

Recommandations provisoires pour certains antibiotiques dans la prise en charge de

l'infection à *Mycobacterium ulcerans* (ulcère de Buruli)



Organisation
mondiale de la Santé

**Recommandations provisoires pour
certains antibiotiques dans la prise
en charge de l'infection à
Mycobacterium ulcerans
(ulcère de Buruli)**



**Organisation
mondiale de la Santé**

© Organisation mondiale de la Santé 2005

Tous droits réservés.

Les appellations employées dans la présente publication et la présentation des données qui y figurent n'impliquent de la part de l'Organisation mondiale de la Santé aucune prise de position quant au statut juridique des pays, territoires, villes ou zones, ou de leurs autorités, ni quant au tracé de leurs frontières ou limites. Les lignes en pointillé sur les cartes représentent des frontières approximatives dont le tracé peut ne pas avoir fait l'objet d'un accord définitif.

La mention de firmes et de produits commerciaux ne signifie pas que ces firmes et ces produits commerciaux sont agréés ou recommandés par l'Organisation mondiale de la Santé, de préférence à d'autres de nature analogue. Sauf erreur ou omission, une majuscule initiale indique qu'il s'agit d'un nom déposé.

L'Organisation mondiale de la Santé a pris toutes les dispositions voulues pour vérifier les informations contenues dans la présente publication. Toutefois, le matériel publié est diffusé sans aucune garantie, expresse ou implicite. La responsabilité de l'interprétation et de l'utilisation dudit matériel incombe au lecteur. En aucun cas, l'Organisation mondiale de la Santé ne saurait être tenue responsable des préjudices subis du fait de son utilisation.

Remerciements

Pour avoir examiné le document et nous avoir fait part de leurs suggestions, nous tenons à remercier les personnes suivantes :

Dr John Buntine, Cornell Specialists' Centre, Victoria
(Australie)

Dr Samuel Etuaful, Hôpital catholique St Martin, Agroyesum
(Ghana)

Dr Christian Johnson, Programme de lutte contre l'ulcère
de Buruli, Cotonou (Bénin)

Professeur Jacques Grosset, Centre de recherche sur la
tuberculose, Ecole de Médecine à l'Université John Hopkins,
Baltimore, Maryland (Etats-Unis d'Amérique)

Professeur Françoise Portaels, Département de
Microbiologie, Institut de Médecine Tropicale à Anvers
(Belgique)

Dr Mark Wansbrough-Jones, Division des maladies
infectieuses, Ecole de Médecine de l'Hôpital St George,
Londres (Royaume-Uni)

Département Halte à la Tuberculose, VIH/SIDA, tuberculose,
paludisme, Organisation mondiale de la Santé, Genève
(Suisse)

Nous invitons tous les professionnels de la santé qui appliqueront ces recommandations provisoires à nous faire part de leurs commentaires, de leurs expériences et à nous envoyer des rapports à l'adresse suivante :

Initiative mondiale contre l'ulcère de Buruli
Maladies transmissibles
Organisation mondiale de la Santé
20, avenue Appia
CH-1211 Genève 27, Suisse

Tél. : +41 22 791 2803
Fax : +41 22 791 4777
Mél : buruli@who.int

Sommaire

Préface	vi
1. Informations générales	1
2. L'action de certains antibiotiques est de mieux en mieux établie	3
3. Objectif du présent document	5
4. Notes importantes à l'intention des professionnels de santé	5
5. Définitions de cas	7
6. Quand faut-il soupçonner une infection à <i>M. ulcerans</i> ?	9
7. Antibiotiques et posologie	10
8. Traitement	11
9. Documents à établir pour l'infection à <i>M. ulcerans</i> et le suivi de la réaction au traitement	14
10. Informations à donner au patient et observance	16
11. Suivi après l'antibiothérapie	16
12. Notification des expériences	16
13. Mise en œuvre des présentes recommandations	17
14. Surveillance	19
15. Points importants à envisager	19
16. Fourniture des antibiotiques	21
17. Références	22
Annexe 1 – Informations sur la rifampicine, la streptomycine et l'amikacine	25
Annexe 2 – Fiches de traitement pour les patients en consultation externe et les malades hospitalisés	31
Annexe 3 – Registre des patients	32
Annexe 4 – Formulaire de suivi après l'antibiothérapie	33

Préface

Les recherches récentes et l'expérience clinique ont montré que l'association de la rifampicine et d'un aminoside (streptomycine ou amikacine¹), administrés de 4 à 12 semaines avec ou sans intervention chirurgicale, donnait des résultats prometteurs dans la prise en charge de l'infection à *Mycobacterium ulcerans* (ulcère de Buruli). Tandis que le milieu médical attend les conclusions de nouveaux essais thérapeutiques, les patients peuvent d'ores et déjà bénéficier des connaissances acquises jusqu'ici.

Le présent document se fonde sur les informations disponibles et sur les avis des spécialistes. Il vise à aider les professionnels de la santé travaillant dans les régions affectées à mieux prendre en charge les patients souffrant d'une infection à *M. ulcerans*. La mise en œuvre des conseils présentés ici nécessite un jugement clinique sûr et un suivi rigoureux des patients pour garantir les meilleurs résultats possibles.

¹ En raison de son coût, l'utilisation de l'amikacine n'est pas recommandée lorsqu'on dispose de streptomycine, notamment dans les pays en développement où sévit l'endémie.

1. Informations générales

L'ulcère de Buruli, maladie provoquée par *Mycobacterium ulcerans*, pose surtout problème dans les populations démunies des régions rurales isolées et, depuis 1980, il est devenu une cause importante de morbidité. Après la tuberculose et la lèpre, c'est la troisième infection mycobactérienne la plus courante. En mai 2004, la Cinquante-Septième Assemblée mondiale de la Santé a adopté une résolution sur l'ulcère de Buruli aux termes de laquelle elle demande d'intensifier les recherches pour développer de nouveaux outils de diagnostic, de traitement et de prévention (1).

MacCallum et al. ont été les premiers à décrire *M. ulcerans* en Australie en 1948 (2). La dénomination "ulcère de Buruli" vient du comté du même nom, en Ouganda, où l'on a décrit un grand nombre de cas dans les années 60 (3). On a signalé ou on soupçonne la présence de cette maladie dans plus de 30 pays, principalement dans les régions tropicales et subtropicales, et le nombre des cas augmente. L'Afrique est le continent le plus touché (4). On observe d'autres foyers importants en Australie (5, 6), en Guyane française (7) et en Papouasie-Nouvelle-Guinée (8, 9).

Dans plus de la moitié des cas, il s'agit d'enfants de moins de 15 ans, vivant dans des zones rurales isolées où l'accès à des services de santé est très limité, voire impossible (10, 11). Dans environ 90 % des cas en Afrique, les patients se présentent trop tard et ont déjà des lésions étendues qui provoqueront des incapacités sévères (12). La mortalité est faible mais la fréquence des incapacités est élevée : 66 % de ceux qui ont des lésions guéries en présentent, selon les estimations d'une étude récente (13). Dans ce groupe, l'âge médian est de 12 ans.

Jusqu'à tout récemment, le seul traitement possible consistait à pratiquer des excisions chirurgicales étendues, avec ou sans greffe de peau. Cependant, en raison de la faiblesse des infrastructures dans les régions d'endémie les plus touchées des pays en développement, la possibilité pour les malades de se faire opérer reste très limitée et, lorsqu'elle existe, les coûts dépassent largement les moyens de la plupart des patients gravement atteints (10). De surcroît, la nécessité d'une hospitalisation prolongée, trois mois en moyenne, et le nombre limité de lits dans les hôpitaux où le traitement chirurgical est possible réduisent encore le nombre de cas qu'il est possible d'hospitaliser et de traiter. Après l'opération, le taux de rechute est variable et dépend de l'expérience du médecin et de la gravité du cas. En un an de suivi après les excisions de petites lésions précoces dans le district d'Amansie West (Ghana), Amofah et al. (14) l'ont estimé à 16 %. D'autres ont signalé des taux de 28 %, principalement pour des cas graves à un stade tardif (11, 15).

Les rechutes causent des souffrances supplémentaires, font gonfler les coûts du traitement et obèrent le succès de la prise en charge (16). Compte tenu de toutes ces difficultés, l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) a toujours considéré, depuis la création de l'Initiative mondiale contre l'ulcère de Buruli, que la mise au point d'un traitement médicamenteux était une grande priorité de la recherche (17, 18).

2. L'action de certains antibiotiques est de mieux en mieux établie

Les données présentées lors de la sixième réunion du groupe consultatif spécial de l'OMS sur l'ulcère de Buruli, du 10 au 13 mars 2003 au Siège de l'OMS à Genève, en Suisse (19, 20) faisaient entrevoir que des résultats encourageants avaient été obtenus en associant la rifampicine et un aminoside (streptomycine ou amikacine²) dans le traitement des petites lésions précoces dues à *M. ulcerans*. Les principales constatations étaient les suivantes :

- La culture in vitro de *M. ulcerans* à partir de petites lésions précoces après 4, 8 ou 12 semaines de traitement, est restée négative ;
- Une antibiothérapie de deux semaines était insuffisante : *M. ulcerans* a pu être mise en culture à partir de tissus excisés au bout de deux semaines de traitement ;
- Une antibiothérapie préalable réduit la surface de la plupart des lésions de plus de 50 %, ce qui permet des excisions beaucoup moins étendues ;
- Aucune lésion n'a empiré à la suite de l'antibiothérapie et l'on n'a signalé ni effets secondaires, ni rechutes.

D'autres données ont été présentées à la septième réunion du groupe consultatif spécial de l'OMS sur l'ulcère de Buruli, du 8 au 11 mars 2004, au Siège de l'OMS à Genève, en Suisse (21, 22). Au cours d'une étude menée au Bénin, 88 patients ont reçu une association de rifampicine et de streptomycine pendant 4 à 8 semaines. Au Ghana, une étude pilote a été conduite chez 10 patients présentant des lésions œdémateuses (la forme la plus agressive de la maladie) avec l'administration de 2 à 8 semaines de traitement avant l'intervention chirurgicale.

² Voir note 1.

Ces études ont donné principalement les deux résultats suivants :

- Dans environ la moitié des cas au Bénin, les lésions ont guéri sans rétraction et sans nécessiter d'intervention chirurgicale;
- S'il fallait néanmoins intervenir (y compris chez des patients présentant une forme œdémateuse), les excisions sont restées limitées.

L'étude du Bénin montre aussi que l'on peut traiter les patients en ambulatoire, sous surveillance directe, une fois qu'un diagnostic sûr a été posé par un agent de santé expérimenté (en l'occurrence un médecin). Ce traitement antimicrobien ambulatoire a même été possible pour les patients qui devaient subir une intervention chirurgicale à un stade ultérieur.

Si ces résultats se confirment, le dépistage des petites lésions précoces et l'antibiothérapie auront des répercussions considérables pour la lutte contre cette maladie et pour l'accès d'un plus grand nombre de patients à un traitement efficace. Il est aussi extrêmement important de déterminer la durée optimale de l'antibiothérapie pour obtenir les meilleurs résultats dans le traitement des diverses formes de l'infection à *M. ulcerans*.

Lors de l'Atelier international de formation à la prise en charge de l'ulcère de Buruli, organisé à Yaoundé (Cameroun) du 19 au 23 juillet 2004, les participants ont accepté à l'unanimité d'avoir recours à l'association de la rifampicine et d'un aminoside (streptomycine ou amikacine) pour prendre en charge la maladie, en se fondant sur les présentes recommandations provisoires (23).

3. Objectif du présent document

Tandis que le milieu médical attend les résultats des nouveaux essais de traitements médicamenteux, les patients peuvent d'ores et déjà bénéficier des connaissances acquises jusqu'ici. Nos recommandations provisoires ont pour objectif d'aider les agents de santé des régions d'endémie à mieux prendre en charge l'infection à *M. ulcerans*.

4. Notes importantes à l'intention des professionnels de la santé

- En raison de la pathologie liée à l'infection à *M. ulcerans*, nécrose des tissus cutanés et sous-cutanés, il faut pratiquer dans certains cas une excision chirurgicale des tissus nécrosés, accompagnée éventuellement d'une greffe cutanée.
- Pour accélérer la guérison, le tissu nécrosé doit être éliminé en préservant le plus possible les tissus adjacents. Cette intervention ne doit jamais être repoussée à cause de l'antibiothérapie.
- Un débridement simple sera effectué à chaque fois que les blessures sont pansées. Cette opération est indolore si elle ne touche pas les tissus vivants. Un débridement radical nécessite une anesthésie et n'est en général effectué qu'en salle d'opération.

- Il convient de traiter tout cas **fortement suspect d'infection à *M. ulcerans*** avec l'association recommandée de rifampicine et d'un aminoside (en général la streptomycine) sous **surveillance directe** pendant 8 semaines (voir tableau 1 et section 8).
- Les deux antibiotiques doivent toujours **être administrés en association** pour éviter la sélection de mutants pharmacorésistants. Pour l'instant, aucune autre association n'est recommandée en raison de l'absence d'informations provenant d'études sur l'animal ou sur l'homme.
- Les ulcères réagissant bien à l'antibiothérapie seront pansés et débridés comme d'habitude pendant et après le traitement. Les pansements se poursuivront jusqu'à guérison complète des lésions.
- En cas d'intervention chirurgicale, les deux antibiotiques doivent être administrés environ une heure avant l'opération afin d'avoir la meilleure couverture possible.
- Si l'état clinique du patient le demande, il faut surveiller régulièrement l'apparition éventuelle d'effets secondaires (tests de l'audition et des fonctions rénale et hépatique).
- La prise en charge comporte d'autres aspects : antibiotiques spécifiques ou à large spectre contre les surinfections bactériennes, physiothérapie et attelles, orientation vers des traitements spécialisés.

5. Définitions de cas³

5.1 Formes non ulcératives

- **Papule**

Lésion cutanée surélevée, indolore, de moins d'un centimètre de diamètre. On observe une rougeur de la peau avoisinante. C'est une forme courante en Australie.

- **Nodule**

Lésion s'étendant de la peau au tissu sous-cutané, d'un diamètre compris entre 1 et 2 cm. En général indolore, il peut s'accompagner d'un prurit et d'une dépigmentation de la peau avoisinante, par rapport aux zones adjacentes. C'est une forme courante en Afrique.

- **Plaqué (ou placard)**

Lésion ferme, indolore, bien démarquée, surélevée, de plus de 2 cm de diamètre et à bords irréguliers. Au-dessus de la lésion, la peau est souvent rouge ou dépigmentée.

- **Œdème**

Tuméfaction diffuse, étendue et ne prenant pas le godet en général. La zone touchée a des bords mal définis ; elle est ferme, indolore et s'étend à un membre (en partie ou dans son entièreté) ou à une autre zone du corps. On peut observer des modifications de la pigmentation et il arrive que le patient ait de la fièvre.

³ Source: (24).

5.2 Formes ulcératives

Lorsque l'ulcère est bien développé, on observe des bords creusés et une induration périphérique. La base nécrosée peut prendre une apparence blanche et cotonneuse. L'ulcère est en général indolore, sauf en cas de surinfection bactérienne. Lorsqu'il y en a plusieurs et qu'ils sont proches les uns des autres, il y a souvent une continuité en dessous de la peau intacte.

5.3 Formes diffuses ou mixtes

Il s'agit de la présence simultanée de diverses formes de la maladie impliquant souvent une atteinte articulaire et osseuse chez un même patient.

5.4 Nouveau cas

Patient qui n'a jamais été traité pour une infection à *M. ulcerans*.

5.5 Rechute

Patient ayant déjà eu un traitement chirurgical (et/ou antibiotique) pour une infection à *M. ulcerans* et qui se présente avec une ou plusieurs autres lésions, au même endroit ou sur une autre partie du corps, moins d'un an après la fin du dernier traitement.

6. Quand faut-il suspecter une infection à *M. ulcerans*

Dans une zone d'endémie connue, l'agent de santé expérimenté peut en général poser le diagnostic uniquement sur des critères cliniques. Certaines caractéristiques clinico-épidémiologiques constituent cependant des indices importants:

- la plupart des patients vivent ou sont allés dans des zones d'endémie connues ;
- la plupart des patients ont moins de 15 ans ;
- environ 85 % des lésions se situent sur les membres ;
- les lésions des membres inférieurs sont deux fois plus fréquentes que celles des membres supérieurs ;
- les lésions non ulcératives sont pratiquement indolores ou très peu douloureuses (en revanche, il arrive que les ulcères deviennent douloureux en présence d'une surinfection bactérienne) ;
- le plus souvent, il n'y a pas de symptômes généraux (comme de la fièvre) en l'absence de surinfection bactérienne ou d'autre infection simultanée de la lésion ;
- l'adénite n'est pas une caractéristique de l'infection à *M. ulcerans*.

7. Antibiotiques et posologie

La posologie usuelle est la suivante :

- rifampicine : 10 mg/kg par voie orale **tous les jours** pendant 8 semaines ;
- streptomycine : 15 mg/kg en injection intramusculaire **tous les jours** pendant 8 semaines.

Le tableau 1 et l'annexe 1 donnent davantage de détails.

Table 1: Posologie de la rifampicine et de la streptomycine en fonction du poids du patient^a

Poids du patient (kg)	Rifampicine (cp à 300 mg) ^b		Streptomycine ^c (1 g/2 ml)	
	Dose (mg)	Nb. de comp.	Dose (g)	Volume (ml)
5-10	75	0,25	0,25	0,50
11-20	150	0,50	0,33	0,70
21-30	300	1,00	0,50	1,00
31-39	300	1,00	0,50	1,00
40-54	450	1,50	0,75	1,50
> 54	600	2,00	1,00	2,00

^a Adapté de (25).

^b On peut l'administrer aux enfants sous forme de sirop.

^c Contre-indiquée durant la grossesse.

8. Traitement

Actuellement, les patients sont classés en trois catégories de traitement en fonction de la taille de la lésion et des complications éventuelles (voir le tableau 2). Bien qu'il faille encore déterminer la durée optimale du traitement, en fonction des données disponibles, on recommande une antibiothérapie de 8 semaines. Si la lésion s'aggrave (s'agrandit) pendant l'antibiothérapie, il convient de revoir le diagnostic clinique initial. Dans la mesure du possible, il faudrait exciser la lésion et soumettre des échantillons de tissus à une analyse histologique. Si un patient développe des effets secondaires (voir le tableau 3), il convient de revoir le traitement antibiotique. Lorsqu'on associe l'antibiothérapie à la chirurgie, le but est de procéder à une intervention minimale pour exciser les tissus nécrosés une fois que les antibiotiques ont arrêté la progression de la maladie. C'est au soignant de décider du moment de ces interventions visant à préserver les tissus. Les petites lésions précoces représentent un cas à part lorsqu'il y a un établissement pouvant pratiquer immédiatement leur excision totale ; on ne sait pas précisément combien de temps il faut administrer les antibiotiques après l'intervention pour éviter les rechutes, mais on recommande actuellement 4 semaines.

Note. Les trois catégories de traitement ne servent qu'à orienter la prise en charge et ne couvrent pas tous les tableaux cliniques. Face à d'autres présentations, il revient au médecin de décider de la conduite à tenir en fonction des possibilités de traitement à sa disposition. Par exemple, pour un placard ou un œdème ulcératifs, on instaure, quelle que soit la taille de l'ulcère, un traitement de catégorie II, c'est-à-dire au moins 4 semaines d'antibiotiques avant et après l'intervention chirurgicale (soit au total 8 semaines) de façon à réduire la taille de l'excision. On donnera la priorité aux atteintes osseuses ou articulaires devant toute autre forme de la maladie. Pour des raisons d'esthétique, il faut administrer une antibiothérapie suffisante pour les lésions faciales avant de tenter la moindre intervention chirurgicale.

Tableau 2: Catégories de traitement, objectifs, niveaux dans le système de santé et diagnostic requis

Cat.	Forme de la maladie	Traitement	Objectif principal	Objectif secondaire	Niveau de système de santé	Diagnostic
I	Petites lésions précoces (nodules, papules, plaques et ulcères < 5 cm de diamètre)	Papules/nodules : si l'excision immédiate et la suture sont possible, commencer les antibiotiques au moins 24 h avant l'intervention et continuer 4 semaines Autrement, 8 semaines d'antibiothérapie	Guérison sans chirurgie, à part la simple élimination du tissu nécrosé	Diminuer ou prévenir les rechutes	Communauté, dispensaire et hôpitaux de district (voir Section 13.6)	Diagnostic clinique fortement évocateur et laboratoire
II	Plaques et œdèmes, ulcératifs et non ulcératifs Grandes lésions ulcératives > 5 cm de diamètre Lésions de la tête et du cou, notamment du visage	Antibiothérapie d'au moins 4 semaines, puis chirurgie (si nécessaire), et à nouveau 4 semaines d'antibiothérapie	Réduire l'ampleur de l'intervention	Diminuer ou prévenir les rechutes	Hôpitaux de district et de niveau tertiaire (voir Section 13.6)	Diagnostic clinique fortement évocateur et laboratoire
III	Formes diffuses mixtes : ostéite, ostomyélite, atteinte articulaire	Antibiothérapie d'au moins 1 semaine avant la chirurgie et ce pour une période de 8 semaines en tout	Diminuer l'infection à <i>M. ulcerans</i> et la dissémination avant et après l'intervention	Diminuer ou prévenir les rechutes Diminuer la taille de la partie excisée	Hôpitaux de district et de niveau tertiaire	Diagnostic clinique fortement évocateur et laboratoire

Tableau 3: Prise en charge symptomatique des effets secondaires de la rifampicine et de la streptomycine^{a, b}

Effets secondaires fréquents	Médicament probablement responsable	Prise en charge
Anorexie, nausées, douleurs abdominales	Rifampicine	Poursuivre le traitement et administrer le médicament avec une collation avant le coucher
Ictère et hépatite (à l'exclusion d'autres causes)	Rifampicine	Arrêter le traitement
Choc, purpura, insuffisance rénale aiguë ^c	Rifampicine	Arrêter le traitement
Surdité (sans bouchon cérumen � l'otoscopie)	Streptomycine	Arrêter le traitement
Etourdissements avec vertiges et nystagmus	Streptomycine	Arrêter le traitement

^a Source: (25).

^b Il convient de souligner que, selon les études effectuées jusqu'ici, les effets secondaires sont rares. Il est néanmoins nécessaire de surveiller attentivement les patients et de respecter strictement les présentes recommandations.

^c Ces effets secondaires surviennent principalement avec une prise irrégulière de la rifampicine et des doses dépassant les 10 mg/kg.

9. Documents à établir pour l'infection à *M. ulcerans* et le suivi de la réaction au traitement

Les annexes 2 à 4 donnent les formulaires nécessaires pour l'enregistrement et le suivi du traitement.

9.1 Nouveaux cas

Rôle du soignant

Les soignants prescrivant une association d'antibiotiques pour prendre en charge l'infection à *Mycobacterium ulcerans* doivent veiller à documenter soigneusement leurs décisions cliniques, les procédures adoptées, l'amélioration de l'état clinique et tout effet secondaire éventuel.

Rôle du laboratoire

En fonction des infrastructures dont la région en particulier ou le pays dispose à ce niveau, le personnel de santé pourra demander de faire pratiquer un ou plusieurs des examens suivants :

- un examen de frottis,
- une mise en culture,
- une PCR (amplification génique),
- un examen histologique.

En cas de lésion ulcérateuse par exemple, on écouvillonne les bords creusés avant le début de l'antibiothérapie pour faire pratiquer un examen de frottis, une mise en culture et une PCR. Des échantillons (écouvillons ou fragments de tissus) devraient également être prélevés à la fin de l'antibiothérapie (si la lésion n'a pas guéri ou si une opération est indiquée) pour étudier la réaction au traitement.

En cas de lésion non ulcérate, une petite biopsie (3 mm de diamètre) devrait être prélevée au niveau de ce que l'on estime être le centre de la lésion pour des analyses microbiologiques (frottis, culture et PCR) et histologiques. De nouveaux échantillons seront prélevés au cours ou à la fin de l'antibiothérapie pour les analyses si une intervention chirurgicale s'avère nécessaire.

Mesures

Lorsque c'est faisable et que ça ne présente pas de difficultés pratiques, la documentation concernant la réaction au traitement pourra comprendre une série de tracés des lésions et des mesures de leur taille à intervalles réguliers, si possible toutes les semaines. En cas d'œdème, on mesurera une fois par semaine la circonférence du membre atteint en trois points fixes. Pour pouvoir comparer, il convient de mesurer le membre non atteint aux mêmes points et pendant tout le traitement.

Photographies

La photo est un moyen puissant et convaincant de consigner l'état du malade et les effets des antibiotiques et du traitement chirurgical. En cas de lésion œdémateuse des membres, l'angle de prise de vue doit permettre une comparaison du membre atteint avec le membre indemne. Pour toutes les formes de la maladie, il est également important de prendre les photos d'une fois à l'autre dans une position équivalente et à même distance pour permettre les comparaisons.

9.2 Rechutes

Ces cas doivent être consignés et documentés de la même façon que les nouveaux cas.

10. Informations à donner au patient et observance

Le présent document n'est pas un protocole de recherche. Toutefois, conformément aux bonnes pratiques cliniques, les soignants doivent expliquer à leurs patients et à leurs proches toutes les procédures thérapeutiques, de façon à leur faire comprendre la maladie et à favoriser l'observance du traitement.

11. Suivi après l'antibiothérapie

Après avoir terminé l'antibiothérapie, les patients doivent être suivis **au moins** 10 mois (soit un total de 12 mois à partir du début du traitement) pour confirmer la guérison, évaluer d'éventuelles complications et constater les rechutes qui viendraient à se produire. Le formulaire de l'annexe 4 peut être utilisé pour consigner les consultations dans le cadre du suivi.

12. Notification des expériences

Il est conseillé à tous les agents de santé de garder des dossiers sur leurs expériences afin de pouvoir ultérieurement les publier ou les présenter à des réunions. Une bonne documentation à ce sujet apportera suffisamment d'informations pour établir des directives définitives sur l'utilisation des antibiotiques.

13. Mise en œuvre des présentes recommandations

13.1 Il est recommandé de travailler en étroite collaboration avec les programmes de lutte antituberculeuse, notamment dans des domaines comme la coordination de l'achat des médicaments, l'utilisation des laboratoires et de leurs réseaux, ainsi que la surveillance de l'apparition d'éventuelles résistances.

13.2 Avant de mettre en œuvre les présentes recommandations, les programmes nationaux de lutte devraient organiser des ateliers pour entraîner les agents de santé à les appliquer de manière correcte et cohérente.

13.3 Initialement, les présentes recommandations seront appliquées dans les zones d'endémie où le diagnostic de la maladie est fiable et où il devrait être possible de mettre en œuvre les traitements préconisés. Pour éviter au maximum le traitement inutile de patients qui n'ont pas d'infection à *M. ulcerans*, il est essentiel qu'au moins un **diagnostic clinique sûr** ait été posé avant le début de l'antibiothérapie.

13.4 Les programmes nationaux de lutte doivent veiller à ce que les établissements de santé appliquant les présentes recommandations aient à leur disposition : i) les antibiotiques avec un approvisionnement ininterrompu ; ii) les formulaires nécessaires (annexes 2 à 4) ; iii) un appareil photographique (numérique de préférence) et iv) des récipients pour recueillir les échantillons (avec du milieu de transport pour les analyses microbiologiques et du formol à 10 % pour l'histologie), afin de pouvoir collecter et transporter en temps voulu les prélèvements aux laboratoires locaux désignés ou à un laboratoire de référence à l'étranger.

13.5 Les programmes nationaux de lutte devraient mettre au point des fiches de traitement simples et des registres d'établissement pour accompagner la mise en œuvre des présentes recommandations. Les annexes 2, 3 et 4 donnent des exemples qui pourront être adaptés aux besoins des programmes.

13.6 Afin de réduire la demande pour les lits d'hôpitaux quand ils sont en nombre limité, il sera possible de donner, dans un établissement de santé proche, les antibiotiques pendant deux semaines **sous surveillance directe** aux patients présentant de petites lésions précoces et n'ayant pas besoin d'être hospitalisés, de même qu'à ceux qui ont des lésions importantes mais dont l'état leur permet néanmoins de prendre les médicaments chez eux en attendant l'opération. Après deux semaines, ils reviennent à l'hôpital pour un nouvel examen : s'il y a une amélioration patente, les antibiotiques seront prescrits pour deux semaines supplémentaires. Cette procédure se poursuivra jusqu'à la fin de l'antibiothérapie ou jusqu'à ce que le patient soit prêt à être opéré. Il faut bien comprendre l'importance cruciale de respecter scrupuleusement le traitement prescrit (par exemple, prise orale quotidienne de la dose standard de rifampicine et injection intramusculaire stérile de la dose standard de streptomycine).

13.7 Si le patient n'est pas hospitalisé, il est important de veiller à ce que les ulcères soient correctement pansés.

13.8 Tous les patients sous antibiotiques doivent être enregistrés et les informations suivantes consignées : nom, âge, sexe, adresse (ville/village/localité), date de début du traitement, date de la fin du traitement, mesures de la réaction au traitement (y compris la diminution de la tuméfaction autour de la lésion), effets secondaires et intervention chirurgicale éventuelle (voir en annexe 3).

14. Surveillance

Une surveillance attentive est nécessaire à tous les niveaux (district, région, pays, OMS) pour veiller à l'application efficace des présentes recommandations.

15. Points importants à envisager

15.1 *Quel traitement prescrire en cas de rechute ?*

En cas de rechute sur le site initial de la lésion lorsque les antibiotiques ont été administrés pendant 8 semaines et en partant du principe que le diagnostic d'infection à *M. ulcerans* était correct, il convient de prélever si possible des échantillons (de préférence par biopsie) pour une mise en culture avant de recommencer un traitement à la rifampicine et à la streptomycine. La réaction immunitaire aux bacilles morts peut en effet être à l'origine de certaines lésions qui seront alors stériles. Les antibiotiques seront ensuite administrés pendant 4 semaines et une excision chirurgicale de la lésion sera pratiquée au moment opportun.

Si les antibiotiques ont été administrés pendant 8 semaines pour le premier traitement, on pourra envisager pour la rechute une durée de traitement plus longue mais qui ne doit pas dépasser toutefois les 12 semaines.

15.2 *Si des effets secondaires graves surviennent avec ces antibiotiques, par quoi les remplacer ?*

Comme on ne dispose à présent d'aucun médicament de remplacement à l'efficacité démontrée, il faut arrêter le

traitement en cas d'effets secondaires graves, par exemple un choc ou un ictère provoqué par la rifampicine ou des vertiges importants ou une déficience auditive résultant de la streptomycine. Le risque augmente pour la streptomycine si le traitement dure plus de 90 jours ; il faut se rappeler que les aminosides ont une toxicité cumulative et l'on accordera donc une attention particulière aux patients qui ont déjà été traités avec un médicament de ce groupe, quels qu'aient été cet aminoside, la durée et le motif du traitement. Opérer et envoyer des échantillons au laboratoire. S'il s'agit d'une déficience auditive de transmission, et pas de perception, traiter la cause et poursuivre l'antibiothérapie. Il est essentiel de bien examiner le patient.

15.3 *Qu'en est-il de la streptomycine chez l'enfant ?*

Comme on ne dispose actuellement d'aucun autre aminoside pour traiter l'infection à *M. ulcerans* chez l'enfant, il est essentiel de surveiller attentivement l'apparition éventuelle d'effets secondaires. Les injections quotidiennes douloureuses posent un problème chez l'enfant et il faudra donc s'efforcer au maximum d'alterner les points d'injection. Il vaut mieux utiliser une aiguille de petit diamètre.

15.4 *Qu'en est-il de la streptomycine chez la femme enceinte ?*

La streptomycine est contre-indiquée pendant la grossesse et la chirurgie devient donc le traitement de première intention dans ce cas. Avant de commencer le traitement chez une femme en âge de procréer, il convient de s'assurer qu'elle n'est pas enceinte.

15.5 Qu'en est-il des co-infections avec d'autres mycobactéries (tuberculose et lèpre) ?

Les co-infections sont rares mais lorsqu'un patient est à la fois infecté par *M. ulcerans* et soit le bacille de la tuberculose, soit celui de la lèpre, il faut suivre le traitement standardisé de l'une ou l'autre de ces maladies avec une modification toutefois. Pendant le temps que doit durer le traitement de l'infection à *M. ulcerans*, on administre quotidiennement la rifampicine et la streptomycine puis on reprend le schéma thérapeutique standardisé pour la tuberculose ou la lèpre.

16. Fourniture des antibiotiques

16.1 Au cours de la phase initiale d'application des présentes recommandations, l'OMS fournira les antibiotiques nécessaires aux pays d'endémie qui sont intéressés, sur demande des programmes nationaux de lutte auprès des bureaux de l'Organisation dans les pays. Nous invitons également les gouvernements des pays affectés, les organisations non gouvernementales et les autres donateurs à procurer aussi ces antibiotiques.

16.2 La demande des programmes nationaux de lutte doit comporter les éléments suivants :

- estimation du nombre des patients (adultes et enfants) à traiter dans la région d'endémie sur une période donnée ;
- nom du district et de l'hôpital où les stocks de médicaments seront conservés et gérés ;
- engagement signé du programme national, du(des) district(s) et hôpitaux qui appliqueront et contrôleront la mise en œuvre des présentes recommandations.

17. Références

1. Résolution WHA57.1 : *Ulcère de Buruli (infection à Mycobacterium ulcerans) : surveillance et lutte*. Cinquante-Septième Assemblée mondiale de la Santé, Genève, 17–22 mai 2004. Organisation mondiale de la Santé.
2. MacCallum P. A new *Mycobacterium* in man. Clinical aspects. *Journal of Pathology and Bacteriology*, 1948, 60:93–122.
3. Clinical features and treatment of pre-ulcerative Buruli lesions (*Mycobacterium ulcerans* infection). Report II of the Uganda Buruli Group. *British Medical Journal*, 1970, 2:390–393.
4. Asiedu K, Raviglione MC, Scherpbier R. *Ulcère de Buruli. Infection à Mycobacterium ulcerans*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2000 (WHO/CDS/CPE/GBUI/2000.1).
5. *Ulcère de Buruli. Infection à Mycobacterium ulcerans*. *Relevé épidémiologique hebdomadaire*, 2003, 78(19): 163–168.
6. Hayman J. Cas d'ulcère de Buruli en Australie. In: *Rapport de la 6^e Réunion du Groupe consultatif spécial de l'OMS sur l'ulcère de Buruli, 10–13 mars 2003. Siège de l'OMS, Genève, Suisse*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2003 : 48 (WHO/CDS/CPE/GBUI/2003.8).
7. Pradinaud R. L'infection à *Mycobacterium ulcerans* en Guyane française. In: *Rapport de la 6^e Réunion du Groupe consultatif spécial de l'OMS sur l'ulcère de Buruli, 10–13 mars 2003. Siège de l'OMS, Genève, Suisse*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2003 : 43 (WHO/CDS/CPE/GBUI/2003.8).
8. Igo JD, Murthy DP. *Mycobacterium ulcerans* infections in Papua New Guinea : correlation of clinical, histological, and microbiological features. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 1988, 38:391–392.

9. Sœur Joseph. L'ulcère de Buruli en Papouasie-Nouvelle-Guinée en 2002. In: *Rapport de la 6^e Réunion du Groupe consultatif spécial de l'OMS sur l'ulcère de Buruli, 10–13 mars 2003. Siège de l'OMS, Genève, Suisse. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2003 : 44–47 (WHO/CDS/CPE/GBUI/2003.8).*
10. Asiedu K, Etuaful S. Socioeconomic implications of Buruli ulcer in Ghana: a three-year review. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 1998, 59:1015–1022.
11. *Les mystères de l'ulcère de Buruli. De nombreuses questions sans réponses pour une épidémie qui prend de l'ampleur.* Genève, Organisation mondiale de la Santé, 8 mars 2002 (Communiqué de presse OMS/16).
12. Aguiar J et al. L'ulcère de buruli, une maladie mycobactérienne importante et en recrudescence au Bénin. *Bulletin des Séances de l'Académie Royale des Sciences d'Outre-Mer*, 1997, 3:325–356.
13. Ellen DE et al. Assessment of functional limitations caused by *Mycobacterium ulcerans* infection: toward a Buruli ulcer functional limitation score. *Tropical Medicine and International Health*, 2003, 8:90–96.
14. Amofah G, Asamoah S, Afram-Gyening C. Effectiveness of excision of preulcerative Buruli lesions in field situations in a rural district in Ghana. *Tropical Doctor*, 1998, 2:81–83
15. Johnson C. Point de lutte contre l'ulcère de Buruli au Bénin. In: *Rapport de la 6^e Réunion du Groupe consultatif spécial de l'OMS sur l'ulcère de Buruli, 10–13 mars 2003. Siège de l'OMS, Genève, Suisse. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2003 : 18 (WHO/CDS/CPE/GBUI/2003.8).*
16. Muelder K, Nourou A. Buruli ulcer in Benin. *Lancet*, 1990, 336:1109–1111.
17. *Des chefs d'Etat se joignent à l'OMS pour combattre l'ulcère de Buruli.* Genève, Organisation mondiale de la Santé, 7 juillet 1998 (Communiqué de presse OMS/50).

18. L'OMS engage la lutte contre une nouvelle maladie émergente, l'ulcère de Buruli. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 8 décembre 1997 (Communiqué OMS/88).
19. Etuaful SN et al. 2004. Bactericidal activity of rifampicin and streptomycin treatment for early human *M. ulcerans* lesions (présenté)
20. Kanga JM et al. Essai de traitement médical de l'ulcère de Buruli en Côte d'Ivoire. In: *Rapport de la 6^e Réunion du Groupe consultatif spécial de l'OMS sur l'ulcère de Buruli, 10–13 mars 2003. Siège de l'OMS, Genève, Suisse. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2003 : 98–99 (WHO/CDS/CPE/GBUI/2003.8).*
21. Chauty A. The role of antibiotics in the management of Buruli ulcer at the Pobe Center in Benin. In: *Report of the 7th WHO Advisory Group Meeting on Buruli Ulcer, 8–11 March 2004, WHO headquarters, Geneva, Switzerland. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2004 (sous presse).*
22. Wansbrough-Jones M et al. Management of oedematous forms of *M. ulcerans* disease: the role of antibiotics. In: *Report of the 7th WHO Advisory Group Meeting on Buruli Ulcer, 8–11 March 2004, WHO headquarters, Geneva, Switzerland. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2004 (sous presse).*
23. *Report of the International Training Workshop on the Management of Buruli Ulcer, 19–23 July 2004, Yaoundé, Cameroon (sous presse).*
24. Buntine J, Crofts K. *Ulcère de Buruli. Prise en charge de l'infection à Mycobacterium ulcerans. Manuel à l'intention du personnel soignant. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2001. Document WHO/CDS/CPE/GBUI/2001.3.*
25. *Le traitement de la tuberculose: Principes à l'intention des programmes nationaux. Deuxième édition. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1997. Document WHO/TB/97.220 (version anglaise, troisième édition, parue sous la cote WHO/CDS/TB/2003.313).*

Annexe I

Information sur la rifampicine, la streptomycine et l'amikacine⁴

A1.1 La rifampicine

• Généralités

Groupe : antimycobactérien

Gélules ou comprimés : à 150 mg et à 300 mg

Il s'agit d'un dérivé semi-synthétique de la rifamycine, macrolide complexe dérivé de *Streptomyces mediterranei*, qui inhibe la synthèse de l'acide ribonucléique chez un grand nombre d'agents pathogènes. La rifampicine est liposoluble. Après administration orale, elle est rapidement absorbée et diffuse dans tous les tissus et liquides organiques. Une dose unique de 600 mg entraîne un pic de concentration sérique d'environ 10 µg/ml en 2 à 4 heures, l'élimination se faisant ensuite avec une demi-vie de 2 à 3 heures. La rifampicine est en grande partie recyclée dans la circulation entéro-hépatique, et les métabolites formés par désacétylation dans le foie finissent par être excrétés dans les selles. Comme la résistance se développe rapidement, il faut toujours l'administrer avec d'autres antimycobactériens efficaces.

• Données cliniques

Indications

La rifampicine fait partie de tous les schémas thérapeutiques recommandés actuellement par l'OMS pour la tuberculose et la lèpre.

⁴ Adapté de (25).

Administration et posologie

La rifampicine doit être administrée de préférence au moins 30 minutes avant les repas car la nourriture en réduit l'absorption. Il se pourrait cependant que ceci n'ait pas d'importance clinique et en outre, la nourriture peut réduire l'intolérance aux médicaments. Adultes et enfants : 10 mg/kg (8 à 12 mg/kg) sans dépasser 600 mg par jour.

Contre-indications

Hypersensibilité connue aux rifamycines, dysfonctionnement hépatique.

Précautions d'emploi

De graves réactions immunologiques entraînant une insuffisance rénale, une hémolyse et une thrombopénie ont été signalées chez des sujets ayant repris de la rifampicine après un arrêt prolongé. Dans les rares cas où cette réaction se produit, il faut arrêter immédiatement et définitivement ce médicament. On surveillera attentivement la fonction hépatique chez les personnes âgées et chez les sujets présentant une dépendance alcoolique ou une maladie hépatique. On avertira en outre les malades que la rifampicine peut donner une coloration rougeâtre aux urines, aux larmes, à la salive et aux expectorations, ainsi qu'une teinte indélébile aux lentilles de contact.

Effets indésirables

La rifampicine est bien tolérée par la plupart des patients à la posologie actuellement recommandée, encore qu'une intolérance digestive grave puisse parfois obliger à interrompre le traitement. Les autres effets indésirables (fièvre, syndrome grippal et thrombopénie) surviennent plutôt en cas d'administration irrégulière, de même que le rash cutané. L'élévation modérée de la bilirubinémie et des transaminases sériques, fréquente au début du traitement, est souvent transitoire et sans importance clinique. Il arrive cependant

qu'une hépatite liée à la dose et potentiellement mortelle se produise. Il ne faut donc pas dépasser la posologie maximale recommandée de 10 mg/kg (600 mg) par jour.

Interactions médicamenteuses

La rifampicine ayant un effet inducteur sur les enzymes hépatiques, il peut être nécessaire d'augmenter la posologie des médicaments métabolisés par le foie, notamment les corticoïdes, les contraceptifs stéroïdiens, les hypoglycémisants oraux, les anticoagulants oraux, la phénytoïne, la cimétidine, la cyclosporine et les glucosides digitaliques. Comme la rifampicine réduit l'efficacité des pilules contraceptives, on conseillera aux patientes de choisir entre deux options : soit, après consultation du médecin, elles prennent une pilule plus fortement dosée en œstrogène (50 µg), soit elles ont recours à une méthode de contraception non hormonale pendant toute la durée du traitement à la rifampicine, prolongée d'au moins un mois. La rifampicine peut réduire l'excrétion biliaire des produits de contraste et de la bromesulfonephthaléine sodique et fausser les dosages microbiologiques de l'acide folique et de la vitamine B₁₂.

Surdosage

Le lavage gastrique sera utile s'il est pratiqué dans les heures qui suivent l'ingestion. De très fortes doses peuvent avoir un effet dépressur sur le système nerveux central. Il n'existe pas d'antidote spécifique et l'on se contente d'un traitement symptomatique.

Conservation

On conservera les gélules et les comprimés dans des récipients hermétiques, à l'abri de la lumière.

A1.2 La streptomycine

• Généralités

Groupe : antimycobactérien

Poudre pour usage parentéral : 1 g (sous forme de sulfate) en ampoule

Il s'agit d'un antibiotique de la famille des aminosides, dérivé de *Streptomyces griseus*, utilisé dans le traitement de la tuberculose et des infections à germes sensibles Gram négatifs. Après injection intramusculaire, elle diffuse rapidement dans le compartiment extracellulaire de la plupart des tissus. Chez l'adulte, une seule injection de 1 g (15 mg/kg) donne un pic de concentration sérique d'environ 30 à 40 µg/ml en 1 à 2 heures. La demi-vie plasmatique, en général de 2 à 3 heures, est beaucoup plus longue chez le nouveau-né et le sujet âgé, ainsi qu'en cas d'insuffisance rénale sévère. La streptomycine est excrétée sous forme inchangée dans l'urine.

• Données cliniques

Indications

Elle fait partie de plusieurs schémas thérapeutiques anti-tuberculeux actuellement recommandés par l'OMS.

Administration et posologie

La streptomycine doit être administrée en injection intramusculaire profonde. La dose pour adultes et enfants est de 15mg/kg (12 à 18 mg/kg) par jour. Les seringues et les aiguilles doivent être convenablement stérilisées pour éviter tout risque de transmission de virus pathogènes.

Interactions médicamenteuses

Il ne faut pas administrer d'autres médicaments ototoxiques ou néphrotoxiques à un malade sous streptomycine. Il s'agira

notamment des autres antibiotiques de la famille des aminosides, de l'amphotéricine B, des céphalosporines, de l'acide étacrynique, de la cyclosporine, du cisplatine, du furosémide et de la vancomycine. La streptomycine peut potentialiser l'effet des inhibiteurs neuromusculaires administrés lors de l'anesthésie.

Effets indésirables

Nausées importantes, vomissements, vertiges, éruptions cutanées et fièvre. On a signalé des pertes d'audition après une administration de longue durée. La streptomycine ne doit pas être utilisée chez le sujet souffrant d'une insuffisance rénale en raison du risque de graves réactions toxiques. A l'arrêt du traitement, les symptômes disparaissent et le patient guérit en général complètement. L'apparition de sensations auditives anormales (sifflements ou bourdonnements) indique qu'il faut arrêter le traitement à la streptomycine. Il arrive d'observer une ototoxicité, une surdité, des vertiges ou une néphrotoxicité réversible.

Surdosage

L'hémodialyse peut être utile. Il n'existe pas d'antidote spécifique et l'on se contente d'un traitement symptomatique.

Conservation

Les solutions reconstituées conservent leur efficacité pendant 48 heures à la température ambiante et jusqu'à 14 jours au réfrigérateur. La poudre pour usage parentéral doit être conservée dans des récipients hermétiques, à l'abri de la lumière.

A1.3 L'amikacine

• Généralités

L'amikacine est un aminoside antibactérien dérivé de *Streptomyces*. Son action bactéricide et ses effets secondaires sont très semblables à ceux des autres aminosides.

• Données cliniques

Présentation et posologie

L'amikacine se présente sous la forme d'une poudre blanche stérile pour injection intramusculaire dans des ampoules scellées contenant l'équivalent de 250 mg, 500 mg ou 1 g de principe actif. Cette poudre doit être dissoute dans 2 ml de soluté injectable de chlorure de sodium à 0,9 % ou d'eau pour préparation injectable. La posologie optimale est de 15 mg/kg, soit en général de 750 mg à 1 g pour un adulte, à administrer tous les jours en injection intramusculaire profonde. L'alternance des points d'injection permet d'éviter qu'ils ne deviennent trop douloureux.

Réactions indésirables

Les effets secondaires sont semblables à ceux de la streptomycine. Une ototoxicité, une surdité, des vertiges ou une néphrotoxicité réversible peuvent se produire.

Précautions d'emploi

En cas d'insuffisance rénale, on réduira la posologie quotidienne et/ou on augmentera l'intervalle entre deux injections pour éviter l'accumulation du produit. Le contrôle régulier de la fonction rénale s'impose alors pour ces patients pendant l'antibiothérapie. Il faut éviter de prescrire l'amikacine à la femme enceinte, sauf en dernier recours.

Annexe 2

Fiches de traitement pour les patients en consultation externe et les malades hospitalisés

Fiche de traitement

Traitement à la rifampicine et à la streptomycine (ou à l'amikacine) d'une infection à *M. ulcerans* (ulcère de Buruli)

Nom du patient : _____

Catégorie de traitement : _____

Adresse (ville/village/localité): _____

Début de traitement (jour/mois/année): _____

Sem. 1	Sem. 2	Sem. 3	Sem. 4	Sem. 5	Sem. 6	Sem. 7	Sem. 8
Jour 1	Jour 8	Jour 15	Jour 22	Jour 29	Jour 36	Jour 43	Jour 50
2	9	16	23	30	37	44	51
3	10	17	24	31	38	45	52
4	11	18	25	32	39	46	53
5	12	19	25	33	40	47	54
6	13	20	27	34	41	48	55
7	14	21	28	35	42	49	56

Pour indiquer que le patient a bien pris ses deux médicaments, le soignant coche à chaque fois le jour correspondant.

Annexe 4 : formulaire de suivi après l'antibiothérapie

Date _____	1 ^{er} mois		2 ^e mois		3 ^e mois		4 ^e mois		5 ^e mois		6 ^e mois		7 ^e mois		8 ^e mois		9 ^e mois		10 ^e mois		
	oui	non	oui	non	oui	non	oui	non	oui	non	oui	non	oui	non	oui	non	oui	non	oui	non	
Consul-tation																					
Cicatrice (stable/ guérie)																					
Rétraction																					
Rechute																					
Autres complications																					
Photos																					



Pour plus d'informations :

Initiative mondiale contre l'ulcère de Buruli
Maladies transmissibles
Organisation mondiale de la Santé
20, avenue Appia
CH-1211 Genève 27, Suisse

Tél.: +41 (0)22 791 2803
Fax: +41 (0)22 791 4777
Mél : buruli@who.int