

V. Christinet
C. Di Benedetto
E. Comte
A. Calmy

Drs Vanessa Christinet, Caroline Di Benedetto et Alexandra Calmy
Service des maladies infectieuses
HUG, 1211 Genève 14
alexandra.calmy@hcuge.ch

Dr Eric Comte
Médecins sans frontières (MSF) Suisse
(MSF desk, MSF coordinateur médical, médecin de terrain)

Rev Med Suisse 2012; 8: 1792-3

BURULI

Le Buruli est une maladie des régions tropicales, rurales et reculées, qui prédomine en Afrique mais a été décrite sur les quatre autres continents.

La maladie est causée par une bactérie *Mycobacterium ulcerans* capable de produire une toxine, la mycolactone, possédant des propriétés cytotoxiques et immunomodulatrices. La présentation clinique du Buruli est très variable. Il peut s'agir d'un nodule cutané ou d'une plaque, avec ou sans ulcération, évoluant vers une guérison spontanée. La présentation peut être plus sévère, sous forme d'un ou plusieurs ulcères chroniques, progressifs pouvant être dévastateurs (figure 1). Ces ulcères peuvent atteindre les couches sous-cutanées, mais aussi les plans musculaires ou les structures osseuses. La mortalité, relativement faible, est principalement due à la surinfection bactérienne des ulcères. La morbidité, représentant un véritable problème de santé publique dans les zones endémiques, est due aux déformations tant esthétiques que fonctionnelles entraînées par la cicatrisation. En général, ce sont les extrémités qui sont



Figure 1. Ulcère de Buruli, pavillon Buruli, Akonolinga (MSF)

Buruli et VIH : une interaction complexe et peu étudiée

les plus touchées. L'effet anti-inflammatoire de la mycolactone fait que l'ulcère de Buruli est souvent indolore et dépourvu de symptômes généraux, excepté en cas de surinfection bactérienne.¹

Le mode de transmission ainsi que le réservoir de la maladie restent, à ce jour, mal connus. La prévalence étant plus importante à proximité de points d'eau stagnante, un réservoir aquatique et/ou une infection favorisée par des insectes (moustiques) sont supposés (figure 2).



Figure 2. Fleuve Nyong, Akonolinga (MSF)

Depuis les années 1980, le nombre de cas rapportés ne cesse d'augmenter. Ce phénomène est attribué aux changements humains sur l'environnement (déforestation, systèmes d'irrigations, augmentation des zones d'agriculture humide).²

En raison du faible accès aux services de santé des personnes vivant en zones rurales reculées, et en l'absence de douleurs, les patients se présentent souvent à un stade tardif de la maladie.

Historiquement, le Buruli a été traité par la chirurgie seule. Les patients nécessitent souvent des excisions, des greffes de peau et parfois une amputation du membre atteint. Les hospitalisations sont en général longues et coûteuses. En 2004, l'OMS a émis des recommandations proposant d'ajouter un traitement antibiotique de rifampicine et streptomycine.³ Dès lors, ce traitement médicamenteux est combiné à une chirurgie de débridement et réparatrice. Ce traitement antibiotique s'est avéré efficace pour réduire de manière significative le nombre de récurrences, la taille des ulcères, le temps de guérison sur les plans clinique et microbiologique, ainsi que le nombre d'interventions chirurgicales.

Des études prometteuses sont en cours avec d'autres associations d'antibiotiques telles que rifampicine/clarithromycine. Cette combinaison a l'avantage d'être purement orale et d'épargner la streptomycine, molécule de seconde ligne du traitement antituberculeux dans les pays en voie de développement.⁴

La stratégie de contrôle de la maladie reste, en l'absence de connaissance du mode d'infection, le diagnostic et le traitement précoce des lésions. Cette stratégie permet de diminuer les séquelles invalidantes et d'éviter les coûts liés aux longues hospitalisations et aux chirurgies réparatrices importantes.

INFLUENCE DU VIH SUR L'ULCÈRE DE BURULI

Malgré la proximité géographique des zones d'endémie du VIH et du Buruli, le lien entre ces deux maladies n'est à ce jour pas élucidé. Il n'existe que peu de littératures concernant la possible influence du VIH sur le Buruli.

Par analogie avec d'autres infections aux mycobactéries, nous ne savons pas, pour l'heure, si *M. ulcerans* se comporte comme *M. tuberculosis*, pathogène dont les manifestations cliniques et l'incidence sont clairement favorisées par le VIH,⁵ ou comme le *M. leprae*, dont ni la manifestation clinique et ni l'incidence ne sont influencées par le VIH.⁶

Deux études épidémiologiques donnent des résultats contradictoires sur le VIH comme facteur prédisposant au Buruli.^{7,8} Quelques études descriptives montrent des formes de Buruli très sévères disséminées chez des patients,^{9,10} tandis que des rapports de cas ne révèlent pas de différence de présentation clinique du Buruli chez le patient VIH. A noter que le degré d'immunosuppression lié au VIH n'est qu'exceptionnellement pris en compte dans les revues de cas précitées.

Akonolinga au Cameroun est un endroit particulièrement intéressant pour étudier l'influence du VIH sur le Buruli. C'est une région où la prévalence du Buruli est non négligeable et celle du VIH plus élevée qu'en Afrique de l'Ouest, où l'épidémie de l'ulcère de Buruli est généralement étudiée. Méde-

cins sans frontières (MSF) y a implanté un projet de traitement du Buruli depuis maintenant une dizaine d'années. Une récolte systématique de données se fait depuis l'ouverture du projet.

Suite à un partenariat de MSF avec l'Unité VIH des Hôpitaux universitaires de Genève en 2007, les données liées au VIH sont également systématiquement récoltées. Ceci implique un test VIH fait à tous les patients traités pour le Buruli, un taux de CD4 et une mise sous traitement antirétroviral en fonction du nombre de CD4, selon les recommandations nationales camerounaises.

L'analyse des données récoltées nous a permis d'observer différents aspects d'une possible influence du VIH sur le Buruli. D'une part, la prévalence du VIH, au sein de la population adulte affectée par le Buruli, est cinq à six fois plus élevée que la prévalence nationale du Cameroun. D'autre part, les patients VIH positifs nécessitent significativement plus de temps pour guérir les ulcères, et ceci est d'autant plus marqué que le degré d'immunosuppression est important. Dans une analyse ajustée à l'indice de masse corporelle (IMC) ainsi qu'à la taille de la lésion principale, le facteur prédictif le plus important de la guérison est le taux de CD4 au moment du début de la prise en charge du Buruli.

La tendance des patients VIH à présenter

plus de formes disséminées de Buruli, déjà décrites dans d'autres analyses de cas, est confirmée dans notre population de patients VIH-Buruli co-infectés lorsqu'on la compare aux individus sans co-infection VIH. Ceci est, encore une fois, d'autant plus marqué chez les patients immunosupprimés. Le risque de rechute/récidive de Buruli semble également plus important chez les patients porteurs du VIH. Finalement, on note également une tendance des patients VIH à nécessiter de plus nombreuses interventions chirurgicales.

Ces résultats nous suggèrent que l'ulcère de Buruli est favorisé par l'infection VIH et que les formes d'ulcère de Buruli sont plus

graves si l'immunosuppression est profonde.

Si la relation entre le VIH avec la fréquence et la gravité de l'ulcère du Buruli devait se confirmer, cela aurait un impact majeur en termes de santé publique dans les pays concernés – en modifiant, par exemple, les recommandations pour débiter une thérapie antirétrovirale chez les patients co-infectés. La prise en charge des patients co-infectés est encore loin d'être standardisée. Il nous paraît important de poursuivre ces recherches qui nous permettront d'affiner la détermination du seuil de traitement antirétroviral chez des patients particulièrement vulnérables.

Bibliographie

- 1 Merritt RW, Walker ED, Small PL, et al. Ecology and transmission of Buruli ulcer disease: A systematic review. *PLoS Negl Trop Dis* 2010;4:e911.
- 2 Walsh DS, Portaels F, Meyers WM. Buruli ulcer (*Mycobacterium ulcerans* infection). *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2008;102:969-78.
- 3 Etuaful S, Carbone B, Grosset J, et al. Efficacy of the combination rifampin-streptomycin in preventing growth of *Mycobacterium ulcerans* in early lesions of Buruli ulcer in humans. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:3182-6.
- 4 Nienhuis WA, Stienstra Y, Thompson WA, et al. Antimicrobial treatment for early, limited *Mycobacterium ulcerans* infection: A randomised controlled trial. *Lancet* 2010;375:664-72.
- 5 Sitienei J. HIV Testing and treatment among tuberculosis patients. Kenya, 2006-2009. *MMWR: Morb Mortal Wkly Rep* 2010;59:1514-7.
- 6 Massone C, Talhari C, Ribeiro-Rodrigues R, et al. Leprosy and HIV coinfection: A critical approach. *Exp Rev Anti Infect Ther* 2011;9:701-10.
- 7 Johnson RC, Nackers F, Glynn JR, et al. Association of HIV infection and *Mycobacterium ulcerans* disease in Benin. *AIDS* 2008;22:901-3.
- 8 Raghunathan PL, Whitney EA, Asamoah K, et al. Risk factors for Buruli ulcer disease (*Mycobacterium ulcerans* infection): Results from a case-control study in Ghana. *Clin Infect Dis* 2005;40:1445-53.
- 9 Darie H, Cautoclaud A, Lajaunie C, Millet P. Dermatological aspects of AIDS in western Africa. Apropos of 140 cases. *Bull Soc Pathol Exot* 1994;87:176-80.
- 10 Delaporte E, Savage C, Alfandari S, et al. Buruli ulcer in a Zairian woman with HIV infection. *Ann Dermatol Venereol* 1994;121:557-60.