergence of Buruli ulcer disease in the Daloa region of Côte d’Ivoire. Am J Trop Med Hyg 1995;52(3):219–24.
- [34] Renzaho AM, Woods PV, Ackumey MM, Harvey SK, Kotin J. Communitybased study on knowledge, attitude and practice on the mode of transmission, prevention and treatment of the Buruli ulcer in Ga West District, Ghana. Trop Med Int Health 2007;12(3):445–58.
- [35] Kwyer TA, Ampadu E. Buruli ulcers: an emerging health problem in Ghana. Adv Skin Wound Care 2006;19(9):479–86.
- [36] Kibadi Kapay A. Knowledge-attitudes-practices survey of the Songololo population (D.R. Congo) about Buruli ulcers. Bull Soc Pathol Exot 2004;97(4):302–5.
- [37] *Mycobacterium ulcerans* infection in a child from Angola: 1998;3(3):189–96. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6223704/> .
- [38] Ouoba K, Sano D, Traore A, Ouedraogo R, Sakande B, Sanou A. Buruli ulcers in Burkina Faso: apropos of 6 cases. Tunis Med 1998;76(3):46–50.
- [39] *Mycobacterium ulcerans* infection (Buruli ulcer): first reported patients in Togo. Br J Dermatol 1996;134(6):1116–21, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3243445/> .

- [40] Amofah G, Bonsu F, Tetteh C, Okrah J, Asamoah K, Asiedu K, et al. Buruli ulcer in Ghana: results of a national case search. *Emerg Infect Dis* 2002;8(2):167–70.
- [41] WHO. Buruli ulcer: progress report, 2004–2008. *Wkly Epidemiol Rec* 2008;83(17):145–54.

- [42] The emergence of *Mycobacterium ulcerans* infection near Melbourne. Med J Aust 1996;164(2):76–8, https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-11114-4_3 .
- [43] Outcomes for *Mycobacterium ulcerans* infection with combined surgery and antibiotic therapy: findings from a south-eastern Australian case series. Med J Aust 2007;186(2):58–61.
- [44] Quek TY, Athan E, Henry MJ, Pasco JA, Redden-Hoare J, Hughes A, et al. Risk factors for *Mycobacterium ulcerans* infection, southeastern Australia. Emerg Infect Dis 2007;13(11):1661–6.
- [45] https://www.researchgate.net/publication/327197665_Drugs_for_treating_Buruli_ulcer_Mycobacterium_ulcerans_disease .
- [46] The use of IS2404 restriction fragment length polymorphisms suggests the diversity of *Mycobacterium ulcerans* from different geographical areas. Am J Trop Med Hyg 2001;64(5–6):270–3.
- [47] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6223704/> .
- [48] Mve-Obiang A, Lee RE, Portaels F, Small PL. Heterogeneity of mycolactones produced by clinical isolates of *Mycobacterium ulcerans*: implications for virulence. Infect Immun 2003;71(2):774–83.
- [49] Nakanaga K, Ishii N, Suzuki K, Tanigawa K, Goto M, Okabe T, et al. *Mycobacterium ulcerans* subsp. shinshuense isolated from a skin ulcer lesion: identification based on 16S rRNA gene sequencing. J Clin Microbiol 2007;45(11):3840–3.

- [50] organisation mondiale de la santé . facts about buruli ulcer 2001.www.who.int
- [51] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3375781/> .
- [52] Aquatic plants stimulate the growth of and biofilm formation by *Mycobacterium ulcerans* in axenic culture and harbor these bacteria in the environment. Appl Environ Microbiol 2004;70(2):1097–103.
- [53] Demangel C, Stinear TP, Cole ST. Buruli ulcer: reductive evolution enhances pathogenicity of *Mycobacterium ulcerans*. Nat Rev Microbiol 2009;7(1):50–60.
- [54] <https://docplayer.fr/83781478-Mots-clef-infection-a-m-ulcerans-ulcere-de-buruli-ulceration-traitement-key-words-m-ulcerans-infection-buruli-ulcer-ulceration-treatment.html> .
- [55] Adusumilli S, Mve-Obiang A, Sparer T, Meyers W, Hayman J, Small PL. *Mycobacterium ulcerans* toxic macrolide, mycolactone modulates the host immune response and cellular location of *M. ulcerans* in vitro and in vivo. Cell Microbiol 2005;7(9):1295–304.
- [56] Gomez A, Mve-Obiang A, Vray B, Rudnicka W, Shamputa IC, Portaels F, et al. Detection of phospholipase C in nontuberculous mycobacteria and its possible role in hemolytic activity. J Clin Microbiol 2001;39(4):1396–401.
- [57] Gomez A, Mve-Obiang A, Vray B, Remacle J, Chemlal K, Meyers WM, et al. Biochemical and genetic evidence for phospholipase C activity in *Mycobacterium ulcerans*. Infect Immun 2000;68(5):2995–7.
- [58] Trubiano JA, Lavender CJ, Fyfe JAM, Bittmann S, Johnson PDR. The incubation period of Buruli ulcer (*Mycobacterium ulcerans* infection). PLoS Negl Trop Dis. 2013;7(10):e2463, <https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0002463> .
- [59] Chauty A. Société Française et Francophone des Plaies et Cicatrisations - Ulcère de

- Buruli [Internet]. [cited 2011 Apr 30]. Available from: http://www.sffpc.org/index.php?pg=connaiss_ulcere4
- [60] Organisation Mondiale de la Santé :Diagnostic de l'infection à *Mycobacterium ulcerans* - who/cds/cpe/gbui/2001.4 <https://docplayer.fr/26724710-Ulcere-de-buruli-infection-a-mycobacterium-ulcerans-edite-par-le-docteur-kingsley-asiedu-le-docteur-robert-scherpbier-le-docteur-mario-raviglione.html> .
- [61] Wansbrough-Jones M, Phillips R. Buruli ulcer: emerging from obscurity. Lancet. 2006 Jun 3;367(9525):1849–58, <https://docplayer.fr/83781478-Mots-clef-infection-a-m-ulcerans-ulcere-de-buruli-ulceration-traitement-key-words-m-ulcerans-infection-buruli-ulcer-ulceration-treatment.html> .
- [62] Sizaire V, Nackers F, Comte E, Portaels F. Mycobacterium ulcerans infection: control, diagnosis, and treatment. Lancet Infect Dis. 2006 May;6(5):288–96.
- [63] Développement et santé ; OMS Octobre 2013 ; Mitjà, O et al. Haemophilus ducreyi as a cause of skin ulcers in children from a yaws-endemic area of Papua New Guinea. Lancet Global Health: 2014; Vol 2, Issue 4: e235 - e241, <https://docplayer.fr/26724710-Ulcere-de-buruli-infection-a-mycobacterium-ulcerans-edite-par-le-docteur-kingsley-asiedu-le-docteur-robert-scherpbier-le-docteur-mario-raviglione.html> .
- [64] Programme national de lutte contre l'ulcère de Buruli, Côte d'Ivoire, <https://docplayer.fr/26724710-Ulcere-de-buruli-infection-a-mycobacterium-ulcerans-edite-par-le-docteur-kingsley-asiedu-le-docteur-robert-scherpbier-le-docteur-mario-raviglione.html> .
- [65] Portaels F, Silva MT, Meyers WM. Buruli ulcer. Clin Dermatol. 2009 Jun;27(3):291–305, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3225160/> .
- [66] Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2004.) <http://www.stopburuli.org/index.php/fr/FNA-e-tutorial.htmlhttps://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/111739/97892425057>

[02_fre.pdf?sequence=1&isAllowed=y](#) .

[67]

https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/111739/9789242505702_fre.pdf?sequence=1&isAllowed=y

[68]

Chauty A. Société Française et Francophone des Plaies et Cicatrisations - Ulcère de Buruli [Internet]. [cited 2011 Apr 30]. Available from: http://www.sffpc.org/index.php?pg=connaiss_ulcere4

- [69] <https://docplayer.fr/83781478-Mots-clef-infection-a-m-ulcerans-ulcere-de-buruli-ulceration-traitemment-key-words-m-ulcerans-infection-buruli-ulcer-ulceration-treatment.html> .
- [70] Smithwick RW , Stratigos CB, David HL. Use of Cetylpyridinium chloride and sodium chloride for the decontamination of sputum specimens that are transported to the laboratory for the isolation of mycobacterium tuberculosis. J Clin Microbiol 1975;1(5) : 411-3.
- [71] N'Guessan K , Kouassi Y , Bouzid S , Ehuie P ,Koffi K, Oniangue C , Aka N , Dosso M . Value and limits of microscopy of exudates in mycobacterium ulcerans cutaneous infection in Cote d'Ivoire . Bull Soc pathol Exot . 2001 Mar; 94 (1) :9-10,
https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/111739/9789242505702_fre.pdf?sequence=1&isAllowed=y
<https://docplayer.fr/26724710-Ulcere-de-buruli-infection-a-mycobacterium-ulcerans-edite-par-le-docteur-kingsley-asiedu-le-docteur-robert-scherpbier-le-docteur-mario-raviglione.html> .
- [72] Asiedu K, Scherpbier R, Raviglione M. Ulcère de Buruli, infection à Mycobacterium ulcerans. Editions oMS (WHO/CDS/GBU/2000.1)
- [73] L'ulcère de Buruli en Cote d'Ivoire, historique . www.buruli.ci/histori.htm
- [74] Singleton P. Bactériologie 2 ème cycle . Dunod (4 ème édition) , 1999 :415 pages.
- [75] Idigoras P , Perez-Trallero E , Alcorta M, Gutierrez C, Munoz-Baroja I. Rapid detection of tuberculous and non- tuberculous mycobacteria by microscopic observation of growth on Middelbrook 7 H11 agar . Eur J Microbiol Infect Dis 1995 ; 14 (1) : 6-10.
- [76] Ascenzi JM, Ezzel RJ, Wendt TM . A more accurate method for method for measurement of tuberculocidal activity of disinfectants . Appl Environ Microbio; 1987 ;53(9) : 2189-92 .

- [77] Tortoli E, Mandler F , Tronci M, Penati V , Sbaraglia G , Costa D , montini G , et al . Multicenter evaluation of mycobacteria growth indicator tub (MIGT) compared with the BACTEC radiometric method, BBL biphasic medium and Lowenstein Jensen medium. Clin Microbiol Infect 1997; 3(4): 468-473.
- [78] Palomino JC, Obiang AM , Realini L , Meyers WM , Portaels F . Effect of oxygen on growth of Mycobacterium ulcerans in BACTEC system . J Clin Microbiol 1998 ; 36 (11) : 3420-22.
- [79] Dhople AM. In vitro activity of KRM-1648, either singly or in combination with ofloxacin, against Mycobacterium ulcerans . Inter J Antimicrob Agents 2001; 17 ; 57-61 .
- [80] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3375781/> .
- [81] https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-11114-4_3 .
- [82] Sievers A, Johnson PDR ; Identification and characterization of IS2404 and IS2606 : two distinct repeated Johnson PDR . Identification and characterization of IS2606 : two distinct repeated Johnson PDR . <https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0002463> .
- [83] Oniangué NC, Ehuie P , Nguessan KR , Faye Kette H, Bouzid SA , Dosso M . Apport de la PCR au diagnostic de l'ulcère de Buruli en Côte d'Ivoire . DEA de Biologie Humaine Tropicale ; (option microbiologie) .p.66 : Institut Pasteur de Côte d'Ivoire : 2000.
- [84] Durnez L et al. A comparison of DNA extraction procedures for the detection of *Mycobacteri ulcerans*, the causative agent of Buruli ulcer, in clinical and environmental specimens. *Journal of Microbiological Methods*, 2009, 76:152–158.
- [85] Yip MJ et al. Evolution of *Mycobacterium ulcerans* and other mycolactone-producing mycobacteria from a common *Mycobacterium marinum* progenitor. *Journal of Bacteriology*, 2007, 189:2021–2029.

- [86] *Acid-fast direct smear microscopy training package*. Atlanta, GA, International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, World Health Organization, Association of Public Health Laboratories, Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association, United States Agency for International Development, United States Centers for Disease Control and Prevention, 2006 (Current Laboratory Practice Series.).
- [87] Affolabi D. *Development of simple and inexpensive tools for the control of mycobacterial diseases in a low-resource country* [dissertation]. Antwerp, University of Antwerp, 2009.
- [88] https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/111739/9789242505702_fre.pdf?sequence=1&isAllowed=y
- [89] 2012 [cited 2014 Aug 19]. Available from <http://www.who.int/buruli/treatment/en/>
- [90] Lupi O, Madkan V, Tying SK. Tropical dermatology: bacterial tropical diseases. *J Am Acad Dermatol*. 2006 Apr;54(4):559–78; quiz 578–80.
- [91] Lupi O, Tying SK, McGinnis MR. Tropical dermatology: fungal tropical diseases. *J Am Acad Dermatol*. 2005 Dec;53(6):931–51, quiz 952–4.
- [92] <https://docplayer.fr/26724710-Ulcere-de-buruli-infection-a-mycobacterium-ulcerans-edite-par-le-docteur-kingsley-asiedu-le-docteur-robert-scherpbier-le-docteur-mario-raviglione.html>
- [93] https://www.researchgate.net/publication/8434031_Ulcere_de_Buruli_et_chirurgie_plastique_au_dispensaire ,
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6223704/> .

- [94] O'Brien DP, Robson ME, Callan PP, McDonald AH. "Paradoxical" immune-mediated reactions to *Mycobacterium ulcerans* during antibiotic treatment: a result of treatment success, not failure. *Med J Aust*. 2009 Nov 16;191(10):564–6.
- [95] Trevillyan JM, Johnson PDR. Steroids control paradoxical worsening of *Mycobacterium ulcerans* infection following initiation of antibiotic therapy. *Med J Aust*. 2013 May 6;198(8):443–4, <https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0004005> .
- [96] Nienhuis WA, Stienstra Y, Abass KM, Tuah W, Thompson WA, Awuah PC, et al. Paradoxical responses after start of antimicrobial treatment in *Mycobacterium ulcerans* infection. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2012 Feb 15;54(4):519–26.
- [97] <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2020.01018/full> .
- [98] Friedman ND, McDonald AH, Robson ME, O'Brien DP. Corticosteroid Use for Paradoxical Reactions during Antibiotic Treatment for *Mycobacterium ulcerans*. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012 Sep 27;6(9):e1767. 212
- [99] Schütte D, Pluschke G. Immunosuppression and treatment-associated inflammatory response in patients with *Mycobacterium ulcerans* infection (Buruli ulcer). *Expert Opin Biol Ther*. 2009 Feb;9(2):187–200.
- [100] Sopoh GE, Johnson RC, Chauty A, Dossou AD, Aguiar J, Salmon O, et al. Buruli ulcer surveillance, Benin, 2003-2005. *Emerg Infect Dis*. 2007 Sep;13(9):1374–6.
- [101] Raghunathan PL, Whitney EAS, Asamoah K, Stienstra Y, Taylor TH, Amofah GK, et al. Risk factors for Buruli ulcer disease (*Mycobacterium ulcerans* Infection): results from a case-control study in Ghana. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2005 May 15;40(10):1445–53, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3375781/> .
- [103] Stienstra Y, van Roest MHG, van Wezel MJ, Wiersma IC, Hospers IC, Dijkstra

- PU, et al. Factors associated with functional limitations and subsequent employment or schooling in Buruli ulcer patients. *Trop Med Int Health TM IH*. 2005 Dec;10(12):1251–7.
- [104] Service de chirurgie plastique, reconstructrice, esthétique et de chirurgie de la main, Institut Raoul Follereau, BP 229, Adzopé, Côte d'Ivoire, <https://pathexo.societe-mtsi.fr/documents/articles-bull/T95-4-2410.pdf> .
- [105] Ruf MT, Chauty A, Adeye A, Ardant MF, Kousseimou H, Johnson RC, et al. Secondary Buruli ulcer skin lesions emerging several months after completion of chemotherapy: paradoxical reaction or evidence for immune protection? *PloS Negl Trop Dis* 2011;5:e1252.
- [106] Barogui YT, Klis S, Bankolé HS, Sopoh GE, Mamo S, Baba-Moussa L, et al. Towards rational use of antibiotics for suspected secondary infections in Buruli ulcer patients. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7(1):e2010, https://www.researchgate.net/publication/327197665_Drugs_for_treating_Buruli_ulcer_Mycobacterium_ulcerans_disease .
- [107] Yeboah-Manu D, Kpeli GS, Ruf M-T, Asan-Ampah K, Quenin-Fosu K, Owusu-Mireku E, et al. Secondary bacterial infections of buruli ulcer lesions before and after chemotherapy with streptomycin and rifampicin. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7(5):e2191, https://www.researchgate.net/publication/285171365_Ulcere_de_Buruli_infection_a_Mycobacterium_ulcerans .
- [108] N'zi KP, N'Dri K, Aka BR , Diabate AS , Ouattara DN , Djedje AT .Aspects radiologiques des complications ostéo-articulaires dans l'Ulcère de Buruli . *Bull Soc Path Ex* 1998 ; 91(3) : 229-231.
- [109] (collection J.-J. Morand (Médecin en chef, spécialiste des Hôpitaux)). a Service de dermatologie tropicale, Hôpital d'instruction des Armées Alphonse Laveran, 13998 Marseille Armées, France

- [110] Carayon A, Honorat M. Ostéites compliquant des ulcères tropicaux. Bull Soc Afr Noire Lgue Fr 1969;14:392–415.
- [111] Janssens PG, Quertinmont MJ, Sieniawski J, Gatti F. Necrotic tropical ulcers and mycobacterial causative agents. Trop GeogrMed 1959;11: 293–312, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3243445/> .
- [112] Johnson RC, Ifebe D, Hans-Moevi A, Kestens L, Houessou R, Guedenon A, et al. Disseminated Mycobacterium ulcerans disease in an HIV-positive patient: a case study. AIDS 2002;16:1704–5.
- [113] N’Zi KP, N’Dri K, Aka BR, Diabate AS, Ouattara DN, Djedje AT. Aspects radiographiques des complications ostéo-articulaires dans l’ulcère de Buruli. Bull Soc Pathol Exot 1998;91:229–31.
- [114] Lagarrigue V, Portaels F, Meyers WM, Aguiar J. L’ulcère de Buruli : attention aux atteintes osseuses ! À propos de 33 cas observés au Bénin. Méd Trop 2000;60:262–6.
- [115] Barton A, Bernstein RM, Struthers JK, O’Neill TW. Mycobacterium marinum infection causing septic arthritis and osteomyelitis. Br JRheumatol 1997;36:1207–9.
- [116] Lazzarini L, Amina S, Wang J, Calhoun JH, Mader JT. Mycobacterium tuberculosis and Mycobacterium fortuitum osteomyelitis of the foot and septic arthritis of the ankle in an immunocompetent patient. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2002;89:239–43.
- [117] Rougraff BT, Reeck C, Slama TG. Mycobacterium terrae osteomyelitis and septic arthritis in a normal host. Clin Orthop 1989;238:308–10.
- [118] Mac Callum P. A new mycobacterail infection in man, Clinical aspects. J Path Bact 1948; 60:93–101, https://www.researchgate.net/publication/8434031_Ulcere_de_Buruli_et_chirurgie_plastique_au_dispensaire .

- [119] Organisation mondiale de la santé, Asiedu K, Scherpbier R, Raviglione M. Ulcère de Buruli. Infection à *Mycobacterium ulcerans*. OMS; 2000 Dr, Dr, Dr, WHO/CDS/GBUI/2000.1, https://www.researchgate.net/publication/8434031_Ulcere_de_Buruli_et_chirurgie_plastique_au_dispensaire .
- [120] https://www.researchgate.net/figure/Sequelles-dulcere-de-Buruli-de-la-region-periorbitaire-droite-avec-une-retraction_fig2_8434031 , <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6223704/> .
- [121] Raghunathan PL, Whitney EAS, Asamoah K, Stienstra Y, Taylor TH, Amofah GK, et al. Risk factors for Buruli ulcer disease (*Mycobacterium ulcerans* Infection): results from a case-control study in Ghana. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 2005 May 15;40(10):1445–53.
- [122] Portaels F, Johnson C, Aguiar J, Meyers W, Debacker M. Etude de 106 cas d’ulcères de Buruli avec atteintes osseuses traités à Zagnanado, Bénin. Bull ALLF. 2008 Jul;(23):48–50.
- [123] Asiedu K, Etuaful S. Socioeconomic implications of Buruli ulcer in Ghana: a three-year review. Am J Trop Med Hyg. 1998 Dec;59(6):1015–22.
- [124] Stienstra Y, Dijkstra PU, Guédénon A, Johnson RC, Ampadu EO, Mensah T, et al. Development of a questionnaire assessing Buruli ulcer-induced functional limitation. Am J Trop Med Hyg. 2004 Mar;70(3):318–22.
- [125] Marston BJ, Diallo MO, Horsburgh CR, Diomande I, Saki MZ, Kanga JM, et al. Emergence of Buruli ulcer disease in the Daloa region of Cote d’Ivoire. Am J Trop Med Hyg. 1995 Mar;52(3):219–24, <https://docplayer.fr/83781478-Mots-clef-infection-a-m-ulcerans-ulcere-de-buruli-ulceration-traitement-key-words-m-ulcerans-infection-buruli-ulcer-ulceration-treatment.html> .
- [126] Ellen DE, Stienstra Y, Teelken MA, Dijkstra PU, van der Graaf WTA, van der Werf TS. Assessment of functional limitations caused by *Mycobacterium ulcerans*

infection: towards a Buruli ulcer functional limitation score. *Trop Med Int Health* TM IH. 2003 Jan;8(1):90–6.

- [127] Renzaho AMN, Woods PV, Ackumey MM, Harvey SK, Kotin J. Community-based study on knowledge, attitude and practice on the mode of transmission, prevention and treatment of the Buruli ulcer in Ga West District, Ghana. *Trop Med Int Health* TM IH. 2007 Mar;12(3):445–58, <https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0004005> .
- [128] Stienstra Y, van der Graaf WTA, Asamoah K, van der Werf TS. Beliefs and attitudes toward Buruli ulcer in Ghana. *Am J Trop Med Hyg*. 2002 Aug;67(2):207–13.

- [129] Mulder AA, Boerma RP, Barogui Y, Zinsou C, Johnson RC, Gbovi J, et al. Healthcare seeking behaviour for Buruli ulcer in Benin: a model to capture therapy choice of patients and healthy community members. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2008 Sep;102(9):912–20.
- [130] Service de dermatologie, CHU de Bouaké . Cote d’Ivoire (Auteur correspondant : docalmamy@yahoo.fr, <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0151963815011254> .
- [131] Debacker M, Aguiar J, Steunou C, Zinsou C, Meyers WM, Portaels F. Buruli ulcer recurrence, Benin. *Emerg Infect Dis.* 2005 Apr;11(4):584–9.
- [132] Amofah G, Asamoah S, Afram-Gyening C. Effectiveness of excision of pre-ulcerative Buruli lesions in field situations in a rural district in Ghana. *Trop Doct.* 1998 Apr;28(2):81–3.
- [133] Asiedu K, Scherprier R, Raviglione M. Ulcère de Buruli ,infection à *Mycobacterium ulcerans* .Editions OMS (WHO/CDS/GBUI/2000.1)
- [134] Dobos KM , Quinn FD , Ashford DA, Hosburgh CR, King CH. Emergence of a unique group of necrotizing mycobacterial diseases . *Emerg Infect Dis* 1999 ; 5(3) :367-78.
- [135] Organisation mondiale de la Santé. *Recommandations provisoires pour certains antibiotiques dans la prise en charge de l’infection à Mycobacterium ulcerans (ulcère de Buruli)*. Genève, 2008. www.who.int/buruli/information/antibiotics/en.
- [136] Dossou AD et al. Management of *Mycobacterium ulcerans* infection in a pregnant woman in Benin using rifampicin and clarithromycin. *Med J Aust.* 2008 Nov 3;189(9):532-3, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3243445/> .
- [137] Johnson PD et al. Consensus recommendations for the diagnosis, treatment and control of *Mycobacterium ulcerans* infection (Bairnsdale or Buruli ulcer) in Victoria, Australia. *Medical Journal of Australia*, 2007, 186:64–68 ,

<https://www.mja.com.au/journal/2007/186/2/consensus-recommendations-diagnosis-treatment-and-control-mycobacterium-ulcerans> .

- [138] Gordon CL et al. All-oral antibiotic treatment for Buruli ulcer: a report of four patients. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2010, 4:e770.
- [139] O'Brien DP , McDonald A , Callan P , Robson M , Friedman ND , et al. 2012 Successful Outcomes with Oral Fluoroquinolones Combined with Rifampicin in the Treatment of *Mycobacterium ulcerans*: An Observational Cohort Study. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 6(1): e1473. doi:10.1371/journal.pntd.0001473
- [140] Couppié P et al. L'infection à *Mycobacterium ulcerans* (Ulcère de Buruli) en Guyane : évolution des pratiques thérapeutiques de 2004 à 2009. Dans : *Réunion annuelle de l'OMS sur l'ulcère de Buruli, Genève (Suisse)*, <https://docplayer.fr/61920932-Reunion-annuelle-de-l-oms-sur-l-ulcere-de-buruli-22-au-24-mars-2010-resumes.html> .
- [141] , 22–24 mars 2010. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2010:72.
- [142] Organisation mondiale de la Santé. *Fluoroquinolone use in paediatrics: focus on safety and place in therapy. Report of the 18th Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines*.
- [143] Geneva, 2011. http://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/18/applications/fluoroquinolone_review.pdf.
- [145] Marsollier L, Robert R, Aubry J, Saint Andre JP, Kouakou H, Legras P, et al. Aquatic insects as a vector for *Mycobacterium ulcerans*. *Appl Environ Microbiol* 2002;68(9):4623–8.
- [146] Nackers F, Dramaix M, Johnson RC, Zinsou C, Robert A, Debb E, et al. BCG vaccine effectiveness against Buruli ulcer.
- [147] WHO. Treatment of *Mycobacterium ulcerans* disease (Buruli Ulcer) - Guidance for health workers [Internet]. 2012 [cited 2014 Aug 19]. Available from:

<http://www.who.int/buruli/treatment/en/>

- [148] Meyers WM, Shelly WM, Connor DH. Heat treatment of *Mycobacterium ulcerans* infections without surgical excision. *Am J Trop Med Hyg* 1974; 23(5) : 924-29.
- [149] Asiedu K, Scherpbier R, Ravigione M. Ulcère de Buruli, infection à *Mycobacterium ulcerans*. Editions OMS (WHO/CDS/GBHI/2000.1), https://www.researchgate.net/publication/8434031_Ulcere_de_Buruli_et_chirurgie_plastique_au_dispensaire .
- [150] Huang GKL, Johnson PDR. Epidemiology and management of Buruli ulcer. *Expert review of anti-infective therapy* 2014; 12:855–865.
- [151] Etuaful S, Carbonnelle B, Grosset J, et al. Efficacy of the combination rifampin-streptomycin in preventing growth of *Mycobacterium ulcerans* in early lesions of Buruli ulcer in Humans. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2005; 49:3182–3186, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3243445/> .
- [152] Chauty A, Ardant M-F, Adeye A, et al. Promising clinical efficacy of streptomycin-rifampin combination for treatment of Buruli ulcer (*Mycobacterium ulcerans* disease). *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2007; 51:4029–35, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3243445/> .
- [153] Organisation Mondiale de la Santé Ulcère de Buruli : prise en charge de l'infection à *Mycobacterium ulcerans* - who/cds/cpe/gbui/2001.3
- [154] Darie H, Djakeaux S, Cautoclaud A, Approche thérapeutique des infections à *Mycobacterium ulcerans*. *Bull Soc Pathol Exot* 1994 ; 87 : 19-21.
- [155] Aranz Medical. Christchurch. <http://www.aranzmedical.com/products/silhouettestar-silhouetteconnect/>, https://www.researchgate.net/profile/Ghislain_Sopoh/publication/336799290_3GOMIDO/links/5db2c7dd299bf111d4c83711/3GOMIDO.pdf .
- [156] Organisation mondiale de la Santé. Guidance on sampling techniques for laboratory confirmation of *Mycobacterium ulcerans* infection (Buruli ulcer disease).

Genève, 2010.

http://www.who.int/buruli/Guidance_sampling_techniques_MU_infection.pdf,

https://doc.rero.ch/record/257163/files/TBScUB-Nendaz_Sordet2015.pdf,

<https://www.infontd.org/media/842/download> .

- [157] Allen S. Buruli ulcer and HIV infection. *Int J Dermatol.* 1992, 31:744-5

- [158] Johnson RC et al. Association of HIV infection and *Mycobacterium ulcerans* disease in Benin. *AIDS*. 2008, 22(7):901-3
- [159] Christinet V. Collaboration between HUG and MSF: the HIV-Buruli project at Akonolinga, Cameroon. In: *WHO Annual Meeting on Buruli Ulcer, Geneva, Switzerland, 22–24 March 2010*. Geneva, World Health Organization, 2010:pg 18
- [160] Toll, A. et al. Aggressive multifocal Buruli ulcer with associated osteomyelitis in an HIV-positive patient. *Clinical and Experimental Dermatology*, 2005, 30: 649–651 , <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3243445/> .
- [161] Organisation mondiale de la Santé. *Traitement antirétroviral de l'infection à VIH chez l'adulte et l'adolescent : recommandations pour une approche de santé publique – mise à jour 2010*. Genève (Suisse) : Organisation mondiale de la Santé ; 2010.
- [162] Pouillot R, Matias G, Wondje CM, Portaels F, Valin N, Ngos F, et al. Risk factors for buruli ulcer: a case control study in Cameroon. *PLoS Negl Trop Dis* 2007;1(3):e101, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3225160/> .
- [163] Uganda Buruli Group. BCG vaccination against *Mycobacterium ulcerans* infection (Buruli ulcer) First results of a trial in Uganda. *Lancet*, 1969, 1(7586):111.115, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3243445/> .
- [164] Portaels F, Aguiar J, Debacker M, Guedenon A, Steunou C, Zinsou C, et al. *Mycobacterium bovis* BCG vaccination as prophylaxis against *Mycobacterium ulcerans* osteomyelitis in Buruli ulcer disease. *Infect Immun* 2004;72(1):62–5, <https://academic.oup.com/cid/article/59/9/1256/421598> .
- [165] Tanghe A, Adnet PY, Gartner T, Huygen K. A booster vaccination with *Mycobacterium bovis* BCG does not increase the protective effect of the vaccine against experimental *Mycobacterium ulcerans* infection in mice. *Infect Immun* 2007;75(5):2642–4, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3243445/> .

- [166] <https://www.pasteur.fr/fr/ulcere-buruli-nouvelles-pistes-prevention> .
- [167] <https://academic.oup.com/trstmh/article/93/4/337/1899116> .
- [168] Nackers F, Dramaix M, Johnson RC, et al. BCG vaccine effectiveness against Buruli ulcer: a case-control study in Benin. *The American journal of tropical medicine and hygiene* 2006;75:768–74.
- [169] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6513118/> .
- [170] Portaels F, Aguiar J, Debacker M, Gue A, Meyers WM. Mycobacterium bovis BCG Vaccination as Prophylaxis against Mycobacterium ulcerans Osteomyelitis in Buruli Ulcer Disease. 2004;72:62–65, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14688081/> .
- [171] Bibliothèque de l’OMS. Ulcère de Buruli : Prévention des incapacités (POD), <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0399077X09002406> .

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقر اط

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
 - وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
 - وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلا صحة مريض هدي الأول.
 - وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
 - وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
 - وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
 - وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
 - وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
 - وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
 - بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله.
- والله على ما أقول شهيد.



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 252

سنة : 2020

قرحة بورولي

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / /

من طرف

السيدة مريم اعمارة

المزودة في 04 أكتوبر 1991 بالرباط

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : تعفن جرتومي ; قرحة ; جرثومة المتفطرة المقرحة ; المايكولاكتون

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيد أحمد كوزي

أستاذ في طب الأطفال

مشرف

السيد ياسين سخسوخ

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

عضو

السيدة سعيدة طلال

أستاذة في الكيمياء الحيوية

عضو

السيد رشيد عابي

أستاذ في الأحياء الدقيقة