



HAL
open science

Ulcère de Buruli : Quoi de neuf en 2019?

E. Comte, Hubert Vuagnat

► **To cite this version:**

E. Comte, Hubert Vuagnat. Ulcère de Buruli : Quoi de neuf en 2019?. Bulletin de l'Association des léprologues de Langue Française, 2019. hal-02560130

HAL Id: hal-02560130

<https://hal.science/hal-02560130>

Submitted on 1 May 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

■ ULCÈRE DE BURULI: QUOI DE NEUF EN 2019?

Principaux points abordés lors de la conférence de l'OMS 2019 et focus sur certaines publications (mars 2018 – mars 2019)

É. Comte*, Hubert Vuagnat**

UNE APPROCHE INTÉGRÉE

Lors de la dernière conférence de lutte contre l'ulcère de Buruli en 2017, l'OMS a proposé de développer une approche intégrée des maladies tropicales négligées liées à la peau. L'examen de la peau offre la possibilité de dépister des cas et d'identifier plusieurs conditions en une seule visite. Une approche intégrée dans les communautés et les écoles peut potentiellement réduire les coûts et les délais de diagnostic.

Les maladies tropicales négligées liées à la peau concernées par cette approche comprennent l'ulcère de Buruli, la leishmaniose cutanée, la leishmaniose cutanée post-kala-azar, la lèpre, la filariose lymphatique, le mycétome, l'onchocercose, la gale et le pian.

La conférence de l'OMS bisannuelle consacrée au Buruli s'est donc transformée en conférence sur les maladies tropicales négligées liées à la peau. La dernière édition s'est tenue à Genève du 25 au 27 mars 2019 et a permis de faire le point sur les avancées concernant la prise en charge et la recherche pour ces pathologies.

Pour permettre aux soignants de mettre en place cette approche, l'OMS a publié un guide de formation qui explique comment reconnaître les signes et les symptômes des maladies tropicales négligées à manifestation cutanée. Il indique également comment diagnostiquer et prendre en charge les problèmes de peau. Il donne un certain nombre de pistes pour des examens ou une prise en charge plus élaborés.

Ce guide est publié en anglais, français, espagnol et portugais¹.

Un numéro spécial de la revue *Tropical Medicine and Infectious Disease* aborde un panorama des questions liées à cette approche intégrée sous le titre « Maladies tropicales négligées liées à la peau (ATN cutanées): un nouveau défi ». Ces articles ne sont cependant disponibles qu'en anglais².

TRAITEMENT ANTIBIOTIQUE

Le traitement recommandé par l'OMS pour soigner l'ulcère de Buruli est une bithérapie « rifampicine et clarithromycine » ou « rifampicine et streptomycine ». Ce traitement doit être prescrit sur une période de 56 jours. Plusieurs études explorent la possibilité d'avoir des traitements plus simples et plus efficaces.

Une première étude faite en Australie par le Pr Daniel O'Brien³ montre que les lésions de catégorie 1 (moins de 5 cm) dues à *M. ulcerans* peuvent être traitées par une durée de six semaines d'antibiotique de façon sem-

blable à une durée de 8 semaines. Les schémas antibiotiques utilisés étaient soit rifampicine clarithromycine, soit rifampicine ciprofloxacine.

Une étude *in vitro* a montré que les bêta-lactamines testées étaient efficaces seules et présentaient un fort profil synergique en association avec les antibiotiques actuellement utilisés pour traiter l'UB, à savoir la rifampicine et la clarithromycine; cette activité a encore été potentialisée en présence du clavulanate, un inhibiteur de la bêta-lactamase. De plus, des associations quadruples de rifampicine, clarithromycine, clavulanate et bêta-lactamines ont entraîné une réduction multiplicative de leur valeur de concentration minimale inhibitrice (CMI). Les formulations d'amoxicilline/clavulanate sont facilement disponibles avec une bonne documentation clinique, une faible toxicité, et une disponibilité par voie orale et pédiatrique. L'hypothèse de cette combinaison devrait être validée en étude clinique avant de pouvoir être recommandée⁴.

Une étude préclinique en modèle animal a montré que des hautes doses rifapentine (5, 10 et 20 mg/kg) associée à de la clarithromycine ont montré une efficacité dose dépendante. Cette étude a ensuite testé l'association rifampicine (de 10 à 30 mg/kg) en combinaison avec de la clarithromycine ou de l'azithromycine. La combinaison avec l'azithromycine s'est montrée plus performante. L'augmentation des doses de rifapentine ou la combinaison avec l'azithromycine pourraient être une alternative au traitement actuel. Ces hypothèses doivent cependant être testées par des études cliniques⁵.

De nouvelles molécules apparaissent dans le cadre de la lutte contre la tuberculose. Certains de ces composants pourraient être utilisés contre le *Mycobacterium ulcerans*. La bédaquiline (diarylquinoléines) et le Q203 (imidazoïridine carboxamide) sont ceux qui apparaissent actuellement les plus prometteurs.

Une première étude présentée par le Pr Gerd Pluschke a montré *in vitro* et en modèle animal que le Q203 est bactéricide à faible dose contre le *M. ulcerans*^{6, 7}. Une seconde étude menée en modèle animal et présentée par le Pr Paul Converse montrait aussi des résultats similaires. Les résultats de cette étude montraient une disparition du *M. ulcerans* au bout de deux semaines de traitement⁸. Une troisième étude menée en modèle animal et présentée par le Dr Deepak Almeida a confirmé que le *M. Ulcerans* était sensible au Q203. Le Q203 avait aussi une efficacité dose-dépendante. La combinaison rifampicine à forte dose (20 mg/kg) associée au Q203 s'est révélée particulièrement efficace⁹.

Ulcère de Buruli / Quoi de neuf?

DIAGNOSTIC

Le diagnostic de l'ulcère de Buruli repose sur la détection du *Mycobacterium ulcerans* dans les prélèvements de matériel au niveau de l'ulcère cutanée. La PCR est l'examen de référence. Cet examen est disponible dans une vingtaine de laboratoires dans le monde. Un programme bisannuel d'évaluation externe de la qualité de détection moléculaire du *M. ulcerans* a été mis en place depuis 2009. En 2018, l'Institut de médecine tropicale d'Anvers a organisé la quatrième session d'évaluation externe. Les informations sont remises de façon confidentielle à chaque laboratoire, mais les laboratoires sont fortement encouragés à communiquer leurs résultats auprès de leurs bénéficiaires; 18 laboratoires dans 13 pays ont participé à cette évaluation; 9 laboratoires ont présenté des taux de concordance égal ou supérieur à 97 %; 9 laboratoires ont présenté des faux positifs probablement dus à des contaminations de l'ADN; 6 laboratoires ont signalé

des faux positifs et des faux négatifs. Ces résultats montrent que la qualité des prestations fournies par les laboratoires reste difficile à obtenir.

Actuellement, les deux principaux tests de diagnostic de l'ulcère de Buruli sont donc le microscope (peu sensible) et la PCR (pas toujours accessible). De nouvelles pistes sont étudiées pour obtenir un test utilisable dans les centres de santé mais aucune ne semble pouvoir être utilisable à court terme. À la suite d'une réunion organisée en mars 2018 par l'OMS¹⁰, FIND en collaboration avec le Swiss TPH et le DDTD (*Drug and Diagnostic for Tropical Disease*) ont exploré la possibilité de faire un test rapide détectant les anticorps monoclonaux de la mycolactone, la toxine responsable de l'ulcère de Buruli¹¹.

L'équipe du Pr Stinéar a évalué un test LAMP qui peut détecter le *M. ulcerans*. Mais les tests en pratique se sont révélés décevants sur le plan de la sensibilité et de la spécificité en comparaison avec la PCR.¹²



E-SANTÉ ET BURULI

Plusieurs outils utilisant les applications mobiles ou Internet sont utilisés dans la lutte contre l'ulcère de Buruli. Netherland Leprosy Relief a conçu une application mobile pour aider les agents de santé communautaires à diagnostiquer et traiter les maladies cutanées les plus courantes en milieu tropical. Une première phase d'évaluation qui s'est déroulée d'octobre à novembre 2018 en Tanzanie a montré que l'application SkinApp était simple à utiliser, conviviale et renforçait la capacité des agents de santé à diagnostiquer les maladies cutanées^{13,14}.

Au Ghana et en Côte d'Ivoire, un système de support des centres de santé a été mis en place à l'aide de groupes WhatsApp. Les photos de tous les cas suspects d'ulcères de Buruli ont été adressées au groupe WhatsApp avec les éléments récoltés dans la feuille de déclaration de l'ulcère de Buruli (BU01). Ce système, simple à mettre en place, a permis de partager rapidement les informations essentielles, d'avoir des avis spécialisés et de faire un suivi des échantillons et des résultats des analyses¹⁵.

L'Université Ouverte de Catalogne et l'OMS ont mis en place un cours en ligne sur les maladies tropicales négligées à manifestation cutanée. Ce cours de spécialisation comprend 10 ECTS (système européen de transfert de crédit) et 250 heures de cours. Il est destiné aux techniciens de laboratoire, infirmiers, médecins ou gestionnaires de programmes nationaux¹⁶.

* Administrateur ASCRES (association de soutien aux centres de recherches, d'enseignements et de soins)

** Médecin chef du centre plaies et cicatrisation, Hôpital Universitaire de Genève

Correspondance : eric.comte@ascres.org,
hubert.vuagnat@hcuge.ch

Références

1. https://www.who.int/neglected_diseases/resources/9789241513531/en
2. https://www.mdpi.com/journal/tropicalmed/special_issues/Skin_NTDs
3. O'Brien D., Six semaines d'antibiotiques contre huit semaines pour les petites lésions dues à *Mycobacterium Ulcerans* chez des patients australiens. Réunion de l'OMS sur l'ulcère de Buruli et autres maladies tropicales négligées à manifestation cutanée. 25 au 27 mars 2019. Genève.
4. Arenaz-Callao M.P., González Del Río R., Lucía Quintana A., Thompson C.J., Mendoza-Losana A., Ramón-García S. Triple oral beta-lactam containing therapy for Buruli ulcer treatment shortening. *PLoS. Negl. Trop. Dis.* 2019, Jan. 28; 13(1):e0007126. Présenté aussi à la Réunion de l'OMS sur l'ulcère de Buruli et autres maladies tropicales négligées à manifestation cutanée. 25 au 27 mars 2019. Genève.
5. Omansen T.F., Almeida D., Converse P.J., Li S.Y., Lee J., Stienstra Y., van der Werf T., Grosset J.H., Nuernberger E.L. High-Dose Rifamycins Enable Shorter Oral Treatment in a Murine Model of *Mycobacterium ulcerans* Disease. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019, Jan. 29; 63 (2). Présentée aussi à la Réunion de l'OMS sur l'ulcère de Buruli et autres maladies tropicales négligées à manifestation cutanée. 25 au 27 mars 2019. Genève.
6. Scherr N., Bieri R., Thomas S.S., Chauffour A., Kalia N.P., Schneide P., Ruf M.T., Lamelas A., Manimekakai M.S.S., Grüber G., Ishii N., Suzuki K., Tanner M., Moraski G.C., Miller M.J., Witschel M., Jarlier V., Pluschke G., Pethe K. Targeting the *Mycobacterium ulcerans* cytochrome bc(1):aa(3) for the treatment of Buruli ulcer. *Nat Commun.* 2018, Dec. 18; 9(1):5370. Présenté aussi à la Réunion de l'OMS sur l'ulcère de Buruli et autres maladies tropicales négligées à manifestation cutanée. 25 au 27 mars 2019. Genève.
7. Scherr N., Pluschke G., Panda M. Comparative Study of Activities of a Diverse Set of Antimycobacterial Agents against *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium ulcerans*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016, Apr. 22; 60(5):3132-7.
8. Réduire davantage la durée du traitement de l'ulcère de Buruli en ciblant la chaîne respiratoire et en exploitant la dégradation génétique de *Mycobacterium ulcerans*. Présentée à la Réunion de l'OMS sur l'ulcère de Buruli et autres maladies tropicales négligées à manifestation cutanée. 25 au 27 mars 2019. Genève.
9. Le traitement ultra court de l'ulcère de Buruli par l'administration de Q203 et de Rifampicine à haute dose. Présenté à la Réunion de l'OMS sur l'ulcère de Buruli et autres maladies tropicales négligées à manifestation cutanée. 25 au 27 mars 2019. Genève.
10. Report of a WHO-FIND meeting on diagnostics for Buruli ulcer. Geneva, 26-27 March 2018. <https://www.who.int/buruli/en>
11. Efforts conjoints en vue d'élaborer des tests de diagnostic rapides pour le dépistage précoce de l'ulcère de Buruli. Isabel Cruz, FIND. Présentée à la Réunion de l'OMS sur l'ulcère de Buruli et autres maladies tropicales négligées à manifestation cutanée. 25 au 27 mars 2019. Genève.
12. Évaluation d'un test LAMP pouvant être utilisé sur le terrain pour la détection rapide de *M. ulcerans*. Tim Stinear. Université de Melbourne. Présenté à la Réunion de l'OMS sur l'ulcère de Buruli et autres maladies tropicales négligées à manifestation cutanée. 25 au 27 mars 2019. Genève.
13. État du développement de l'application Skin App, Liesbeth Mieras. Netherland Leprosy Relief. Présenté à la Réunion de l'OMS sur l'ulcère de Buruli et autres maladies tropicales négligées à manifestation cutanée. 25 au 27 mars 2019. Genève.
14. <https://nlrinternational.org/what-we-do/projects/skinapp>
https://play.google.com/store/apps/details?id=com.appelit.leprastichting&hl=en_US
15. Intégrer la téléphonie mobile et les interventions utilisant les réseaux sociaux dans la recherche sanitaire en vue d'améliorer la détection de l'ulcère de Buruli au Ghana et en Côte d'Ivoire. Charles Quaye. Université du Ghana. Présentée à la Réunion de l'OMS sur l'ulcère de Buruli et autres maladies tropicales négligées à manifestation cutanée. 25 au 27 mars 2019. Genève.
16. <https://studies.uoc.edu/en/postgraduate-courses/health-sciences/skin-diseases/presentation>