

## Article original

# SUIVI DU PREMIER CAS D'INFECTION À *MYCOBACTERIUM ULCERANS* CONFIRMÉ PAR CULTURE, PCR ET GÉNOTYPAGE EN RÉPUBLIQUE DU CONGO-BRAZZAVILLE

Kibadi K<sup>1,2,3</sup>, Stragier P<sup>1</sup>, Muyembe-Tamfum JJ<sup>4</sup>, Pedrosa J<sup>5</sup>, Portaels F<sup>1</sup>

1 - Unité de Mycobactériologie, Département de Microbiologie, Institut de Médecine Tropicale, Nationalestraat 155, 2000 Antwerpen, Belgique

2 - Programme National de Lutte contre l'Ulcère de Buruli (PNLUB), Ministère de la Santé, République Démocratique du Congo.

3 - Département de Chirurgie de l'Université de Kinshasa, Kinshasa, RDC

4 - Institut National de Recherches Biomédicales (INRB), Kinshasa, RDC

5 - Life and Health Sciences Research Institute, University of Minho, Braga, Portugal

*Med Trop* 2008 ; 68 : 137-143

**RÉSUMÉ** • Ce travail qui présente le 1<sup>er</sup> cas d'infection à *Mycobacterium ulcerans* (IMU) confirmée par PCR avec identification de *M. ulcerans* et génotypage en République du Congo-Brazzaville montre l'intérêt d'un suivi clinique régulier et microbiologique répété devant une forme disséminée de la maladie. Le patient a probablement été contaminé à Pointe Noire où la maladie avait déjà été décrite mais non confirmée biologiquement. *M. ulcerans*, cultivé à partir de prélèvements effectués sur ce patient avant antibiothérapie, est sensible aux antimycobactériens administrés (streptomycine et rifampicine) et la souche est identique aux souches isolées des régions d'Afrique de l'ouest en contact avec l'Atlantique et endémiques pour l'IMU. Le patient a été traité par la combinaison streptomycine et rifampicine pendant 12 semaines associée à la chirurgie, avec un suivi clinique journalier et microbiologique toutes les 2 semaines. Le recul post-thérapeutique est de 26 mois partant de la fin de l'antibiothérapie spécifique. Le traitement médical n'a pas empêché la survenue des complications osseuses avec fistules qui ont été traitées par la chirurgie. Il est néanmoins possible que ce traitement médical ait contrôlé la dissémination de la maladie. L'intérêt d'un suivi microbiologique répété a été nécessaire afin de confirmer l'atteinte osseuse de ce patient. D'autre part, la persistance d'une positivité de l'amplification génique ne signifie pas l'activité de la maladie. Cette étude confirme qu'à l'heure actuelle, la région de Pointe Noire en République du Congo-Brazzaville est toujours endémique pour l'IMU. L'émergence de la maladie dans ce pays impose l'optimisation des mesures de surveillance épidémiologique, de diagnostic biologique et de prise en charge thérapeutique afin d'évaluer l'ampleur actuelle de l'IMU dans ce pays.

**MOTS-CLÉS** • *Mycobacterium ulcerans* - Ulcère de Buruli - République du Congo (Brazzaville) - Efficacité - Streptomycine et Rifampicine - Chirurgie.

**FOLLOW-UP OF THE FIRST CASE OF MYCOBACTERIUM ULCERANS INFECTION DOCUMENTED BY PCR, GENOTYPING AND CULTURE IN THE REPUBLIC OF CONGO-BRAZZAVILLE**

**ABSTRACT** • This article presents follow-up data from the first patient in whom *Mycobacterium ulcerans* infection (MUI) was documented by PCR, genotyping and culture in the Republic of Congo-Brazzaville. Findings show the importance of regular clinical and microbiological evaluation for the disseminated form of the disease. The patient was probably infected in Pointe Noire where MUI has been described but never documented. Culture of specimens collected before antibiotic treatment showed that the bacterium was sensitive to the antibiotics being administered (streptomycin and rifampin) and was identical to isolates from Atlantic-coast regions of West Africa where MUI is endemic. The patient was treated with streptomycin and rifampin for 12 weeks in association with surgery. During treatment clinical examination was performed every day and microbiological analysis every two weeks. The duration of follow-up from the end of specific antibiotic treatment was 26 months. Medical treatment failed to prevent bone involvement and fistulae that were treated by surgery. However medical treatment may have limited dissemination of the disease. Serial microbiological evaluation was useful to detect bone involvement in this patient, but persistent positive gene amplification is not a proof of active disease. This study confirms that MUI is still endemic in the region of Pointe Noire. This finding underlines the need to optimize epidemiologic surveillance, laboratory diagnostic capabilities, and therapeutic management in the Republic of Congo-Brazzaville.

**KEY WORDS** • *Mycobacterium ulcerans* - Buruli ulcer - Republic of Congo (Brazzaville) - Efficacy - Streptomycin and Rifampicin - Surgery.

En République du Congo-Brazzaville, malgré un article en 1966 (1), aucune autre publication ne rapportait jusqu'à ce jour de patients atteints d'infection à *Mycobacterium*

*ulcerans* (IMU) confirmée par culture, PCR et génotypage. L'IMU est une maladie émergente en recrudescence ces dernières années en Afrique centrale et de l'ouest. Elle constitue à l'heure actuelle un réel problème de santé publique dans différentes régions endémiques (2).

Par ailleurs, le traitement de cette affection (appelée aussi « Ulcère de Buruli ») est resté longtemps essentiellement chirurgical (3, 4). Suite à des résultats encourageants

• Correspondance : F. Portaels, Unité de Mycobactériologie, Institut de Médecine Tropicale, Nationalestraat 155, B-2000 Antwerpen, Belgique.

• Courriel : [portaels@itg.be](mailto:portaels@itg.be)

• Article reçu le 9/11/2007, définitivement accepté le 10/03/2008.

sur les formes précoces d'IMU, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) recommande actuellement la combinaison streptomycine et rifampicine (S+R) associée ou non à la chirurgie (5). Son efficacité a été rapportée au Ghana (6) et récemment au Bénin (7).

Les objectifs de cette étude sont :

- de confirmer la présence de l'IMU en République du Congo-Brazzaville ;
- de présenter les résultats obtenus lors d'un suivi clinique régulier et microbiologique répété devant une forme disséminée de la maladie sous antibiothérapie spécifique (S+R) associée à la chirurgie.

### SUIVI CLINIQUE SOUS ANTIBIOTHÉRAPIE SPÉCIFIQUE ET CHIRURGIE

La description de ce patient âgé de 33 ans originaire de Brazzaville peut être divisée en deux parties : avant la confirmation microbiologique (Tableau I) et après la confirmation microbiologique (Tableau II).

Le patient est admis en novembre 2004 au Centre de Dépistage et de Traitement de l'Ulcère de Buruli (CDTUB) Mère Teresa de Kinshasa pour une ulcération typique de l'IMU à la face dorsale de la main droite avec cicatrice séquellaire d'IMU à la main gauche. Les soins de cet ulcère

de la main droite au CDTUB consistent essentiellement en des pansements avec l'association aqueuse chloramine-métronidazole-nitrofurandoïne (chl-méto-nitro) (8). Au mois d'avril 2005, soit 14 mois après la cicatrisation de l'IMU de la main gauche, apparaît pendant l'hospitalisation un œdème au bras droit qui s'ulcère le même mois. Le périmètre de l'avant-bras droit dépasse alors de 2 cm celui de l'avant-bras gauche et l'ulcère est large (72 cm<sup>2</sup> de surface). En juin 2005 (Tableau II), le patient présente un ulcère au bras droit avec bords décollés, motivant une biopsie chirurgicale de l'ulcère pour analyses microbiologiques effectuées à l'Institut de Médecine Tropicale (IMT) d'Antwerpen (9). Le patient a bénéficié durant 3 ans d'une polychimiothérapie mais n'a jamais été soumis à une antibiothérapie spécifique (S+R). Une semaine plus tard, nous le soumettons au protocole de l'OMS (5) avec S (15 mg/kg/jour par injection intramusculaire) et R (10 mg/kg/jour par voie orale) pendant 12 semaines, du 3 juillet au 25 septembre 2005. Les soins consistent essentiellement en des pansements à l'association chl-méto-nitro. Les excisions des tissus et des berges décollées nécrotiques lors des pansements servent d'échantillons cliniques pour les analyses microbiologiques. L'évolution clinique comporte une augmentation de la surface de l'ulcère sous antibiothérapie spécifique passant de 72 cm<sup>2</sup> au début (Fig. 1) à 480 cm<sup>2</sup> à la 10<sup>e</sup> semaine (Fig. 2) et 432 cm<sup>2</sup> à la fin du traitement médical (12<sup>e</sup> semaine). Une autogreffe cuta-

Tableau I - Evolution clinique et prise en charge du malade avant la confirmation microbiologique

Date	Forme clinique	Prise en charge (différents traitements)
Février 2003 à Pointe Noire	Œdème à la face dorsale de la main gauche	Aucune prise en charge (République du Congo-Brazzaville)
Mars 2003 à Pointe Noire	Persistance de l'œdème	Traitement traditionnel : scarifications et mouchetures Evolution non satisfaisante
Avril 2003 à Pointe Noire	Œdème ulcéré	Soins locaux au Dakin 2 % à l'Hôpital Adolphe Cissé
Mai 2003 à Pointe Noire	Ulcération de l'œdème	Excisions chirurgicales à l'Hôpital Adolphe Cissé (anesthésie générale) et antibiothérapie non spécifique
Juillet 2003	Ulcère difficile à cicatriser	Sortie spontanée de l'hôpital car non satisfaction de l'évolution de l'ulcère
Août 2003 à Brazzaville	Ulcère difficile à cicatriser	Soins de la plaie au Dakin 2% à domicile par son grand frère (infirmier) et antibiothérapie non spécifique
Janvier 2004 à Brazzaville	Ulcère cicatrisé, séquelles fonctionnelles, dépigmentation de la peau	-
Novembre 2004 à Brazzaville	Œdème à la face dorsale de la main droite qui s'ulcère deux semaines après	Soins locaux avec la solution Dakin 2 % par son grand frère (infirmier)
Novembre 2004 à Kinshasa (RDC)	Ulcère de la face dorsale de la main droite avec cicatrice et séquelles à la main gauche	Consultation et hospitalisation au CDTUB Mère Teresa : antibiothérapie non spécifique et soins locaux à l'association chl-méto-nitro
Avril 2005 à Kinshasa (RDC)	Œdème au bras droit qui s'ulcère en 2 semaines (72 cm <sup>2</sup> de surface)	Le patient bénéficie des mêmes soins que pour la lésion de la main gauche

Tableau II. Evolution clinique et prise en charge du patient M après confirmation microbiologique de l'UB à Kinshasa (RDC)

Date	Forme clinique	Prise en charge (différents traitements)	n° échantillon	IMT		
				ZN*	Culture	PCR
27 juin 2005	Ulcère du bras droit aux bords décollés évoluant depuis 3 mois	Suspicion d'UB : biopsie chirurgicale (6 échantillons) pour confirmation microbiologique de l'UB 1 semaine avant le début de l'antibiothérapie spécifique (S+R)	05-1612	2+	-	+
			05-1613	-	-	+
			05-1614	-	-	+
			05-1615	3+	-	+
			05-1616	1+	-	+
			05-1617	3+	+	(n°06-976) +
3 juillet 2005	Large ulcère du bras droit (Fig.1) Le périmètre du bras droit dépasse de 2 cm celui du bras gauche.	Début de l'antibiothérapie spécifique Soins locaux de l'ulcère à l'association chl-méto-nitro et débridements	05-2365	4+	-	+
			05-2405	4+	-	+
			05-2403	4+	-	+
			05-2404	4+	-	+
			05-2405	3+	-	+
			05-2406	1+	-	+
			05-2407	4+	-	+
31 juillet 2005	Large ulcère du bras droit	4 semaines sous antibiothérapie spécifique Soins locaux à l'association chl-méto-nitro	05-2366	4+	-	+
			05-2387	1+	-	+
			05-2388	2+	-	+
			05-2389	3+	-	+
14 août 2005	Large ulcère du bras droit	6 semaines sous antibiothérapie spécifique	05-2390	4+	-	+
			05-2391	2+	-	+
11 septembre 2005	La surface de l'ulcère est de 480 cm <sup>2</sup> (Fig. 2)	10 semaines sous antibiothérapie spécifique	NT	NT	NT	NT
25 septembre 2005	Large ulcère du bras droit de 432 cm <sup>2</sup>	12 semaines sous antibiothérapie spécifique Fin du traitement médical par R+S	05-2815	-	-	+
			05-2816	-	-	+
			05-2817	3+	-	+
			05-2818	4+	C	+
9 octobre 2005	Plaie bourgeonnante et propre du bras droit	2 semaines après la fin de l'antibiothérapie spécifique : greffe cutanée	NT	NT	NT	NT
30 octobre 2005	Ulcérations marginales de l'ulcère greffé (Fig. 3)	5 semaines après la fin de l'antibiothérapie spécifique Soins locaux avec chl-méto-nitro	05-2955	-	C	+
			05-2956	-	-	+
6 novembre 2005	Ulcérations marginales au niveau de l'ulcère du bras droit greffé	6 semaines après la fin de l'antibiothérapie spécifique Soins locaux à l'association (chl-méto-nitro)	05-3052	-	-	+
			05-3053	2+	-	+
			05-3054	-	-	+
			05-3055	-	-	+
9 novembre 2005	Ulcère de la main droite Fistules du poignet droit (Fig. 4) Ostéoarthrite du poignet droit	Autogreffe cutanée au dos de la main Fistulectomie et curetage osseux	05-3145	-	-	+
			05-3146	-	-	+
8 janvier 2006	Trajets fistuleux, petites ulcérations marginales de la main droite	16 semaines après la fin de l'antibiothérapie spécifique Soins locaux à l'association chl-méto-nitro	06-0634	-	C	-
			06-0635	2 BAAR	-	+
			06-0636	4 BAAR	-	+
22 janvier 2006	Trajets fistuleux	18 semaines après la fin de l'antibiothérapie spécifique	06-0608	-	-	-
22 février 2006	Fistules du poignet droit et ulcérations marginales	22 semaines après la fin de l'antibiothérapie spécifique Soins locaux à l'association chl-méto-nitro	06-1266	-	-	+
			06-1267	-	-	+
			06-1268	2+	-	+
			06-1269	-	-	+
			06-1270	-	-	+
Mars 2006	Cicatrisation de tous les ulcères	6 mois après la fin de l'antibiothérapie spécifique Sortie du CDTUB Mère Teresa guéri de la maladie.	NT	NT	NT	NT
Fin octobre 2007	Pas de rechutes	2 ans (26 mois) de recul post-thérapeutique	NT	NT	NT	NT

NT = non testé; C = culture contaminée; chl-méto-nitro = chloramine-métronidazole-nitrofurandoïne; \* = échelle de l'ATS (American Thoracic Society, 1981) (20); 2 BAAR = 2 bacilles acido-alcooloo résistants; 4 BAAR = 4 bacilles acido-alcooloo résistants



Figure 1 - Œdème et ulcération à bords décollés du bras droit typique de l'infection à *Mycobacterium ulcerans* (Ulçère de Buruli) avant le début de l'antibiothérapie.



Figure 3 - Ostéites du radius et du cubitus droits sans séquestre en regard de l'UB (cliché réalisé 2 mois après la fin de l'antibiothérapie).



Figure 2 - Augmentation de la surface de l'ulcération à la fin de la 10<sup>e</sup> semaine sous antibiothérapie rifampicine-streptomycine.



Figure 4 - Cicatrisation de l'ulcère de la face dorsale de la main et de la fistule du poignet. (cliché réalisé 6 mois après la fin de l'antibiothérapie).

née est réalisée 2 semaines après (9 octobre 2005) au bras droit après bourgeonnement de la plaie. C'est une greffe à peau mince prélevée à la cuisse droite sous rachianesthésie et complétée par une anesthésie générale pour la pose des greffons au membre supérieur droit.

La mensuration hebdomadaire comparative (droit-gauche) du périmètre de l'avant-bras montre une augmentation persistante du volume du côté droit. La persistance des ulcérations marginales et la présence des fistules au poignet droit après greffe cutanée révèlent une atteinte osseuse et articulaire en regard de chacune des lésions, sans séquestre : une ostéomyélite du radius et du cubitus droits (Fig. 3) ainsi qu'une ostéoarthrite du poignet droit. Le patient bénéficie alors de curetages osseux (09 novembre 2005). La cicatrisation complète survient six mois après la fin de l'antibiothérapie spécifique (Fig. 4). Le patient sort du CDTUB au mois de mars 2006. L'observation clinique fin octobre 2007 note l'absence de récurrence de l'IMU avec un recul de 26 mois.

#### SUIVI MICROBIOLOGIQUE

Divers échantillons ont été prélevés avant le début de l'antibiothérapie spécifique et placés dans un milieu de transport semi-solide (STM) pour analyse microbiologique (10) à l'IMT. La biopsie chirurgicale, divisée en 6 fragments donne 6 résultats positifs pour *M. ulcerans* par PCR IS2404, un fragment donne une culture positive après 30 semaines et 4 fragments sont positifs à l'examen direct après coloration de Ziehl Neelsen (ZN). De plus, l'écouvillonnage de l'ulcère donne également un examen direct positif à l'INRB (Kinshasa, RDC). L'antibiogramme, effectué sur Loewenstein-Jensen (LJ) selon la méthode des proportions (11) montre une sensibilité à 4 µg/ml de streptomycine et à 40 µg/ml de rifampicine. Le génotypage décèle une souche de *M. ulcerans* identique à celles de l'Afrique de l'Ouest appelée « Atlantic Africa : 301113 » (type « Afrique atlantique ») (12). Le séquençage des gènes responsables de résistance à la streptomycine et à la rifampicine n'a pas révélé de

mutations responsables de résistance à ces antibiotiques. Les échantillons prélevés au début de l'antibiothérapie spécifique (Fig.1) le 03 juillet 2005, confirment également l'IMU. Ils sont tous positifs pour le ZN (1+ à 4+) et la PCR. Les différentes analyses microbiologiques réalisées ultérieurement au cours de l'antibiothérapie restent positives jusqu'à la fin de l'antibiothérapie, le 25 septembre 2005, avec 2 résultats de ZN positifs sur 4 (3+ à 4+) et 4 PCR positifs. Les analyses effectuées sur des échantillons prélevés après la fin de l'antibiothérapie donnent des résultats positifs jusqu'au 22 février 2006 (1/5 ZN + et 4/5 PCR +), soit 22 semaines après la fin du traitement S + R (Fig.4). Mise à part la culture initiale avant antibiothérapie, aucune autre culture ne s'est révélée positive.

Les différentes biopsies chirurgicales prélevées ont également été expédiées au Life and Health Sciences Research Institute (University of Minho, Braga, Portugal) pour analyses histopathologiques. L'infection à *M. ulcerans* y a également été confirmée. Toutefois les analyses n'ont pas décelé de variations histopathologiques significatives entre les différentes biopsies prélevées tout au long du traitement spécifique (S+R).

## DISCUSSION

### Suivi clinique et microbiologique sous antibiothérapie spécifique et chirurgie

Le tableau I montre que l'apparition de l'IMU à la main droite chez le patient M est observée 10 mois après la cicatrisation d'une IMU de la main gauche. Elle est de 14 mois au bras droit. De février à mai, le patient est resté chez lui et n'a plus eu de contact avec les eaux stagnantes aux environs de Pointe Noire où il s'est probablement infecté. De plus, à partir de mai, il a été hospitalisé à Pointe Noire et à sa sortie de l'hôpital, s'est rendu à Brazzaville (août 2003) où il est resté jusqu'en novembre. Il est donc peu probable que l'apparition d'une nouvelle lésion à la main droite, sur un site différent de celui de la première lésion à la main gauche, soit le résultat d'une réinfection. Il s'agit vraisemblablement d'une dissémination des mycobactéries à un site différent. Ceci implique qu'au moment de la prise en charge du patient au CDTUB, ce dernier présentait une forme disséminée de la maladie.

La dissémination de l'IMU malgré la cicatrisation de la première lésion indique que pour certains patients, les traitements topiques (traditionnels ou autres) ne suffisent pas à stériliser les lésions et n'empêchent donc pas la dissémination possible à d'autres sites.

Le suivi clinique décèle une majoration de la surface de l'ulcère de 566 %, partant du 1er jour du début du traitement spécifique (Fig. 1) à la fin de la 10<sup>e</sup> semaine (Fig. 2) alors que Etuaful *et al.* (6), en utilisant le même traitement au Ghana, constatent une réduction moyenne de 38 % à la fin du traitement, allant de 29 % chez les patients traités pendant 2 semaines à 52 % pour ceux traités pendant 4 semaines. La

régression de l'œdème est le signe clinique le plus cité dans les rapports sur le traitement de l'IMU par la combinaison S+R (6, 7, 13), mais non constatée chez notre patient. Mais les cas documentés par Etuaful *et al.* (6) concernent uniquement les formes précoces d'IMU (nodules et plaques). De plus le traitement antibiotique spécifique de notre patient malgré la sensibilité de la souche identifiée, n'a pas empêché l'apparition de fistules au poignet droit. Il est néanmoins difficile de dire si les atteintes osseuses se sont développées avant, pendant ou après le traitement antibiotique, vu qu'aucune radiographie n'a été prise avant le début de l'antibiothérapie. La progression des lésions osseuses sous traitement antibiotique a été rapportée par d'autres auteurs: sous rifabutine, clarithromycine et ciprofloxacine par Pszolla *et al.* (14) et sous S+R pendant 12 semaines par Julia Aguiar (communication personnelle). La progression de lésions ulcéraives étendues sous rifampicine, éthambutol, clarithromycine et ciprofloxacine a également été rapportée par Semret *et al.* (15). Des résultats très satisfaisants dans le traitement de l'IMU par la combinaison S+R ont été récemment rapportés par Chauty *et al.* (7), mais sans information approfondie sur les patients avec atteintes osseuses.

L'évolution clinique non satisfaisante sous antibiothérapie spécifique a constitué un handicap psychologique majeur chez notre patient.

Malgré la présence d'atteintes osseuses au radius et au cubitus, 6 semaines après la fin de l'antibiothérapie spécifique (Fig. 3), aucun signe clinique en faveur d'atteintes osseuses sur d'autres sites n'a été décelé après un recul de 26 mois.

Une étude réalisée au Bénin (16) sur 73 patients avec atteintes osseuses, a démontré que malgré un traitement chirurgical adéquat, 11 patients (15%) ont développé de nouvelles atteintes osseuses après guérison. Chez notre patient, il est possible que le traitement antibiotique n'ait pas empêché le développement d'atteintes osseuses sous-jacentes aux lésions cutanées du membre supérieur droit mais ait limité la dissémination des atteintes osseuses à d'autres sites. Notre observation confirme l'importance d'un examen radiographique chez tout patient présentant des lésions cutanées sur des sites différents car celles-ci sont presque toujours associées à des atteintes osseuses (14, 17).

Certaines questions demeurent sans réponse : Quel aurait été l'intérêt d'une augmentation de la durée du traitement médical au-delà de 3 mois avec une bithérapie orale en phase de continuité avec une quinolone ? En effet, la streptomycine ne peut être prolongée vu ses nombreux inconvénients (néphrotoxicité, ototoxicité, injections à répétition avec inconfort et risque nosocomial de contamination). Quel est l'apport de la chirurgie seule dans les cas désespérés ? Que faire si demain une rechute devait survenir chez ce cas d'IMU traité pendant 12 semaines par la combinaison S+R associée à la chirurgie à la fin du traitement ? Quel est l'apport des examens microbiologiques dans le diagnostic et le suivi de ce patient ?

Le tableau II démontre que les examens directs (ZN) et la PCR sont restés positifs pour certains échantillons prélevés en cours de traitement et ce, jusqu'à 22 semaines après la fin de l'antibiothérapie. Ces tests ne font pas la distinction entre des bacilles vivants et des bacilles morts ; il est donc possible que ces résultats positifs reflètent la présence de bacilles morts et ne témoignent pas de l'échec des traitements.

Dans la tuberculose, il a été démontré que des résultats PCR positifs à la fin du traitement antibiotique étaient parfois associés à des rechutes ultérieures (18). La situation semble différente pour l'IMU car la majorité des patients restent PCR positifs à la fin du traitement spécifique avec S+R. Il est difficile de préciser l'impact de ces résultats PCR positifs à la fin du traitement S+R sur les taux de rechutes car la majorité de ces patients ont également été traités par chirurgie.

Sur les 40 échantillons analysés, un seul (avant traitement) a été positif en culture. La culture de *M. ulcerans* est parfois difficile surtout si les échantillons doivent être envoyés à l'étranger. Pour des échantillons PCR positifs, la culture peut être positive dans 45 % des cas lorsqu'un milieu de transport est utilisé (10). Nous ne pouvons donc pas relier la négativité des cultures à partir d'échantillons prélevés en cours et après traitement, à l'efficacité du traitement. Il est donc important d'encourager la mise en place des cultures en RDC surtout pour les patients soumis à l'antibiothérapie spécifique.

L'analyse microbiologique a été essentielle pour confirmer que les atteintes osseuses de notre patient étaient dues à l'IMU.

### Premier cas de la République du Congo-Brazzaville confirmé par PCR avec identification et génotypage

Notre malade signale des chasses nocturnes fréquentes dans les eaux stagnantes à la périphérie de Pointe Noire (Départements du Kouilou et de Pointe Noire), au cours desquelles, il se souvient avoir été maintes fois piqué par des insectes aquatiques. Toutefois, il n'existe pas à ce jour d'études sur la présence ou non de punaises d'eau à Pointe Noire. Nous pensons que notre malade pourrait s'être infecté à partir de l'environnement suite à des traumatismes cutanés (19). Néanmoins, des analyses épidémiologiques supplémentaires approfondies s'avèrent nécessaires pour élucider le(s) mode(s) de transmission précis de *M. ulcerans* au Congo-Brazzaville

En 1966, en République du Congo-Brazzaville, Perquis et Muret ont décrit 8 patients habitant à Loutete et Dolisie (Département du Niari) et Madingou (Département de la Bouenza) développant des ulcères compatibles avec une IMU (1) confirmés par l'examen direct, la culture et l'analyse histologique. Ces cultures ont été récemment réinvestiguées et nous avons démontré par génotypage que ces souches appartiennent au même type « Atlantic Africa » que les souches de la RDC (Provinces du Bas-Congo et de

Bandundu) et la souche M. 06-976 isolée de notre patient (12). Récemment en 2007, nous avons reçu des échantillons provenant de la République du Congo-Brazzaville dont 4 ont été positifs par PCR, 3 du district de Madingo Kayes (Département du Kouilou) et 1 du district de Nkayi (Département de la Bouenza). Le foyer de Pointe Noire (Départements de Kouilou et de Pointe Noire) est contigu à celui de la Province du Bas-Congo en RDC et le génotypage de la souche isolée de notre patient confirme que ce foyer reste un foyer actif d'IMU, causée par une souche de type « Afrique atlantique » (12).

### CONCLUSION

Après un recul de 26 mois, le contrôle de la dissémination de l'IMU de notre malade semble avoir été obtenu par le traitement médical combinant S+R pendant 12 semaines associé à la chirurgie ; cela n'a néanmoins pas empêché, au cours de la thérapeutique, la survenue de complications notamment osseuses probablement déjà existantes avant la prise en charge. La recherche d'une dissémination de l'IMU, avec confirmation microbiologique, doit être systématique dans ces formes multifocales. L'intérêt d'un suivi microbiologique répété paraît nécessaire bien que la persistance d'une positivité de l'amplification génique ne signifie pas que le malade soit atteint par une forme active de la maladie. Des études additionnelles devraient être effectuées afin d'analyser la valeur des résultats microbiologiques pour le suivi des patients en cours et après traitement médical et chirurgical afin d'étudier la relation entre la positivité des résultats microbiologiques et d'éventuelles rechutes. La difficulté de réalisation de ces explorations sur le terrain tropical demeure problématique.

L'émergence de l'IMU en République du Congo-Brazzaville impose l'optimisation des mesures de surveillance épidémiologique, de diagnostic biologique et de prise en charge thérapeutique, afin d'évaluer l'ampleur de l'IMU dans ce pays.

**Remerciements** • Nous remercions les religieuses missionnaires de la charité (Maison de Paix, Kinshasa, RDC), l'Ordre de Malte, Pathologie Cytologie Développement (PCD-France) pour leur soutien au CDTUB Mère Teresa de Kinshasa. Notre gratitude s'adresse également à K. Fissette et L. Nkuku pour les analyses de Laboratoire. Dr Kibadi Kapay Anatole, médecin et chirurgien, bénéficie d'une bourse de doctorat (PhD) de la Direction Générale de la Coopération au Développement du Royaume de Belgique. Ses recherches portent sur les aspects de la prise en charge médicale et chirurgicale de l'infection à *Mycobacterium ulcerans* (ulcère de Buruli).

### RÉFÉRENCES

- 1 - Perquis P, Muret G, Ravisse P, Maydat L. Ulcères tropicaux à mycobactéries. A propos de 8 observations. *Med Trop* 1966; 26 : 642-8.
- 2 - World health organization (WHO) - Buruli ulcer disease. *Mycobacterium ulcerans* infection: an overview of reported cases globally. *Wkly Epidemiol Rec* 2004; 79 : 194-9.

- 3 - World health organization (WHO) - Buruli ulcer. Management of *Mycobacterium ulcerans* disease. Buntine J, Crofts K, editors. WHO/CDS/CPE/GBUI/2001.3. Geneva: The Organization; 2001. 72 p.
- 4 - Kibadi K - Ulcère à *Mycobacterium ulcerans* : Prise en charge chirurgicale dans 102 observations en République Démocratique du Congo. *Med Trop* 2005 ; 65 : 444-8.
- 5 - World health organization (WHO) - Provisional guidance on the role of specific antibiotic in the management of *Mycobacterium ulcerans* disease (Buruli ulcer). WHO/CDS/CPE/GBUI/2004. Geneva. The Organization; 2004. 33 p.
- 6 - Etuaful S, Carbone B, Grosset J, Lucas S, Horsfield C, Phillips R - Efficacy of the combination rifampicin-streptomycin in preventing growth of *Mycobacterium ulcerans* in early lesions of Buruli ulcer in humans. *Antimicrob Agents Chemother* 2005 ; 49 : 3182-6.
- 7 - Chauty A, Ardant MF, Adeye A, Euverte H, Guédénon 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.
- 8 - Kibadi K, Tsakala TM, Mputu-Yamba JB, Kashongwe M, Muyembe T, Imposo I - Essai thérapeutique de l'association Chloramine-Métronidazole-Nitrofurantoïne dans l'ulcère de Buruli surinfecté. *Med Afr Noire* 2002 ; 49 : 239-43.
- 9 - World health organization - Buruli ulcer. Diagnosis of *Mycobacterium ulcerans* disease. A manual for health care providers. Portaels F, Johnson P, Meyers WM, editors. WHO/CDS/CPE/GBUI/2001.4. Geneva: The Organization; 2001. 92 p.
- 10 - Eddyani M, Debacker M, Martin A, Aguiar J, Johnson CR, Uwizye C - Primary culture of *Mycobacterium ulcerans* from human tissue specimens after storage in semisolid transport medium. *J Clin Microbiol* 2008 ; 46 : 69-72.
- 11 - Canetti G, Fox W, Khomenko A, Mahler HT, Menon NK, Mitchison DA. Advances in techniques of testing mycobacterial drug sensitivity and use of sensitivity tests in tuberculosis control programmes. *Bull World Health Organ* 1969 ; 41 : 21-43.
- 12 - Stragier P, Ablordey A, Durnez L, Portaels F - VNTR analysis differentiates *Mycobacterium ulcerans* and IS2404 positive mycobacteria. *Syst Appl Microbiol* 2007 ; 30 : 525-30.
- 13 - Sizaire V, Nackers F, Comte E, Portaels F - *Mycobacterium ulcerans* infection: control, diagnosis and treatment. *Lancet Infect Dis* 2006 ; 6 : 288-96.
- 14 - Pszolla N, Sarkar MR, Strecker W, Kern P, Kinzl L, Meyers WM *et al.* Buruli ulcer: a systemic disease. *Clin Infect Dis* 2003 ; 37 : e78-e82.
- 15 - Semret M, Koromihis G, MacLean JD, Libman M, Ward BJ - *Mycobacterium ulcerans* infection (Buruli ulcer): first reported case in a traveller. *Am J Trop Med Hyg* 1999 ; 61 : 689-93.
- 16 - Portaels F, Zinsou C, Aguiar J, Debacker M, de Biurw E, Guédénon A *et al.* Les atteintes osseuses dans l'ulcère de Buruli: A propos de 73 cas. *Bull Seances Acad R Sci Outre-Mer* 2003 ; 49 : 161-90.
- 17 - Debacker M, Aguiar J, Steunou C, Zinsou C, Meyers WM, Scott JT *et al.* *Mycobacterium ulcerans* disease: role of age and gender in incidence and morbidity. *Trop Med Int Health* 2004 ; 9 : 1297-304.
- 18 - Velayati AA, Bakayev VV, Bahrmand AR. Use of PCR and culture for detection of *Mycobacterium tuberculosis* in specimens from patients with normal and slow responses to chemotherapy. *Scand J Infect Dis* 2002 ; 34 : 163-6.
- 19 - Portaels F. Mycobactéries et pays tropicaux: de l'environnement à l'homme. *Med Trop* 2004 ; 64 : 219-20.
- 20 - American Thoracic Society - Diagnostic standards and classification of tuberculosis and other mycobacterial diseases, (14 th ed). *Am Rev Resp Dis* 1981 ; 123 : 343-58.