

## Réponses et réactions paradoxales au cours du traitement médicamenteux de l'infection à *Mycobacterium ulcerans* (ulcère de Buruli). Quatre observations en Guyane française

### Paradoxical reactions and responses during antibiotic treatment for *Mycobacterium ulcerans* infection (Buruli ulcer). Four cases from French Guiana

Sambourg E. <sup>1</sup>, Dufour J. <sup>1,2</sup>, Edouard S. <sup>1</sup>, Morris A. <sup>3</sup>, Mosnier E. <sup>1</sup>, Reynaud Yann <sup>4</sup>, Sainte-Marie D. <sup>1,2</sup>, Nacher M. <sup>2,5</sup>, Guegan J. -F. <sup>6,7</sup>, Couppié P. <sup>1,2,\*</sup>

<sup>1</sup> Ctr Hosp Cayenne, Serv Dermatol, Cayenne 97300, French Guiana.

<sup>2</sup> Univ Antilles Guyane, Ctr Hosp Cayenne, EA EPaT 3593, Cayenne 97300, French Guiana.

<sup>3</sup> Bournemouth Univ, Sch Appl Sci, Poole BH12 5BB, Dorset, England.

<sup>4</sup> Inst Pasteur Guyane, Cayenne 97300, French Guiana.

<sup>5</sup> Ctr Hosp Cayenne, INSERM, CIE 802, CIC EC Antilles Guyane, Cayenne 97300, French Guiana.

<sup>6</sup> Univ Montpellier I, Ctr IRD Montpellier, CNRS, UMR MIVEGEC,IRD, F-34000 Montpellier, France.

<sup>7</sup> Univ Montpellier 2, Ctr IRD Montpellier, CNRS, UMR MIVEGEC,IRD, F-34000 Montpellier, France.

\* Corresponding author : P. Couppié, email address : [couppie.pierre@voila.fr](mailto:couppie.pierre@voila.fr)

#### Résumé :

##### Introduction

Depuis quelques années, en Guyane, l'infection à *Mycobacterium ulcerans* (ulcère de Buruli) est traitée en première intention par des antibiotiques actifs sur cette mycobactérie. Deux schémas thérapeutiques sont utilisés, comprenant de la rifampicine associée à de la clarithromycine ou à de l'amikacine.

##### Observation

Nous décrivons quatre cas de patients présentant une apparente aggravation des lésions durant leur traitement, soit à type d'ulcération de lésions initialement nodulaires chez une patiente de 32 ans, soit à type d'aggravation d'une ulcération préexistante chez des patients de respectivement 16, 27 et 79 ans.

---

## Discussion

Chez ces quatre patients, nous concluons à des réponses ou des réactions paradoxales, phénomène déjà décrit au cours de la tuberculose et de la lèpre. Ces aggravations sont transitoires et ne doivent pas être interprétées comme des échecs thérapeutiques. L'hypothèse physiopathologique la plus probable implique la restauration d'une immunité cellulaire antérieurement inhibée par la mycolactone, une toxine nécrosante et immunosuppressive produite par *M. ulcerans*. La disparition de cette toxine, sous l'effet des antibiotiques, serait responsable de la réaction immunitaire à l'origine d'une nécrose des tissus infectés.

## Abstract :

### Background.

In recent years, first-line therapy for *Mycobacterium ulcerans* infection in French Guiana has consisted of antibiotics active against this organism. Two regimens are used comprising rifampicin associated with clarithromycin or amikacin.

### Patients and methods.

We describe four patients presenting apparent worsening of their lesions during treatment: ulceration of a nodular lesion in a 32-year-old woman and worsening of an ulcerated lesion in three patients aged 16, 27 and 79 years.

### Discussion.

In these 4 patients, we concluded that the symptoms were caused by a paradoxical response or a reaction, a phenomenon already described in tuberculosis and leprosy. Such worsening is transient and must not be misinterpreted as failure to respond to treatment. The most plausible pathophysiological hypothesis involves the re-emergence of potentially necrotizing cellular immunity secondary to the loss of mycolactone, a necrotizing and immunosuppressive toxin produced by *M. ulcerans*, resulting from the action of the antibiotics. (C) 2014 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

**Mots clés :** *Mycobacterium ulcerans*, Ulcère de Buruli, Réaction paradoxale, Maladie tropicale, Guyane française

**Keywords :** *Mycobacterium ulcerans*, Buruli ulcer, Paradoxical reaction, Tropical disease, French Guiana

## **Introduction :**

L'infection à *Mycobacteriumulcerans* ou ulcère de Buruli (UB) est une mycobactériose cutanée environnementale contractée majoritairement en région tropicale humide marécageuse. Les foyers principaux sont l'Afrique sub-saharienne et l'Océanie. La Guyane est le principal foyer du continent américain.

Depuis 2004, l'OMS préconise de traiter l'UB par une association d'antibiotiques (Rifampicine-Streptomycine ou Amikacine) (1). Certains patients présentent en cours de traitement une apparente aggravation clinique des lésions : ulcération d'une lésion fermée, augmentation de taille d'une ulcération préexistante, apparition de lésions à distance.

Cependant ces manifestations ne sont que transitoires et l'évolution est habituellement favorable. Ces phénomènes correspondent à des réponses et des réactions paradoxales dont la 1ère publication date de 2009 (2). Nous présentons 4 observations de patients ayant présenté des réponses et des réactions paradoxales sous traitement antibiotique pour un UB en Guyane.

### **Observations :**

Cas 1 : Une patiente d'origine brésilienne de 32 ans consultait en 2004 pour une lésion nodulaire du dos du pied de 2cm de diamètre qui évoluait depuis 10 semaines. La biopsie (présence de bacilles acido-alcooliques résistants (BAAR) à la coloration de Ziehl, PCR IS2404 positive) confirmait l'UB. Un traitement comportant Rifampicine 600mg/j-Clarithromycine 1,5g/j était débuté (J0). A J15 une ulcération était présente (7mm). A J45 l'ulcération faisait 1cm avec des bords décollés et infiltrés sur 1cm. La patiente considérée en échec thérapeutique était confiée au chirurgien pour excision des tissus nécrosés. Le traitement antibiotique était poursuivi puis arrêté à J120 devant la constatation d'une guérison clinique des lésions.

Cas 2 : Un patient d'origine guyanaise de 79 ans consultait en mai 2008 pour une ulcération du poignet droit de 2cm de diamètre qui évoluait depuis 2 mois (Fig.1). La biopsie (présence de BAAR à la coloration de Ziehl, PCR IS2404 et culture *M. ulcerans* positives) confirmait l'UB. Un traitement comportant Rifadine 600mg/j-Clarithromycine 1g/j était débuté (J0). A J15 l'ulcération avait triplé de surface et l'infiltration péri lésionnelle devenue douloureuse s'était également étendue (Fig.1). A J30 les lésions étaient stabilisées et à J60 l'ulcération avait diminué de moitié (Fig.1). Le traitement était arrêté à J 150, la cicatrisation étant complète.

Cas 3 : Un patient d'origine européenne de 27 ans consultait en avril 2008 pour une ulcération malléolaire à bords décollés de 1cm de diamètre (Fig.2). Les examens biopsiques

confirmaient l'UB (présence de BAAR à la coloration de Ziehl et PCR IS2404 positive). Un traitement associant Rifampicine (10mg/kg/j po) et Amikacine (15mg/kg/j IM) était débuté à J0. A J30 l'ulcération avait doublé de surface (Fig.2). Fin du traitement à J60. A J90 la lésion était ré-épithélialisée (Fig.2).

Cas 4 : Une patiente d'origine asiatique de 16 ans consultait en 2010 pour une lésion ulcérée ronde de 2cm du talon évoluant depuis 1 mois (Fig.3). La biopsie (présence de BAAR à la coloration de Ziehl, PCR IS2404 et culture *M. ulcerans* positives) confirmait l'UB. Un traitement comportant Rifadine 600mg/j-Clarithromycine 1g/j était débuté (J0). A J30 on notait une discrète diminution de l'infiltration péri lésionnelle. A J60 la lésion s'était étendue sur 5cm et était devenue douloureuse (Fig.3). La coloration de Ziehl mettait en évidence de rares BAAR fragmentés mais la culture était négative. Le traitement était maintenu. A J90 l'ulcération persistait mais le traitement était arrêté. La lésion était complètement ré-épithélialisée à J180 (Fig.3).

### **Discussion:**

Auparavant chirurgical, le traitement de 1<sup>ère</sup> intention de l'UB est passé à l'ère des antibiotiques suite à la recommandation de l'OMS de 2004 de débiter le traitement par l'association Rifampicine –Streptomycine (ou Amikacine) (1). Différentes études thérapeutiques ont montré, particulièrement dans les lésions de taille <10cm, leur grande efficacité et la fréquence relativement faible des échecs et des récives (3-9). Depuis 2012, l'OMS propose pour l'Australie et la Guyane Française une alternative purement orale associant Rifampicine-Clarithromycine (10).

Il est fréquent de constater sous antibiotique une aggravation clinique transitoire des lésions d'UB notamment à type d'ulcération de lésions fermées ou d'augmentation de taille des

ulcères (7). Ces réactions sont souvent interprétées comme des réponses et des réactions paradoxales (2,11). Des aggravations cliniques paradoxales sous traitement sont déjà décrites pour d'autres infections mycobactériennes comme la tuberculose (augmentation de volume d'adénopathies, apparition de tuberculomes cérébraux) et la lèpre (état réactionnel de type 1, syndrome de restauration immunitaire du VIH) (11,12).

La physiopathologie des réponses et des réactions paradoxales est actuellement hypothétique. Elle semble impliquer la disparition de la mycolactone des lésions suite à l'action des antibiotiques sur *M. ulcerans*. Cette toxine bactérienne a des propriétés immunosuppressives locale importante à l'origine de la faible réaction inflammatoire caractéristique des lésions d'UB. La disparition de la mycolactone entraîne une réactivation des réactions immunitaires vis-à-vis des antigènes bactériens à l'origine de possibles phénomènes de nécrose (13).

La définition initialement proposée de la réaction paradoxale de l'UB est, sous traitement antibiotique, l'aggravation des lésions après amélioration initiale (2). Trois cas de figure sont possibles : 1) augmentation de taille des lésions et des ulcérations des lésions ulcérées ; 2) apparition de nouvelles lésions à distance ; 3) apparition d'une ulcération des formes non-ulcérées, comme les nodules, les plaques ou les œdèmes (10). Des signes cliniques d'inflammation locale peuvent exister (douleur, œdème, chaleur). Certains auteurs proposent d'élargir la définition de la réaction paradoxale à tous les cas d'aggravation clinique transitoire même en l'absence d'amélioration initiale, l'utilisation de l'expression « réponse » paradoxale étant proposée (11) d'où l'existence d'une certaine hétérogénéité dans les articles concernant la fréquence exacte de ces phénomènes d'aggravation transitoire (7,9,11).

Dans une étude prospective thérapeutique réalisée au Ghana sur des lésions <10 cm, la fréquence de l'augmentation de taille des lésions ulcérées est de 78% (appelé alors « réponse paradoxale »), mais le nombre de patients pour lesquels une amélioration préalable existait est

de 23% (correspondant alors à la définition de l'OMS d'une réaction paradoxale) (11). La fréquence de ces phénomènes paradoxaux est dans les 2 cas maximale à la 8<sup>ème</sup> semaine de traitement (11). Dans la même étude 83% des lésions non-ulcérées avant traitement s'ulcéraient et de nouvelles lésions apparaissaient chez 6% des patients (11). Dans une étude australienne le taux considéré de réaction paradoxale défini par une augmentation de taille précédée d'une amélioration transitoire est de 9% (9). Dans une étude congolaise qui n'incluait que des ulcères >10cm, la proportion de patients avec augmentation de taille des ulcères était de 88% à 4 semaines de traitement, les auteurs interprétant cette aggravation comme une insuffisance du traitement antibiotiques plutôt que des réponses ou réactions paradoxales, un acte chirurgical venant compléter le traitement antibiotique (7).

Il faut en retenir au final la relative fréquence des aggravations cliniques des UB sous antibiothérapie efficace. L'aggravation survient habituellement entre 2 à 12 semaines suivant le début du traitement (10) mais des RP tardives sont discutées suite à des observations faisant état de nouvelles lésions plus d'un an après la fin du traitement, la culture restant négative. (14). La durée recommandée du traitement antibiotique étant de 8 semaines, les réponses et réactions paradoxales peuvent apparaître à la fin du traitement antibiotique(11), posant un problème de diagnostic différentiel pour le clinicien entre RP et échec thérapeutique.

Des réponses et réactions paradoxales compliquant des UB n'avaient pas encore été rapportées sur le continent américain où les souches de *M. ulcerans* sont phylogénétiquement plus éloignées des souches africaines et australiennes (15). Dans notre expérience en Guyane, l'origine géographique des patients concernés était diverse, peu en faveur d'un facteur génétique ethnique favorisant. Notre 1<sup>ère</sup> observation (cas 1) avait été interprété en 2004 comme un échec du traitement antibiotique et une chirurgie complémentaire avait été réalisée. Avec du recul, il s'agissait vraisemblablement d'une réaction paradoxale à type d'ulcération d'une lésion préalablement nodulaire avant traitement. L'hypothèse d'une

ulcération liée à la biopsie peut se discuter mais l'augmentation progressive de taille de cette ulcération prolongée sur 6 semaines est un argument en faveur de la réaction paradoxale. Le cas n°4 présentait également les caractéristiques d'une réaction paradoxale avec amélioration initiale puis augmentation de taille des lésions avec inflammation locale douloureuse à la fin du 2<sup>ème</sup> mois de traitement. Les frottis réalisés au 60<sup>ème</sup> jour de traitement chez cette patiente mettaient en évidence des BAAR fragmentés probablement tués, la culture étant négative. Les cas n°2 et n°3 correspondaient davantage à une réponse paradoxale.

Différencier les réponses paradoxales des réactions paradoxales est probablement arbitraire, l'enjeu principal étant de ne pas se méprendre avec un échec thérapeutique.

Le traitement des réponses et réactions paradoxales dépend de l'intensité de la réaction nécrosante. Une chirurgie peut être proposée pour réaliser une détersion de la nécrose. Certains auteurs ont proposé dans le cas des réactions paradoxales d'associer une corticothérapie par voie orale mais cette attitude ne fait pas l'objet de recommandations consensuelles. (10,16,17).

En conclusion, ces 4 observations illustrent cette possibilité de réponse ou de réaction paradoxales sous antibiotique des UB y compris chez les patients infectés sur le continent américain. Il s'agit probablement d'une reprise d'une activité immunitaire locale anti-*M. ulcerans* inhibée préalablement par la mycolactone, toxine sécrétée par cette bactérie. Le risque pour le clinicien est d'interpréter cette réaction comme un échec thérapeutique. Un curetage chirurgical des lésions peut s'avérer utile pour évacuer les tissus nécrotiques.

### **Bibliographie :**

1. OMS. Recommandations provisoires pour certains antibiotiques dans la prise en charge de l'infection à *Mycobacterium ulcerans* (ulcère de Buruli). Genève, 2004.

2. O'Brien DP, Robson ME, Callan PP, McDonald AH. "Paradoxical" immune-mediated reactions to *Mycobacterium ulcerans* during antibiotic treatment: a result of treatment success, not failure. *Med J Aust.* 2009;191:564–6.
3. Etuaful S, Carbonnelle B, Grosset J, Lucas S, Horsfield C, Phillips R et al. Efficacy of the combination rifampin-streptomycin in preventing growth of *Mycobacterium ulcerans* in early lesions of Buruli ulcer in humans. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49:3182-6.
4. Chauty A, Ardant MF, Adeye A, Euverte H, Guédénon A, Johnson C et al. Promising clinical efficacy of streptomycin-rifampin combination for treatment of buruli ulcer (*Mycobacterium ulcerans* disease). *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51:4029-35.
5. Nienhuis WA, Stienstra Y, Thompson WA, Awuah PC, Abass KM, Tuah W et al. Antimicrobial treatment for early, limited *Mycobacterium ulcerans* infection: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2010;375:664-72.
6. Sarfo FS, Phillips R, Asiedu K, Ampadu E, Bobi N, Adentwe E et al. Clinical efficacy of combination of rifampin and streptomycin for treatment of *Mycobacterium ulcerans* disease. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54:3678-85.
7. Kibadi K, Boelaert M, Fraga AG, Kayinua M, Longatto-Filho A, Minuku JB et al. Response to treatment in a prospective cohort of patients with large ulcerated lesions suspected to be Buruli Ulcer (*Mycobacterium ulcerans* disease). *PLoS Negl Trop Dis.* 2010;4:e736.
8. Chauty A, Ardant MF, Marsollier L, Pluschke G, Landier J, Adeye A et al. Oral treatment for *Mycobacterium ulcerans* infection: results from a pilot study in Benin. *Clin Infect Dis.* 2011;52: 94-96
9. O'Brien DP, McDonald A, Callan P, Robson M, Friedman ND, Hughes A et al. Successful outcomes with oral fluoroquinolones combined with rifampicin in the treatment of *Mycobacterium ulcerans*: an observational cohort study. *PLoS Negl Trop Dis.* 2012;6:e1473.

10. OMS. Traitement de l'infection à *Mycobacterium ulcerans* (ulcère de Buruli) : recommandations à l'intention des agents de santé. 2012, Genève.
11. Nienhuis WA, Stienstra Y, Abass KM, Tuah W, Thompson WA, Awuah PC et al. Paradoxical responses after start of antimicrobial treatment in *Mycobacterium ulcerans* infection. *Clin Infect Dis*. 2012;54:519-26.
12. Couppié P, Abel S, Voinchet H, Roussel M, Hélénon R, Huerre M et al. Immune reconstitution inflammatory Syndrome associated with HIV and leprosy : three case reports. *Arch Dermatol*. 2004;140:997-1000.
13. Ruf MT, Sopoh GE, Brun LV, Dossou AD, Barogui YT, Johnson RC et al. Histopathological changes and clinical responses of Buruli ulcer plaque lesions during chemotherapy: a role for surgical removal of necrotic tissue? *PLoS Negl Trop Dis*. 2011;5:e1334.
14. Ruf MT, Chauty A, Adeye A, Ardant MF, Kousseimou H, Johnson RC et al. Secondary Buruli ulcer skin lesions emerging several months after completion of chemotherapy: paradoxical reaction or evidence for immune protection? *PLoS Negl Trop Dis*. 2011;5:e1252.
15. Doig KD, Holt KE, Fyfe JA, Lavender CJ, Eddyani M, Portaels F et al. On the origin of *Mycobacterium ulcerans*, the causative agent of Buruli ulcer. *BMC Genomics*. 2012;13:258.
16. Friedman ND, McDonald AH, Robson ME, O'Brien DP. Corticosteroid use for paradoxical reactions during antibiotic treatment for *Mycobacterium ulcerans*. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012;6:e1767.
17. Trevillyan JM, Johnson PD. Steroids control paradoxical worsening of *Mycobacterium ulcerans* infection following initiation of antibiotic therapy. *Med J Aust*. 2013;198:443-4.



**Fig.1 :** Cas 2 ; infection à *Mycobacteriumulcerans* du poignet, avant (J0) et pendant le traitement par Rifampicine-Clarithromycine (J15; J30;J60). Elargissement de l’ulcération visible à J15 et J30. Cicatrisation en cours à J60.

<i>Fig 1 Photo1 J0</i> J0	<i>Fig 1 Photo2 J15</i> J15
<i>Fig 1 Photo3 J30</i> J30	<i>Fig 1 Photo4 J60</i> J60

**Fig.2 :** Cas 3 ; infection à *Mycobacteriumulcerans* de la cheville avant (J0), pendant (J30) et 3 mois (J150) après un traitement par Rifampicine-Amikacine. Elargissement de l’ulcération visible à J30. Cicatrisation complète à 3 mois de la fin du traitement.

<i>Fig 2 Photo1 J0</i> J0	<i>Fig 2 Photo2 J30</i> J30	<i>Fig 2 Photo3 J150</i> J150
------------------------------	--------------------------------	----------------------------------

**Fig.3 :** Cas 4 ; infection à *Mycobacteriumulcerans* du talon, avant (J0), pendant (J60) et 6 mois (J240) après un traitement par Rifampicine-Clarithromycine. Elargissement de l'ulcération visible à J60. Cicatrisation complète à 6 mois de la fin du traitement. Coloration de Ziehl d'un frottis avant traitement (J0) avec présence de bacilles biens colorés, pendant le traitement (J60) avec bacilles fragmentés.

<i>Fig3 Photo1 J0</i> J0	<i>Fig3 Photo2 J60</i> J60	<i>Fig3 Photo3 J240</i> J240
<i>Fig3 Photo4 Ziehl J0</i> J0	<i>Fig3 Photo5 J60</i> J60	<i>Fig3 Photo6 Ziehl J60</i> J60

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêt.