

Écopathologie tropicale : ulcère de Buruli par monts et par vaux

Tropical ecopathology: up hill and down dale Buruli ulcer

V. Stoffel ⁽¹⁾, B. Barthelmé ⁽¹⁾, F. Chagué ⁽¹⁾

Résumé : L'ulcère de Buruli (*Mycobacterium ulcerans*) voit son incidence augmenter particulièrement en Afrique de l'Ouest. Notre Organisation Non Gouvernementale (Projet Humanitaire Afrique Nord Sud) a étudié la distribution des ulcères cutanés entre un site inondé (Bonou) et un site sec (Kétou) au Bénin. Le rapport entre prévalence de l'ulcère de Buruli chez les consultants de Bonou et prévalence de l'ulcère de Buruli chez les consultants de Kétou a été de 7,5 avec un intervalle de confiance à 95 % à [1,4 - 41,4]. Il y a une liaison entre un écosystème aquatique et l'émergence de l'ulcère de Buruli. L'ulcère de Buruli est sur-représenté chez les moins de 15 ans. Il peut intéresser toutes les zones du tégument alors que les autres ulcères concernent surtout les membres inférieurs. Ainsi le médecin ne saurait ignorer l'importance des facteurs écologiques surtout en milieu précaire où le diagnostic repose sur l'interrogatoire, l'examen clinique et la connaissance du terrain.

Summary: Buruli ulcer (*Mycobacterium ulcerans*) sees its incidence increase particularly in West Africa. Our Non Governmental Organization (Projet Humanitaire Afrique Nord Sud) studied the distribution of cutaneous ulcer (of which Buruli ulcer) between a flooded site (Bonou) and a dry site (Ketou) in Benin. The ratio « prevalence of Buruli ulcer in our patients of Bonou on prevalence of Buruli ulcer in our patients of Ketou » was 7,5 with a confidence interval at 95 % at [1,4 - 41,4]. There is a link between a watery ecosystem and the emergence of Buruli ulcer. Buruli ulcer is overrepresented in the under 15 age group. It can interest all the zones of the tegument whereas the other ulcers concern especially the lower limbs. Thus doctors could not be unaware of the importance of ecological factors... in precarious medium where diagnosis is based on interrogation, clinical examination and field experience.

Mots-clés : étude comparative - Bénin - écosystème - ulcère cutané - mycobacterium.
Key words: comparative study - Benin - ecosystem - skin ulcer - mycobacterium.

(1) Projet Humanitaire Afrique Nord Sud - 2, rue du Moulin, 68780 Senthem (F).

L'ulcère de Buruli (*Mycobacterium ulcerans*) est une mycobactériose environnementale cosmopolite touchant l'homme surtout en milieu intertropical. Cette maladie émergente, dont des cas ont été décrits dans la région de Buruli en Ouganda en 1962 [19], voit son incidence augmenter particulièrement en Afrique de l'Ouest [6] du fait de perturbations écologiques (inondations). Sa prévalence varie de quelques anecdotiques cas d'importation en Amérique du Nord ou en Europe jusqu'à des taux de 16 % à 22 % dans certaines communautés de Côte d'Ivoire ou du Ghana [4]. Cette maladie est, par sa fréquence, la troisième mycobactériose après la tuberculose et la lèpre [19]. L'ulcère de Buruli débute par des lésions cutanées non ulcérées (nodule, cellulite, œdème) évoluant vers des ulcérations indolores mais térébrantes à l'origine de cicatrices rétractiles voire d'amputations spontanées de membres, d'organes génitaux externes [16]... L'ulcère de Buruli toucherait, contrairement aux autres ulcères cutanés, plutôt les enfants [1, 2, 5, 8, 10, 18] mais, *a contrario*, déborderait le membre inférieur pour concerner l'ensemble du tégument. Au-delà de son importance épidémiologique, l'ulcère de Buruli accable la société africaine par le fardeau de son coût [2] et le poids de sa représentation culturelle. Au Ghana, le coût moyen du traitement est estimé à 780 US Dollars par patient [4] alors que le PIB par habitant est de 270 US Dollars. Dans l'imaginaire collectif des sociétés africaines, l'ulcère de Buruli est l'expression de la sorcellerie ou de la malédiction [14].

Notre Organisation Non Gouvernementale (Projet Humanitaire Afrique Nord Sud) intervient au Bénin depuis 1998. A travers nos missions médicales, nous avons relevé depuis 1998 de nombreux cas d'ulcères de Buruli

dans la sous-préfecture rurale de Bonou, vallée du fleuve Ouémé [3]. Intervenant également depuis 2001 dans la sous-préfecture rurale de Kétou, 75 kilomètres au nord-est de Bonou sur le plateau culminant la frontière nigériane ; nous y avons constaté une faible prévalence de l'ulcère de Buruli. Ce tropisme de l'ulcère de Buruli pour un écosystème aquatique est signalé dans la littérature [1, 8-10, 12, 13, 15, 17].

Une étude écologique « ici et ailleurs » a été initiée avec les objectifs suivants :

- décrire la distribution des ulcères cutanés de nos consultants ici et ailleurs ;
- comparer la prévalence de l'ulcère de Buruli chez nos consultants ici et ailleurs et
- croiser les types d'ulcères, les deux sous-préfectures confondues, avec le sexe, l'âge et la localisation anatomique.

Méthode

Population

Notre étude écologique a concerné deux missions médicales : cinq semaines dans la sous-préfecture de Bonou en novembre et décembre 2000 (saison sèche) et trois semaines dans la sous-préfecture de Kétou en janvier et février 2002 (saison sèche).

Tous les résultats de consultation de ces deux missions ont été recensés. L'individu statistique était le consultant ; les variables exploitées, recueillies systématiquement *in loco*, se résumaient à :

- le lieu d'habitation : sous-préfecture de Bonou ou de Kétou ;
- le sexe ;

- l'âge en deux classes : inférieur à 15 ans, supérieur ou égal à 15 ans ;
- l'approche diagnostique en clair ;
- l'approche diagnostique codée selon la Classification Internationale des Maladies 10^e édition (CIM 10) et selon le dictionnaire de résultats de consultation de la Société Française de Médecine Générale permettant de retenir tous les ulcères cutanés, à l'exclusion des plaies traumatiques récentes et des brûlures ;
- et la localisation anatomique de l'ulcère cutané en deux classes : membre inférieur et hors membre inférieur.

Les approches diagnostiques ont été obtenues uniquement par des examens cliniques du fait de l'indisponibilité d'examens complémentaires accessibles dans les deux sites de l'étude. L'examen clinique a été reconnu comme suffisant pour le diagnostic de l'ulcère de Buruli [7]. Le diagnostic différentiel entre ulcère de Buruli (infection mycobactérienne) et ulcère phagédénique (infection fuso-

spirillaire) a reposé sur une analyse sémiologique précise (tableau I).

Analyse statistique

La comparaison de la prévalence de l'ulcère de Buruli chez nos consultants ici et ailleurs a été analysée par un test bilatéral du Chi-carré avec un seuil de signification $p = 0,05$. Elle a été estimée par un rapport de prévalence et son intervalle de confiance à 95 % calculé par la méthode de Miettinen.

Les tableaux croisés 2×2 ont été analysés par un test bilatéral du Chi-carré avec un seuil de signification $p = 0,05$.

Le Chi-carré corrigé de Yates a été utilisé en cas de valeur attendue inférieure à cinq dans les tableaux 2×2 .

Résultats

La distribution des ulcères cutanés de nos consultants ici et ailleurs

Les ulcères cutanés ont concerné 17 consultants sur un total de

Tableau I : Sémiologie des ulcères phagédéniques et des ulcères de Buruli

	Ulcère phagédénique	Ulcère de Buruli
Notion de traumatisme	Habituelle	Possible
Lésions pré-ulcéreuses	Pustule ou bulle purulente	Nodule, plaque ou œdème Prurit
Ulcère	Douloureux Inflammatoire Fond sanieux, malodorant Bords en pente douce	Indolore* Non inflammatoire* Fond propre* Bords décollés en périphérie Atteinte des tissus en profondeur : graisse, muscles, os
Ganglions de drainage	Hypertrophiés et douloureux	Taille normale et indolores*
Signes généraux	Mauvais état général Fièvre	État général conservé* Apyrexie*
Facteurs associés	Malnutrition Mauvaise hygiène Marche pieds nus	Patient eutrophique

* En l'absence de surinfection de l'ulcère de Buruli par des bactéries pyogènes.

581 consultants dans la sous-préfecture de Bonou fin de l'année 2000. Ils ont concerné 9 consultants sur un total de 311 consultants dans la sous-préfecture de Kétou début 2002. La typologie des ulcères cutanés, selon la domiciliation des consultants, est présentée dans le tableau II.

La prévalence de l'ulcère de Buruli chez nos consultants ici et ailleurs

La prévalence de l'ulcère de Buruli chez les consultants de la sous-préfecture de Bonou a été estimée à 2,4 % avec un intervalle de confiance à 95 % à [1,2 % - 3,6 %].

La prévalence de l'ulcère de Buruli chez les consultants de la sous-préfecture de Kétou a été estimée à 0,3 % avec un intervalle de confiance à 95 % à [0,0 % - 0,9 %].

Le rapport « prévalence de l'ulcère de Buruli chez nos consultants de Bonou sur prévalence de l'ulcère de Buruli chez nos consultants de Kétou » a été de 7,5 avec un intervalle de confiance à 95 % à [1,4 - 41,4] (voir tableau III).

Tableaux croisés

Le tri à plat du type d'ulcère (ulcère de Buruli, autres ulcères) avec le sexe, l'âge (en deux classes) et la localisation anatomique (membre inférieur et hors membre inférieur) nous a donné les résultats présentés dans le tableau IV.

Aucune liaison n'a été observée entre le type de l'ulcère et le sexe ($p = 0,13$).

Dans notre étude, l'ulcère de Buruli a été l'apanage des moins de 15 ans alors que les autres ulcères ont concerné les consultants âgés de 15 ans et plus ($p < 0,002$).

Chez les 15 consultants souffrant d'un ulcère de Buruli, les localisations anatomiques se décrivaient comme suit :

- cinq patients présentaient des lésions des membres inférieurs (dont huit lésions disséminées aux membres inférieurs pour un patient) ;
- cinq patients présentaient des lésions des membres supérieurs ;
- deux patients présentaient des lésions au niveau du dos ;

Tableau II : Distribution des ulcères cutanés de nos consultants dans les sous-préfectures de Bonou et de Kétou

	Ulcère de Buruli	Ulcère phagédénique	Ulcère veineux	Escarre
Bonou	14	1	1	1
Kétou	1	8	0	0

Tableau III : Rapport de la prévalence (RP) de l'ulcère de Buruli chez nos consultants de Bonou sur la prévalence de l'ulcère de Buruli chez nos consultants de Kétou

	Ulcère de Buruli	Consultants
Bonou	14	581
Kétou	1	311

$RP = 14/581 : 1/311 = 7,5$

$IC95_{RP} = [1,4 - 41,4]$

Chi-carré bilatéral (ddl = 1) = 5,34

$p = 0,02$

Tableau IV : Tableaux croisés : types d'ulcères × sexe, × âge et × localisation anatomique

	Ulçère de Buruli	Autres ulcères
Masculin	5	7
Féminin	10	4
p = 0,13 (NS)		
Moins de 15 ans	11	1
15 ans et plus	4	10
p < 0,002 (S)		
Membre inférieur	6*	10
Hors membre inférieur	10*	1
p < 0,02 (S)		

*Double localisation membre inférieur + hors membre inférieur d'ulcère de Buruli pour un consultant
NS = Non Significatif **S** = Significatif

– un patient présentait une lésion de la fesse ;

– alors qu'un patient présentait une lésion du dos et une lésion du membre supérieur ;

– et qu'un autre patient présentait une double localisation au membre inférieur et au membre supérieur.

Chez les 11 consultants souffrant d'autres ulcères cutanés, la localisation hors membre inférieur n'était représentée qu'une fois et concernait une escarre du sacrum chez un patient paraplégique.

Une liaison a pu être observée entre les ulcères cutanés hors ulcères de Buruli et une localisation privilégiée au membre inférieur ($p < 0,02$). *A contrario*, l'ulcère de Buruli a été mis en évidence au niveau du membre inférieur et en dehors de celui-ci.

Discussion

Validité des résultats

L'étude est une étude écologique décrivant la prévalence et les caracté-

ristiques des ulcères cutanés dont l'ulcère de Buruli chez nos consultants des sous-préfectures rurales de Bonou et de Kétou en Afrique Noire au Bénin.

Les deux sous-préfectures sont comparables : milieu rural, 30 000 habitants, un Centre de Santé de Sous-Préfecture (dispensaire avec possibilité d'hospitalisation mais ne disposant d'aucune infrastructure technique ou chirurgicale) où exerce l'unique médecin de la sous-préfecture, hôpital le plus proche à 50 km, recours *per primam* à la médecine traditionnelle.

Les enquêtes ont été effectuées en saison sèche sur les deux sites par la même équipe de médecins. Malgré cette constatation, s'agissant d'ulcères cutanés (donc de perte de substance cutanée ayant peu tendance à la cicatrisation), le phénomène de saisonnalité est exclu car les lésions observées évoluaient depuis de nombreux mois voire plusieurs années. Néanmoins, les patients sont plus enclins à consulter pendant la saison sèche moins propice aux travaux agricoles.

Par ailleurs, il n'existe *a priori* aucun phénomène de migration entre les deux sous-préfectures et les patients observés l'ont été dans leur milieu habituel.

Il n'y a pas eu de biais de non-réponses car tous les consultants porteurs d'un ulcère cutané ont été recensés. Il n'y a pas eu de perdus de vue car il s'agissait d'une étude transversale.

Enfin, l'attractivité de nos consultations sur les ulcères cutanés était la même sur les deux sites : prévalence des ulcères chez nos consultants à Bonou = $17/581 = 3\%$ versus prévalence des ulcères chez nos consultants à Kétou = $9/311 = 3\%$ ($p = 0,98$). Seule la répartition des ulcères changeait.

Interprétation

Le rapport de prévalence de l'ulcère de Buruli chez nos consultants est 7,5 fois plus élevé à Bonou (fleuve Ouémé inondant la vallée durant la saison des pluies) qu'à Kétou (plateau dépourvu de réseau hydrographique). Le tropisme connu de l'ulcère de Buruli pour un écosystème aquatique est souligné et quantifié à travers notre étude écologique.

Néanmoins l'association mise en évidence n'implique pas pour autant une association causale. Qu'en est-il ? Le réservoir de *Mycobacterium ulcerans* se trouve-t-il parmi la flore aquatique, la faune aquatique ? Comment a lieu la contamination du réservoir vers l'homme ?

L'exposition au facteur présumé causal doit précéder l'apparition de la maladie. Dans notre étude, tous les consultants ont été examinés dans leur milieu de naissance, milieu dans lequel ils ont vécu et contracté un ulcère cutané.

Le rapport de prévalence à 7,5 avec un intervalle de confiance à 95 % à $[1,4 - 41,4]$ signe un rapport de prévalence important, statistiquement significatif mais peu précis. Ce manque de précision (intervalle de confiance large) est inhérent aux faibles effectifs de l'étude. Néanmoins l'association statistique entre l'ulcère de Buruli et un écosystème aquatique est à nouveau démontrée. De plus, il existe une constance de l'association dans la littérature [1, 8-10, 12, 13, 15, 17].

Lors de l'analyse de notre étude, un article *princeps* [11] apporte un éclairage expérimental sur cette association statistique. Une équipe française a prouvé que *Mycobacterium ulcerans* pouvait être transmis à des souris de laboratoire par la morsure de punaises d'eau infectées expérimentalement par ce bacille. De plus, le bacille n'a pu être retrouvé que dans les glandes salivaires de ces insectes. Dans un second temps, *Mycobacterium ulcerans* a pu être isolé dans les glandes salivaires de punaises d'eau collectées en Côte d'Ivoire en zone d'endémie d'ulcère de Buruli ! Faut-il ajouter que les punaises d'eau (Naucoridés) vivent dans un biotope aquatique : marais, rivières ?

Il n'existe pas de liaison entre l'ulcère de Buruli et le sexe. En revanche, une liaison existe entre cette mycobactériose environnementale et l'âge. Les moins de 15 ans sont significativement plus touchés par la maladie ($p < 0,002$). L'ulcère de Buruli intéresse l'ensemble du tégument alors que les autres ulcères ont un tropisme marqué pour le membre inférieur ($p < 0,02$).

Conclusion

Cette étude écologique confirme à nouveau l'association entre l'ulcère de Buruli et un écosystème aquatique.

Marsollier et collaborateurs [11] apportent une explication expérimentale à cette liaison statistique. Dans leur modèle biologique, la punaise d'eau est un vecteur de la maladie. Ainsi le

médecin ne saurait ignorer l'importance des facteurs écologiques surtout... en milieu précaire où le diagnostic repose sur l'interrogatoire, l'examen clinique et la connaissance du terrain.

BIBLIOGRAPHIE

1. Aguiar J, Stenou C. Buruli ulcers in rural areas of Benin: management of 635 cases. *Med Trop* 1997 ; 57 (1) : 83-90.
 2. Asiedu K, Etuafu S. Socioeconomic implications of Buruli ulcer in Ghana: a three-year review. *Am J Trop Med Hyg* 1998 ; 59 (6) : 1015-22.
 3. Barthelmé B, Stoffel V, Chagué F, Jacquenet F, Lachambre A. Ulcères de Buruli : 14 cas en 5 semaines dans une sous-préfecture rurale du Bénin. L'expérience d'une ONG médicale. *Presse Med* 2001 ; 30 (21) : 1071.
 4. Buntine J, Crofts K. Buruli ulcer. Management of Mycobacterium ulcerans disease. Geneva : World Health Organization, 2001 : 72 p.
 5. Burchard GD, Bierther M. Buruli ulcer: clinical pathological study of 23 patients in Lambarene, Gabon. *Trop Med Parasitol* 1986 ; 37 (1) : 1-8.
 6. Buruli ulcer. *Wkly Epidemiol Rec* 2000 ; 75 (13) : 106-8.
 7. Darie H, Le Guyadec T, Touze JE. Epidemiological and clinical aspects of Buruli ulcer in Ivory Coast. 124 recent cases. *Bull Soc Pathol Exot* 1993 ; 86 (4) : 272-6.
 8. Dega H, Chosidow O, Barete S, Carbonnelle B, Grosset J, Jarlier V. Mycobacterium ulcerans infection. *Ann Med Interne* 2000 ; 151 (5) : 339-44.
 9. Josse R, Guedenon A, Darie H, Anagonou S, Portaels F, Meyers WM. Mycobacterium ulcerans cutaneous infections: Buruli ulcers. *Med Trop* 1995 ; 55 (4) : 363-73.
 10. Kanga JM, Kacou ED. Epidemiological aspects of Buruli ulcer in Cote d'Ivoire: results of a national survey. *Bull Soc Pathol Exot* 2001 ; 94 (1) : 46-51.
 11. Marsollier L, Robert R, Aubry J, et al. Aquatic insects as a vector for Mycobacterium ulcerans. *Appl Environ Microbiol* 2002 ; 68 (9) : 4623-8.
 12. Marston BJ, Diallo MO, Horsburgh CR Jr, et al. Emergence of Buruli ulcer disease in the Daloa region of Cote d'Ivoire. *Am J Trop Med Hyg* 1995 ; 52 (3) : 219-24.
 13. Monson MH, Gibson DW, Connor DH, Kappes R, Hienz HA. Mycobacterium ulcerans in Liberia: a clinicopathologic study of 6 patients with Buruli ulcer. *Acta Trop* 1984 ; 41 (2) : 165-72.
 14. Stienstra Y, van der Graaf WT, Asamoah K, van der Werf TS. Beliefs and attitudes toward Buruli ulcer in Ghana. *Am J Trop Med Hyg* 2002 ; 67 (2) : 207-13.
 15. Stienstra Y, van der Graaf WT, de Meerman GJ, The TH, de Leij LF, van der Werf TS. Susceptibility to development of Mycobacterium ulcerans disease: review of possible risk factors. *Trop Med Int Health* 2001 ; 6 (7) : 554-62.
 16. Thomssen H. Buruli ulcer. A mycobacterial skin disease. *Hautarzt* 2002 ; 53 (5) : 334-7.
 17. Van der Werf TS, van der Graaf WT, Groothuis DG, Knell AJ. Mycobacterium ulcerans infection in Ashanti region, Ghana. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1989 ; 83 (3) : 410-3.
 18. Van der Werf TS, van der Graaf WT, Tappero JW, Asiedu K. Mycobacterium ulcerans infection. *Lancet* 1999 ; 354 (9183) : 1013-8.
 19. Weir E. Buruli ulcer: the third most common mycobacterial infection. *CMAJ* 2002 ; 166 (13) : 1691.
-