

Année : 2020

Thèse N° : 327

# INFECTION À MYCOBACTERIUM ULCERANS

## THÈSE

*Présentée et soutenue publiquement le: / / 2020*

PAR :

**Monsieur Oussama Achahbar**

*Né le 05 Janvier 1995 à Kénitra*

Pour l'Obtention du Diplôme de  
**Docteur en Médecine**

**Mots Clés :** *Mycobacterium ulcerans* - Mycolactone - Nécrose tissulaire - Ulcère de  
Buruli

### Membres du Jury :

**Monsieur MIMOUNE Zouhdi**

Professeur de Microbiologie

**Monsieur SEKHSOKH Yassine**

Professeur de Microbiologie

**Monsieur GAOUZI Ahmed**

Professeur Pédiatrie

**Madame CHADLI Mariama**

Professeur de Microbiologie

**Président**

**Rapporteur**

**Juge**

**Juge**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما  
علمتنا إنك أنت العليم الحكيم

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سورة البقرة الآية 31



**UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT**  
**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:**

*Doyen* Professeur Mohamed ADNAOUI

*Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes*

Professeur Brahim LEKEHAL

*Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération*

Professeur Toufiq DAKKA

*Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie*

Professeur Younes RAHALI

*Secrétaire Général :*

Mr. Mohamed KARRA

\*Enseignants Militaires

## 1. ENSEIGNANTS. CHERCHEURS. MEDECINSETPHARMA CIENS

### PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR:

#### **Décembre 1984**

Pr. MMOUNI Abdelaziz

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi

Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne - Clinique Royale

Anesthésie-Réanimation

Pathologie Chirurgicale

#### **Décembre 1989**

Pr. ADNAOUI Mohamed

Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne - Doyen de la FMPR

Neurologie

#### **Janvier et Novembre 1990**

Pr. KHARBACHA âcha

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. BENSOUDA Yahia

Pr. BERRAHO Amina

Pr. BEZADRachid

Pr. CHERRAH Yahia

Pr. CHOKAIRI Omar

Pr. KHATTAB Mohamed

Pr. SOUIAYMANIRachida

Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation - Doyen de FMPO

Néphrologie

Chirurgie Générale

Chirurgie Générale

Pharmacie galénique

Ophthalmologie

Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Maternité des Orangers

Pharmacologie

Histologie Embryologie

Pédiatrie

Pharmacologie - Di r. du Centre National PV Rabat

Chimiothérapeutique

#### **Décembre 1992**

Pr. AHALIATM Mohamed

Pr. BENSOUDA Adil

Pr. CHAHEDOUAZZANI Laaziza

Pr. CHRAIBI Chafiq

Pr. ELOUAHABI Abdessamad

Pr. FELIATROkaya

Pr. JIDDANEM Mohamed

Pr. TAGHY Ahmed

Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale Doyen de FMPT

Anesthésie Réanimation

Gastro-Entérologie

Gynécologie Obstétrique

Neurochirurgie

Cardiologie

Anatomie

Chirurgie Générale

Microbiologie

\*Enseignants Militaires

### **Mars 1994**

Pr.BENJAAFARNoureddine  
Pr.BENRAISNozha  
Pr.CAOUIMalika  
Pr.CHRAIBI Abdelmjid

Pr.ELAMRANISabah  
Pr.ERROUGANIAbdelkader  
Pr.ESSAKALIMalika  
Pr.ETTAYEBIFouad  
Pr.IFRINELahssan  
Pr. RHRABBrahim  
Pr.SENOUCIKarima

Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
EndocrinologieetMaladiesMétaboliques *Doyen de la FMPA*  
GynécologieObstétrique  
ChirurgieGénérale-*Directeur du CHIS*  
Immunologie  
ChirurgiePédiatrique  
ChirurgieGénérale  
Gynécologie -Obstétrique  
Dermatologie

### **Mars 1994**

Pr.ABBARMohamed\*  
Pr.BENTAHIA Abdelali  
Pr.BERRADAMohamedSaleh  
Pr.CHERKAOUILallaOuafae  
Pr.IAKHDARAMina  
Pr.MOUANENezha

Urologie *Inspecteur du SSM*  
Pédiatrie  
Traumatologie-Orthopédie  
Ophtalmologie  
GynécologieObstétrique  
Pédiatrie

### **Mars 1995**

Pr.ABOUQUALRedouane  
Pr.AMRAOUMohamed  
Pr.BAIDADAAbdelaziz  
Pr.BARGACHSamir  
Pr. ELMESNAOUIAbbes  
Pr.ESSAKALIHOUSSYNILEila  
Pr.IBENATIYAANDALOUSSIAhmed  
Pr.OUZZANICHAHDIBahia  
Pr.SEFIANIAbdelaziz  
Pr.ZEGGWAGHAmineAli

RéanimationMédicale  
ChirurgieGénérale  
GynécologieObstétrique  
GynécologieObstétrique  
ChirurgieGénérale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Urologie  
Ophtalmologie  
Génétique  
RéanimationMédicale

### **Décembre 1996**

Pr.BELKACEMRachid  
Pr.BOUIANOUARAbdelkrim  
Pr.ELAIAMIELFARICHAELHassan  
Pr.GAOUZIAhmed  
Pr. OUZEDDOUNNaima  
Pr.ZBIRELMehdi\*

ChirurgiePédiatrie  
Ophtalmologie  
ChirurgieGénérale  
Pédiatrie  
Néphrologie  
Cardiologie *Directeur HMI Mohammed V*

\*Enseignants Militaires

### **Novembre 1997**

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BIROUK Nazha  
Pr. FELIAT Nadia  
Pr. KADDOURINoureddine  
Pr. KOUTANIA Abdellatif  
Pr. I. AHLLOUMohamedKhalid  
Pr. MAHRAOUIChafiq  
Pr. TOUFIQJallal  
Pr. YOUSFIMALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique  
Neurologie  
Cardiologie  
ChirurgiePédiatrique  
Urologie  
ChirurgieGénérale  
Pédiatrie  
Psychiatrie *Directeur Hôp. Ar.-razi Salé*  
GynécologieObstétrique

### **Novembre 1998**

Pr. BENOMARALI  
Pr. BOUGTAB Ahdeslam  
Pr. ERRIHANI Hassan  
Pr. BENKIRANEMajid\*

Neurologie *Doyen de la FMP Abulcassis*  
ChirurgieGénérale  
OncologieMédicale  
Hématologie

### **Janvier 2000**

Pr. ABIDAhmed\*  
Pr. AIT OUAMARHassan  
Pr. BENJELLOUN  
DakhamaBadr.Sououd  
Pr. BOURKADIJamal-Eddine  
Pr.  
CHARIFCHEFCHAOUNIAIMontacer  
Pr. ECHARRABELMahjoub  
Pr. ELFTOUHMustapha  
Pr. ELMOSTARCHIDBrahim\*  
Pr. TACHINANTERajae  
Pr. TAZIMEZALEKZoubida

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

### **Novembre 2000**

Pr. AIDISaadia  
Pr. AJANAFatimaZohra  
Pr. BENAMR Said  
Pr. CHERTIMohammed  
Pr. ECH.CHERIFELKETTANISelma  
Pr. EL HASSANIAmine  
Pr. ELKHADER Khalid  
Pr. GHARBIMohamedElHassan  
Pr. MDAGHRIALAOUIAsmae

Neurologie  
Gastro-Entérologie  
ChirurgieGénérale  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie • *Directeur Hôp. Cheikh Zaid*  
Urologie  
EndocrinologieetMaladiesMétaboliques  
Pédiatrie

\*Enseignants Militaires

## **Décembre 2001**

Pr. BALKHIIHicham\*  
Pr. BENABDELJLIL Maria  
Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENAMORJouda  
Pr. BENELBARHDADIlmane  
Pr. BENNANIRajae  
Pr. BENOUCACHANETHami  
Pr. BEZZAAhmed\*  
Pr. BOUCHIKHIIDRISSIMedLarbi  
Pr. BOUMDINEIHassane\*  
Pr. CHATLatifa  
Pr. DAALIMustapha\*  
Pr. ELHIJRIAhmed  
Pr. ELMAAQILMoulay Rachid  
Pr. ELMADHITarik  
Pr. ELOUNANIMohamed  
Pr. ETTAIRSaid  
Pr. GAZZAZMiloudi\*  
Pr. HRORAAbdelmalek  
Pr. KABIRIELHassane\*  
Pr. IAMRANI MoulayOmar  
Pr. LEKEHALBrahim  
Pr. MEDARHRIJalil  
Pr. MIKDAMEMohammed\*  
Pr. MOHSINERaouf  
Pr. NOUINIYassine  
Pr. SABBAHFarid  
Pr. SEFIANIYasser  
Pr. TAOUFIQBENCHEKROUN Soumia

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  
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**

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. CHKIRATEBouchra  
Pr. ELAIAMIELFellousSidiZouhair

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

\*Enseignants Militaires

Pr. ELHAOURI Mohamed\*  
Pr. FILALIADIB Abdelhai  
Pr. HAJJI Zakia  
Pr. JAAFAR Abdeloihab\*  
Pr. KRIOUILE Yamina  
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
Pr. OUIJILAL Abdelilah  
Pr. RAISS Mohamed  
Pr. SIAH Samir \*  
Pr. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

Dermatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Traumatologie Orthopédie  
Pédiatrie  
Gynécologie Obstétrique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale

### **Janvier 2004**

Pr. ABDELIAH ElHassan  
Pr. AMRANIMariam  
Pr. BENBOUZID MohammedAnas  
Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
Pr. BOUI.AADAS Malik  
Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
Pr. CHAGAR Belkacem\*  
Pr. CHERRADINadia  
Pr. ELFENNIJ amal\*  
Pr. ELHANCHIZAKI  
Pr. ELKHORASSANIMohamed  
Pr. HACH Hafid  
Pr. JABOUIRIK Fatima  
Pr. KHARMAZ Mohamed  
Pr. MOUGHIL Said  
Pr. OUBAAZ Abdelbarre\*  
Pr. TARIB Abdelilah\*  
Pr. TIJAMIFouad  
Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie  
Anatomie Pathologique  
Ota-Rhine-Laryngologie  
Gastro-Entérologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxille-faciale  
Neurologie  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie Pathologique  
Radiologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Cardia- Vasculaire  
Ophtalmologie  
Pharmacie Clinique  
Chirurgie Générale  
Cardiologie

### **Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. ALLALIFadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. BAHIRIRachid  
Pr. BARKATAmina  
Pr. BENYASSAatif  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. HAJJILEila  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSIMohamed

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Rhumatologie *Di recteur Hôp. Al Ayaché Salé*  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Biophysique  
Cardiologie (*mise en disponibilité*)  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire

\*Enseignants Militaires

Pr.LYAGOUBIMohammed  
Pr.SBIHISouad  
Pr.ZERAIDINajia

Parasitologie  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Gynécologie Obstétrique

### **AVRIL 2006**

Pr.ACHEMLALLahsen\*  
Pr.BELMEKKIAbdelkader\*  
Pr.BENCHEIKHRazika  
Pr.BIYIAbdelhamid\*  
Pr.BOUHAFSMohamedElAmine  
Pr.BOULAHYAAbdellatif\*

Rhumatologie  
Hématologie  
O.R.L  
Biophysique  
Chirurgie ·Pédiatrique  
Chirurgie Cardio- Vasculaire. *Di recteur Hôpital Ibn SinaMar*

Pr.CHENGUETIANSARIAnas  
Pr.DOGHMINawal  
Pr.FELIATibtissam  
Pr.FAROUDYMamoun  
Pr.HARMOUCHE Hicham  
Pr.IDRISSLAHLOUAmine\*  
Pr.JROUNDILaila  
Pr.KARMOUNITariq  
Pr.KILIAmina  
Pr.KISRAHassan  
Pr.KISRAMounir  
Pr.LAATIRISAbdelkader\*  
Pr.LMIMOUNIBadreddine\*  
Pr.MANSOURIHamid\*  
Pr.OUANASSAbderrazzak  
Pr.SAFISoumaya\*  
Pr.SEKKATFatima Zahra  
Pr. SOUALHI Mouna  
Pr. TELLALSaida\*  
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne  
Microbiologie  
Radiologie  
Urologie  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Chirurgie - Pédiatrique  
Pharmacie Galénique  
Parasitologie  
Radiothérapie  
Psychiatrie  
Endocrinologie  
Psychiatrie  
Pneumo - Phtisiologie  
Biochimie  
Pneumo- Phtisiologie

### **Octobre 2007**

Pr.ABIDIKhalid  
Pr.ACHACHILeila  
Pr.ACHOURAbdessamad\*  
Pr.AITHOUSSAMahdi\*  
Pr.AMHAJJILarbi\*  
Pr.AOUFISarra  
Pr.BAITEAbdelouahed\*  
Pr.BALOUCHLhousaine\*  
Pr.BENZIANEHamid\*  
Pr.BOUTIMZINENourdine  
Pr.CHERKAOUINAoual\*

Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Chirurgie générale  
Chirurgie cardia vasculaire  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie  
Anesthésie réanimation  
Biochimie-chimie  
Pharmacie clinique  
Ophtalmologie  
Pharmacie galénique

\*Enseignants Militaires

Pr.EHIRCHIOU Abdelkader\*  
 Pr.ELBEKKALIYoussef\*  
 Pr.ELABSIMohamed  
 Pr.ELMOUSSAOUI Rachid  
 Pr.ELOMARIFatima  
 Pr.GHARIBNouredine  
 Pr.HADADIKhalid\*  
 Pr.ICHOUMohamed\*  
 Pr.ISMAILNadia  
 Pr.KEBDANITayeb  
 Pr.LOUZI Lhoussain\*  
 Pr.MADANINAoufel  
 Pr.MAHIMohamed\*  
 Pr.MARCKarima  
 Pr.MASRARAzlarab  
 Pr.MRANISaad\*  
 Pr.OUZZIFEzzohra  
 Pr.RABHIMonsef\*  
 Pr.RADOUANE Bouchaib\*  
 Pr.SEFFARMyriame  
 Pr.SEKHSOKHYessine\*  
 Pr.SIFATHassan\*  
 Pr.TABERKANETMustafa"\*  
 Pr.TACHFOUTI Samira  
 Pr.TAJDINEMohammedTariq\*  
 Pr.TANANEMansour\*  
 Pr. TLIGUIHoussain  
 Pr.TOUATIZakia

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.ABOUZAHIRAli \*  
 Pr. AGADRAomar\*  
 Pr.AITAIJ Abdelmounaim\*  
 Pr.AKHADDARAli \*  
 Pr.ALLALINazik  
 Pr.AMINEBouchra  
 Pr.ARKHAYassir  
 Pr.BELYAMANILahcen \*  
 Pr.BJIJOUYounes  
 Pr.BOUHSAIN Sanae\*  
 Pr. BOUIMohammed\*  
 Pr.BOUNAIMAhmed\*  
 Pr.BOUSSOUGAMostapha\*  
 Pr.CHTATA HassanToufik\*  
 Pr.DOGHMIKamal \*

Médecine interne  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Générale  
 Neuro-chirurgie  
 Radiologie  
 Rhumatologie  
 Neuro-chirurgie *Di recteur Hôp. des Spécialités*  
 Anesthésie Réanimation  
 Anatomie  
 Biochimie-chimie  
 Dermatologie  
 Chirurgie Générale  
 Traumatologie-orthopédie  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Hématologie clinique

\*Enseignants Militaires

Pr.ELMALKIHadjOmar  
Pr. ELOUENNASSMostapha\*  
Pr.ENNIBIKhalid\*  
Pr.FATHIKhalid  
Pr.HASSIKOUHasna\*  
Pr.KABBAJNawal  
Pr.KABIRIMeryem  
Pr.KARBOUBILamya  
Pr.IAMSAOURIJamal\*  
Pr.MARMADELahcen  
Pr.MESKINIToufik  
Pr.MESSAOUDINEzha\*  
Pr.MSSROURIRahal  
Pr. NASSARIttimade  
Pr.OUKERRAJLatifa  
Pr.RHORFIIsmailAbderrahmani\*

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-Phtisiologie

### **Octobre 2010**

Pr.ALILOUMustapha  
Pr.AMEZIANETAoufiq\*  
Pr.BEIAGUIDAbdelaziz  
Pr. CHADLIMariama\*  
Pr.CHEMSIMohamed\*  
Pr.DAMIAbdellah\*  
Pr.DARBIAbdellatif\*  
Pr.DENDANEMohammedAnouar  
Pr. ELHAFIDINaima  
Pr. ELKHARRASAbdennasser\*  
Pr. ELMAZOUZSamir  
Pr.ELSAYEGHHachem  
Pr.ERRABIHkram  
Pr.LAMALMINajat  
Pr.MOSADIKAhlam  
Pr.MOUJAHIDMountassir\*  
Pr. NAZIH Mouna\*  
Pr.ZOUAIDIAFouad

Anesthésie réanimation  
MédecineInterne [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

### **Décembre 2010**

Pr. ZNATIKaoutar

Anatomie Pathologique

### **Mai 2012**

Pr.AMRANIAbdelouahed  
Pr.ABOUEWAA Khalil \*  
Pr. BENCHEBBADriss \*  
Pr.DRISSIMohamed\*

Chirurgie pédiatrique  
Anesthésie Réanimation  
Traumatologie-orthopédie  
Anesthésie Réanimation

\*Enseignants Militaires

Pr. ELAIAOUIHAMDIA Mouna  
Pr. ELOUAZZANI Hanane \*  
Pr. ER-RAJIMounir  
Pr. JAHIDA Ahmed  
Pr. RAISSOUNI Maha\*

Chirurgie Générale  
Pneumophtisiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie Pathologique  
Cardiologie

### **Février 2013**

Pr. AHID Samir  
Pr. AITELCADIMina  
Pr. AMRANI HANCHILaila  
Pr. AMORMourad  
Pr. AWABA Almahdi  
Pr. BEIAYACHI Jihane  
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain  
Pr. BENCHEKROUN Laila  
Pr. BENKIRANESouad  
Pr. BENNANA Ahmed\*  
Pr. BENSGHIR Mustapha\*  
Pr. BENYAHIA Mohammed\*  
Pr. BOUATIA Mustapha  
Pr. BOUABIDA Ahmed Salim\*  
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba  
Pr. CHAIBA Ali\*  
Pr. DENDANETarek  
Pr. DININouzha \*  
Pr. ECH-CHERIFELKEITANI Mohamed  
Ali  
Pr. ECH-CHERIFELKEITANI Najwa  
Pr. ELFATEMINizare  
Pr. ELGUERROUJ Hasnae  
Pr. ELHARTI Jaouad  
Pr. ELJAOUDI Rachid\*  
Pr. ELKABABRI Maria  
Pr. ELKHANNOUSSIBasma  
Pr. ELKHLOUFISamir  
Pr. ELKORAICHIA lae  
Pr. EN-NOUALI Hassane\*  
Pr. ERREGUIGLaila  
Pr. FIKRIMeryem  
Pr. GHFIR Imade  
Pr. IMANEZineb  
Pr. IRAQI Hind  
Pr. KABBAJ Hakima  
Pr. KADIRI Mohamed\*  
Pr. LATIB Rachida

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  
Pédiatrie  
Endocrinologie et maladies métaboliques  
Microbiologie  
Psychiatrie  
Radiologie

\*Enseignants Militaires

Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra  
Pr. MEDDAH Bouchra  
Pr. MELHAOUI Adyl  
Pr. MRABTI Hind  
Pr. NEJJAR Rachid  
Pr. OUBEJJA Houda  
Pr. OUKABLIM 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. ROUBA Fedoua\*  
Pr. SALIHOUN Mouna  
Pr. SAYAH Rochde  
Pr. SEDDIK Hassan\*  
Pr. ZERHOUNI Hicham  
Pr. ZINE Ali\*

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

#### **AVRIL 2013**

Pr. ELKHATIB Mohamed Karim\*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

#### **MARS 2014**

Pr. ACHIR Abdellah  
Pr. BENCHAKROUN Mohammed\*  
Pr. BOUCHIKH Mohammed  
Pr. ELKABBAJ Driss\*  
Pr. ELMACHTANI IDRIS Samira\*  
Pr. HARDIZI Houyam  
Pr. HASSANI Amale\*  
Pr. HERRAK Laila  
Pr. JANANE Abdellah\*  
Pr. JEA. IDI Anass\*  
Pr. KOUACH Jaouad\*  
Pr. LEMNOUER Abdelhay\*  
Pr. MAKRAMS Sanaa\*  
Pr. OUIAHYANER Rachid\*  
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar  
Pr. SEKKACHY Oussef\*  
Pr. TAZIMOUKHA Zakia

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  
Généologie-Obstétrique

\*Enseignants Militaires

### **DECEMBRE 2014**

Pr. ABILKACEM Rachid\*  
Pr. AITBOUGHIMA Fadila  
Pr. BEKKALIHicham\*  
Pr. BENAZZOUSalma  
Pr. BOUABDELIAHMounya  
Pr. BOUCHRIKMourad\*  
Pr. DERRAJISoufiane\*  
Pr. DOBLALI Taoufik  
Pr. ELAYOUBIELIDRISSIALi  
Pr. ELGHADBANE AbdedaimHatim\*  
Pr. ELMARJANYMohammed\*  
Pr. FEJJALNawfal  
Pr. JAHIDIMohamed\*  
Pr. IAKHALZouhair\*  
Pr. OUDGHIRI Nezha  
Pr. RAMIMohamed  
Pr. SABIR Maria  
Pr. SBAIIDRISSIKarim\*

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. MEZIANEMeryem  
Pr. TAHIRILatifa  
*PROFESSEURSAGREGES:*

Dermatologie  
Rhumatologie

### **JANVIER 2016**

Pr. BENKABBOU Amine  
Pr. ELASRIFouad\*  
Pr. ERRAMINoureddine\*  
Pr. NITASSISophia

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

### **JUIN 2017**

Pr. ABIRachid\*  
Pr. ASFALOUIIyasse\*  
Pr. BOUAYTIEIArbi\*  
Pr. BOUTAYEBSaber  
Pr. ELGHISSASSIIbrahim  
Pr. HAFIDIJawad  
Pr. OURAINISaloua\*  
Pr. RAZINERachid  
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. AMELLALMina  
Pr. SOULYKarim

Anatomie  
Microbiologie

\*Enseignants Militaires

**NOVEMBRE 2019**

Pr.AATIFTaoufiq*	Néphrologie
Pr.ACHBOUKAbdelhafid*	ChirurgieRéparatriceetPlastique
Pr.ANDALOUSSISAGHIRKhalid *	Radiothérapie
Pr.BABAHABIBMoulayAbdellah*	Gynécologie-obstétrique
Pr.BASSIRRIDAALLAH	Anatomie
Pr.BOUATTARTARIK	Néphrologie
Pr.BOUFETTALMONSEF	Anatomie
Pr.BOUCHENTOUFSidiMohammed*	ChirurgieGénérale
Pr.BOUZELMATHicham*	Cardiologie
Pr.BOUKHRISJalal*	Traumatologie-orthopédie
Pr.CHAFRYBouchaib*	Traumatologie-orthopédie
Pr.CHAHDIHafsa*	AnatolmiePathologique
Pr.CHERIFELASRIAbad*	Neurochirurgie
Pr.DAMIRIAMal*	AnatolmiePathologique
Pr.DOGHMINawfal*	Anesthésie-réanimation
Pr.ELALAOUISidi-Yassir	PharmacieGalénique
Pr.ELANNAZHicham*	Virologie
Pr.ELHASSANIMoulayELMehdi *	Gynécologie-obstétrique
Pr.ELHJOUJIAabderrahman	ChirurgieGénérale
Pr.ELKAOUIHakim*	ChirurgieGénérale
Pr.ELWALIAbderrahman*	Anesthésie-réanimation
Pr.EN-NAFAAIssam*	Radiologie
Pr.HAMAMAJalal*	StomatologieetChirurgieMaxillo-faciale
Pr.HEMMAOUIBouchaib*	O.R.L
Pr.HJIRANAoufal*	Dermatologie
Pr.JIRAMohamed*	MédecineInterne
Pr.JNIENEAsmaa	Physiologie
Pr.LARAQUIHicham*	ChirurgieGénérale
Pr.MAHFOUDTarik*	OncologieMédicale
Pr.MEZIANEMohammed*	Anesthésie-réanimation
Pr.MOUTAKIALLAHYounes*	ChirurgieCardio-vasculaire
Pr.MOUZARIYassine*	Ophthalmologie
Pr.NAOUIHafida*	Parasitologie-Mycologie
Pr.OBTELMajdouline	Médecinepréventive,santépubliqueetHyg.
Pr.OURRAIAbdelhakim*	Pédiatrie
Pr.SAOUABRachida*	Radiologie
Pr.SBITTIYassir*	OncologieMédicale
Pr.ZADDOUGOmar*	TraumatologieOrthopédie
Pr.ZIDOUHSAad*	Anesthésie-réanimation

## 2.ENSEIGNANTS-CHERCHEURSSCIENTIFIQUES

### PROFEURS/Prs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. AIAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. AIAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. AIAOUI 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 OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OUIAD 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



*Dédicaces*

## *À la mémoire de ma maman chérie*

### *Karrakçhou Souad*

*De toutes les mères, tu étais la meilleure. Tu étais le pilier de ma vie, ma raison d'existence, ma source de bonheur, mon grand support, mon tout.*

*Ton corps est parti, mais ton âme est là, je ressens ta présence, ton âme ne me quitte pas !*

*Quoique je dise, je ne saurai exprimer ce que je ressens envers toi.*

*J'imagine quelle serait ta joie aujourd'hui, j'aurai voulu que tu assistes à l'aboutissement de ces années de dur labeur, Dieu en a décidé autrement.*

*J'espère avoir répondu aux espoirs que tu as fondés en moi et réalisé*

*Aujourd'hui l'un de tes rêves les plus précieux. Ce titre de Docteur en Médecine je le porterai fièrement et je te le dédie tout particulièrement.*

*Aucune dédicace ne saurait exprimer mes respects, ma reconnaissance et mon profond amour.*

*Que Dieu t'accorde la paix éternelle et t'accueille dans son paradis MAMAN chérie.*

## *À mon cher père Achahbar Ouahid*

*Autant de phrases et d'expressions aussi éloquentes soit-elles ne sauraient exprimer ma gratitude et ma reconnaissance.*

*Merci pour tes sacrifices, merci pour tout ce que tu m'as appris.*

*Que Dieu le tout puissant te préserve, t'accorde santé, bonheur, quiétude de l'esprit et te protège de tout mal.*

*À mes chers frères Badr et Houssam,*

*Vous m'avez soutenu, réconforté et encouragé. Puissent nos liens fraternels se consolider et se pérenniser encore plus.*

*À la mémoire de ma chère grand-mère*

*Berbich Khadija*

*Je ne saurais exprimer mon grand chagrin en ton absence.*

*J'aurais aimé que tu sois à mes côtés ce jour. Ton visage gai et souriant, ta tendresse infinie, et ton amour incomparable resteront à jamais gravés dans mon cœur. Que ce travail soit une prière pour le repos de ton âme.*

*À ma chère tante Karraḳḳhou Ouafaa et mon cher oncle  
Karraḳḳhou Adel,*

*Vous avez toujours été des amis pour moi. Votre amour, votre écoute permanente et votre soutien inconditionnel m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études.*

*Puisse Dieu, le tout puissant, vous protéger et vous accordez meilleure santé et longue vie afin que je puisse vous rendre un minimum de ce que je vous dois.*

*À ma chérie Mimi,*

*Les mots ne peuvent décrire tout l'amour que je te porte. Tu m'as toujours apporté soutien et réconfort, tu m'as toujours poussé à me dépasser et tu as toujours été là pour moi quand j'en avais besoin, et pour cela je te serai toujours reconnaissant.*

*Je remercie le bon dieu qui a croisé nos chemins.*

*Que Dieu nous garde unis pour toujours.*

*À mes amis Mouad, Othman et Bachir*

*En témoignage de l'amitié qui nous unis, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie  
pleine de santé et de bonheur.*



*Remerciements*

*À notre Maître et Président de thèse,  
Monsieur ZOUHDI Mimoune  
Professeur de Microbiologie*

*Nous sommes profondément touchés par la gentillesse et la spontanéité de votre accueil.*

*Nous vous remercions pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger cette thèse. Votre compétence et votre gentillesse ont toujours suscité notre grande estime.*

*Veillez trouver ici l'expression de nos sincères remerciements.*

*À notre Maître et Rapporteur de thèse,  
Monsieur SEKHSOKH Yassine  
Professeur de Microbiologie*

*Malgré vos multiples obligations, vous avez accepté d'encadrer ce travail ; nous vous en sommes profondément reconnaissants. Votre dévouement au travail, votre modestie et votre gentillesse imposent le respect et représentent le modèle que nous serons toujours heureux de suivre. Aussi, nous voudrions louer en vous votre amabilité, votre courtoisie et votre générosité. Ce fut très agréable de travailler avec*

*Vous pendant cette période. Puisse ce travail être à la hauteur de la confiance que vous nous avez accordée.*

*À notre Maître et Jury de thèse,  
Monsieur GAOUZI Ahmed  
Professeur de Pédiatrie.*

*C'est pour nous un immense plaisir de vous voir siéger parmi le jury de notre thèse.  
Vous avez suscité notre grande admiration par votre compétence, votre gentillesse et  
votre modestie depuis notre passage en 4ème année au sein de votre service.  
Veuillez accepter, l'expression de notre profond respect et notre reconnaissance.*

*À notre maitre et juge de thèse,  
Madame CHADLI Mariama  
Professeur de microbiologie*

*Je vous remercie vivement de l'honneur que vous me faites en acceptant de siéger  
parmi notre jury de thèse. J'ai été très touché par le bon accueil que vous m'avez  
réservé, et la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de juger ce travail.  
Veuillez croire, cher maitre, à l'assurance de mon respect et ma considération.*



## *Liste des Abréviations*

<b>AAF</b>	: Aspiration à l'aiguille fine
<b>ADN</b>	: Acide désoxyribonucléique
<b>AEG</b>	: Altération de l'état général
<b>BAAR</b>	: Bacille acido-alcool-résistant
<b>BCG</b>	: Bacille de Calmette et Guérin
<b>H&amp;E</b>	: Hématoxyline-éosine
<b>IS2404, IS2606</b>	: Séquences d'insertion présentes dans le génome de <i>Mycobacterium ulcerans</i>
<b>MEC</b>	: Matrice extracellulaire
<b>OMS</b>	: Organisation mondiale de la santé
<b>PCR</b>	: Polymerase chain reaction
<b>PKS</b>	: Polykétide synthase
<b>RDC</b>	: République démocratique du Congo
<b>SIDA</b>	: Syndrome de l'immunodéficience acquise
<b>UV</b>	: Ultraviolet
<b>VIH</b>	: Virus de l'immunodéficience humaine
<b>ZN</b>	: Ziehl-Neelsen



*Liste des Illustrations*

## Liste des figures :

Figure 1: Modèles proposés pour la transmission de <i>Mycobacterium ulcerans</i> [32].....	7
Figure 2: Taux d'incidence de l'ulcère de Buruli en fonction de la classe d'âge et du sexe[39].	9
Figure 3: Distribution de l'ulcère de Buruli dans le monde[43]. .....	12
Figure 4: Déformation du membre supérieur par contracture [43]. .....	18
Figure 5: Déformation du membre inférieur par contracture [43]. .....	18
Figure 6: Déformation du thorax par rétraction[61].....	18
Figure 7: Cicatrices hypertrophiques[43].....	19
Figure 8: Ostéomyélite du tibia[43]. .....	19
Figure 9: Surinfection de la peau[59].....	21
Figure 10: Carcinome spinocellulaire[61].....	22
Figure 11: Prélèvement par écouvillonnage sur une forme ulcérée[59]. .....	23
Figure 12: Biopsie à l'aiguille fine[61]. .....	23
Figure 13: Biopsie à l'emporte-pièce[69]. .....	24
Figure 14: Coloration ZN d'un frottis prélevé sur un ulcère de Buruli [73].....	25
Figure 15: Cultures de souches africaines, australiennes et japonaises de <i>Mycobacterium ulcerans</i> [78].....	27
Figure 16: Electrophorèse en gel additionné de bromure d'éthidium sous éclairage UV[78].	29
Figure 17: Coupe d'un nodule excisé chirurgicalement [78].....	32
Figure 18: Coloration à H&E d'une coupe microscopique du nodule de la figure précédente [78]. .....	33
Figure 19: Aspect microscopique d'un tissu cutané et sous-cutané avec coloration H&E[78]. .....	33
Figure 20: Aspect microscopique d'adipocytes fantômes(dans la partie supérieure) et de BAAR(dans la partie inférieure)[78].....	34
Figure 21: Vascularite sévère dans le tissu sous-cutané d'une lésion de l'ulcère de Buruli [78]. .....	35
Figure 22: Adipocytes fantomes et vascularite[78].....	35

Figure 23: Coupe parallèle à celle de la figure 18 mettant en évidence des BAAR confinés au centre de la lésion[78].	36
Figure 24: Tissu sous-cutané provenant des bords d'un ulcère de Buruli [78].	36
Figure 25: Des amas de BAAR infiltrant la base des bords d'un ulcère de Buruli[78].	37
Figure 26: Echantillon de biopsie provenant du bord d'un ulcère de Buruli et montrant le décollement du derme et une nécrose massive de l'épiderme, du derme, de l'hypoderme et de l'aponévrose[78].	38
Figure 27: Tissu sous-cutané provenant de la marge d'un ulcère de Buruli et montrant la nécrose et l'épaississement d'une cloison interlobulaire [78].	38
Figure 28: Guérison d'un ulcère de Buruli à un stade précoce, dans la phase d'organisation : lymphocytes, cellules épithélioïdes et cellules géantes. Coloration à H&E[78].	39
Figure 29: Granulome bien formé au cours de la réaction d'hypersensibilité retardée dans un ulcère de Buruli en voie de guérison. Coloration à H&E [78]	40
Figure 30: Guérison d'un ulcère de Buruli à un stade avancé, avec des cicatrices sur la plus grande partie de la coupe. Coloration à H&E [78].	40
Figure 31: Adénopathie associée à un ulcère de Buruli [78].	41
Figure 32: Adénite nécrosante d'un ganglion lymphatique à proximité d'un ulcère de Buruli. Le centre est détruit et il ne reste que des traces du tissu lymphoïde cortical. Coloration H&E [78].	42
Figure 33: Radiographie de la jambe mettant en évidence la destruction de l'os. A noter : le patient souffrait d'un ulcère de Buruli au-dessus de la zone atteinte[78].	43
Figure 34: Ostéomyélite du tibia avec nécrose de la moelle et érosion de la travée osseuse. Coloration à H&E [78].	43
Figure 35: Ostéomyélite du tibia avec des amas de BAAR dans la moelle nécrosée. Coloration ZN [78].	44
Figure 36: Ostéomyélite du tibia avec nécrose de la moelle et une travée osseuse en voie de dissolution dans la zone des BAAR. Coloration ZN[78].	44
Figure 37: Ulcère phagédénique tropical. Classiquement, les lésions sont douloureuses, malodorantes et situées sur le pied ou le bas de la jambe. Les bords de l'ulcère sont surélevés et fermes, mais pas creusés [88].	48

Figure 38: Coloration de Warthin-Starry révélant une flore fusso-spirillaire dans l'exsudat d'un ulcère tropical phagédénique[88].	48
Figure 39: Ulcères du pied provoqué par <i>Corynebacterium diphtheriae</i> [88].	49
Figure 40: Actinomycose de la jambe provoqué par <i>Actinomyces israelii</i> [88].	49
Figure 41: Stomatite gangréneuse (noma) chez un enfant provoqué probablement par des Fusobacteriums [88].	50
Figure 42: Abscesses froids ulcérés provoqués par <i>Mycobacterium abscessus</i> [88].	50
Figure 43: Lésions provoquées par <i>Mycobacterium abscessus</i> [88].	51
Figure 44: Gomme tuberculeuse avec apparition de multiples fistules à divers stades d'activité [88].	51
Figure 45: Phycomycose sous-cutanée sur la poitrine [88].	52
Figure 46: Vue microscopique d'une phycomycose sous-cutanée montrant l'infiltration massive d'éosinophiles et de filaments mycéliens causée par <i>Basidiobolus haptosporus</i> [88].	52
Figure 47: Ulcère chronique provoqué par une <i>leishmaniose</i> cutanée[88].	53
Figure 48: Frottis cutané prélevé sur une lésion et montrant des amastigotes intracellulaires typiques de la <i>leishmaniose</i> [88].	53
Figure 49: Nodule dans la peau et le tissu sous-cutané sur l'omoplate d'un patient atteint d'onchocercose[89].	54
Figure 50: Pian sur la jambe d'un patient provoqué par <i>Treponema pertenue</i> [49].	54
Figure 51: Lésion d'ulcère de Buruli traitée par antibiothérapie[90].	56
Figure 52: Excision de la lésion[91].	59
Figure 53: Résultat après excision de la lésion[91].	59
Figure 55: Greffe de peau[91].	59
Figure 54: Prélèvement du greffon [91].	59
Figure 56: Séance publique visant la prévention primaire de l'ulcère de Buruli [69].	61

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1 :</b> Tableau de la clinique de chacune des phases de l'ulcère de Buruli [55–57]: ....	15
<b>Tableau 2 :</b> Avantages et inconvénients des méthodes utilisées pour la confirmation en laboratoire de l'ulcère de Buruli [85]......	45
<b>Tableau 3 :</b> Posologie de la Rifampicine, de la Streptomycine et de la Clarithromycine selon le poids du patient[61]......	56



# *Sommaire*

<b>Introduction .....</b>	<b>1</b>
I. Historique.....	3
II. Epidémiologie.....	4
1. Agent pathogène .....	4
2. Réservoir .....	4
3. Modes de transmission.....	5
4. Facteurs de risque .....	8
4.1. Age.....	8
4.2. Sexe .....	8
4.3. Infection par VIH.....	9
4.4. Comportements et activités à risque .....	10
5. Répartition géographique.....	11
III. Physiopathologie .....	12
IV. Etude clinique .....	14
1.1. Forme commune .....	14
1.2. Complications.....	16
1.2.1. Complications générales .....	17
1.2.1.1 Anémie .....	17
1.2.1.2 Altération de l'état général.....	17
1.2.1.3 Hypoprotidémie .....	17
1.2.2. Complications locales .....	17
1.2.2.1 Déformation des membres / thorax par rétraction .....	17
1.2.2.2 Cicatrices hypertrophiques.....	18
1.2.2.3 Ostéomyélite .....	19
1.2.2.4 Ostéite réactionnelle.....	20
1.2.2.5 Surinfection.....	20
1.2.2.6 Hémorragies .....	21
1.2.2.7 Extension vers les tissus profonds .....	21
1.2.2.8 Carcinome cutané .....	21
V. Diagnostic paraclinique .....	22

1.1. Techniques de prélèvement .....	22
1.1.1. Ecouvillonnage .....	22
1.1.2. Biopsie .....	23
1.1.2.1 Biopsie à l'aiguille fine .....	23
1.1.2.2 Biopsie à l'emporte-pièce .....	24
1.2. Examens paracliniques .....	24
1.2.1. Examen direct de frottis .....	25
1.2.2. Culture in vitro .....	26
1.2.2.1 Décontamination avant mise en culture .....	26
1.2.2.2 Milieu de culture .....	26
1.2.2.3 Conditions de culture et durées d'incubation.....	27
1.2.2.4 Identification de Mycobacterium ulcerans.....	27
1.2.3. Amplification génique (PCR) .....	28
1.2.4. Histopathologie .....	30
1.2.4.1 Sites de prélèvements.....	30
1.2.4.2 Fixation des tissus .....	31
1.2.4.3 Préparation des coupes histopathologiques .....	31
1.2.4.4 Modifications grossières .....	31
1.2.4.5 Modifications histopathologiques .....	32
VI. Diagnostic différentiel.....	46
VII. Traitement.....	55
1. Classification de l'ulcère de Buruli à visée thérapeutique .....	55
2. Antibiothérapie .....	55
3. Soins des plaies .....	58
4. Chirurgie .....	58
5. Rééducation fonctionnelle et réinsertion .....	60
VIII. Prévention.....	61
<b>Conclusion.....</b>	<b>64</b>
<b>Résumés.....</b>	<b>66</b>
<b>Références .....</b>	<b>70</b>



*Introduction*

*Mycobacterium ulcerans* est une mycobactérie environnementale responsable d'une panniculite infectieuse nécrosante à l'origine de l'ulcère de Buruli.

Cette infection est la troisième affection mycobactérienne chez le sujet immunocompétent, après la tuberculose et la lèpre[1,2].

Décrit en 1948 chez six patients dans la région de Bairnsdale en Australie [3], l'agent responsable de cette maladie a été nommé *Mycobacterium ulcerans* en raison des lésions ulcéreuses qu'il provoque [3], mais l'ulcération n'est qu'un stade évolutif de la maladie, et l'appellation infection à *Mycobacterium ulcerans* semble plus appropriée[10,11].

L'épidémiologie de cette affection invalidante est étroitement liée à l'écosystème aquatique, néanmoins, le mode exact de transmission de *Mycobacterium ulcerans* n'est pas entièrement compris, et plusieurs méthodes ont été proposées[6,7]. Elle touche majoritairement l'enfant et constitue une menace émergente pour la santé publique dans de nombreuses régions rurales inter tropicales humides.

La recrudescence récente de cette infection dans le monde conduit la communauté scientifique à mieux connaître cette maladie, notamment son réservoir, son mode de contamination, ses facteurs de risque, et sa physiopathologie.

C'est une maladie à déclaration obligatoire de l'Organisation mondiale de la santé, signalée dans les pays à climat tropical, subtropical ou tempéré[8,9].

Bien qu'elle soit rarement fatale, les séquelles invalidantes qu'elle risque d'occasionner peuvent avoir un impact physique et socio-économique énorme sur les personnes touchées [12].

Afin de réduire au maximum la morbidité et limiter les incapacités, le diagnostic et le traitement précoces sont préconisés. [13,14].

Les objectifs de cette étude sont :

- Décrire l'agent pathogène
- Décrire les signes cliniques de la maladie
- Mettre l'accent sur ses problèmes diagnostiques et thérapeutiques.

## I. Historique

En **1897**, Sir Albert Cook a décrit de gros ulcères cutanés en Ouganda chez des patients qui étaient probablement des ulcère de Buruli [15].

Dans les années **1920**, Kleinschmidt, au République démocratique du Congo a décrit des lésions avec des bords décollés qui regorgeaient de bacilles acido-alcool-résistants (BAAR). La première culture de *Mycobacterium ulcerans* a été réalisée accidentellement en Australie lorsqu'un incubateur réglé à 37 C a mal fonctionné, de sorte que les plaques de culture ont été incubées à une température plus basse[15]; *Mycobacterium ulcerans* se développe à 29-33 C.

En **1948**, MacCallum, en Australie, a été le premier à isoler l'agent étiologique de l'ulcère de Buruli en culture chez les patients[15].

Le groupe Buruli d'Ouganda a étudié l'épidémiologie dans les années **1960** et **1970**, et a montré que la maladie était courante chez les personnes habitant dans le district de Buruli (aujourd'hui connu sous le nom de Nakason-gola district)[16] autour du lac Kyoga. Ils ont constaté que l'excision des lésions précoces était souvent curative mais ont échoué à identifier la source de l'infection. Ils ont également enquêté sur la période d'incubation et étudié le bénéfice du bacille Calmette-Vaccin Guérin (BCG) pour la protection contre l'ulcère de Buruli.

En **1965**, il a été constaté qu'il n'y avait pas d'inflammation autour des amas de BAF dans le tissu nécrotique sous-cutané du Buruli et il a été suggéré que cette apparence pourrait être due à une toxine sécrétée par *Mycobacterium ulcerans* [17]. Cette toxine a été caractérisée plus tard comme une molécule de macrolide et présentée dans un modèle de cobaye responsable des caractéristiques pathologiques de la maladie[18].

Le séquence du génome de *Mycobacterium ulcerans* s'est avéré similaire à celle de *Mycobacterium marinum* mais avec des preuves de divergence[19]. Une conclusion surprenante est que la production de la toxine mycolactone est régulée par un géant plasmide connu sous le nom de pMUM001 qui code le polykétide synthases [20].

La première fois que *Mycobacterium ulcerans* a été isolé de la nature était en **2008**[21]. L'isolat, collecté dans une zone d'endémie de l'ulcère de Buruli en Afrique de l'Ouest, était issu d'un insecte aquatique appelé " water strider ".

Au cours des dix dernières années un traitement antibiotique réussi a été développé, ce que nous traiterons en détail dans la partie traitement.

## **II. Epidémiologie**

### **1. Agent pathogène**

*Mycobacterium ulcerans* est une mycobactérie environnementale, appartenant au groupe III de la classification de Runyon des mycobactéries pathogènes, qui possède comme l'ensemble des mycobactéries une paroi riche en lipides caractéristique des BAAR qui lui confère une grande résistance aux substances antimicrobiennes.

Pour se développer, *Mycobacterium ulcerans* a besoin d'une température comprise entre 29° et 33°C (alors qu'elle est de 37°C pour *Mycobacterium tuberculosis*) sur milieu de Löwenstein-Jensen ou Coletsos, et d'une faible concentration en oxygène (2,5%). Cette culture est lente et difficile (6 à 12 semaines, voire plus). Le système BACTEC est plus performant. L'identification par PCR peut se faire désormais dans quelques laboratoires.

L'inoculation expérimentale à la souris permet l'étude de la sensibilité aux antibiotiques et a contribué à mieux comprendre la pathogénie de l'affection

Les agrégats de *Mycobacterium ulcerans*, contrairement aux autres mycobactéries, sont recouverts d'une matrice extracellulaire riche en glycophospholipides, qui est le réservoir d'une toxine, la mycolactone, seul facteur de virulence connu à ce jour. Ce polykétide de petite taille possède des propriétés cytotoxiques, coagulantes et immunosuppressives[22]. La complexité de la mycolactone laisse quelques questions dans l'incertitude. L'objectif est de comprendre les mécanismes régulant la synthèse de cette toxine afin d'envisager de potentielles nouvelles stratégies dans la thérapie de l'ulcère de Buruli.

### **2. Réservoir**

Certaines autorités méditent que *Mycobacterium ulcerans* est un saprophyte ou un organisme commensal qui se développe dans la boue, la flore ou la faune de l'environnement microaérophilique frais dans le fond des eaux stagnantes, bien protégé des rayons ultraviolets (UV) mortels qui prédominent dans les tropiques. Certains spéculent que *Mycobacterium*

*ulcerans* peut coloniser des biofilms dans certaines niches écologiques [23]. Bien que la source ultime de *Mycobacterium ulcerans* reste obscure, l'organisme a été trouvé dans les insectes aquatiques tels que les punaises d'eau, les larves de lucioles et les coléoptères obtenus à partir d'eaux stagnantes dans les zones endémiques de l'Ouest Africain [24–26].

Dans certains cas, les organismes n'ont été trouvés que dans les glandes salivaires d'insectes aquatiques, soutenant la notion que les morsures d'insectes peuvent jouer un rôle dans la transmission de *Mycobacterium ulcerans* [24].

En Australie, l'ADN de *Mycobacterium ulcerans* a été trouvé dans des moustiques capturés lors d'une épidémie d'ulcère de Buruli [27]. En Australie, les koalas et les opossums acquièrent l'ulcère de Buruli dans la nature [26], et les recherches sur l'ulcère de Buruli en tant que zoonose transmise à l'homme par les opossums, via les moustiques, sont en cours.

### **3. Modes de transmission**

Le mode de transmission de *Mycobacterium ulcerans* est encore l'objet de controverses.

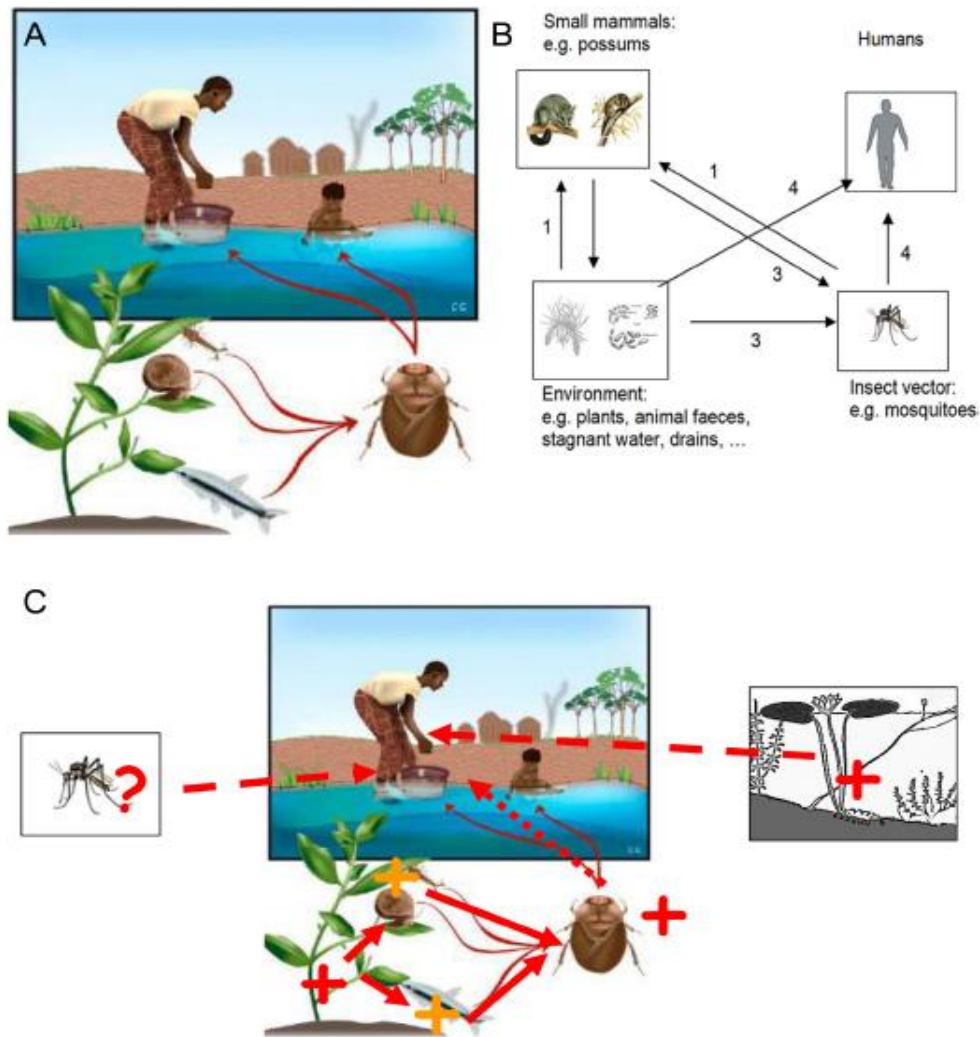
Il n'y a pas de transmission d'homme à homme de *Mycobacterium ulcerans*, contrairement aux bacilles responsables de la Tuberculose ou de la Lèpre [10]. Jusqu'à ces dernières années, le mode de transmission à l'homme demeurait inconnu, rendant impossible les mesures préventives et protectrices.

L'hypothèse la plus probable concernant le mode de contamination de *Mycobacterium ulcerans* chez l'homme est par voie cutanée. La contamination se faisant par voie transcutanée (piqûre, brèche cutanée) chez les personnes ayant une activité agricole (riziculture, pisciculture) ou une activité de loisirs (baignade) en zones endémiques. Cette hypothèse a été confirmée en 1997 : *Mycobacterium ulcerans* a été détecté pour la première fois, dans des échantillons d'eau provenant d'un système d'irrigation d'un golf et d'un marigot dans une région d'Australie connue comme étant endémo-épidémique de la maladie [28,29]. La contamination se ferait soit par inoculation directe soit par l'intermédiaire d'un vecteur.

La mycobactérie survie plus facilement dans des zones à faible concentration d'oxygène, comme dans les bas-fonds des marigots ou autres eaux stagnantes.

Certains organismes filtrant l'eau et concentrant ainsi le germe, sont ensuite ingérés par des mouches ou des punaises. Ces dernières constituent un réservoir passif de *Mycobacterium ulcerans*. À la suite d'une piqûre ou d'un contact direct avec les excréments de ces insectes, les habitants des zones d'endémie s'infectent sans pour autant qu'un contact direct avec l'eau ne soit nécessaire pour développer la maladie.

Une autre hypothèse concernant le mode de transmission, qui elle n'a jamais été vérifiée par la suite, décrit une transmission possible par voie aérienne, suivie d'une dispersion hématogène[30]. *Mycobacterium ulcerans* étant une bactérie à croissance lente, il reste très difficile de l'isoler à partir des prélèvements environnementaux ; cependant une seule étude a pu isoler une souche de *Mycobacterium ulcerans* par la culture des prélèvements environnementaux [31].



**Figure 1: Modèles proposés pour la transmission de *Mycobacterium ulcerans*[32].**

A :Ce modèle suggère que les mollusques ou poissons se contamineraient au cours de leur repas sur les plantes aquatiques portant le biofilm de *Mycobacterium ulcerans*[33]. La punaise aquatique carnivore se contamine en mangeant le mollusque ou poisson et l’homme pourrait se contaminer par piqûre de la punaise au cours de ses activités en milieu aquatique[1,3,34].

B: Modèle basé sur les résultats de détection de *Mycobacterium ulcerans* en zone endémique en Australie : *Mycobacterium ulcerans* serait une zoonose en provenance des marsupiaux et transmise, soit par les moustiques, soit par contact avec les fécès[27,35,36]

C : Synthèse présentant le niveau de preuve de la détection de *Mycobacterium ulcerans* dans chaque compartiment soupçonné jouer un rôle dans la transmission à l’être humain.

+ : organisme positif. Jaune : PCR positive, rouge : culture positive. Flèche pointillée : circulation postulée, flèche en trait plein : circulation démontrée expérimentalement.

La transmission des Hémiptères aquatiques vers les Mammifères est démontrée au laboratoire sur un modèle de souris, mais il est difficile de documenter la survenue de ce mécanisme dans les zones endémiques.

## **4. Facteurs de risque**

Les facteurs de risque de la maladie sont peu connus et mal documentés dans la littérature à ce jour. L'existence d'au moins un point d'eau à proximité du village et fréquenté par les habitants, semble être le principal facteur de risque de la maladie. Ainsi, les foyers endémiques sont plus souvent situés en milieu rural, près de rivières, de lacs ou de marécages. La maladie semble également émerger dans des zones où ont été créés des aménagements de territoire, tels que des barrages hydroélectriques (lac de Kossou dans le centre de la Côte d'Ivoire) servant à la production d'électricité et à l'exploitation agricole[37,38].

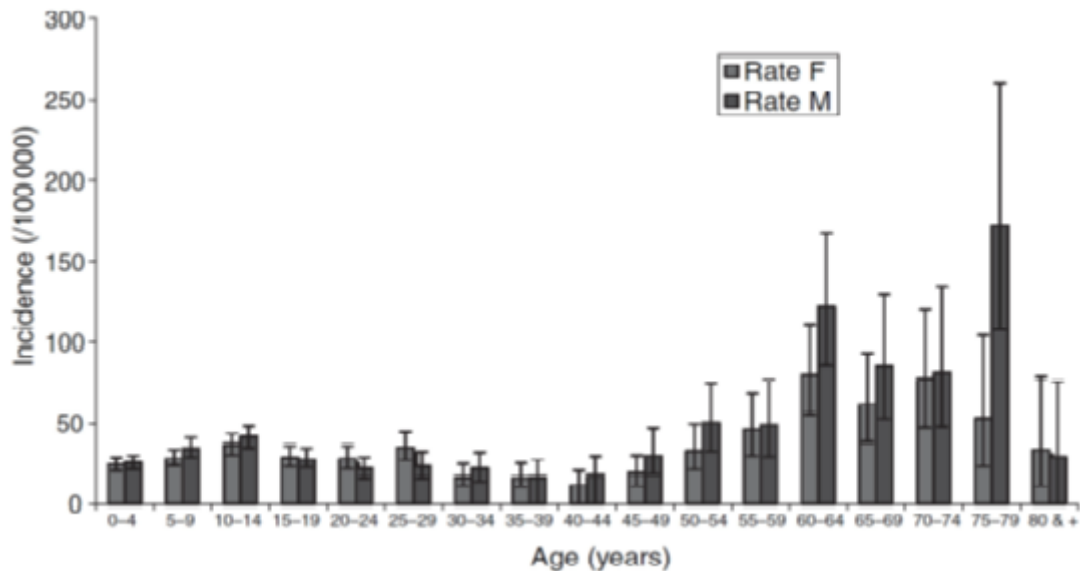
### **4.1. Age**

Les sujets les plus touchés sont les enfants âgés de moins de 15 ans, les personnes âgées de plus de 60 ans, même si elles ne représentent que peu de cas, ont des taux d'incidence semblables à ceux des enfants (Figure 2). Ce résultat a été interprété par certains auteurs comme la probable réactivation d'infections antérieures suite à l'affaiblissement du système immunitaire[39], mais aucun résultat n'est venu confirmer ou infirmer cette hypothèse.

### **4.2. Sexe**

La maladie touche autant les hommes que les femmes, mais les deux sexes ne semblent pas être affectés au même âge (Figure 2)[10,40–42]. Les enfants jusqu'à 8-10 ans présentent globalement des taux d'incidence similaires chez les garçons et les filles. Un pic s'observe chez les garçons entre 10 et 15 ans, avant que le taux d'incidence ne décroisse entre 15 et 60 ans, pour augmenter à nouveau après[10,39]. Chez les femmes, on n'observe pas de pic d'incidence entre 10 et 15 ans, mais plutôt le maintien d'une incidence élevée chez les femmes entre 15 et 50 ans. Des hypothèses ont été faites sur l'implication potentielle de mécanismes hormonaux,

mais cela est interprété par la plupart des auteurs comme la traduction d'expositions différentes aux environnements à risque[40]. Cependant, peu d'études présentent des résultats concluants liés à l'âge.



**Figure 2: Taux d'incidence de l'ulcère de Buruli en fonction de la classe d'âge et du sexe[39].**

### 4.3. Infection par VIH

L'infection par le VIH/SIDA ne semble pas être un facteur de risque de la maladie, la co-infection VIH et *Mycobacterium ulcerans* se traduit par une sévérité plus importante, comme par exemple une fréquence accrue de formes disséminées [65,66]. Ces effets sont peut-être à relier avec l'augmentation de l'incidence observée avec l'âge, qui traduirait également une diminution de l'immunité liée au vieillissement.

Quelques facteurs de risque supplémentaires ont été décrits : il semble que la vaccination par le BCG confère une protection transitoire chez les adultes [32,67] et chez les enfants de moins de 5 ans [34,62]. Le rôle du niveau socio-économique reste ambigu, de même que celui du niveau d'études [61].

#### 4.4. Comportements et activités à risque

Le port de vêtements courts au champ était un facteur de risque, par comparaison avec les personnes portant des vêtements longs ou n'effectuant pas de travaux champêtres au Cameroun [58]. Le même type d'observations a été fait au Ghana [59], en Australie [70], en Côte d'Ivoire [12].

Plusieurs études ont identifié un rôle protecteur pour des comportements dirigés spécifiquement contre les insectes, comme dormir sous une moustiquaire [58] ou utiliser du répulsif en extérieur [70]. Le fait de partager l'intérieur de l'habitation avec des animaux domestiques était protecteur au Ghana, et pourrait correspondre à une protection indirecte contre l'exposition aux piqûres de moustiques [59]. Cependant certains comportements avaient aussi un risque accru, comme l'utilisation de spirales anti-moustiques au Cameroun [58].

Des hypothèses ont été faites à partir de l'étude de la localisation différentielle des lésions chez les cas, selon leur âge et leur sexe. Les lésions sont situées principalement sur les extrémités distales des membres, en particulier inférieurs. Les atteintes du tronc et de la tête sont plus rares et concernent d'avantage les enfants plus jeunes [57,71]. L'interprétation habituellement proposée est que cette distribution correspond aux types de vêtements portés par les différents groupes d'âges, et renvoie donc aux comportements de protection.

Enfin les habitudes protectrices liées à l'hygiène regroupant l'utilisation de savon pour la toilette [59,60], ou les habitudes de soins des blessures, comme l'utilisation d'alcool ou de feuilles étaient protectrices au Cameroun [58], ou de savon et de poudres antibiotiques au Bénin [60], ainsi que le fait de laver ses vêtements [12].

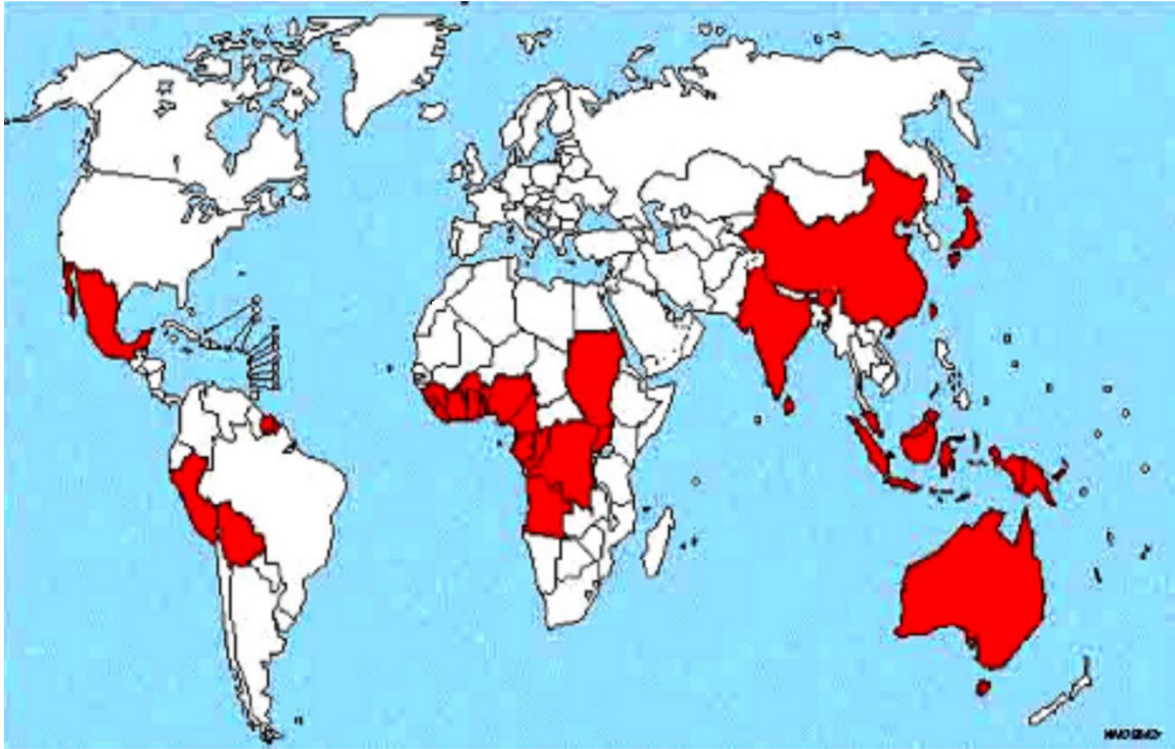
Les différentes études ne dégagent donc pas un consensus franc sur les facteurs de risques, et ne permettent pas de privilégier l'une ou l'autre des deux principales hypothèses concernant la transmission de *Mycobacterium ulcerans* à l'humain : inoculation par la piqûre d'un vecteur ou une lésion par un objet contaminé, ou introduction à travers une lésion préexistante mise en contact avec un environnement contaminé.

## 5. Répartition géographique

L'ulcère de Buruli est présent dans certains pays tropicaux et subtropicaux, principalement en Afrique de l'Ouest. La Figure 3 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 [9–11], en Côte d'Ivoire [12,13], au Ghana [14,15] et au Congo [16]. On a découvert récemment de nouveaux foyers en Angola [17], au Burkina Faso [18], en Guinée (données non publiées), au Togo [19] et peut-être au Mali. Dans certaines zones rurales de plusieurs pays comme le Bénin, la Côte d'Ivoire et le Ghana, la prévalence de l'ulcère de Buruli a désormais dépassé celle de la lèpre ou de la tuberculose [20]. Le Bénin et le Ghana signalent mille cas annuels environ et la Côte d'Ivoire environ 2000 cas chaque année [21]

L'ulcère de Buruli peut également toucher des zones tempérées d'Australie où la maladie est endémique dans le Sud-Est du pays [22–24]. 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 [25].

Enfin, des cas sporadiques sont décrits en Amérique centrale, en Amérique du Sud (Guyane, Mexique, Pérou) [26,27] et en Asie (Malaisie, Papouasie Nouvelle Guinée, Sri Lanka) [28,29]. Quelques cas ont été signalés récemment en Chine et au Japon [30]. Ces quelques cas témoignent du potentiel d'extension encore possible de cette infection.



**Figure 3: Distribution de l'ulcère de Buruli dans le monde[43].**

### **III. Physiopathologie**

*Mycobacterium ulcerans* est une mycobactérie thermodépendante 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. Il s'agit d'une bactérie environnementale, à croissance lente, son temps de génération étant évalué à 3,5 jours sur le modèle animal[31].

C'est une mycobactérie intracellulaire facultative qui forme principalement des grappes de bactéries extracellulaires organisées comme un biofilm[33] et elle possède une paroi riche en lipides, ce qui lui confère des propriétés de résistance particulière aux agents physicochimiques. *Mycobacterium ulcerans* produit une exotoxine lipidique, la mycolactone, principalement présente dans la MEC.

Cette molécule, en plus de son pouvoir cytotoxique, aurait des fonctions immunosuppressives à l'origine des destructions cellulaires. Il s'agit aujourd'hui du seul facteur

de virulence connu de la bactérie[22]. C'est le séquençage complet du génome de *Mycobacterium ulcerans* qui a permis de comprendre le mécanisme de production de la mycolactone [20,44].

Le génome de *Mycobacterium ulcerans* est constitué d'un chromosome et d'un plasmide circulaire géant de 174 kb, pMUM001. Ce plasmide porte un ensemble de gènes codant pour une série d'enzymes géantes, les PKS dont la fonction biologique est la production de mycolactone.

La mycolactone est un polykétide de structure hydrophobe, formé par une chaîne d'acide gras et un corps de lactone. Le corps de lactone est invariable mais la chaîne d'acide gras est variable. Il existe donc une hétérogénéité de structure des mycolactones qui est due aux variations de la chaîne d'acides gras. On reconnaît aujourd'hui cinq structures de mycolactones différentes produites par différentes souches de *Mycobacterium ulcerans* et nommées A/B, C, D, E et F[45–47].

Les souches de *Mycobacterium ulcerans* provenant d'Afrique, de Malaisie et du Japon produisent de la mycolactone A/B, les souches australiennes produisent de la mycolactone C, les souches chinoises produisent de la mycolactone D alors que *Mycobacterium liflandii* produit uniquement la mycolactone E et *Mycobacterium pseudoshottsii*, la mycolactone F. Cela a une importance clinique car la virulence des différentes mycolactones n'est pas la même, l'activité cytotoxique étant classée par ordre alphabétique de la plus forte, A/B, à la plus faible, F [48]. Les souches australiennes sont notamment connues comme étant responsables de moins de lésions cytotoxiques par rapport aux souches africaines. La structure de la mycolactone produite par les souches d'Amérique du Sud n'est pas connue à ce jour.

La physiopathologie de l'ulcère de Buruli est directement liée à la diffusion de la toxine sécrétée par les bactéries au sein des lésions [18,49–52]. 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'ulcère de Buruli chez l'homme. Dès 24 heures après l'exposition à la mycolactone ou à *Mycobacterium 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 œdème interstitiel et des microhémorragies. La cible cellulaire de la mycolactone reste à ce jour inconnue. Une autre particularité de *Mycobacterium ulcerans* est qu'il forme des colonies entourées d'une MEC [23,33,53,54]. Cette matrice est composée de glucides et de lipides, mais elle contient aussi un nombre important de protéines, relatifs à la réponse au stress ou au métabolisme intermédiaire. Le biofilm de *Mycobacterium ulcerans* diffère des autres biofilms bactériens, car la MEC se situe seulement autour des cellules de la couche externe, contrairement aux autres, où toutes les cellules sont entourées d'une matrice, quelle que soit leur place dans l'amas bactérien. Cette particularité explique en partie pourquoi les antibiotiques sont peu actifs in vivo et ce biofilm joue également un rôle dans la colonisation de niches écologiques. *Mycobacterium 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 [53,54].

## **IV. Etude clinique**





### **1.1. Forme commune**




L'atteinte cutanée peut se situer sur n'importe quelle partie du corps, mais la majorité des lésions se trouvent sur les membres : membres inférieurs (60 %), membres supérieurs (30 %), autres parties du corps (10 %).

Après une incubation de durée inconnue, de quelques semaines à quelques mois, l'ulcère de Buruli évolue en 3 phases :

Voici un tableau de la clinique de chacune d'entre-elles, inspiré de divers documents de l'OMS, dont l'usage serait préconisé pour le dépistage précoce [55–57] :

**Tableau 1 : Tableau de la clinique de chacune des phases de l'ulcère de Buruli [55–57]:**

Phase pré-ulcéralive		
<b>Papule</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lésion cutanée surélevée</li> <li>• &lt; 1 centimètre de diamètre</li> <li>• Rougeur de la peau avoisinante</li> <li>• Indolore</li> <li>• Fréquente en Australie</li> </ul>	
<b>Nodule</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lésion ferme, palpable</li> <li>• 1 à 2 cm de diamètre en moyenne, 3 maximum</li> <li>• Localisée dans le tissu sous-cutané, adhérente à la peau mais pas au plan profond</li> <li>• Souvent dépigmentée au-dessus de la lésion</li> <li>• Indolore</li> <li>• Parfois prurigineuse</li> <li>• Fréquente en Afrique</li> </ul>	
<b>Plaque</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lésion ferme</li> <li>• Lésion démarquée et surélevée</li> <li>• Bords irréguliers</li> <li>• &gt; 2 cm de diamètre</li> <li>• Souvent dépigmentée au-dessus de la lésion</li> <li>• Indolore</li> </ul>	
<b>Œdème</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tuméfaction étendue</li> <li>• Ferme, pas de signe du godet</li> <li>• Bords irréguliers</li> <li>• Modification de pigmentation de la peau affectée occasionnelle</li> <li>• Souvent localisé, mais pouvant se propager dans la zone adjacente</li> <li>• Limitation des mouvements de la zone atteinte</li> <li>• Parfois douloureux</li> <li>• Troubles généraux (fièvre ou baisse de l'état général)</li> </ul>	

Phase ulcératrice	
Petits ulcères	 <p>Sans traitement, les formes pré-ulcératrices susmentionnées, aboutissent en général à la formation d'un ulcère, pouvant être plus ou moins important</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Perte de substance et atteinte des tissus en profondeur (hypoderme, muscles, os)</li> <li>• Bords creusés et décollés</li> <li>• Fond nécrotique d'apparence jaunâtre ou blanc cotonneux</li> <li>• Œdème cutané périphérique</li> <li>• Hyperpigmentation périlésionnelle</li> <li>• Indolore (ou très peu douloureux) sauf en cas d'œdème ou d'infection et lors des soins locaux</li> <li>• Non malodorant, en l'absence de surinfection bactérienne</li> <li>• Etat général conservé / Apyrexie (en absence de surinfection)</li> <li>• En cas de foyers rapprochés : possibles communications sous la peau saine</li> </ul>
Grands ulcères	
Phase cicatricielle	
	 <p>Après plusieurs mois, voire années d'évolution de la maladie et en l'absence d'un traitement adéquat, survient une cicatrisation spontanée par l'accolement des bords de la plaie.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tissu cicatriciel fibreux et scléreux</li> <li>• Cicatrice affaissée en forme d'étoile</li> <li>• Contracture et déformation du membre avec restriction des mouvements articulaires et douleurs dues à ceux-ci</li> <li>• Cicatrice inesthétique (risque de chéloïdes)</li> </ul>

## 1.2. Complications

Les complications de l'ulcère de Buruli sont nombreuses et fréquentes. Elles sont loco-régionales, générales et post-opératoires avec des séquelles qui font des victimes, des handicapés physiques permanents dont le coût socio-économique est un lourd tribut pour la société et faisant ainsi de l'ulcère de Buruli un problème de santé publique.

## **1.2.1. Complications générales**

### **1.2.1.1 Anémie**

L'anémie est la complication la plus fréquente. C'est une anémie microcytaire dans la plupart des cas. C'est donc majoritairement une anémie par carence en fer, probablement par saignement chronique au niveau de l'ulcération, ou une anémie inflammatoire. Cette anémie peut être infra clinique et être découverte à l'hémogramme[58].

### **1.2.1.2 Altération de l'état général**

L'AEG quand elle existe, est associée à une surinfection importante, une fièvre, une septicémie ou une anémie très avancée[58] .

### **1.2.1.3 Hypoprotidémie**

Bien qu'elle soit classée en tant que complication, l'hypoprotidémie constitue un facteur retardateur de la cicatrisation de la plaie, et qui entretiendrait de ce fait la chronicité de celle-ci[58].

## **1.2.2. Complications locales**

### **1.2.2.1 Déformation des membres / thorax par rétraction**

il s'agit d'une séquelle fonctionnelle majeure, résultant de la formation de cicatrices fibreuses et rétractiles au niveau de muscles et des articulations, qui engendrent une contracture du membre et une restriction des mouvements articulaires[59] , ainsi que l'adoption de positions vicieuses[60]



**Figure 4: Déformation du membre supérieur par contracture [43].**



**Figure 5: Déformation du membre inférieur par contracture [43].**



**Figure 6: Déformation du thorax par rétraction[61].**

#### **1.2.2.2 Cicatrices hypertrophiques**

La fibrose cicatricielle représente l'une des atteintes loco-régionales les plus fréquentes, touchant environ 60% des cas[62]. Dans les cas extrêmes, lorsqu'elles sont associées à

l'immobilisation prolongée de la zone atteinte, elles peuvent aboutir à l'ankylose des articulations.



**Figure 7: Cicatrices hypertrophiques[43].**

### **1.2.2.3 Ostéomyélite**

Il s'agit d'une véritable ostéomyélite avec un seul ou plusieurs foyers. Au-dessus de l'os, la peau est souvent intacte, sans lésion apparente. Elle peut survenir sous forme de pathologie primaire ou de métastase, parfois à distance de la (des) lésion(s) cutanée(s) ou après leur guérison.



**Figure 8: Ostéomyélite du tibia[43].**

L'ostéomyélite à *Mycobacterium ulcerans* est indolore au départ avant de devenir franchement douloureuse et bien localisée. On peut en général identifier une zone d'hyperthermie. Dans les radiographies l'os apparaît comme s'il était rongé et au niveau cutané, on observe les signes inflammatoires classiques (rougeur, chaleur, œdème), pouvant évoluer vers une fistule avec écoulement de matières nécrosées[63]. Au niveau clinique, elle touche principalement les articulations et les petits os. Une ancienne cicatrice stellaire rétractile (signe caractéristique de l'ulcère de Buruli) est d'ailleurs généralement observable sur une autre partie du corps[57].

L'incision fait apparaître du tissu gélatineux et, en dessous, l'os qui semble avoir été « rongé » par des mites. Contrairement à l'ostéite ouverte contiguë, la nécrose se situe dans l'os lui-même, à un degré variable, similaire à celui qu'on observe en cas d'ostéomyélite tuberculeuse.

#### **1.2.2.4 Ostéite réactionnelle**

L'ostéite réactionnelle (contiguë) survient à la suite de la destruction profonde des tissus mous au-dessus de l'os.

Il arrive que l'exposition de l'os atteigne le stade de la dévascularisation, de la nécrose de l'os cortical, du séquestre et de l'ostéomyélite. L'apparence macroscopique est alors celle d'un os mort blanchi, d'allure et de texture pratiquement normales[63].

#### **1.2.2.5 Surinfection**

Il arrive que certains micro-organismes, comme les staphylocoques, les streptocoques, *Pseudomonas*, *Corynebacterium*, provoquent des surinfections bactériennes pouvant évoluer vers le phlegmon ou la septicémie.



**Figure 9: Surinfection de la peau[59].**

#### **1.2.2.6 Hémorragies**

On observe parfois de petits saignements continuels ou une brusque hémorragie massive. Il faut faire attention d'éviter les gros vaisseaux sanguins en dessous d'une lésion.

#### **1.2.2.7 Extension vers les tissus profonds**

L'infection peut s'étendre aux aponévroses profondes et impliquer les gaines des tendons, les muscles, les vaisseaux sanguins, les nerfs, les os et les articulations. Elle peut également détruire le tissu périorbitaire et entraîner ainsi la perte de l'œil.

#### **1.2.2.8 Carcinome cutané :**

Le carcinome spinocellulaire peut se développer sur des lésions chroniques de très longue durée ou, parfois, même après leur guérison[64].



**Figure 10: Carcinome spinocellulaire[61].**

## **V. Diagnostic paraclinique**

Le diagnostic est basé sur l'examen clinique des lésions et une confirmation biologique à partir d'un prélèvement cutané.

Actuellement, il existe trois techniques de prélèvement, à savoir : le frottis (ou écouvillonnage), la biopsie à l'aiguille fine et la biopsie à l'emporte-pièce (ou chirurgicale) ; la technique est choisie en fonction du stade évolutif de la maladie. Quelle que soit la méthode pour laquelle on opte, il est recommandé d'effectuer les prélèvements à deux reprises : avant de débiter l'antibiothérapie et une fois cette dernière terminée, pour étudier l'efficacité du traitement[65].

### **1.1. Techniques de prélèvement**

#### **1.1.1. Ecouvillonnage**

Cet examen est utilisé dans le cas de lésions ulcéraives. Le prélèvement consiste en un écouvillonnage sous les bords creusés et décollés de la plaie [65]. Il s'agit d'une méthode simple et rapide qui peut être effectuée même dans les petits centres de soins.



**Figure 11: Prélèvement par écouvillonnage sur une forme ulcérée[59].**

## **1.1.2. Biopsie**

La biopsie s'effectue au niveau de ce que qu'on estime être le noyau de la lésion.

### **1.1.2.1 Biopsie à l'aiguille fine**

Lorsque la lésion n'est pas ulcérée, la méthode moins invasive consiste en un prélèvement à l'aide d'une aiguille d'une petite quantité de sérosités[59,66]. On parle donc de biopsie à l'aiguille fine. Cette méthode peut également être utilisée pour certaines lésions ulcéreuses, lorsqu'il est difficile de pratiquer un frottis à cause de la cicatrisation des bords de la plaie [67].



**Figure 12: Biopsie à l'aiguille fine[61].**

### 1.1.2.2 Biopsie à l'emporte-pièce

La biopsie à l'emporte-pièce consiste dans le prélèvement d'un fragment tissulaire à partir d'une excision chirurgicale qui doit s'étendre sur toute l'épaisseur du tissu infecté[68]. Cette méthode, bien plus invasive et douloureuse que les précédentes doit se pratiquer au bloc opératoire et n'est pratiquée qu'en dernier recours.



**Figure 13: Biopsie à l'emporte-pièce[69].**

Lorsque le diamètre de la lésion dépasse 10 cm, il est recommandé d'effectuer une radiographie avant tout prélèvement, ceci afin de dépister d'éventuelles atteintes osseuses[59]. Lorsqu'on effectue un prélèvement en vue d'une analyse immédiate, les échantillons peuvent être placés dans un récipient stérile sans additifs. Au contraire, lorsque l'analyse ne peut se faire sur place et qu'il est nécessaire de transporter les échantillons en vue de celle-ci, il faut les conserver à une température de 4°C dans un récipient isolant contenant de la glace[70].

## 1.2. Examens paracliniques

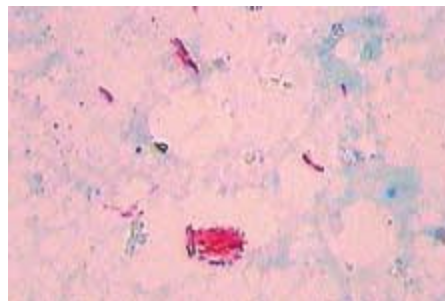
L'OMS a proposé quatre examens paracliniques pour un diagnostic positif. Il faut au moins deux examens positifs pour affirmer le diagnostic.

- L'examen direct des frottis pour la recherche de BAAR;
- La culture in vitro ;
- La technique d'amplification d'ADN (PCR) ciblant la séquence génomique IS2404 ;
- L'examen anatomo-pathologique.

Ces analyses présentent chacune des avantages et des inconvénients, et la méthode utilisée dépendra du type d'échantillon recueilli, de la finalité de l'analyse (à savoir, poser un diagnostic ou surveiller le résultat d'un traitement) et du lieu où l'analyse est réalisée (par exemple, dans un laboratoire périphérique ou dans un laboratoire de référence) (voir Tableau2)

### 1.2.1. Examen direct de frottis

Il s'agit de la méthode la plus répandue, et cela pour diverses raisons : elle est peu coûteuse, les résultats s'obtiennent facilement et les analyses sont réalisées à partir d'écouvillons, ou d'échantillons obtenus par la biopsie à l'aiguille fine ou par intervention chirurgicale[67]. Toutefois, la sensibilité de cette méthode est faible (< 60%). En effet, les bacilles *Mycobacterium ulcerans* ne se répartissent pas uniformément dans les tissus et leur nombre tend à diminuer avec le temps[71]. Le *Mycobacterium ulcerans* étant un BAAR, le diagnostic se réalise par frottis obtenus à partir des prélèvements cliniques susmentionnés, colorés par la méthode de Ziehl-Neelsen qui colore les BAAR en rouge[72]. (Le résultat de la lecture des frottis se fera en appliquant la méthode employée pour le diagnostic microbiologique de la tuberculose). Il s'agit actuellement de la seule méthode réalisable de façon pratique sur le terrain, mais c'est malheureusement une technique de faible rentabilité diagnostique.



**Figure 14: Coloration ZN d'un frottis prélevé sur un ulcère de Buruli [73].**

Les BAAR extracellulaires apparaissent en rouge sur fond bleu[73].

## **1.2.2. Culture *in vitro***

### **1.2.2.1 Décontamination avant mise en culture**

Pour l'isolement de *Mycobacterium ulcerans*, les échantillons utilisés pour la primoculture sont susceptibles de contenir des agents contaminants ; la décontamination est donc nécessaire avant de mettre en culture.

On obtient les meilleurs résultats à partir d'échantillons frais traités et décontaminés immédiatement après avoir été recueillis. Les problèmes de prolifération bactérienne ou fongique et la perte de viabilité des mycobactéries s'accroissent avec l'augmentation du temps de conservation et de transport.

On a utilisé plusieurs méthodes pour décontaminer les échantillons avant leur mise en culture. En général, lorsque les méthodes de décontamination sont trop drastiques, elles réduisent la possibilité d'obtenir une culture positive pour *Mycobacterium ulcerans*. La méthode de décontamination choisie dépend du milieu de culture utilisé. Le milieu le plus largement utilisé est le milieu de Löwenstein–Jensen[74].

Un taux de contamination global de l'ordre de 2-5 % est acceptable pour la culture *in vitro* des mycobactéries à partir d'échantillons non stériles. Le choix de la méthode de décontamination revient donc au microbiologiste et dépendra non seulement de la nature des échantillons mais aussi de leur degré de contamination au laboratoire [74–76].

### **1.2.2.2 Milieu de culture**

Le milieu de Löwenstein–Jensen additionné de 0,75 % de glycérol est le milieu le plus universellement utilisé [74,75,77], mais un certain nombre de milieux de culture solides et liquides ont été utilisés pour isoler *Mycobacterium ulcerans* (par exemple, le milieu d'Ogawa, le système BACTEC [Becton Dickinson], le milieu de Middlebrook 7H12B, le milieu de Middlebrook 7H11, et le tube avec indicateur de croissance mycobactérienne BBL [également connu sous le nom de MGIT, Becton Dickinson]). En Australie, on a constaté que *Mycobacterium ulcerans* se développait mieux sur du milieu de Brown et Buckle, qui permet la croissance de la plupart des mycobactéries et diffère du Löwenstein–Jensen en ce qu'il contient des jaunes d'œufs et de la gélose au lieu d'œufs entiers, et donc n'a pas besoin d'être coagulé.

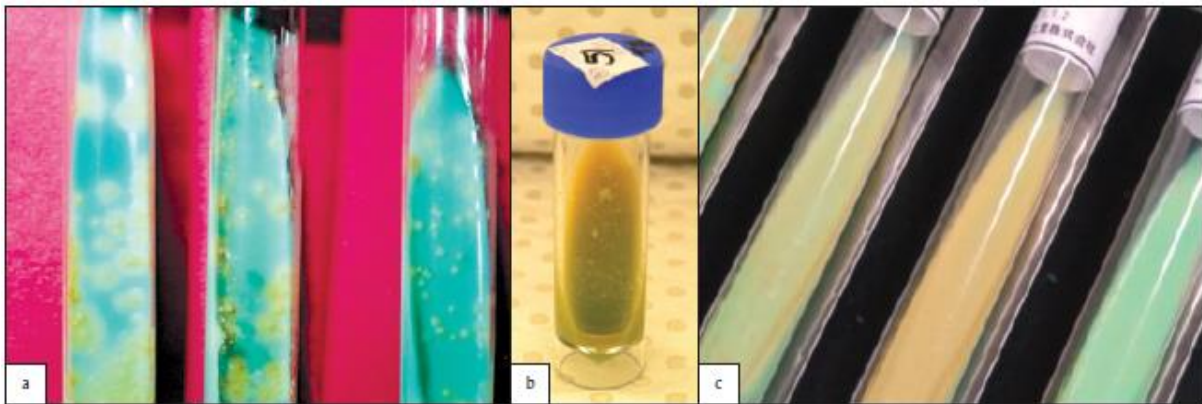
### 1.2.2.3 Conditions de culture et durées d'incubation

*Mycobacterium ulcerans* se développe dans les mêmes conditions que *Mycobacterium tuberculosis* sauf pour la température, qui doit se situer entre 29 et 33 °C. Les cultures primaires deviennent en général positives après 6 à 12 semaines d'incubation (selon la charge bactérienne de l'inoculum), mais il arrive que certains échantillons nécessitent une incubation beaucoup plus longue, jusqu'à 9-12 mois parfois[75]. On choisira la durée d'incubation en fonction des objectifs de l'investigation (prise en charge du patient à court terme, ou recherche à plus long terme).

Les colonies évoquant *Mycobacterium ulcerans* apparaissent jaunâtres, rugueuses et à bords bien démarqués. Les souches africaines(a) et japonaises(c) sont plus jaunâtres que les australiennes(b) (*Figure 15*), dont la pigmentation est parfois très légère.

### 1.2.2.4 Identification de *Mycobacterium ulcerans*

*Mycobacterium ulcerans* appartient au groupe des mycobactéries à croissance lente. Les repiquages sont généralement positifs après 3 à 4 semaines d'incubation à 29-33 °C, selon le nombre de bacilles dans l'inoculum



**Figure 15: Cultures de souches africaines, australiennes et japonaises de *Mycobacterium ulcerans* [78].**

### 1.2.3. Amplification génique (PCR)

Cet examen est réalisé directement sur les échantillons cliniques ou bien à partir des milieux de culture. La sonde de référence utilisée couramment est la IS2404.

Elle donne des résultats en deux jours à partir des écouvillons ou des biopsies. La sensibilité est de 98% environ [79,80]. On recommande actuellement de voir dans la PCR une épreuve rapide auxiliaire et non une méthode remplaçant la culture ou l'histologie [81]. En effet, celle-ci est encore relativement coûteuse, il existe souvent des faux-positifs lorsqu'elle est réalisée par des laboratoires qui ne sont pas soumis à des contrôles de qualité. Il est possible que d'autres mycobactéries de l'environnement, encore inconnues, possèdent des séquences analogues.

On a mis au point récemment une PCR novatrice reposant sur l'utilisation d'un réactif à sec. Elle pourrait être mise en œuvre dans les laboratoires des hôpitaux des pays du Sud, mais elle reste encore à évaluer [82].

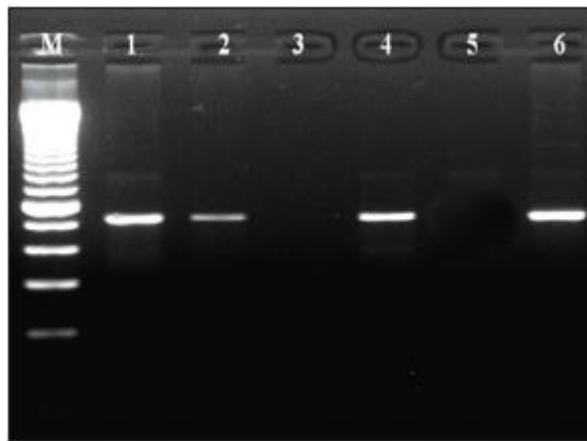
Les écouvillons secs, les tissus frais ou les spécimens conservés dans un milieu de transport sont les échantillons cliniques qui conviennent pour la PCR. On doit les préparer comme pour la culture, bien que la décontamination ne soit pas nécessaire. Il faut faire soigneusement attention d'effectuer la préparation de l'échantillon, celle du mélange réactif et le gel d'agarose dans des zones séparées du laboratoire de façon à éviter les contaminations croisées.

On conseille d'intégrer dans chaque épreuve de PCR des témoins négatifs ; il faut rejeter tous les résultats dès qu'un témoin négatif devient positif. Pour lutter contre le phénomène d'inhibition, toutes les réactions sont effectuées en double. Le deuxième tube est « chargé » d'environ 100 molécules d'ADN purifié de *Mycobacterium ulcerans*. Si ces témoins positifs chargés donnent des résultats négatifs, la PCR est inhibée. On peut souvent surmonter cette difficulté pour les échantillons cliniques en recommençant la PCR avec une dilution au 1/10 de l'échantillon d'ADN extrait.

On peut contrôler les résultats présumés positifs de la PCR au moyen du transfert de Southern (Southern Blot) et une sonde interne complémentaire de IS2404. Avec l'expérience,

il devient acceptable de se fier à la comparaison entre la position du produit de PCR à partir des échantillons testés et celle obtenue pour le témoin positif. Il faut mettre en place des mesures de contrôle de la qualité et l'on comparera les résultats de la PCR avec ceux de la culture. Si les deux produits de la PCR (le témoin positif et l'échantillon) s'alignent précisément et si les témoins sont négatifs, on peut conclure à la présence de *Mycobacterium ulcerans* dans l'échantillon inconnu.

La figure 16 illustre des résultats d'échantillons testés par PCR. On recommande d'utiliser le transfert de Southern ou une méthode équivalente pour établir si le produit d'amplification est bien la séquence recherchée, lorsque de nouveaux laboratoires mettent en place la PCR pour *Mycobacterium ulcerans*.



**Figure 16: Electrophorèse en gel additionné de bromure d'éthidium sous éclairage UV[78].**

M = marqueur de 100 Kb ;

Bandes 1, 2 et 4 = Écouvillons de patients infectés par *Mycobacterium ulcerans*;

Bande 3 = Écouvillon d'un patient présentant un ulcère chronique (absence de *Mycobacterium ulcerans*) ;

Bande 5 = Témoin négatif et bande 6 = témoin positif.

La PCR a pour principal avantage de permettre au laboratoire un diagnostic définitif de l'infection à *Mycobacterium ulcerans* dans les 24 heures qui suivent la réception d'un échantillon clinique, alors qu'avec la culture, il faut au moins six semaines pour obtenir une

confirmation. On recommande actuellement de voir dans la PCR une épreuve rapide auxiliaire et non une méthode remplaçant la culture ou l'histologie.

En résumé, le protocole de diagnostic par la PCR comporte 4 phases :

- Lyse thermo-alkaline (pour libérer l'ADN des cellules de *Mycobacterium ulcerans*)
- Extraction de l'ADN total de l'échantillon
- Application de la PCR pour détecter l'ADN spécifique de *Mycobacterium ulcerans* dans l'ADN total
- Identification des produits de l'amplification (par exemple par électrophorèse en gel d'agarose).

#### **1.2.4. Histopathologie**

Pour les lésions ulcérales, on prélève la biopsie sur les bords de l'ulcère. Si les lésions ne sont pas ulcérales, il faut réaliser la biopsie au centre présumé de la lésion. Toutes les couches du tissu cutané, sous-cutané et jusqu'à l'aponévrose doivent être prélevées. Sa sensibilité est de 90% environ. Elle est utile pour faire un diagnostic différentiel lorsque les autres méthodes déjà citées ont donné des résultats négatifs [83,84]. Il faudrait disposer le plus rapidement possible d'un test rapide et simple à utiliser sur le terrain car on peut traiter localement et à moindre frais la maladie à son stade le plus précoce (nodule). Cependant, c'est à ce stade que le diagnostic clinique est difficile à poser. La toxine de *Mycobacterium ulcerans* se répartit plus uniformément que les bacilles dans les lésions, ce qui laisse penser que la mise au point d'un anticorps antimycolactone pourrait aboutir à la production d'un test diagnostique rapide sur le terrain. De même, le séquençage du génome de *Mycobacterium ulcerans* a révélé des protéines qui semblent spécifiques de cette bactérie. On a donc au premier rang des priorités de recherche l'essai de ces protéines comme antigènes potentiels pour la mise au point d'un test de diagnostic sanguin, ainsi que le développement d'anticorps antimycolactone.

##### **1.2.4.1 Sites de prélèvements**

On conseille l'excision. Les spécimens prélevés à l'emporte-pièce ne sont pas satisfaisants la plupart du temps.

#### ❖ **Lésions non ulcératives :**

Il faut prélever le spécimen au centre présumé de la lésion et inclure toutes les couches de tissu cutané et sous-cutané, jusqu'à l'aponévrose.

#### ❖ **Lésions ulcératives :**

On prélève l'échantillon sur les bords de l'ulcère. Là encore, il doit inclure toute l'épaisseur de la peau et du tissu sous-cutané, jusqu'à l'aponévrose.

#### **1.2.4.2 Fixation des tissus**

On fixe de préférence le tissu dans une solution de formol à 10%, neutre ou tamponnée (pH 7,4). Dans l'idéal, il faut prévoir un volume de solution 10 fois supérieur à celui du tissu et laisser en contact au moins 24 heures avant l'expédition. Après fixation, on peut expédier le tissu dans des volumes moins importants de fixateur. Il faut faire attention de bien identifier les échantillons à l'aide d'un marqueur indélébile sur l'étiquette du récipient. Il faut décalcifier les os avant de les sectionner.

#### **1.2.4.3 Préparation des coupes histopathologiques**

Il suffit de traiter comme d'habitude les tissus fixés. On prépare des coupes de 4 à 5 microns d'épaisseur que l'on colore : 1) à l'hématoxiline-éosine ; 2) par la méthode de ZN pour mettre les BAAR en évidence ; 3) à la méthénamine argentique de Grocott pour la recherche des champignons ; 4) par la méthode de Gram pour mettre en évidence d'autres bactéries

#### **1.2.4.4 Modifications grossières**

Les modifications à la surface des lésions non ulcératives font apparaître une perte des repères topographiques et une dépigmentation. On observe dans les coupes transversales des modifications de la pigmentation, une nécrose et une minéralisation. Les ganglions lymphatiques apparaissent souvent grisâtres à la surface de la coupe. Après décalcification, on observe dans les coupes transversales d'os une nécrose jaunâtre de la moelle et souvent, un amincissement de la zone corticale.

### 1.2.4.5 Modifications histopathologiques

#### ❖ Modifications cutanées

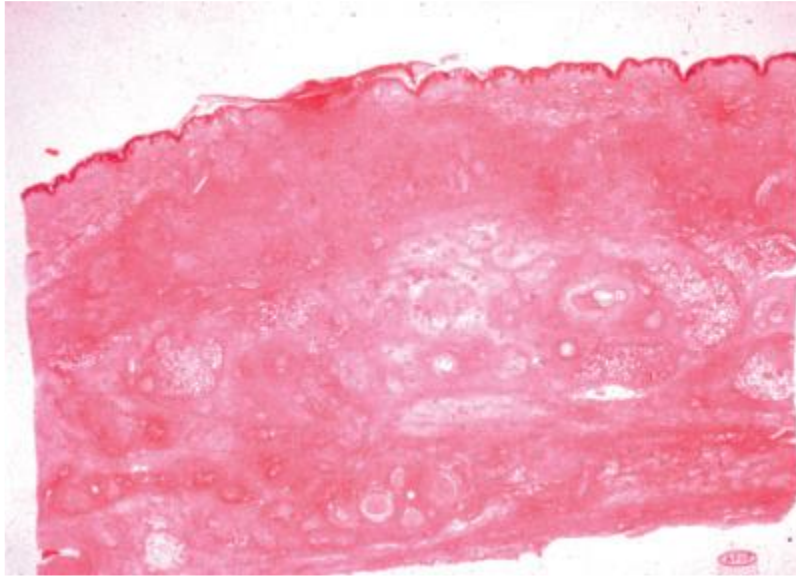
##### 5-2-4-5-1-1 Phase nécrosante (évolutive) : lésions non ulcératives

Durant cette phase, l'épiderme est intact mais souvent hyperplasique. Le derme supérieur est en général intact également mais on peut y observer des dégénérescences à divers stades avec l'infiltration d'un petit nombre de cellules inflammatoires. Il y a une nécrose de coagulation confluente dans le derme profond, le tissu sous-cutané et l'aponévrose sous-jacente (Figure 17 à 19).



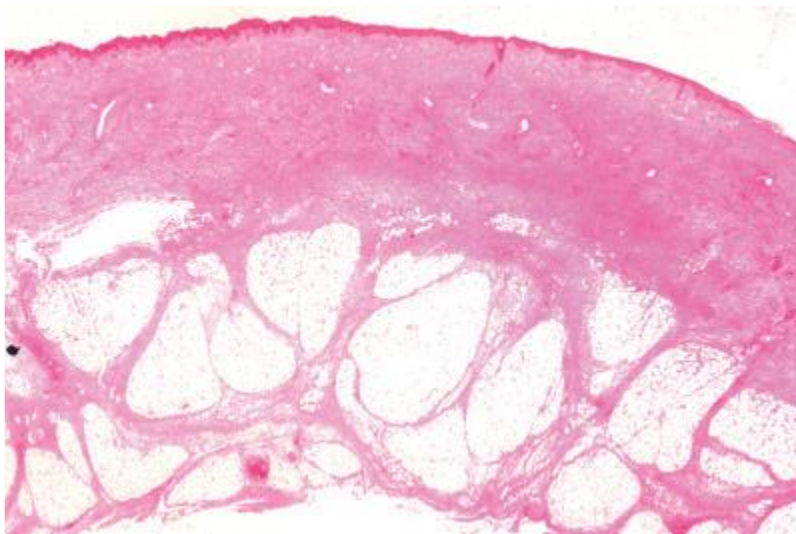
**Figure 17: Coupe d'un nodule excisé chirurgicalement [78].**

La zone centrale blanchâtre témoigne de la necrose de coagulation[78].



**Figure 18: Coloration à H&E d'une coupe microscopique du nodule de la figure précédente [78].**

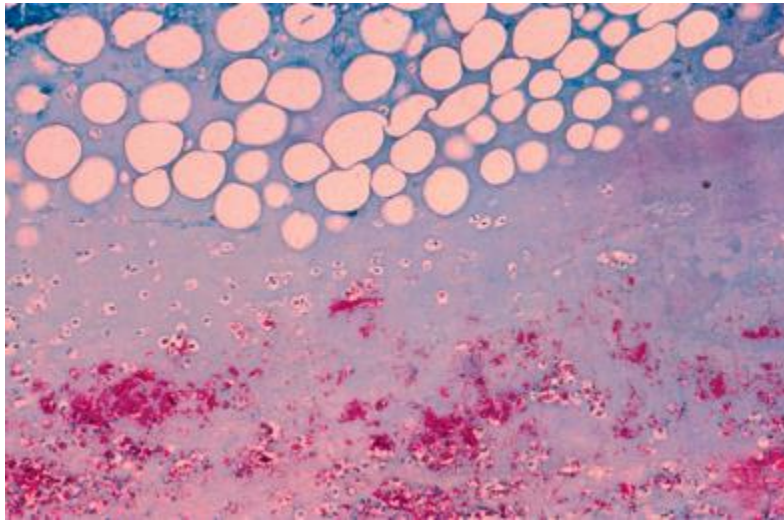
On note la présence d'une nécrose massive de coagulation dans la couche profonde du derme et du tissu sous-cutané. [78]



**Figure 19: Aspect microscopique d'un tissu cutané et sous-cutané avec coloration H&E[78].**

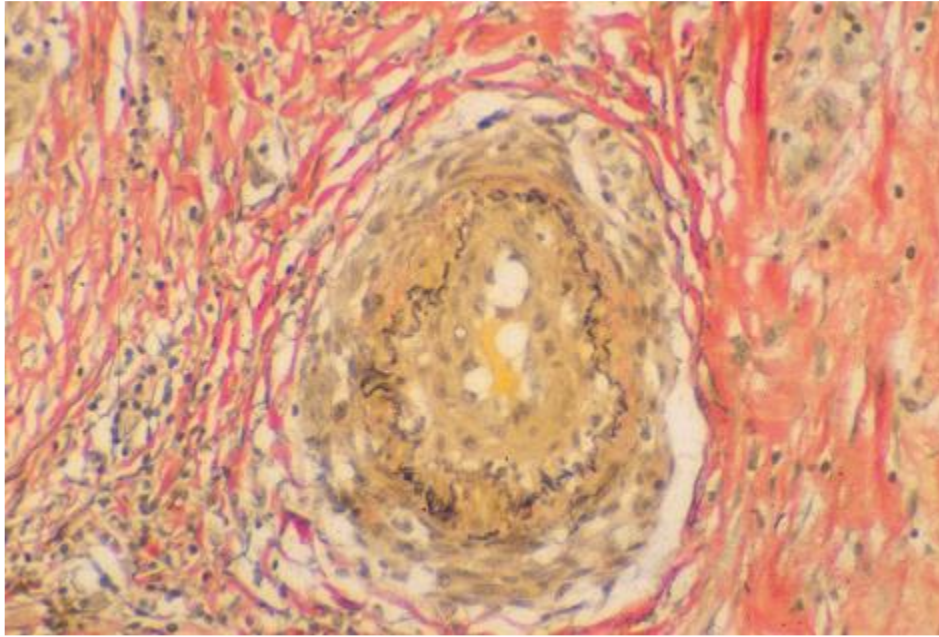
L'épiderme est intact. Il y a une nécrose massive de coagulation confluyente dans l'ensemble de l'échantillon.

On observe un œdème avec un nombre remarquablement faible de cellules inflammatoires, à moins que la lésion ne soit surinfectée par une bactérie pyogène. Les adipocytes enflent, mais peuvent perdre leur noyau tout en gardant les parois cellulaires (adipocytes fantômes de la figure 20).

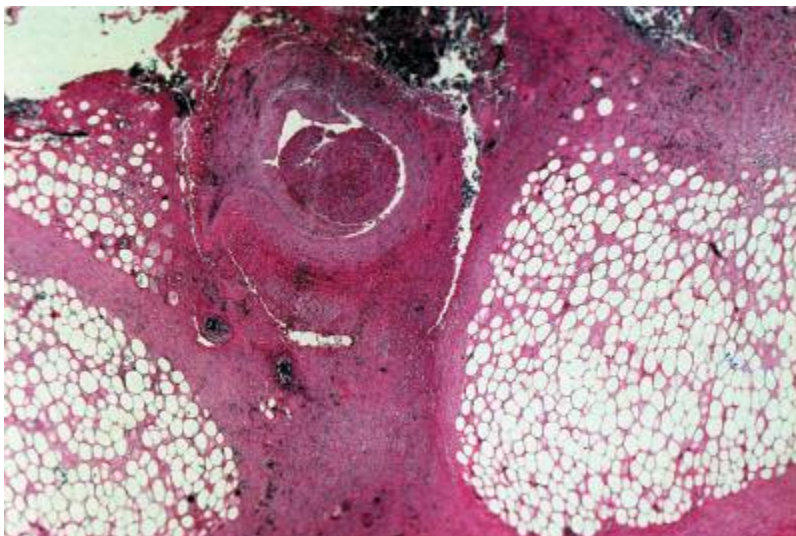


**Figure 20: Aspect microscopique d'adipocytes fantômes(dans la partie supérieure) et de BAAR(dans la partie inférieure)[78].**

La vascularite est courante dans le tissu sous-cutané, souvent avec occlusion des vaisseaux par des thrombus (Figure 21 et 22).

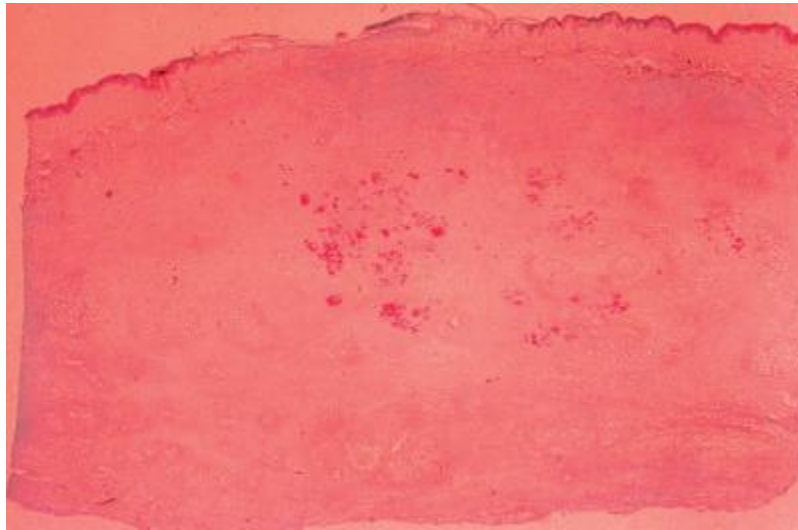


**Figure 21: Vasculite sévère dans le tissu sous-cutané d'une lésion de l'ulcère de Buruli [78].**



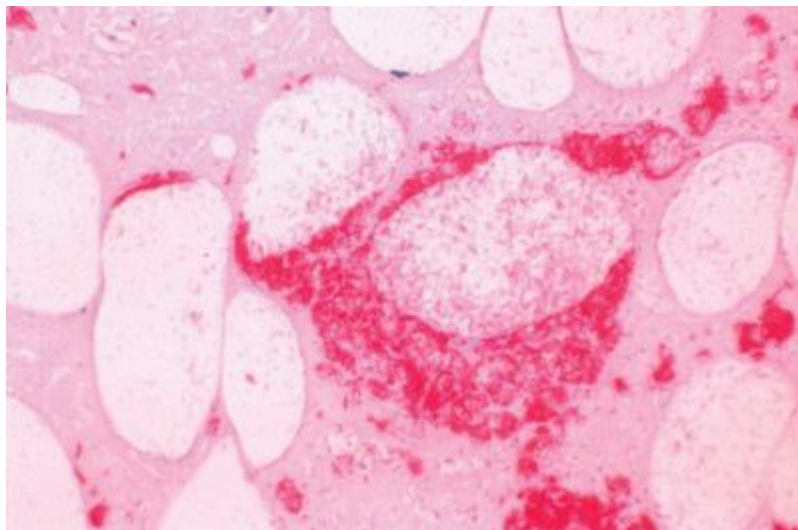
**Figure 22: Adipocytes fantomes et vasculite[78].**

On observe différents degrés de minéralisation, notamment chez les patients africains. La coloration ZN classique met en évidence un grand nombre de BAAR extracellulaires, souvent en amas et confinés dans les zones nécrosées (Figure 23).



**Figure 23: Coupe parallèle à celle de la figure 18 mettant en évidence des BAAR confinés au centre de la lésion[78].**

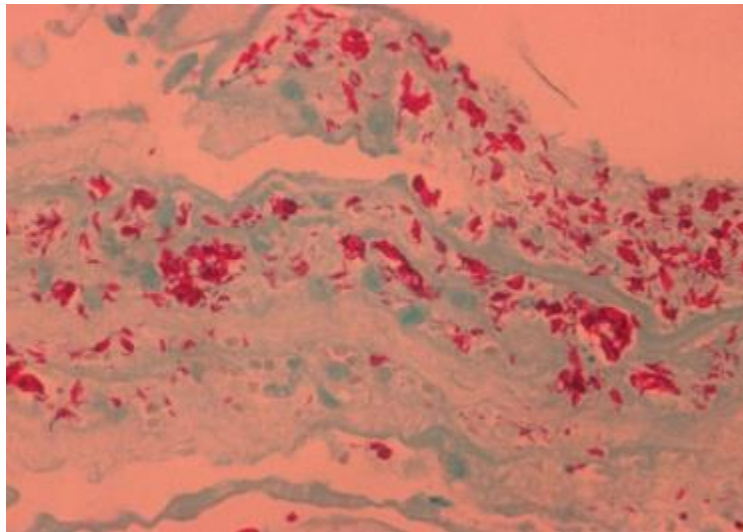
La plupart des bacilles se trouvent dans les zones profondes de l'échantillon mais peuvent envahir l'espace interstitiel dans le tissu adipeux et les cloisons interlobulaires du tissu sous-cutané (Figure 24).



**Figure 24: Tissu sous-cutané provenant des bords d'un ulcère de Buruli [78].**

On observe des adipocytes fantômes accompagnés de BAAR dans l'espace interstitiel. Coloration ZN [78].

La nécrose persistante du derme aboutit en général à une dégénérescence de l'épiderme et au bout du compte, à l'ulcération. Il arrive néanmoins que la nécrose s'étende latéralement, avec une prolifération des BAAR dans le tissu sous-cutané et l'aponévrose (Figure 25). L'ulcération de l'épiderme ne se produit alors que très tardivement. La propagation de la maladie de cette manière entraîne la formation des plaques et les formes œdémateuses.

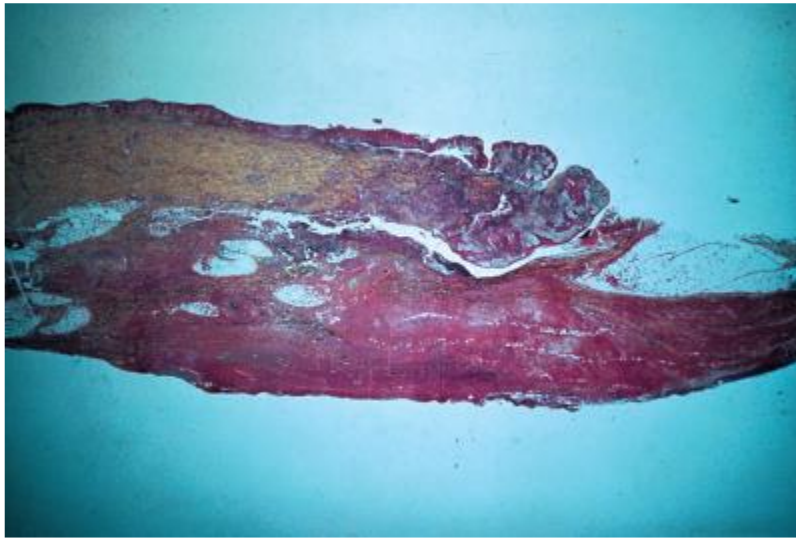


**Figure 25: Des amas de BAAR infiltrent la base des bords d'un ulcère de Buruli[78].**

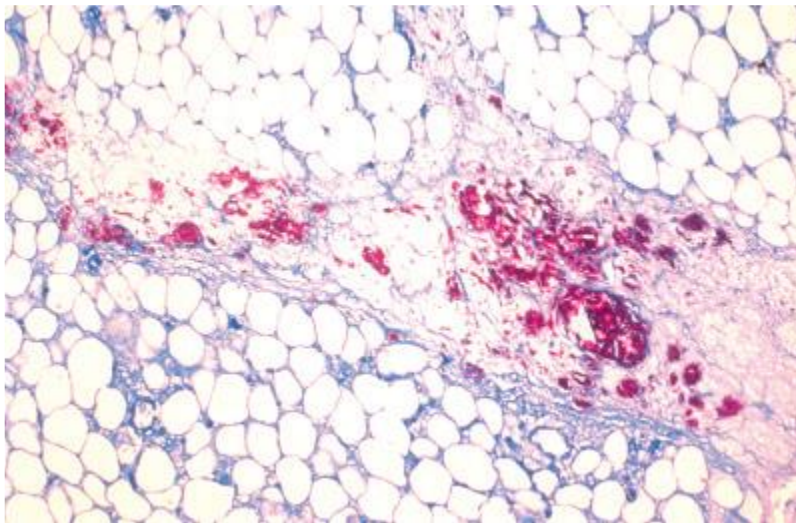
➤ **Phase nécrosante (évolutive): lésions ulcératives**

Les ulcères sont décollés et l'on observe 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 26). L'épiderme adjacent est en général 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 semblable à celle décrite pour les lésions non ulcératives (Figure 25 et 27). 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 souvent une vascularite et une minéralisation (Figure 21).



**Figure 26: Echantillon de biopsie provenant du bord d'un ulcère de Buruli et montrant le décollement du derme et une nécrose massive de l'épiderme, du derme, de l'hypoderme et de l'aponévrose[78].**

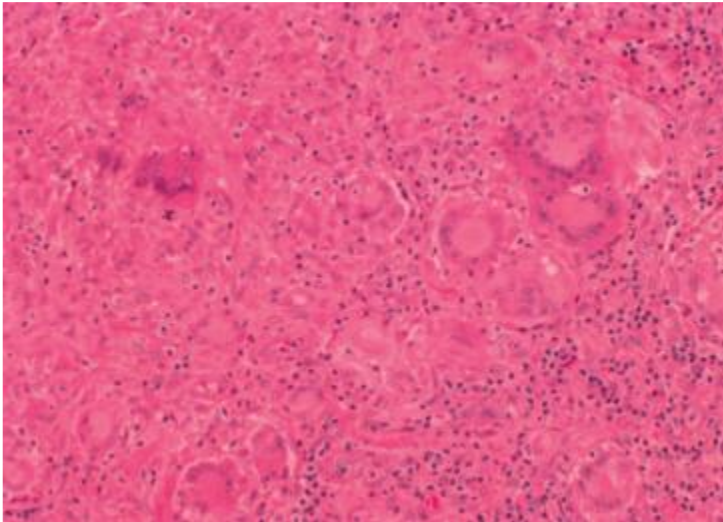


**Figure 27: Tissu sous-cutané provenant de la marge d'un ulcère de Buruli et montrant la nécrose et l'épaississement d'une cloison interlobulaire [78].**

On y observe des amas de BAAR. Coloration ZN[78].

➤ **Organisation (phase granulomateuse précoce)**

La phase précoce de la guérison se caractérise par une réaction granulomateuse mal organisée dans le derme et le tissu sous-cutané (Figure 28). L'organisation des granulomes intervient souvent au cours de la quatrième semaine du traitement antibiotique.

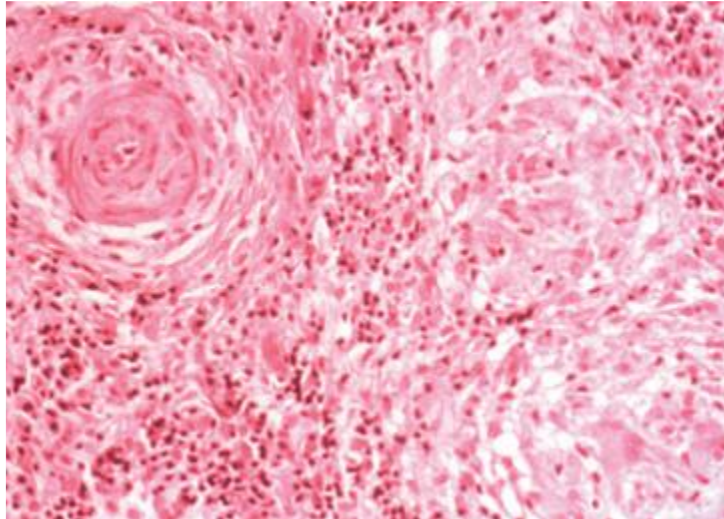


**Figure 28: Guérison d'un ulcère de Buruli à un stade précoce, dans la phase d'organisation : lymphocytes, cellules épithélioïdes et cellules géantes. Coloration à H&E[78].**

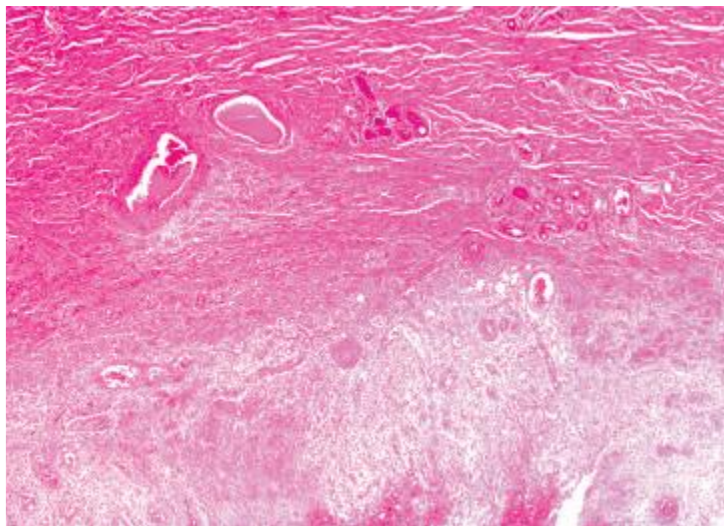
L'infiltration granulomateuse renferme des macrophages enflés (cellules épithélioïdes), des cellules géantes de Langhans et des lymphocytes, qui finissent par former des granulomes tuberculoïdes. On observe parfois des macrophages spumeux, des lymphocytes et des plasmocytes sur les bords de la graisse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

➤ **Phase de guérison**

Avec la progression de la guérison, le tissu de granulation se forme, suivi d'une fibrose et d'une cicatrice affaissée (Figure 29 et 30). On observe rarement des BAAR.



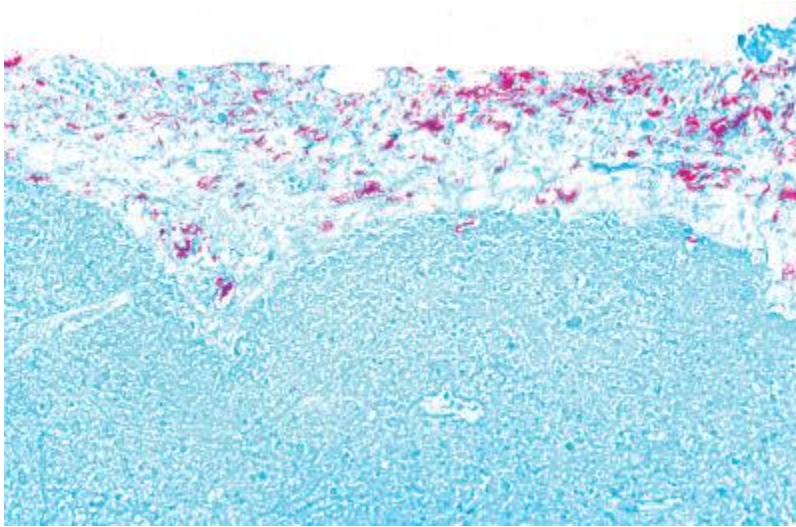
**Figure 29: Granulome bien formé au cours de la réaction d'hypersensibilité retardée dans un ulcère de Buruli en voie de guérison. Coloration à H&E [78] .**



**Figure 30: Guérison d'un ulcère de Buruli à un stade avancé, avec des cicatrices sur la plus grande partie de la coupe. Coloration à H&E [78].**

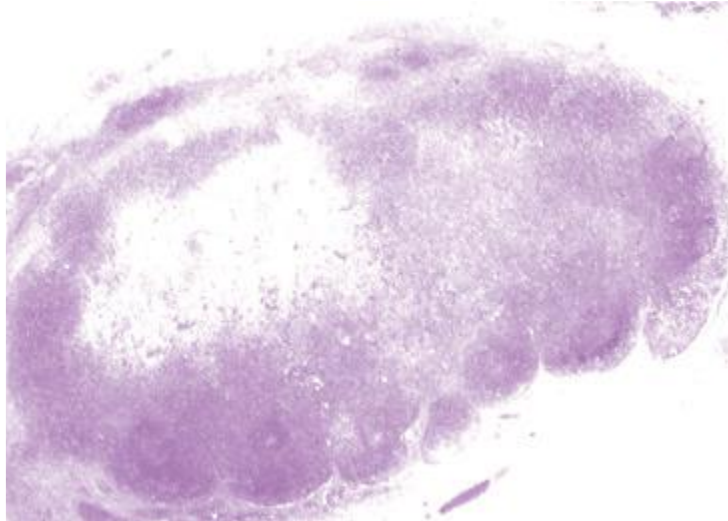
### ❖ Ganglions lymphatiques:

Bien que l'adénopathie clinique soit rarement manifeste, on observe souvent des adénites importantes à l'histopathologie, à la fois au niveau des ganglions adjacents à la lésion et des ganglions régionaux. Pour ceux qui sont adjacents, il arrive qu'il y ait une invasion importante de la capsule par les BAAR (Figure 31). On observe souvent une nécrose marquée du parenchyme avec destruction du tissu lymphoïde cortical (Figure 32). Dans ce cas, il arrive que le ganglion soit entièrement envahi par les BAAR. Les ganglions lymphatiques régionaux cependant peuvent présenter une histiocytose sinusoidale. On observe rarement de modifications granulomateuses et des BAAR dans les ganglions régionaux.



**Figure 31: Adénopathie associée à un ulcère de Buruli [78].**

Le parenchyme du ganglion est nécrosé et fortement envahi de BAAR. Coloration ZN [78]



**Figure 32: Adénite nécrosante d'un ganglion lymphatique à proximité d'un ulcère de Buruli. Le centre est détruit et il ne reste que des traces du tissu lymphoïde cortical. Coloration H&E [78].**

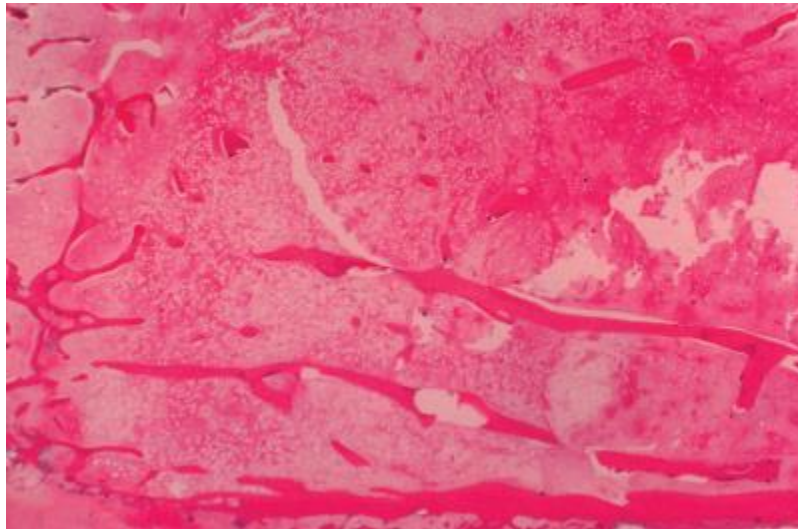
#### ❖ Modifications de l'os

L'os peut être atteint par contamination directe à partir d'une lésion dans les tissus supérieurs, ou à partir de lésions connues distantes, probablement par propagation hémotogène de *Mycobacterium ulcerans* (Figure 33).

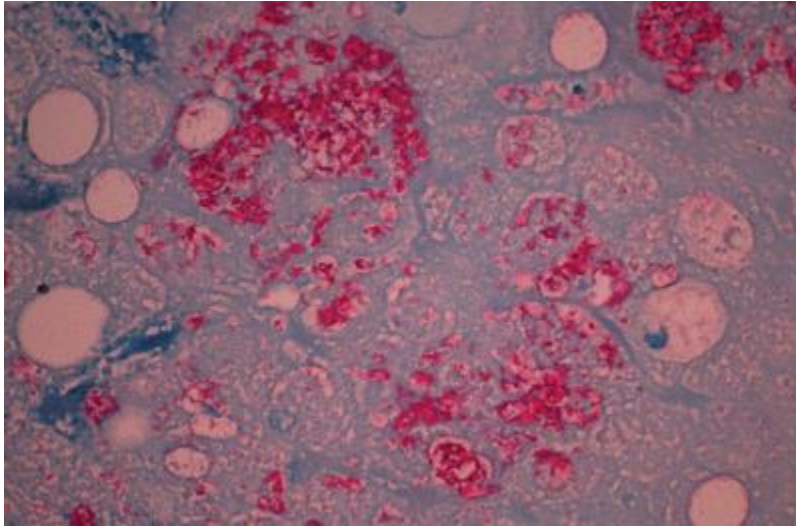
A l'histopathologie, une nécrose étendue de la moelle et une érosion de la travée osseuse apparaissent (Figure 34).



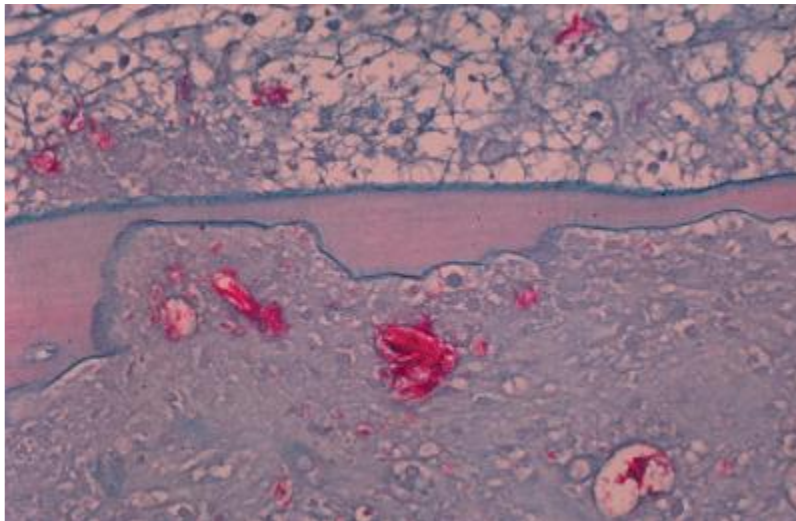
**Figure 33: Radiographie de la jambe mettant en évidence la destruction de l'os. A noter : le patient souffrait d'un ulcère de Buruli au-dessus de la zone atteinte[78].**



**Figure 34: Ostéomyélite du tibia avec nécrose de la moelle et érosion de la travée osseuse. Coloration à H&E [78].**



**Figure 35: Ostéomyélite du tibia avec des amas de BAAR dans la moelle nécrosée. Coloration ZN [78].**



**Figure 36: Ostéomyélite du tibia avec nécrose de la moelle et une travée osseuse en voie de dissolution dans la zone des BAAR. Coloration ZN[78].**

A l'histopathologie, une nécrose étendue de la moelle et une érosion de la travée osseuse apparaissent (Figure 34).

On constate la présence de BAAR en nombre variable, le plus souvent dans la moelle nécrosée (Figure 35 et 36).

Bien que certaines lésions semblent exclusivement être le résultat de la présence de *Mycobacterium ulcerans* dans l'os, environ 50% sont surinfectées par des micro-organismes pyogènes, streptocoques, staphylocoques ou corynébactéries par exemple. Dans ce cas, on observe une suppuration et ces agents apparaissent à la coloration de Gram. Des granulomes bien formés peuvent se développer et produire une ostéomyélite chronique, probablement causée par *Mycobacterium ulcerans*.

**Tableau 2 : Avantages et inconvénients des méthodes utilisées pour la confirmation en laboratoire de l'ulcère de Buruli [85].**

Méthode	Avantages	Inconvénients
Examen direct de frottis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Peut être effectué sur des échantillons prélevés par écouvillon, AAF ou biopsie</li> <li>• Facile à exécuter au niveau local</li> <li>• Pas besoin de matériel ni d'équipement coûteux</li> <li>• Résultats obtenus rapidement</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Faible sensibilité (&lt; 60 %)</li> <li>• Nécessite un personnel qualifié</li> <li>• Ne fait pas la distinction entre organismes viables et non viables</li> <li>• Nécessite un contrôle rigoureux de la qualité</li> </ul>
Culture in vitro de <i>Mycobacterium ulcerans</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Peut être effectué sur des échantillons prélevés par écouvillon, AAF ou biopsie</li> <li>• Seule méthode qui peut faire la distinction entre organismes viables et non viables.</li> <li>• Méthode utilisable pour surveiller la réaction des patients au traitement antimycobactérien</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nécessite un laboratoire bien équipé</li> <li>• Nécessite un personnel qualifié</li> <li>• Long délai d'obtention des résultats (au moins 6-12 semaines)</li> <li>• Faible sensibilité (20-60 %)</li> <li>• Pas utile pour la prise en charge immédiate des patients</li> <li>• Nécessite un contrôle rigoureux de la qualité</li> </ul>
Amplification génique (PCR) pour IS2404	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Peut être effectué sur des échantillons prélevés par écouvillon, AAF ou biopsie (fraîche ou incluse dans la paraffine)</li> <li>• Résultats obtenus rapidement</li> <li>• Sensibilité et spécificité élevées (&gt; 90 %)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nécessite un laboratoire bien équipé</li> <li>• Exécution coûteuse</li> <li>• Nécessite un personnel hautement qualifié</li> <li>• Nécessite un contrôle rigoureux de la qualité</li> <li>• Ne fait pas la distinction entre organismes viables et non viables</li> </ul>
Histopathologie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Résultats obtenus assez rapidement</li> <li>• Grande sensibilité (environ 90 %)</li> <li>• Utile pour poser un diagnostic différentiel et surveiller les réactions au traitement</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nécessite un laboratoire bien équipé</li> <li>• Exécution coûteuse</li> <li>• Nécessite un personnel hautement qualifié</li> <li>• Nécessite une procédure invasive (biopsie)</li> </ul>

Bien que l’OMS recommande qu’au moins 70 % des cas puissent être confirmés par PCR (nouvelles recommandations émises lors de la réunion annuelle de l’OMS sur l’ulcère de Buruli, mars 2013), force est de constater que sur le terrain, soit par manque de moyens (carence de matériel adapté, de laboratoires équipés ou de personnel qualifié), soit en raison de difficultés logistiques (dans l’acheminement des prélèvements par exemple), les laboratoires ne sont pas systématiquement sollicités dans le diagnostic de l’ulcère de Buruli [86]. En raison des difficultés susmentionnées et en l’absence d’un test diagnostique rapide utilisable sur le terrain, le diagnostic de l’ulcère de Buruli en zone endémique se base principalement sur l’observation clinique du soignant [87], et cela en fonction :

- De la clinique, spécifique à chaque phase de l’évolution de la maladie
- Des caractéristiques épidémiologiques, à savoir : la fréquentation d’une zone endémique, l’âge du patient et la localisation anatomique de la lésion.

## **VI. Diagnostic différentiel**

En zone d’endémie, le diagnostic clinique d’ulcère de Buruli 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.

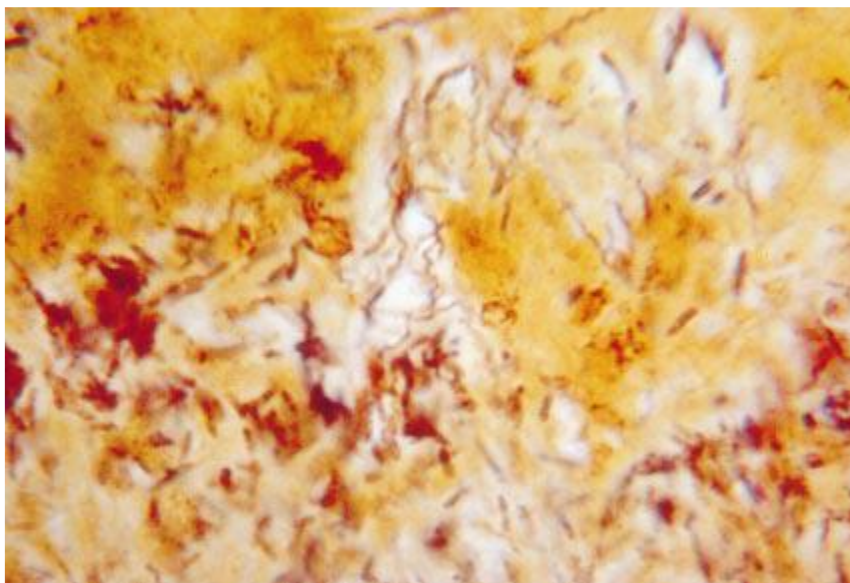
Le diagnostic différentiel comprend les affections suivantes [61]:

- À la phase pré-ulcéreuse, la lésion peut être confondue avec un kyste mycosique sous-cutané, morsures d’insectes ou d’araignées, furoncles, lipomes, ganglions, tuberculose ganglionnaire, nodule onchocerquien
- À la phase ulcéreuse, la lésion peut être confondue avec d’autres lésions ulcérées telles que:
  - Diphtérie cutanée
  - Ulcère phagédénique tropical
  - Noma

- Actinomycose
- Leishmaniose cutanée
- Pian
- Phycomycose sous-cutanée
- Abscess mycobactérien
- Nodule lymphatique
- Scrofuloderme
- Abscess à staphylocoques
- Streptococcie cutanée
- Ulcères vasculaires, diabétiques ou variqueux
- Tumeurs malignes
- Ulcères vasculaires, diabétiques ou variqueux
- Tumeurs malignes
- Lèpre
- Brûlures



**Figure 37: Ulcère phagédénique tropical. Classiquement, les lésions sont douloureuses, malodorantes et situées sur le pied ou le bas de la jambe. Les bords de l'ulcère sont surélevés et fermes, mais pas creusés [88].**



**Figure 38: Coloration de Warthin-Starry révélant une flore fuso-spirillaire dans l'exsudat d'un ulcère tropical phagédénique[88].**



**Figure 39: Ulcères du pied provoqué par *Corynebacterium diphtheriae* [88].**

Les ulcères sont peu profonds, de forme angulaire, à l'emporte-pièce. Les bords s'inclinent vers l'intérieur et s'enroulent souvent [88].



**Figure 40: Actinomycose de la jambe provoqué par *Actinomyces israelii* [88].**

La zone infectée est indurée avec des ulcères ou fistules purulentes dispersées. On peut la confondre avec la forme disséminée de l'ulcère de Buruli ou les plaques[88]

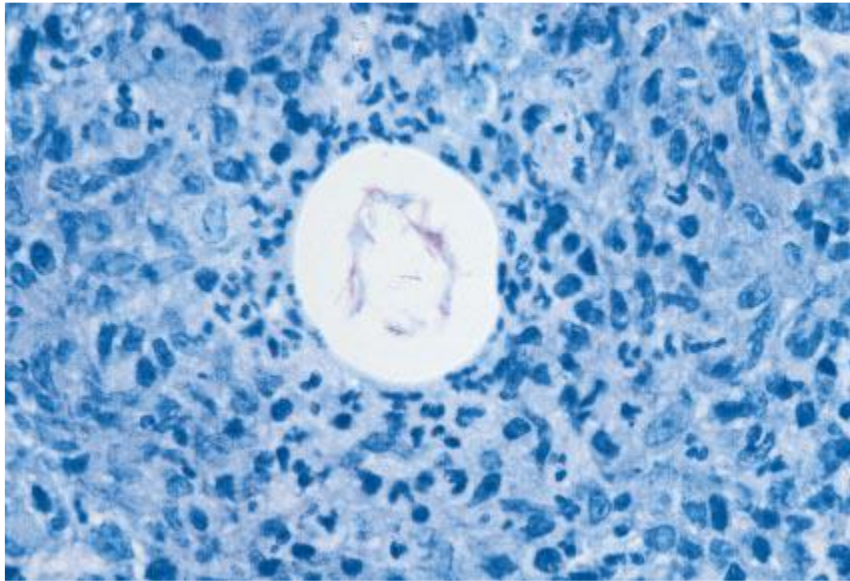


**Figure 41: Stomatite gangréneuse (noma) chez un enfant provoqué probablement par des *Fusobacterium* [88].**



**Figure 42: Abscès froid ulcéré provoqués par *Mycobacterium abscessus* [88].**

On remarque que les lésions sont présentes sur les sites des injections intramusculaires après utilisation d'aiguilles ou de seringues contaminées[88].



**Figure 43: Lésions provoquées par *Mycobacterium abscessus* [88].**

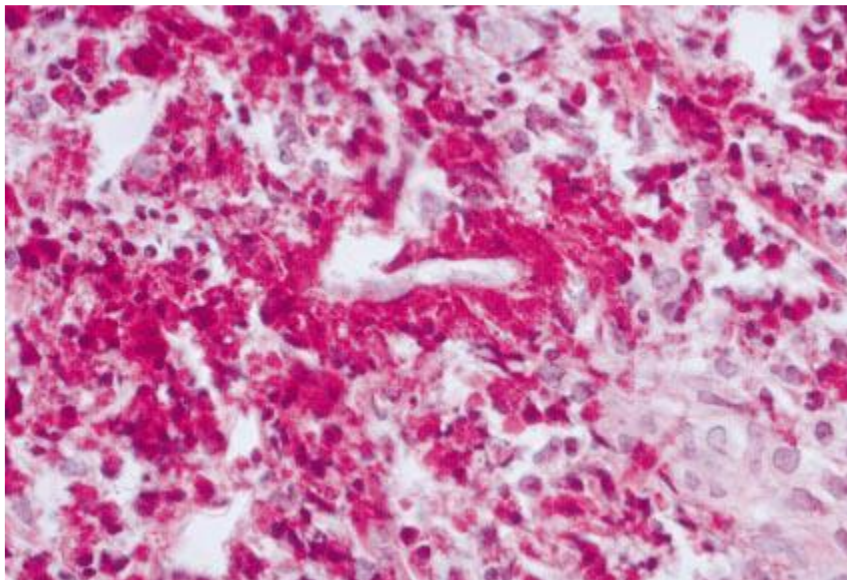
Les BAAR apparaissent généralement au sein des vacuoles dans une réaction pyogranulomateuse [88].



**Figure 44: Gomme tuberculeuse avec apparition de multiples fistules à divers stades d'activité [88].**



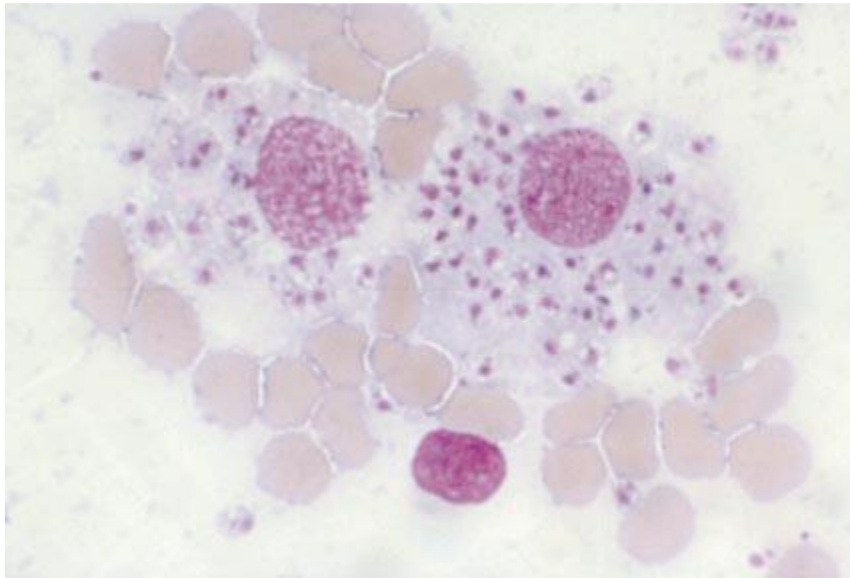
**Figure 45: Phycomyose sous-cutanée sur la poitrine [88].**



**Figure 46: Vue microscopique d'une phycomyose sous-cutanée montrant l'infiltration massive d'éosinophiles et de filaments mycéliens causée par *Basidiobolus haptosporus*[88].**



**Figure 47: Ulcère chronique provoqué par une *leishmaniose* cutanée[88].**



**Figure 48: Frottis cutané prélevé sur une lésion et montrant des amastigotes intracellulaires typiques de la *leishmaniose*[88].**



**Figure 49: Nodule dans la peau et le tissu sous-cutané sur l'omoplate d'un patient atteint d'onchocercose[89].**

Ce nodule indolore et mobile renferme des vers adultes de l'espèce *Onchocerca volvulus*[89].



**Figure 50: Pian sur la jambe d'un patient provoqué par *Treponema pertenue* [49].**

## **VII. Traitement**

Le traitement reposait encore il y a quelques années sur la seule chirurgie d'exérèse associée à une greffe cutanée. La découverte récente de schémas d'antibiothérapie efficaces est en train de modifier les recommandations qui restent cependant différentes selon les pays concernés, notamment selon la qualité d'accès aux soins et la facilité avec laquelle une chirurgie de qualité peut être proposée.

Les recommandations de l'OMS, principalement indiquées pour l'Afrique, sont ainsi classées selon la taille de la lésion [21]. On classe la maladie en trois stades selon la taille de la lésion et le nombre des lésions.

### **1. Classification de l'ulcère de Buruli à visée thérapeutique**

On peut classer les lésions de l'ulcère de Buruli en trois catégories contribuant à la décision thérapeutique :

- Catégorie I : lésion unique de diamètre < 5 cm
- Catégorie II : lésion unique comprise entre 5 et 15 cm de diamètre ; plaques et formes œdémateuses, ulcérées ou non-ulcérées
- Catégorie III : lésion unique de diamètre > 15 cm, lésions multiples, lésion(s) située(s) sur un endroit critique (œil, sein, organes génitaux) et ostéomyélite.

### **2. Antibiothérapie**

En 2004, l'introduction de l'antibiothérapie a permis de réduire les rechutes à 2%, ainsi que le recours à la chirurgie. De nos jours, grâce à l'action conjointe du dépistage précoce et des antibiotiques, lorsque la lésion est prise en charge à la catégorie I, 80% des patients guérissent sans séquelles rien que par l'action du traitement médicamenteux[61]. Voici l'exemple d'une lésion guérie de cette sorte :



**Figure 51: Lésion d’ulcère de Buruli traitée par antibiothérapie[90].**

L'accès au traitement, diminue les coûts, ainsi que les conséquences socio-économiques de la maladie sur le patient et sa famille [91].

OMS : Il est recommandé d’associer l’antibiothérapie suivante : rifampicine et streptomycine ou rifampicine et un autre médicament clarithromycine par voie orale pendant 8 semaines sous surveillance directe. Les deux antibiotiques doivent toujours être associés pour éviter de sélectionner des mutants résistants.

**Tableau 3 : Posologie de la Rifampicine, de la Streptomycine et de la Clarithromycine selon le poids du patient[61].**

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)	
	Dose (g)	Dose (mg)	Nb de comprimés	Dose quotidienne (mg)	
5–10	0.25	75	0.25	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

Au début le traitement commençait par l'association : rifampicine (10 mg/kg une fois par jour par voie orale) et streptomycine (15 mg/kg une fois par jour en intra-musculaire) pendant 4 semaines ; avec évaluation au bout de 4 semaines. L'antibiothérapie était poursuivie pendant 8 semaines en cas de régression ou de stabilisation. Dans le cas où il existe une extension, le traitement reposait sur la chirurgie avec examen anatomo-pathologique. Les effets secondaires de l'association rifampicine et streptomycine s'observaient particulièrement chez les enfants, les plus touchés par l'ulcère de Buruli: atteinte rénale, hépatique , auditive, vestibulaire[92].

Puis, l'association rifampicine et streptomycine pendant 4 semaines a été poursuivie d'une association par rifampicine et clarithromycine per os pendant 4 semaines avec un taux de guérison comparable à l'association rifampicine et streptomycine pendant 8 semaines en cas d'ulcère de Buruli évoluant depuis moins de 6 mois et mesurant moins de 10 cm de diamètre.

Finalement, sur la base d'une vaste expérience clinique on a évolué vers une antibiothérapie par voie orale par rifampicine (10 mg/kg 1fois/jour) et clarithromycine (7,5 mg/kg 2 fois/ jour) pendant 8 semaines, évitant le risque des injections. Ou bien rifampicine et moxifloxacin à 400 mg per os 1fois/jour pendant 8 semaines (pour les adultes seulement). Ce traitement est bien adapté pour la femme enceinte, la streptomycine étant contre-indiquée.

Le traitement antibiotique par l'association rifampicine et clarithromycine ou bien par l'association rifampicine et streptomycine est prescrit pendant 8 semaines.

Une quadrithérapie est à l'étude associant : rifampicine + clarithromycine + acide clavulanique + bêtalactamines. La bi-antibiothérapie associant rifampicine + azithromycine est efficace ainsi que l'association clarithromycine + rifapentine.

Tous les patients ont pratiquement bénéficié de l'association (rifampicine-streptomycine), les lésions de catégorie II de l'OMS ont eu rarement une chirurgie complémentaire. La prise en charge des ulcères de la catégorie III inclut en général la chirurgie (débridement et greffe cutanée), en plus des antibiotiques, alors que les lésions de catégorie I et les lésions nodulaires ont en majorité bénéficié d'un traitement médical. Cette étude a montré que les perspectives d'une lutte efficace doivent rechercher une antibiothérapie à la fois efficace et moins contraignante (bi-antibiothérapie rifampicine- clarithromycine) et une réduction des lésions de catégorie III.

L'antibiothérapie est peu efficace sur les lésions osseuses.

Une aggravation transitoire des lésions peut être observée sous antibiothérapie. Elle ne doit pas être interprétée comme un échec thérapeutique, mais comme une réaction paradoxale, vraisemblablement induite par la diminution de l'action immunosuppressive de la mycolactone sous l'effet des antibiotiques.

### **3. Soins des plaies**

Les pansements quotidiens après lavage à l'eau propre et nettoyage au savon doux (savon à base d'huile de palme), puis des pansements humides de déterision en période d'ulcération tiennent une place significative pour les lésions de moins de 10 cm. Les pansements « modernes » adaptés aux plaies chroniques ont prouvé leur efficacité dans l'accélération de la guérison lorsqu'ils sont combinés avec le traitement antibiotique, la kinésithérapie et l'ergothérapie. Le problème est leur coût[93].

### **4. Chirurgie**

Toutes les formes de l'ulcère de Buruli (papules, nodules, plaques, œdèmes et ulcérations) répondent généralement bien au traitement antibiotique, bien que les grandes lésions puissent guérir lentement et nécessiter la chirurgie (débridement, greffe cutanée, reprise de cicatrice).

La chirurgie représentait jusqu'en 2004, le seul traitement envisagé pour les infections à *Mycobacterium ulcerans*. Cependant l'insuffisance des centres habilités à pratiquer des interventions chirurgicales, la nécessité d'une hospitalisation prolongée (de 3 à 18 mois), le coût élevé du traitement, le risque élevé de rechutes (de 16 à 28 % en 2001) et le risque de transmission d'infections par du matériel médical (VIH par exemple), rendaient cette option difficilement envisageable pour de nombreux patients, ainsi que peu satisfaisante d'un point de vue médical [94]. D'énormes avancées scientifiques ont été réalisées durant cette dernière décennie, notamment l'introduction en 2004 de l'antibiothérapie ayant permis de diminuer le recours à la chirurgie [61]. En outre, même lorsque la chirurgie s'impose, les antibiotiques permettent d'une part de réduire la surface de la lésion, ceci afin que l'excision soit moins étendue et que la guérison soit plus aisée [95], et d'autre part de se passer de l'excision large des tissus infectés, comprenant une marge de tissu sain autour de la lésion, telle qu'elle a été

pratiquée durant des années [91]. De nos jours, le recours à la chirurgie se limite aux plaies les plus importantes, susceptibles d'engendrer des défauts de cicatrisation et des séquelles motrices permanentes. Également appelée chirurgie conservatrice, elle comprend le débridement régulier de la plaie et son excision, suivi à postériori d'une greffe cutanée qui accélère la guérison et limite la formation de cicatrices hypertrophiques [91]. Voici le procédé en images :



**Figure 52: Excision de la lésion[91].**



**Figure 53: Résultat après excision de la lésion[91]**



**Figure 55: Prélèvement du greffon [91].**



**Figure 54: Greffe de peau[91].**

## 5. Rééducation fonctionnelle et réinsertion

Les incapacités motrices demeurant l'un des principaux problèmes occasionnés par l'ulcère de Buruli, l'infirmier doit rester attentif aux situations susceptibles de limiter les mouvements et entraîner par la suite des rétractions et la raideur articulaire, c'est-à-dire en présence d'œdème ou de douleur, en cas de mauvaise circulation sanguine, lors de l'immobilisation prolongée et en présence de cicatrices étendues localisées sur ou à proximité des articulations [96]. La prise en charge par la physiothérapie représente donc une étape essentielle du traitement de la maladie pour empêcher la perte de mobilité et retrouver l'usage des membres atteints. Outre à soigner les cicatrices et à appliquer des bandages compressifs, ce genre de séquelle peut être évité en[97–99]:

- Mobilisant régulièrement le membre atteint, à travers des exercices simples ou dans les actes de la vie quotidienne. Il s'agit d'une mobilisation active qui permet de réduire les adhérences et de prévenir l'atrophie musculaire.

- Adoptant une position anti-déformation, en réalisant des exercices progressifs d'étirement musculo-tendineux et portant des attelles durant la nuit. Appelée mobilisation passive, elle prévient la raideur articulaire et rétablit la mobilité articulaire altérée par la rétraction des tissus cicatriciels.

Ces pratiques sont à effectuer dès l'annonce du diagnostique, jusqu'à guérison complète de la plaie, sauf une interruption de 10 à 14 jours après la greffe cutanée pour permettre la prise du greffon[91].

## VIII. Prévention

L'OMS distingue trois types de prévention, primaire, secondaire et tertiaire, qui interviennent chacun à un niveau différent, pour éviter ou réduire le nombre, ainsi que la gravité des cas pour une affection donnée.

La **prévention primaire**, ou protection spécifique consiste à appliquer des mesures à une maladie ou groupe de maladies pour empêcher la survenue de la maladie (bloquer les causes avant qu'elles n'agissent sur l'homme) [100]. La prévention primaire vise la diminution de l'incidence des cas d'ulcère de Buruli. Sur le terrain, en particulier au niveau des zones endémiques, elle se fait principalement sous forme de séances publiques organisées à la place principale du village ou dans les écoles (figure 56), au cours desquelles on montre des photos et des films afin de présenter la maladie ainsi que la conduite à tenir en cas de lésions suspectes et les mesures à prendre pour éviter sa survenue, à savoir [101]:



Figure 56: Séance publique visant la prévention primaire de l'ulcère de Buruli [69].

- Éviter la fréquentation des cours d'eau que ce soit pour se baigner ou s'amuser et préférer les terrains de jeux aménagés à cet effet

- Éviter de boire ou d'utiliser l'eau du marigot pour cuisiner, se laver, faire la vaisselle ou la lessive, et choisir en lieu et place l'eau potable distribuée dans les fontaines communautaires

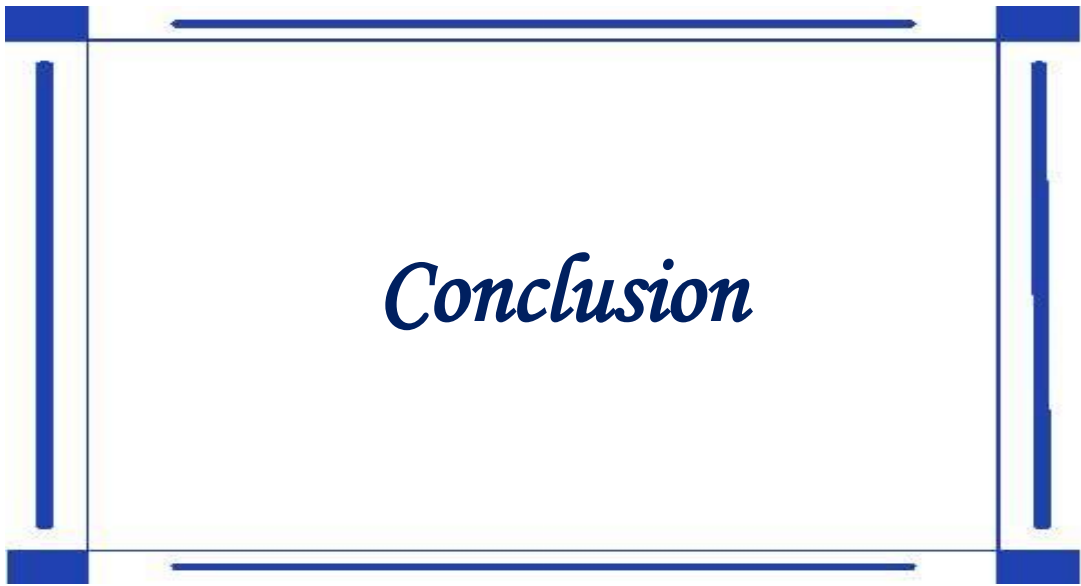
- Porter des bottes et des vêtements amples et couvrants qui permettent de se préserver des microlésions et des piqûres d'insectes aquatiques si la fréquentation des cours d'eau est inévitable. En retournant, il est préférable de se laver à l'eau propre et au savon.

L'éducation des personnes et la transmission de l'information concernant la santé, et notamment sur la maladie et ses enjeux, permettent de lutter contre l'ignorance et les préjugés. Durant ces séances d'information, les soignants ont également l'occasion d'identifier les croyances et les craintes de la population au sujet de l'ulcère de Buruli, ce qui leur permet d'apporter des réponses adaptées. En effet, ils peuvent atténuer l'appréhension relative à la contagiosité et réduire de ce fait la stigmatisation et les phénomènes discriminatoires à l'égard des malades[102] tout en faisant passer le message que l'ulcère de Buruli est une maladie naturelle provoquée par un microbe et non par la sorcellerie, une malédiction ou une punition [103].

Etant donné que la vaccination fait partie de la prévention primaire contre une maladie, il convient de savoir qu'à ce jour, il n'existe toujours pas de vaccin contre l'ulcère de Buruli. Cependant, celui contre la tuberculose semble offrir une certaine protection contre l'ulcère de Buruli.

La prévention secondaire, comprenant notamment le dépistage et les traitements, consiste dans la mise en œuvre de mesures visant à interrompre un processus morbide en cours pour prévenir de futures complications et séquelles, limiter les incapacités et éviter le décès [100]. Le dépistage permet de déceler précocement les cas d'ulcère de Buruli que la prévention primaire n'est pas parvenue à éviter. Le but est l'administration précoce du traitement antibiotique pour diminuer sa prévalence et prévenir l'évolution de la maladie vers l'apparition de complication et d'incapacités fonctionnelles. On comprend toute l'importance du dépistage quand on considère l'impact du diagnostic précoce. En effet, la majorité des malades dépistés dans la catégorie I, finissent par guérir, sans présenter de séquelles ultérieures. Cela grâce uniquement aux antibiotiques, sans nécessiter d'hospitalisation ou d'interventions chirurgicales [104].

La prévention tertiaire, autrement appelée réadaptation, est un « ensemble de mesures visant à permettre aux personnes handicapées de retrouver leurs fonctions initiales ou d'utiliser au maximum les capacités qui leur restent » [100]. Dans le cas de l'ulcère de Buruli, la prévention tertiaire vise à combattre les séquelles fonctionnelles consécutives à la maladie, la survenue de complications, ainsi qu'à réduire le nombre de rechutes. La prévention des incapacités, plus connue sous le nom de POD, est une stratégie introduite en 2006 par l'OMS qui regroupe une série d'interventions visant à diminuer les répercussions des incapacités et permettre à l'individu de récupérer son autonomie, son intégration sociale et une meilleure qualité de vie. Ses principaux objectifs sont la prévention des rétractions des tissus mous, des raideurs et des déformations articulaires, des adhérences et des cicatrices hypertrophiques, la réduction des œdèmes et des infections, la prise en charge de la douleur et le maintien de l'autonomie du patient au niveau des actes de la vie quotidienne et de leur participation à la vie familiale, professionnelle et sociale[105].



En conclusion, l'ulcère de Buruli est une infection liée à *Mycobacterium ulcerans* responsable d'atteintes cutanées sévères dont la prise en charge est restée longtemps négligée. La mise en place d'une politique offensive par l'OMS démontre qu'en quelques années des progrès majeurs peuvent être réalisés si les objectifs sont bien ciblés, les associations mobilisées, les gouvernements impliqués et les chercheurs concernés.

L'éducation sanitaire vise à la mise en garde des populations rurales au risque de contamination par le milieu hydro-tellurique lors de la fréquentation des points d'eau.

Les progrès futurs devront désormais être axés sur une meilleure compréhension de la transmission, le développement d'un test diagnostique simple et rapide, et des schémas thérapeutiques bien définis, simplifiés et de durée raccourcie.



*Résumés*

## Résumé

**Titre :** Infection à *Mycobacterium ulcerans*

**Auteur :** Oussama Achahbar

**Directeur de thèse :** Pr. Yassine Sekhsokh

**Mots clés :** Antibiothérapie, *Mycobacterium ulcerans*, Mycolactone, Nécrose tissulaire, Ulcère de Buruli

*Mycobacterium ulcerans* est une mycobactérie environnementale responsable d'une panniculite infectieuse nécrosante à l'origine de l'ulcère de Buruli. Cette infection est l'une des dix-sept maladies tropicales négligées déclarées par l'OMS, constituant aujourd'hui un réel problème de santé publique en Afrique centrale et de l'Ouest où elle sévit dans près de trente pays. Cette maladie touchant principalement les populations des zones enclavées reste un mythe car le mode de transmission exacte de la bactérie à l'humain n'est toujours pas connu. L'épidémiologie de cette affection invalidante est étroitement liée à l'écosystème aquatique. Elle touche majoritairement l'enfant et constitue une menace émergente pour la santé publique dans de nombreuses régions rurales intertropicales humides.

Le tableau clinique évolue en trois phases : une phase pré-ulcérate, une phase ulcérate caractérisée par un ulcère à bords décollés, une phase cicatricielle conduisant à des séquelles fonctionnelles variables. Le traitement reposait encore il y a quelques années sur la seule chirurgie d'exérèse associée à une greffe cutanée, la découverte récente de schémas d'antibiothérapie efficaces est en train de modifier les recommandations. La stratégie thérapeutique repose désormais sur le traitement antibactérien visant à stériliser le foyer infectieux associé au traitement chirurgical réparateur de la perte de substance et des séquelles articulaires, et à la kinésithérapie précoce.

## Abstract

**Title:** *Mycobacterium ulcerans* Infection

**Author:** Oussama Achahbar

**Thesis Director:** Pr. Yassine Sekhsokh

**Keywords:** Antibiotic therapy, *Mycobacterium ulcerans*, Mycolactone, Tissue necrosis, Buruli ulcer

*Mycobacterium ulcerans* is an environmental mycobacterium responsible for an infectious necrotizing panniculitis that causes Buruli ulcer. This infection is one of the seventeen neglected tropical diseases declared by the WHO, which today constitutes a real public health problem in Central and West Africa, where it is present in nearly thirty countries. This disease, which mainly affects populations in landlocked areas, remains a myth because the exact mode of transmission of the bacteria to humans is still unknown. The epidemiology of this disabling disease is closely linked to the aquatic ecosystem. It predominantly affects children and is an emerging public health threat in many humid intertropical rural areas. The clinical picture evolves in three phases: a pre-ulcerative phase, an ulcerative phase characterized by an ulcer with detached edges, a scarring phase leading to variable functional sequelae. Until a few years ago, treatment was based solely on excisional surgery associated with a skin graft. The recent discovery of effective antibiotic therapy regimens is changing the recommendations. The therapeutic strategy is now based on antibacterial treatment aimed at sterilizing the infectious site, combined with reconstructive surgery to repair the loss of substance and joint after-effects, and early physiotherapy.

## ملخص

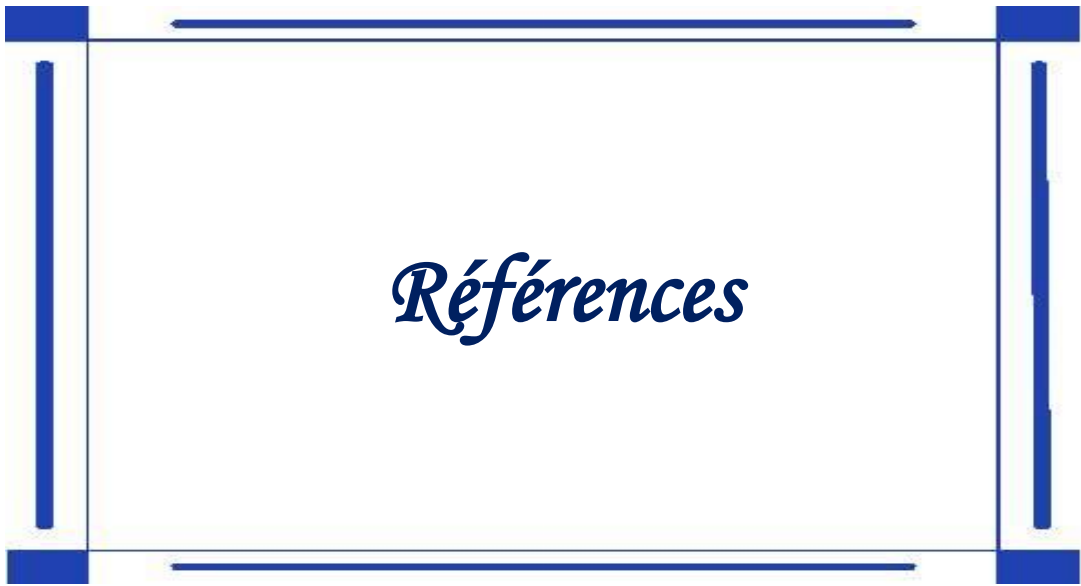
**العنوان:** عدوى المتفطرة المقرحة

**تأليف:** أسامة أشهبان

**مدير الأطروحة:** الأستاذ ياسين سخسوخ

**الكلمات الرئيسية:** العلاج بالمضادات الحيوية ، المتفطرة المقرحة ، المايكولاكتون ، نخر الأنسجة ، قرحة بورولي

المتفطرة المقرحة هي جرثومة بيئية مسببة لقرحة بورولي. هذه العدوى هي واحدة من سبعة عشر مرضاً مدارياً مهملًا أعلنت عنها منظمة الصحة العالمية ، وتشكل الآن مشكلة صحية عامة حقيقية في وسط وغرب إفريقيا ، حيث تنتشر في حوالي ثلاثين دولة. لا يزال هذا المرض الذي يصيب السكان في المناطق النائية خرافة لأن الطريقة الدقيقة لانتقال البكتيريا إلى البشر لا تزال غير معروفة. ترتبط وبائيات هذه الحالة المنهكة ارتباطاً وثيقاً بالنظام البيئي المائي. إنه يؤثر بشكل رئيسي على الأطفال ويشكل تهديداً ناشئاً للصحة العامة في العديد من المناطق القروية المدارية الرطبة. تتطور الصورة السريرية في ثلاث مراحل: مرحلة ما قبل التقرح ، المرحلة التقرحية المتميزة بقرحة ذات حواف مرتفعة ، و مرحلة الندبة المؤدية إلى عواقب وظيفية متغيرة. كان العلاج لا يزال قائماً منذ بضع سنوات على الجراحة الاستئصالية الوحيدة المرتبطة بطعم الجلد ، والاكتشاف الأخير لأنظمة العلاج بالمضادات الحيوية الفعالة يغير التوصيات. تعتمد الاستراتيجية العلاجية الآن على العلاج المضاد للبكتيريا و العمليات الجراحية (تنظيف مواضع الجروح وترقيع الجلد أساساً) لتسريع التئام الجروح وبالإضافة إلى ذلك يلزم العلاج الطبيعي المبكر.



*Références*

1. **Marsollier L, Andre JP, Frigui W et al.** “Early trafficking events of *Mycobacterium ulcerans* within *Naucoris cimicoides*,”. *Cellular Microbiology* 2007; 9:347–55.
2. **Marsollier L, Aubry J, Coutanceau E et al.**, “Colonization of the salivary glands of *Naucoris cimicoides* by *Mycobacterium ulcerans* requires host plasmatocytes and a macrolide toxin, mycolactone,”. *Cellular Microbiology* 2005; 7: 935–43.
3. **Marsollier L, Brodin P, Jackson M et al.**, “Impact of *Mycobacterium ulcerans* biofilm on transmissibility to ecological niches and Buruli ulcer pathogenesis,” *Plos Pathogens*. 2007; 3, no. 5, article e62.
4. **Wagner T, Benbow ME, Brenden TO, Qi J, Johnson RC** . Buruli ulcer disease prevalence in Benin, West Africa: associations with land use/cover and the identification of disease clusters. *Int J Health Geogr*. 2008;25:7-25.
5. **Walsh DS, Portaels F, Meyers WM.** Buruli ulcer(*Mycobacterium ulcerans* infection). *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2008;102(10):969-78.
6. **Meyers WM, Shelly WM, Connor DH, Meyers EK.** *Mycobacterium ulcerans* infections 283 developing at sites of trauma to skin. *Am J Trop Med Hyg* 1974;23:919–23.
7. **Werf TS, der Graaf WT, Tappero JW, Asiedu K.** *Mycobacterium ulcerans* infection. 285 *Lancet* 1999;354:1013–8.
8. **Marion E, Landier J, Boisier P, Marsollier L, Fontanet A, Le Gall P,** *Emerg Infect Dis* 2011;17:551–2.
9. **Hofer M, Hirschel B, Kirschner P, et al.** Brief report: disseminated osteomyelitis from 293 *Mycobacterium ulcerans* after a snakebite. *N Engl J Med* 1993;328: 1007–9.
10. Uganda Buruli Group. epidemiology of *Mycobacterium ulcerans* infection (Buruli ulcer) at Kinyara, uganda. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1971 ; 65 : 763-75.
11. Uganda Buruli Group. Clinical features and treatment of pre-ulcerative Buruli lesions (*Mycobacterium ulcerans* infection). report ii of the uganda Buruli Group. *Br Med J* 1970 ; 2 : 390-3.
12. **Ebong SMA, Eyangoh S, Marion E, Landier J, Marsollier L, et al.** Survey of water bugs in Bankim, a new Buruli ulcer endemic area in Cameroon. . *Journal of Tropical Medicine*. 2012; 1-8.
13. **Marsollier L, DeniauxE, Brodin P, Marot A, Wondje CM, Saint-André JP, ChautyA, JohnsonC, TekaiiaF, Yeramian E ,LegrasP, Carboneille.**

14. **Benbow ME, Williamson H, Kimbirauskas R, McIntosh MD, Kolar R, Quaye C, Akpabey F, Boakye D, Small P, Merritt RW.** Aquatic invertebrates as unlikely vectors of Buruli ulcer disease. *Emerg Infect Dis* 2008, 14:1247.
15. **MacCallum P, Tolhurs JC., Buckle G, Sissons H.** 1948. A new mycobacterial infection in man. *J. Pathol. Bacteriol.* 60, 93–122.
16. **Clancey J, Dodge R, Lunn H.F.** 1920. Study of a mycobacterium causing skin ulceration in Uganda. *Ann. Soc. Belg. Med. Trop.* 1962 (42), 585–590.
17. **Krieg, R.E., Hockmeyer, W.T., Connor, D.H.** 1974. Toxin of *Mycobacterium ulcerans*. Production and effects in guinea pig skin. *Arch. Dermatol.* 110 (5), 783–788.
18. **George KM, Barker LP, Welty DM, Small PL.** 1998. Partial purification and characterization of biological effects of a lipid toxin produced by *Mycobacterium ulcerans*. *Infect. Immun.* 66 (2), 587–593.
19. **Stinear T.P, Seemann T, Pidot S, Frigui W, Reysset G, Garnier T et al.** Reductive evolution and niche adaptation inferred from the genome of *Mycobacterium ulcerans*, the causative agent of Buruli ulcer. *Genome Res.* 2007 17 (2), 192–200.
20. **Stinear T.P, Mve-Obiang A, Small P.L, Frigui W, Pryor M.J, Brosch R, et al.** 2004. Giant plasmid-encoded polyketide synthases produce the macrolide toxin of *Mycobacterium ulcerans*. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 101 (5), 1345–1349.
21. **Portaels F, Meyers WM, Ablordey A, Castro AG, Chemlal K, de Rijk P, Elsen P, Fissette K, Fraga AG, Lee R, Mahrous E, Small PL, Stragier P, Torrado E, Van Aerde A, Silva MT, Pedrosa J.** 2008. First cultivation and characterization of *Mycobacterium ulcerans* from the environment. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2, e178.
22. **Demangel C, Stinear TP, Cole ST.** Buruli ulcer: reductive evolution enhances pathogenicity of *Mycobacterium ulcerans*. *Nat Rev Microbiol* 2009;7(1):50–60.
23. **Marsollier L, Brodin P, Jackson M, Kordulakova J, Tafelmeyer P, Carbonnelle E, Aubry J, Milon G, Legras P, Andre JP, Leroy C, Cottin J, Guillou ML, Reysset G, Cole ST.** 2007. Impact of *Mycobacterium ulcerans* biofilm on transmissibility to ecological niches and Buruli ulcer pathogenesis. *PLoS Pathog.* 3, e62.
24. **Marsollier L, Robert R, Aubry J, Saint Andre, Kouakou H et al.** Aquatic insects as a vector for *Mycobacterium ulcerans*. *Appl. Environ. Microbiol.* 68, 4623—4628.
25. **Portaels F, Elsen P, Guimares-Peres A, Fonteyne PL, Meyers WM.** 1999. Insects in the transmission of *Mycobacterium ulcerans*. *Lancet* 353, 986.

26. **Portaels F, Chemlal K, Elsen P, Johnson PD, Hayman JA, Hibble J, Kirkwood R, Meyers WM.** 2001. *Mycobacterium ulcerans* in wild animals. *Rev. Sci. Tech.* 20, 252—264.
27. **Johnson PD, Azuolas J, Lavender CJ, Wishart E, Stinear TP, Hayman JA, Brown L, Jenkin GA, Fyfe JA.** 2007. *Mycobacterium ulcerans* in mosquitoes captured during outbreak of Buruli ulcer, southeastern Australia. *Emerg. Infect. Dis.* 13, 1653—1660.
28. **Ross BC.** Detection of *Mycobacterium ulcerans* in environmental samples during an outbreak of ulcerative disease. *Appl Env Microbiol* 1997; 63(10) : 4135-38.
29. **Stinear T .** Identification of *Mycobacterium ulcerans* in the environment from regions in Southeast Australia in which it is endemic with sequence capture-PCR. *Appl Env Microbiol* 2000 ; 66(8) : 3206-13.
30. **Pattyn SR.** Conference on *Mycobacterium ulcerans* (1973; Middlesex Hospital, London). *Mycobacterium ulcerans* infection in Zaïre.
31. **Marsollier L, Aubry J, Saint-Andre JP, Robert R, Legras P, Manceau AL, et al.** Ecology and transmission of *Mycobacterium ulcerans*. *Pathol Biol (Paris)* 2003;51(8–9):490–5.
32. **Marston BJ, Diallo MO, Horsburgh CR, et al.** Emergence of Buruli ulcer disease in the Daloa region of Cote d’Ivoire. *The American journal of tropical medicine and hygiene* 1995; 52:219– 24.
33. **Marsollier L, Stinear T, Aubry J, Saint A, Paul J, et al.** (2004b) Aquatic Plants Stimulate the Growth of and Biofilm Formation by *Mycobacterium ulcerans* in Axenic Culture and Harbor These Bacteria in the Environment. *APPLIED AND ENVIRONMENTAL MICROBIOLOGY*, 70: 1097-1103.
34. **Marsollier L, Deniaux E, Brodin P et al.,** “Protection against *Mycobacterium ulcerans* lesion development by exposure to aquatic insect saliva,” *Plos Medicine*, vol. 4, no. 2, article e64, 2007.
35. **Fyfe JAM, Lavender CJ, Handasyde KA, et al.** A major role for mammals in the ecology of *Mycobacterium ulcerans*. *PLoS neglected tropical diseases* 2010; 4:e791.
36. **Lavender CJ, Fyfe JAM, Azuolas J, et al.** Risk of Buruli ulcer and detection of *Mycobacterium ulcerans* in mosquitoes in southeastern Australia. *PLoS neglected tropical diseases* 2011; 5:e1305.
37. L’ulcère de Buruli en Côte d’Ivoire, historique. [www.buruli.ci/histori.htm](http://www.buruli.ci/histori.htm).

38. **Darie H, Le Guyadec T, Touze.** Aspects épidémiologiques et cliniques de l'Ulçère de Buruli en Côte d'Ivoire : à propos de 124 observations récentes. *Bull Soc Path Ex* 1993; 86 : 272-276 .
39. **Debacker M, Aguiar J, Steunou C, et al.** Mycobacterium ulcerans disease: role of age and gender in incidence and morbidity. *Tropical medicine & international health\_*: TM & IH 2004; 9:1297–304.
40. **Vincent QB, Ardant M-F, Adeye A, et al.** Clinical epidemiology of laboratory-confirmed Buruli ulcer in Benin: a cohort study. *The Lancet Global Health* 2014; 2:e422–e430.
41. **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.
42. **Raghunathan PL, Whitney E a S, Asamoah K, et al.** Risk factors for Buruli ulcer disease (Mycobacterium ulcerans Infection): results from a case-control study in Ghana. *Clinical infectious diseases\_*: an official publication of the Infectious Diseases Society of America 2005; 40:1445–53.
43. Organisation Mondiale de la Santé. Facts about Buruli Ulcer 2001. [www.who.int](http://www.who.int).
44. **van der Werf TS, Stinear T, Stienstra Y, van der Graaf WT, Small PL.** Mycolactones and Mycobacterium ulcerans disease. *Lancet* 2003;362(9389):1062–4.
45. **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.
46. **Ranger BS, Mahrous EA, Mosi L, Adusumilli S, Lee RE, Colorni A, et al.** Globally distributed mycobacterial fish pathogens produce a novel plasmid-encoded toxic macrolide, mycolactone F. *Infect Immun* 2006;74(11):6037–45.
47. **Hong H, Spencer JB, Porter JL, Leadlay PF, Stinear T.** A novel mycolactone from a clinical isolate of Mycobacterium ulcerans provides evidence for additional toxin heterogeneity as a result of specific changes in the modular polyketide synthase. *Chembiochem* 2005;6(4):643–8.
48. **Hong H, Stinear T, Porter J, Demangel C, Leadlay PF.** A novel mycolactone toxin obtained by biosynthetic engineering. *Chembiochem* 2007;8(17):2043–7.
49. **George KM, Chatterjee D, Gunawardana G, Welty D, Hayman J, Lee R, et al.** Mycolactone: a polyketide toxin from Mycobacterium ulcerans required for virulence. *Science* 1999;283(5403):854–7.

50. **George KM, Pascopella L, Welty DM, Small PL.** A Mycobacterium ulcerans toxin, mycolactone, causes apoptosis in guinea pig ulcers and tissue culture cells. *Infect Immun* 2000;68(2):877–83.
51. **Fidanze S, Song F, Szlosek-Pinaud M, Small PL, Kishi Y.** Complete structure of the mycolactones. *J Am Chem Soc* 2001;123(41):10117–8.
52. **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.
53. **Gomez A, Mve-Obiang A, Vray B, Rudnicka W, Shamputa IC, Portaels F, Meyers WM, Fonteyne PA, Realini L.** Detection of phospholipase c in non tuberculous mycobacteria and its possible role in hemolytic activity. *J Clin Microbiol* 2001; 39 (4) : 1396-401.
54. **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.
55. Organisation Mondiale de la Santé. (2005). Recommandations provisoires pour certains antibiotiques dans la prise en charge de l'infection à Mycobacterium ulcerans (ulcère de Buruli)p.7-8. Genève : OMS.
56. Organisation Mondiale de la Santé. (2011b ). Ulcère de Buruli: reconnaître et agir.p.30 Genève : OMS. Accès.
57. Organisation Mondiale de la Santé. (2012a ). Traitement de l'infection à Mycobacterium Ulcerans (ulcère de Buruli)p.44. Genève : OMS.
58. **Ecra E, Yoboue P, Aka B, Gbery I, Sangare A, Kanga K, Cisse M, Bamba V, Djeha D, Kanga JM.** (2001). Les complications de l'ulcère de Buruli : analyse de 97 cas. *Médecine d'Afrique Noire*, 2001:48(4).
59. Société Française et Francophone des Plaies et Cicatrisations (2013). Phénomènes biologiques survenant dans les phases successives de la cicatrisation. Accès [http://www.sffpc.org/index.php?pg=connaiss\\_biologie1](http://www.sffpc.org/index.php?pg=connaiss_biologie1).
60. **Ecra E, Yoboue P, Aka B, Gbery I, Sangare A, Kanga K, Cisse M, Bamba V, Djeha D, Kanga JM.** (2001). Les complications de l'ulcère de Buruli : analyse de 97 cas. *Médecine d'Afrique Noire*, 48(4)p. 156.
61. Organisation Mondiale de la Santé. (2013a ). Aide-mémoire N.199 : Ulcère de Buruli. Accès <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs199/fr/>.

62. Ecra E, Yoboue P, Aka B, Gbery I, Sangare A, Kanga K, Cisse M, Bamba V, Djeha D, Kanga JM. (2001). Les complications de l'ulcère de Buruli : analyse de 97 cas. Médecine d'Afrique Noire, 48(4)p.157.
63. **Portaels F, Johnson P, Meyers W.** Ulcère de Buruli. Diagnostic de l'infection à Mycobacterium Ulcerans. Manuel destiné au personnel de santé. 2001; 10-11. Genève : OMS.
64. **Mougin B.** L'ulcère de Buruli en pays tropical, état des lieux 2009 (Mémoire de DU Pathologie exotique et des voyages).2009; 28-29. Université Paul Sabatier de Toulouse.
65. Organisation Mondiale de la Santé. Recommandations provisoires pour certains antibiotiques dans la prise en charge de l'infection à Mycobacterium ulcerans (ulcère de Buruli).2005; 14-15. Genève : OMS.
66. Organisation Mondiale de la Santé. Recommandations provisoires pour certains antibiotiques dans la prise en charge de l'infection à Mycobacterium ulcerans (ulcère de Buruli).2005; p.15. Genève : OMS.
67. Organisation Mondiale de la Santé. Guide des techniques de prélèvement d'échantillons pour la confirmation en laboratoire de l'infection à Mycobacterium ulcerans (ulcère de Buruli)p.3. Genève : OMS.
68. Portaels F, Johnson P, Meyers W. Ulcère de Buruli. Diagnostic de l'infection à Mycobacterium Ulcerans. Manuel destiné au personnel de santé.2001; p.21. Genève : OMS.
69. Ulcère de Buruli : prise en compte de l'expérience de la maladie pour une prise en charge culturellement compétente.
70. Portaels F, Johnson P, Meyers W. Ulcère de Buruli. Diagnostic de l'infection à Mycobacterium Ulcerans. Manuel destiné au personnel de santé.2001; p.22 Genève : OMS.
71. Mougin B. L'ulcère de Buruli en pays tropical, état des lieux 2009 (Mémoire de DU Pathologie exotique et des voyages).2009; p.32. Université Paul Sabatier de Toulouse.
72. **Asiedu K, Scherpbier R, Raviglione M.** Ulcère de Buruli Infection à Mycobacterium ulcerans. 2000; p.15 Genève : OMS.
73. Organisation Mondiale de la Santé. (2000). Points marquants de l'an 2000 en matière de médicaments essentiels et politiques pharmaceutiques. Genève : OMS. Accès <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s2279f/s2279f.pdf>.

74. **Yeboah-Manu D et al.** Evaluation of decontamination methods and growth media for primary isolation of *Mycobacterium ulcerans* from surgical specimens. *Journal of Clinical Microbiology*, 2004, 42:5875–5876.
75. **Eddyani M et al.** Primary culture of *Mycobacterium ulcerans* from human tissue specimens after storage in semisolid transport medium. *Journal of Clinical Microbiology*, 2008, 46:69–72.
76. **Palomino JC, Portaels F.** Effects of decontamination methods and culture conditions on viability of *Mycobacterium ulcerans* in the BACTEC system. *Journal of Clinical Microbiology*, 1998, 36:402–408.
77. **Palomino JC et al.** Effect of oxygen on growth of *Mycobacterium ulcerans* in the BACTEC system. *Journal of Clinical Microbiology*, 1998, 36:3420–3422.
78. Diagnostic de l'ulcère de Buruli au laboratoire : manuel destiné au personnel de santé / édité par Françoise Portaels.
79. **Siegmund V, Adjei O, Nitschke J, Thompson W, Klutse E, Herbing KH, et al.** Dry reagent-based polymerase chain reaction compared with other laboratory methods available for the diagnosis of Buruli ulcer disease. *Clin Infect Dis* 2007;45(1):68–75.
80. **Rondini S, Mensah-Quainoo E, Troll H, Bodmer T, Pluschke G.** Development and application of real-time PCR assay for quantification of *Mycobacterium ulcerans* DNA. *J Clin Microbiol* 2003;41(9):4231–7.
81. [Whqlibdoc.who.int/hq/2001/WHO\\_CDS\\_CPE\\_GBUI\\_2001.4\\_fre.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2001/WHO_CDS_CPE_GBUI_2001.4_fre.pdf) (site consulté en avril 2009).
82. **Fyfe JA, Lavender CJ, Johnson PD, Globan M, Sievers A, Azuolas J, et al.** Development and application of two multiplex real-time PCR assays for the detection of *Mycobacterium ulcerans* in clinical and environmental samples. *Appl Environ Microbiol* 2007;73(15):4733–40.
83. **Rondini S, Horsfield C, Mensah-Quainoo E, Junghanss T, Lucas S, Pluschke G.** Contiguous spread of *Mycobacterium ulcerans* in Buruli ulcer lesions analysed by histopathology and real-time PCR quantification of mycobacterial DNA. *J Pathol* 2006;208(1):119–28.
84. **Kiszewski AE, Becerril E, Aguilar LD, Kader IT, Myers W, Portaels F, et al.** The local immune response in ulcerative lesions of Buruli disease. *Clin Exp Immunol* 2006;143(3):445–51.
85. Guide des techniques de prélèvement d'échantillons pour la confirmation en laboratoire de l'ulcère de Buruli (infection à *Mycobacterium ulcerans*). Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2004.

86. Organisation Mondiale de la Santé. (2013a p.4 ). Aide-mémoire N.199 : Ulcère de Buruli. Accès <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs199/fr/>.
87. Organisation Mondiale de la Santé. (2005). Recommandations provisoires pour certains antibiotiques dans la prise en charge de l'infection à Mycobacterium ulcerans (ulcère de Buruli)p.9. Genève : OMS.
88. **Meyers WM et al.** Human Mycobacterium ulcerans infections developing at sites of trauma to skin. American journal of tropical medicine and hygiene, 1974, 23: 919-923.
89. **Ziefer A, Connor DH, Gibson DW.** Mycobacterium ulcerans infection of two patients in Liberia. International journal of dermatology, 1981, 20: 362- 367.
90. Organisation Mondiale de la Santé. (2011b ). Ulcère de Buruli: reconnaître et agir.Genève : OMS. Accès.
91. Organisation Mondiale de la Santé. Traitement de l'infection à Mycobacterium Ulcerans (ulcère de Buruli).2012; a6. Genève : OMS.
92. Organisation Mondiale de la Santé. Recommandations provisoires pour certains antibiotiques dans la prise en charge de l'infection à Mycobacterium ulcerans (ulcère de Buruli). 2005; 13-14. Genève : OMS.
93. Organisation Mondiale de la Santé. (2012b ). Pourquoi qualifie-t-on de « négligées » certaines maladies tropicales? Accès <http://www.who.int/features/qa/58/fr/index.html>.
94. **Portaels F, Johnson P, Meyers W.** (2001). Ulcère de Buruli. Diagnostic de l'infection à Mycobacterium Ulcerans. Manuel destiné au personnel de santé. Genève : OMS.
95. Organisation Mondiale de la Santé. Recommandations provisoires pour certains antibiotiques dans la prise en charge de l'infection à Mycobacterium ulcerans (ulcère de Buruli)2005;3-4. Genève : OMS.
96. Organisation Mondiale de la Santé. Traitement de l'infection à Mycobacterium Ulcerans (ulcère de Buruli).2012:8-9 Genève : OMS.
97. Organisation Mondiale de la Santé. Ulcère de Buruli: reconnaître et agir.2011;52-53 Genève : OMS. Accès.
98. Organisation Mondiale de la Santé. (2011a ). Réunion annuelle de l'OMS sur l'ulcère de Buruli, 28 – 30 mars 2011 : Résumés. Genève : OMS.
99. **Lehman L, Simonet V, Saunderson P, Agbenorku P.** Ulcère de Buruli : prévention des incapacités (POD).2006;87-88 Genève : OMS.
100. Organisation Mondiale de la Santé. (2013e ). Rapport sur la santé dans le monde. Accès <http://www.who.int/whr/2001/chapter3/fr/index3.html>.

101. République du Bénin - Ministère de la Santé, PNLLUB Bénin, ARFB, FFL. Mieux connaître l'ulcère de Buruli pour l'éviter. Prévention primaire de l'ulcère de Buruli (Brochure informative destinée aux communautés situées en zone endémique) 8-13.
102. **Lehman L, Simonet V, Saunderson P, Agbenorku P.** Ulcère de Buruli : prévention des incapacités (POD). Genève : OMS. 2006; 98-99.
103. Organisation Mondiale de la Santé. Ulcère de Buruli: reconnaître et agir. Genève : OMS. Accès. 2011; 3-4.
104. Organisation Mondiale de la Santé. Aide-mémoire: Ulcère de Buruli. Accès.2013; 199: 5-6 <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs199/fr/>.
105. **Lehman L, Simonet V, Saunderson P, Agbenorku P.** Ulcère de Buruli : prévention des incapacités (POD). Genève : OMS. 2006; 2-3.
106. **Lehman L, Simonet V, Saunderson P, Agbenorku P.** Ulcère de Buruli : prévention des incapacités (POD). 2006; 96-98 .

## *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 عضو 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 جاعل صحة مريضى هدفي 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 ومقسم بشرفي.

والله على ما أقول شهيد.



أطروحة رقم: 327

المملكة المغربية  
بالرباط جامعة محمد الخامس  
كلية الطب والصيدلة  
الرباط



سنة: 2020

## عدوى المتفطرة المقرحة

### أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: / / 2020

من طرف:

**السيد أسامة أشهبار**

المزاد في 05 يناير 1995 بالقيطيرة

**لنيل شهادة**

**دكتور في الطب**

الكلمات الأساسية : العلاج بالمضادات الحيوية - المتفطرة المقرحة - المايكولاكتون - نخر الأنسجة - قرحة بورولي

أعضاء لجنة التحكيم :

رئيس

السيد ميمون زوهدي

مشرف

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيد سخسوخ ياسين

عضو

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيد الكوزي أحمد

عضو

أستاذ في طب الأطفال

السيدة الشادلي مريامة

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة