

Actualités bibliographiques sur le Buruli

Senior K. Buruli ulcer : dare we continue to ignore it? *Lancet Infect Dis* 2009; 9 : 273.

Ce titre accrocheur d'une grande revue d'infectiologie à l'issue de la deuxième conférence internationale sur l'infection (l'ulcération) à *Mycobacterium ulcerans* (IMU/UMU) qui s'est tenue à Cotonou au printemps 2009, est motivé par l'extension de cette maladie avec notamment le franchissement des 10 000 cas par an au Bénin, Ghana et Côte d'Ivoire.

Grietens KP, Um Boock A, Peeters H, Hausmann-Muela S, Toomer E, Ribera JM. «It is me who endures but my family that suffers»: social isolation as a consequence of the household cost burden of Buruli ulcer free of charge hospital treatment. *PLOS Neglected Dis* 2008; 2 (10) : e321.

Ce travail analyse les coûts directs et indirects, médicaux ou non, que représente la prise en charge de l'ulcère de Buruli au Cameroun. En outre l'impact en termes de qualité de vie, lié notamment à l'exclusion sociale, est considérable.

Portaels F, Silva MT, Meyers WM. Buruli ulcer. *Clinics in Dermatology* 2009; 27 : 291-305.

Initialement décrit en Australie (Bairnsdale), l'ulcère dit de Buruli (UB) (région d'Ouganda) comporte des ulcérations typiquement à bords décollés, pouvant aboutir à des délabrements majeurs, parfois une atteinte osseuse. L'infection concerne tout particulièrement les enfants qui se contaminent durant la baignade (rôle des punaises d'eau encore discuté).

Quek TY, Athan E, Henry MJ, Pasco JA, Redden-Hoare J, Hugues A, *et al.* Risk factors for *Mycobacterium ulcerans* infection, southeastern Australia. *Emerg Infect Dis* 2007; 11 : 1661-6.

Cette étude épidémiologique australienne confirme le risque de transmission de la maladie par les piqûres d'arthropodes. La présence de la mycobactérie a même été objectivée par culture et PCR parmi un certain nombre de moustiques. Cela conforte les mesures de prévention avec limitation des baignades, protection vestimentaire, utilisation des répulsifs et insecticides, antiseptie des plaies et hygiène avec notamment utilisation du savon.

Johnson PDR, Lavender CJ. Correlation between Buruli ulcer and vector-borne notifiable diseases, Victoria, Australia. *Emerging Infect Dis* 2009; 15 (4) : 614-5.

Cette étude épidémiologique australienne retrouve aussi cette mycobactérie par culture et PCR parmi certains moustiques et objective une corrélation entre les épidémies d'arboviroses et celles d'UMU.

Herbinger KH, Adjei O, Awua-Boateng NY, Nienhuis WA, Kunaa L, Siegmund V *et al.* Comparative study on the sensitivity of different diagnostic methods for the laboratory diagnosis of Buruli ulcer disease. *Clin Infect Dis* 2009; 48 : 1055-64.

Ce travail sur 384 malades présumés atteints d'UMU montre la grande sensibilité de la technique de PCR par biopsie-punch de 3mm des lésions non ulcérées et par recueil des exsudats des ulcères, comparativement à l'examen microscopique et à la culture.

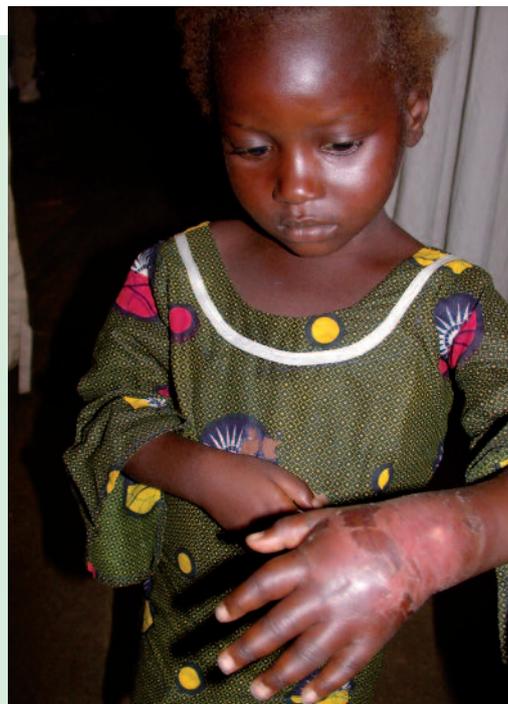
Durnez L, Stragier P, Roebben K, Ablordey A, Leirs H, Portaels F. A comparison of DNA extraction procedures for the detection of *Mycobacterium ulcerans*, the causative agent of Buruli ulcer, in clinical and environmental specimens. *J Microbiol Methods* 2009; 76 : 152-8.

Les auteurs montrent que la technique de Boom modifiée, bien que lente à réaliser, est la meilleure méthode d'extraction de l'ADN pour l'identification de MU tant chez le malade qu'à partir de l'environnement.

Eddyani M, Fraga AG, Schmitt F, Uwizeye C, Fissette K, Johnson C, *et al.* Fine-needle aspiration, an efficient sampling technique for bacteriological diagnosis of nonulcerative Buruli ulcer. *J Clin Microbiol* 2009; 47 : 1700-4.

Phillips RO, Sarfo FS, Osei-Sarpong F, Boateng A, Tetteh I, Lartey A *et al.* Wansbrough-Jones M. Sensitivity of PCR targeting *Mycobacterium ulcerans* by use of fine-needle aspirates for diagnosis of Buruli ulcer. *J Clin Microbiol* 2009; 47 : 924-6.

Ces études comparant la technique d'aspiration à l'aiguille fine aux biopsies classiques d'UMU montrent la sensibilité de cette technique surtout pour les formes non ulcérées.



Le dépistage doit être plus précoce, au stade de nodule; l'hypodermite est déjà évoluée. (© Morand JJ)



Ulcère de Buruli. notez les bords largement décollés du fait de la lyse hypodermique liée à la mycolactone. (©Drouin C)

Johnson PD, Hayman JA, Quek TY, Fyfe JA, Jenkin GA, Buntine JA, *et al.* Consensus recommendations for the diagnosis, treatment and control of *Mycobacterium ulcerans* infection (Bairnsdale or Buruli ulcer) in Victoria, Australia. *Med J Aust* 2007; 186 : 64-8.

L'antiseptie des blessures cutanées, le port de vêtements protecteurs, l'éviction des bains en eaux infestées constituent les principales mesures préventives. Le diagnostic précoce au stade de nodule, facilité par la technique de PCR, est fondamental pour obtenir une guérison par exérèse chirurgicale. Au stade évolué, il n'y a pas de consensus thérapeutique même si la rifampicine, les aminosides, les fluoroquinolones ont fait la preuve de leur efficacité en association et sur une durée prolongée, en complément d'une chirurgie large.

Rondini S, Mensah-Quainoo E, Junghans T, Pluschke G. What does detection of *Mycobacterium ulcerans* DNA in the margin of an excised Buruli ulcer lesion tell us? *J Clin Microbiol* 2006; 44 : 4273-5.

Cette publication objective par méthode PCR la présence de mycobactéries de façon dégressive largement à distance de l'ulcération centrale, expliquant les récurrences locales. Il est fondamental de pratiquer l'exérèse au-delà de la peau présumée malade à l'aspect pigmenté et/ou oedématisé. L'association à une antibiothérapie pré ou post-opératoire permet de limiter le risque de récurrence.

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

L'antibiothérapie par rifampicine et streptomycine associée à la chirurgie dans les ulcères de Buruli de grande taille (> 15cm) a fait la preuve de son efficacité avec seulement 2 récurrences à un an dans le groupe de 107 malades traités par antibiotiques seulement et 1 récurrence à un an dans le groupe de 108 malades traités aussi par chirurgie.

Schütte D, UmBoock A, Pluschke G. Phagocytosis of *Mycobacterium ulcerans* in the course of rifampicin and streptomycin chemotherapy in Buruli ulcer lesions. *Br J Dermatol* 2009; 160 : 273-83.

Cette étude anatomo-clinique montre l'augmentation rapide des processus de phagocytose des mycobactéries et des réactions cellulaires immunitaires granulomateuses sous traitement par rifampicine-streptomycine.

Johnson RC, Nackers F, Glynn JR, de Biurrun Bakedano E, Zinsou C, Aguiar J *et al.* Association of HIV infection and *Mycobacterium ulcerans* disease in Benin. *AIDS* 2008; 23 : 901-3.

La séroprévalence HIV est de 2,6% chez les malades atteints d'ulcère de Buruli au Bénin (11 parmi 426) contre 0,3% (2/613) pour la population témoin. L'odds ratio élevé (8,1 ; p= 0,003) confirme l'impression que nous avons eu en Côte d'Ivoire durant la mission Licorne sur le rôle favorisant de l'infection VIH et très certainement aggravant avec des formes délabrantes notamment chez l'adulte immunodéprimé alors que cette maladie concerne tout particulièrement les enfants. Cela est très inquiétant car cette endémie en pleine émergence, quasi-exponentielle dans certains foyers d'Afrique de l'ouest, risque de flamber dans les pays fortement touchés par le sida et notamment en Afrique de l'est.

Huygen K, Adjei O, Dissou A, Volabi D, Bretzel G, Demangel C *et al.* Buruli ulcer disease: prospects for a vaccine. *Med Microbiol Immunol* 2009; 198 : 69-77

Il devient urgent de trouver une parade à cette infection; malheureusement la prévention par l'absence de baignade dans les plans d'eau infestés, la lutte anti-vectorielle contre les punaises d'eau, très probables arthropodes vecteurs, et les poissons, hôtes intermédiaires, paraît illusoire. Le traitement des ulcères compliqués parfois d'ostéite est médico-chirurgical et particulièrement complexe à organiser et à financer en zone de pénurie. De ce fait la vaccination constitue le principal espoir d'éradication de la maladie. La recherche des meilleurs antigènes mycobactériens capables d'induire une forte réaction immunogénique sans risque de développement d'auto-immunité est en cours. Des études alternatives sont menées également pour empêcher la production par la mycobactérie de l'enzyme (mycolactone) qui lyse l'hypoderme et entraîne ces ulcérations extensives à bords décollés.

Hong H, Coutanceau E, Leclerc M, Caleechurn L, Leadlay PF, Demange C. Mycolactone Diffuses from *Mycobacterium ulcerans*-Infected Tissues and Targets Mononuclear Cells in Peripheral Blood and Lymphoid Organs. *PLOS Neglected Dis* 2008; 2 (10) : e325

Les auteurs montrent que la mycolactone diffuse bien au delà des sites d'ulcérations et jouerait un rôle immunosuppresseur systémique.



L'ulcère de Buruli peut comporter une ostéite et aboutir à l'amputation du membre... (© Morand JJ)

Demangel C, Timothy P. Stinear TP, Cole ST. Buruli ulcer: reductive evolution enhances pathogenicity of *Mycobacterium ulcerans*. *Nature* 2009; 10 : 50-60.

MU dériverait après analyse génomique comparée de *Mycobacterium marinum* autre mycobactérie fréquemment retrouvée dans le milieu aquatique et le réservoir animal. Cette revue passionnante exprime également l'action dépressive sur l'immunité de la cytotoxine mycolactone au même titre que la rapamycine ou la cyclosporine.

Khaled E, Thierry P, Cottin J, Marsollier L, Guir V, Malvy D. Buruli ulcer in long-term traveller to Senegal. *Emerging Infect Dis* 2009; 15 (1) : 118-9.

Il est rare de rencontrer cette infection mycobactérienne chez le voyageur ou le migrant. Cette observation est d'autant plus exceptionnelle que cet homme jeune a fait un périple d'une année au Sénégal à la frontière du Burkina Faso et de la Casamance.

Morand JJ



Les associations humanitaires, les religieuses des dispensaires contribuent largement à la lutte contre cette terrible endémie, dispensaire de Yamoussoukro, Côte d'Ivoire. (© Morand JJ)

Echinococcose alvéolaire en Chine : efficacité de l'albendazole au long cours

L'échinococcose alvéolaire, due au développement chez l'homme de la forme larvaire du taenia du renard, *Echinococcus multilocularis*, est une parasitose à risque léthal au même titre qu'un carcinome hépatique. Elle représente un important problème de santé publique en Chine. Les dérivés imidazolés pourraient constituer une alternative à la chirurgie. Le mébendazole et l'albendazole agissent sur le parasite par inhibition des polymérasés de la tubuline, entraînant une destruction des microtubules, ce qui perturbe le métabolisme des cestodes et provoque leur mort. Les premiers essais de traitements intermittents (10 mg/kg/j pendant des périodes de 1 mois) n'ont pas donné de résultats concluants. Cette équipe chinoise préconise un traitement au long cours, sans interruption (Han Liu Y *et al. Trans R Soc Trop Med Hyg* 2009; 103 : 768-78). Sur une période de 15 ans, ont été suivis 20 patients (18 hommes et 2 femmes) âgés de 25 à 71 ans, (moyenne 45 ans) atteints de forme avancée d'échinococcose alvéolaire contractée dans différentes provinces de Chine. Tous ces patients

avaient une atteinte hépatique, avec des métastases pulmonaires dans 5 cas et cérébrales dans 1 cas. Le diagnostic avait été établi entre 1 et 5 ans après le début des symptômes, sur le sérodiagnostic (Elisa, Western blot), l'échographie et le scanner. Une biopsie avait confirmé le diagnostic dans 8 cas. La lésion avait atteint le lobe hépatique droit seulement (14 cas), le lobe gauche uniquement (1 cas) ou les deux (5 cas). Le nombre de lésions était de 1 (13 cas), 2 (8 cas) ou 3 (1 cas) dont les tailles étaient de moins de 5 cm (8 cas), de 5 à 10 cm (14 cas) ou de 10 à 15 cm (5 cas). Tous ces patients ont reçu de l'albendazole, à raison de 20 mg/kg/j en deux prises, sans interruption pendant une durée allant de 2,5 ans à 13,5 ans (en moyenne 5,7 ans). Ils ont tous été suivis régulièrement 3 à 4 fois par an sur les plans clinique, radiologique et biologique. Aucun effet indésirable de l'albendazole n'a été observé. A court terme, ces patients ont été améliorés et ont pu reprendre leurs activités. A long terme, 3 patients ont été guéris, les lésions pulmonaires ont régressé chez les patients

concernés. Le taux de récurrence a été de 65% (provoquant un ictère). Au bout d'un suivi de plus de 10 ans, le taux de mortalité a été de 25%, dans un délai variant de 7 à 15 ans dont les causes étaient une cachexie, une cirrhose du foie, une insuffisance hépatique. Ces résultats sont encourageants si on les compare à l'évolution des patients atteints d'échinococcose alvéolaire, qui mouraient dans 70% des cas en moins de 5 ans, avant le traitement par les imidazolés, selon une statistique de 66 cas allemands. Il semble donc que ce traitement soit favorable dans les premiers mois de traitement, par arrêt de la progression du parasite. Au long cours, les résultats sont plus difficiles à interpréter en fonction des atteintes variables des patients et les effets de l'albendazole sur les lésions formées sont mal connus. Néanmoins, cette thérapeutique a montré une augmentation significative de la durée de vie des patients, ce qui doit encourager la poursuite des études en ce sens. ●

Bourée P

Paludisme et HIV en Afrique

En Afrique sub-saharienne, il y a environ 25 millions de femmes enceintes chaque année. En outre, la prévalence de l'infection par le VIH peut atteindre 40% dans certaines régions. Aussi, l'OMS estime-t-elle à 1 million le nombre de femmes enceintes ayant une coinfection paludisme-VIH. L'infestation par *Plasmodium falciparum* provoque une séquestration des parasites dans le placenta avec comme conséquence éventuelle un avortement, une prématurité, ou encore un paludisme congénital. Ces risques sont multipliés par 3 à 8 quand la mère est infestée par le VIH (Uneké J *et al., Trans R Soc Trop Med Hyg* 2009; 103 : 761-7). Ces deux infections ont en effet des interactions : le paludisme favorise l'augmentation de la charge virale du placenta et donc le risque de transmission fœtale tandis que l'infection par le VIH réduit l'immunité antipaludique et donc augmente le risque de crises de paludisme. Comme traitement du paludisme chez la femme enceinte, l'OMS préconise la prise de deux doses (ou mieux trois doses) de sulfadoxine-pyriméthamine. La prise mensuelle a été proposée au Malawi, avec une meilleure protection contre le paludisme, mais avec un risque non négligeable d'effets secondaires

indésirables, parfois graves, à ces produits. Aussi, est-il conseillé de ne le donner qu'après la fin du premier mois chez ces femmes. En outre, il y a un risque d'augmentation des cas de résistance au triméthoprime. Par ailleurs, les produits antiviraux sont chers. Aussi, est-il intéressant de rechercher l'activité antivirale d'autres produits. Ainsi, la chloroquine a-t-elle montré une activité antivirale *in vitro* et *in vivo*, dont le mécanisme est mal compris, probablement inhibition de l'intégrase HIV1, de la transactivation induite par le Tat, ou encore de la réduction de la réserve en fer des cellules impliquées dans la transcription reverse. Aussi les travaux concernant l'activité antivirale de la chloroquine et de l'hydroxychloroquine doivent-ils être poursuivis. Les autres produits antipaludiques (méfloquine, amodiaquine, mépracrine) n'ont pas d'activité antivirale. D'autre part, des études récentes semblent suggérer que divers inhibiteurs de protéase HIV1 comme le saquinavir, le ritonavir et l'indinavir puissent inhiber *in vitro* la croissance de *Plasmodium falciparum*. En outre, les inhibiteurs de protéase HIV-1 entraînent une certaine protection contre le paludisme par inhibition de la cytoadhérence des érythrocytes infestés par l'in-

termédiaire des CD6. En Afrique, les inhibiteurs non nucléosidiques de transcriptase reverse sont préférés en raison de leur coût, de leur présentation simple. L'OMS conseille en effet la combinaison de nevirapine, lamivudine et soit stavudine soit zidovudine chez les femmes enceintes. Les interactions entre les antipaludiques et les anti-rétroviraux sont mal connues. Cependant, une synergie a été observée *in vitro* entre méfloquine et saquinavir, et un antagonisme entre chloroquine et saquinavir. Chez les patients sous delavirdine, l'halofantrine est contre-indiquée en raison d'un risque important de toxicité. L'administration concomitante de pyriméthamine et de zidovudine a été associée avec un risque élevé de mortalité chez les sujets anémiés. L'association zidovudine et cotrimoxazole accentue le risque d'anémie. Aussi, des études risque-bénéfice sont-elles indispensables pour préciser ces interactions. En conclusion, l'OMS insiste sur le renforcement des politiques de santé concernant le suivi des femmes enceintes et tout particulièrement celles qui sont co-infectées par le paludisme et le VIH. ●

Bourée P



4^e Journée Provençale de la Santé Humanitaire

SANTÉ SUD
Pour un développement durable de la santé
Inscription gratuite
www.santesud.org

25 ans de solidarité

Faculté de Médecine de la Timone
Université de la Méditerranée
Marseille

Vendredi 20 novembre 2009