

■ OSTÉITES À MYCOBACTERIUM ULCERANS AU CAMEROUN

Ponthus S., Reith C., Dre Boudabbous S., Dr Arditi D., Decroo T., Dre Tchaton M., Prof Chappuis F.

Introduction : L'ulcère de Buruli (UB) ou infection à *Mycobacterium ulcerans* se manifeste par des plaies cutanées chroniques nécessitant une antibiothérapie prolongée, des soins locaux pouvant durer plusieurs mois ou années et pour certains cas des interventions chirurgicales. Une des complications de cette maladie est l'ostéite. Ce travail a pour but d'étudier la prévalence et les facteurs de risque de l'ostéite parmi les patients atteints d'UB soignés par Médecins sans Frontières (MSF) à Akonolinga au Cameroun.

Méthode : Dans cette étude rétrospective, chaque patient admis par MSF à l'hôpital d'Akonolinga entre janvier 2010 et décembre 2012 a été systématiquement enregistré dans une base de données comportant ses caractéristiques démographiques et cliniques. Nous avons ensuite analysé les radiographies effectuées en regard des lésions à l'admission afin de détecter ou non la présence d'ostéite. Une régression univariée a été effectuée afin d'étudier l'association entre les potentiels facteurs de risque et la présence d'ostéite.

Résultats : 320 patients ont été inclus dans l'étude. Parmi 129 patients avec une radiographie inclus dans l'analyse, 43 % présentaient une ostéite en regard des plaies et les facteurs de risque significatifs suivants ont été identifiés : âge > 49 ans (OR 6,3 ; 95 % IC 2,5-16,3), plaie de taille > 160 cm² (OR 2,4 ; 95 % IC 1,0-5,3) et première consultation plus de 6 mois après l'apparition de la lésion (OR 6 ; 95 % IC 2,7-15,0).

Discussion et conclusion : La prévalence des ostéites chez les patients présentant un UB au Cameroun semble élevée. Les conséquences d'un tel diagnostic sur la prise en charge des patients et le pronostic de guérison restent pour l'instant inconnues et devraient faire l'objet d'un travail de recherche ultérieur.

INTRODUCTION

L'ostéite est une des complications les plus sévères de l'ulcère de Buruli, pouvant mener à des déformations articulaires lors d'atteinte chronique et à des amputations. Lorsque l'ostéite est prise en charge précocement, une antibiothérapie bien conduite peut parfois suffire à la traiter, d'où l'importance d'améliorer sa détection radiologique et clinique. La physiopathogénèse et les facteurs de risque associés à l'ostéite sont encore peu clairs. Il semble exister deux voies d'infection de l'os dans l'ulcère de Buruli : l'ostéite (ou ostéoartrite) par contiguïté de la lésion cutanée, et l'ostéomyélite désignant spécifiquement une atteinte par voie lympho-hématogène ; cette deuxième forme pourrait être la plus fréquente mais elle est plus difficile à détecter et à étudier puisqu'elle nécessiterait une imagerie par résonance magnétique du corps entier de chaque patient. Dans le cas des ostéites en regard d'un ulcère, il est difficile de déterminer si l'agent causal principal est *Mycobacterium ulcerans* ou un autre micro-organisme présent dans la plaie cutanée, ainsi que l'influence de cette surinfection sur la probabilité de survenue d'une ostéite. Par ailleurs, la coinfection par le VIH semble être un facteur de risque d'ostéite ; à noter que la prévalence du VIH au Cameroun est évaluée à 4,3 % (OMS, enquête EDSC-MICS, 2011). Les patients drépanocytaires semblent également plus à risque de développer des ostéites. Au contraire, la vaccination BCG semble être un facteur protecteur.

En 2002, MSF démarre le programme Ulcère de Buruli (UB) à Akonolinga au Cameroun afin de traiter et de mieux étudier cette maladie trop longtemps négligée. Depuis janvier 2010, afin de mieux détecter et d'étudier les ostéites par contiguïté, MSF effectue systématiquement des radiographies en regard des lésions cutanées à l'admission des patients dans le programme UB. Les objectifs de notre étude rétrospective reprenant des données du programme UB sont (i) d'étudier la prévalence des ostéites chez les patients avec UB et (ii) d'identifier d'éventuels facteurs de risque démographiques ou cliniques.

MÉTHODE

Il s'agit d'une étude rétrospective des données de programme des patients admis dans le projet UB de MSF à Akonolinga, Cameroun, entre janvier 2010 et décembre 2012.

Récolte de données

L'inclusion dans le programme UB de MSF nécessite au minimum un test de laboratoire positif (frottis avec coloration Ziehl-Neelsen, culture, histopathologie ou PCR) pour *Mycobacterium ulcerans* confirmant la suspicion clinique de Buruli. Chaque patient inclus est enregistré dans une base de données informatique où sont notées ses caractéristiques démographiques et médicales. De cette base ont été extraits pour notre étude : le nom, l'âge, le sexe, la taille et le statut VIH du patient, ainsi que pour chaque lésion sa localisation

anatomique et ses caractéristiques cliniques, c'est-à-dire : forme clinique (nodule, papule, plaque, œdème, ulcère), dimensions, niveau d'atteinte tissulaire (épiderme, derme, hypoderme), sous-minage, prurit, adénopathie locorégionale associée, ainsi que durée (en semaines) de la lésion avant la première consultation.

Depuis janvier 2010, les patients nouvellement admis dans le programme sont systématiquement envoyés au centre médical la Cathédrale (CMC) « La Colline » à Yaoundé, où des radiographies en regard des lésions sont effectuées et analysées par des radiologues. Ces radiographies ont ensuite été numérisées et envoyées sous forme de CD-Rom au bureau MSF de Genève.

Définition de variables

Les radiographies récoltées ont été analysées avec l'aide de deux radiologues des Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG). Les diagnostics radiologiques possibles sont : « absence d'ostéite », ou « présence d'ostéite », sans pouvoir toujours déterminer s'il s'agit d'une lésion récente ou ancienne. Le diagnostic d'« ostéite » nécessite la présence d'au moins un critère radiologique majeur – ostéolyse, ostéocondensation ou apposition périostée. La présence d'un critère mineur seul – déminéralisation, arthropathie ou déformation articulaire (qui signe une atteinte chronique) – ne suffit pas à diagnostiquer une ostéite.

Sélection des patients

Les patients inclus dans l'étude sont ceux entrés dans le programme UB durant la période où une radiographie était systématiquement demandée à l'entrée, soit de janvier 2010 à décembre 2012. Les critères d'exclusions de l'analyse sont l'absence de radiographie, ou une discordance entre la localisation de la radiographie et celle de la plaie décrite dans le dossier du patient (figure 1).

Analyse statistique

Une régression univariée a été effectuée pour estimer les associations entre les potentiels facteurs de risque et la présence d'ostéite en regard de la lésion cutanée parmi les patients diagnostiqués avec un ulcère de Buruli. La taille de l'échantillon ne permet pas de faire une analyse multivariée concluante.

RÉSULTATS

Des 320 patients admis du 20/01/2010 au 13/12/2012, 134 ont eu une radiographie et 129 ont été inclus dans l'analyse. Cinq patients ont été exclus car les données dans le dossier clinique étaient en contradiction avec les radiographies analysées. Des 186 patients sans radiographie, 107 avaient des données complètes dans le dossier. Les patients n'ayant pas tous bénéficié d'une radiographie en regard de leur plaie à leur admission, nous avons également comparé les caractéristiques des patients avec ou sans radiographie (tableau 1). 33 % des

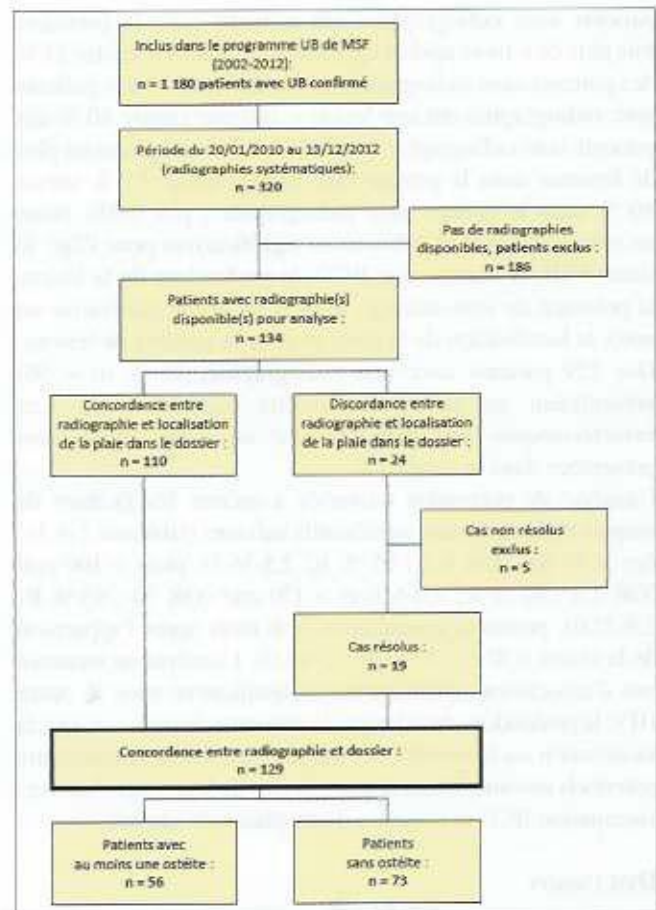


Figure 1 : sélection des patients avec ulcère de Buruli inclus et analysés dans l'étude.

Tableau 1. Caractéristiques des patients Buruli avec ou sans radiographies

	Patients Buruli avec radiographie (129) (100%)	Patients Buruli sans radiographie (107) (100%)	X ² Valeur p
Total, n (%)	129 (100%)	107 (100%)	-
Femme, n (%)	52 (40%)	59 (55%)	0.03
Age, médiane (IQR)	24 (12-53)	16 (10-40)	
• < 15 ans, n (%)	44 (34%)	46 (43%)	0.11
• 15-49 ans, n (%)	42 (33%)	39 (36%)	
• ≥ 49 ans, n (%)	43 (33%)	22 (21%)	
Test VIH+, n (%)	19 (15%)	34 (32%)	0.13
Antécédent de BCG, n (%)	49 (39%)	35 (33%)	0.48
Taille de la lésion (cm²), médiane (IQR)	160 (143-187)	155 (131-184)	
• < 160	55 (40%)	60 (56%)	0.05
• ≥ 160 & < 170	49 (40%)	28 (26%)	
• ≥ 170	19 (15%)	15 (15%)	
Présence d'une lésion impliquant l'hypoderme ou plus profond, n (%)	42 (33%)	33 (31%)	0.58
Présence de sous-minage, n (%)	48 (38%)	46 (43%)	0.13
Lésion non-ulcérée	11 (8%)	6 (6%)	0.5
Lésion présente depuis plus de 8 mois, n (%)	40 (31%)	21 (20%)	0.03
Présence d'une lésion au membre inférieur, n (%)	85 (66%)	59 (55%)	0.15
Présence de plus d'une lésion, n (%)	12 (9%)	14 (13%)	0.32

n = nombre ; IQR = interquartile range

patients avec radiographies ont consulté pour la première fois plus de 6 mois après l'apparition de la lésion contre 21 % des patients sans radiographies ($p = 0,03$). 45 % des patients avec radiographie ont une lésion $< 160 \text{ cm}^2$ contre 60 % des patients sans radiographie ($p = 0,05$). Il y avait également plus de femmes dans le groupe sans radiographie (55 % versus 40 % dans le groupe avec radiographie ; $p = 0,03$). Nous ne retrouvons pas de différences significatives pour l'âge, le statut VIH, la vaccination BCG, la profondeur de la lésion, la présence de sous-minage, le type de lésion (ulcéreuse ou non), la localisation de la plaie ni pour le nombre de lésions. Des 129 patients avec une radiographie, 43 % ($n = 56$) présentaient au moins une ostéite (figures 2, 3). Les caractéristiques des patients avec ou sans ostéite sont présentées dans le tableau 2.

L'analyse de régression univariée a montré les facteurs de risques statistiquement significatifs suivants (tableaux 2 et 3) : âge > 49 ans (OR 6,3 ; 95 % IC 2,5-16,3), plaie $> 160 \text{ cm}^2$ (OR 2,4 ; 95 % IC 1,0-5,3) et $> 170 \text{ cm}^2$ (OR 10 ; 95 % IC 2,9-35,0), première consultation > 6 mois après l'apparition de la lésion (OR 6 ; 95 % IC 2,7-15,0). L'analyse ne montrait pas d'association statistiquement significative avec le statut HIV, la profondeur de la lésion, la présence de sous-minage, la localisation ou le nombre de lésions. Les facteurs protecteurs potentiels suivants n'étaient pas associés de façon significative : vaccination BCG et présence d'une plaie non-ulcérée.

DISCUSSION

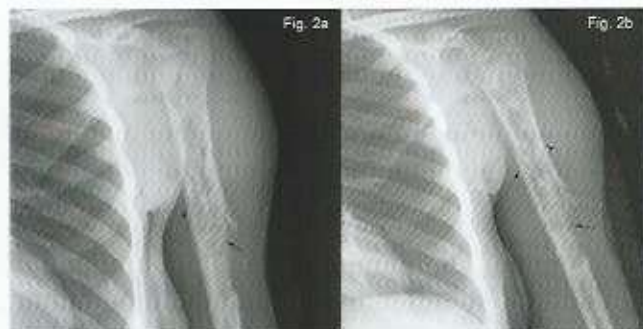
43 % des patients admis à l'hôpital d'Akonolinga au Cameroun entre le 20/01/2010 et le 13/12/2012 avec un UB présentaient au moins une ostéite (tableau 2). Avoir plus de 49 ans, avoir une plaie de taille importante ($> 160 \text{ cm}^2$), et avoir consulté plus de 6 mois après l'apparition de la lésion étaient des facteurs de risque significatifs pour présenter une ostéite.

La prévalence des ostéites dans la cohorte étudiée était élevée. Il est cependant possible qu'un biais de sélection se soit introduit et que les radiographies n'aient en réalité

pas été faites systématiquement due à des contraintes organisationnelles du programme. En effet, les patients avec des lésions moins étendues ($< 160 \text{ cm}^2$) et plus récentes ont eu moins de radiographies. Ces deux facteurs étant associés dans notre étude à la survenue d'ostéite, la prévalence des ostéites chez les patients atteints de l'UB pourrait donc être surestimée. Un autre facteur pouvant contribuer cette fois à une sous-estimation de la prévalence d'ostéite est la sensibilité limitée de la radiographie pour la détection des ostéites, l'examen de choix étant l'imagerie par résonance magnétique. D'autre part, des cas de probable dissémination hémotogène ou lymphatique de la bactérie causant des ostéites à distance sont rapportés dans la littérature. Selon certaines études, les ostéomyélites par voie lympho-hématogène représentent une proportion plus importante des atteintes osseuses dans l'UB que les atteintes par contiguïté. Il est ainsi probable que certains patients aient eu des ostéomyélites à distance de la lésion cutanée n'ayant pas été radiographiées. Notre prévalence serait alors sous-estimée.

Les sujets de plus de 49 ans étaient plus à risque de développer une ostéite. Ceci pourrait être dû notamment à l'état de santé général des patients et à leur capacité à combattre les infections, qui ont tendance à diminuer avec l'âge. Le temps écoulé avant la première consultation (> 6 mois) semblait également être un facteur de risque. Les lésions ayant tendance à s'agrandir avec le temps en l'absence de traitement, il n'est pas étonnant que les patients avec des plaies $> 160 \text{ cm}^2$ aient statistiquement plus d'ostéites. Plusieurs facteurs peuvent expliquer que certains patients consultent à des stades avancés de la maladie. En effet, ceux-ci viennent souvent de villages isolés sans moyen de transport facile. De plus, l'aspect indolore des lésions cutanées de l'UB, le manque de connaissance de la maladie et les croyances des personnes sont susceptibles de retarder le premier contact avec des soins médicaux spécialisés. Les patients consultent souvent en premier lieu des médecins traditionnels avant de se présenter dans un centre de santé.

La surface plus conséquente de la plaie est probablement associée à une charge mycobactérienne plus importante,



Figures 2 a,b : radiographie standard face et profil de l'humérus gauche chez un patient de 45 ans objectivant une lyse osseuse de la diaphyse humérale (flèche) et une réaction périostée (tête de flèche).



Figures 3 a,b : radiographie standard du coude gauche, face (3a) et profil (3b), d'un enfant de 14 ans objectivant une ostéite de l'olécrâne (flèche) et une arthrite ulno-trochléaire (3b) comme en témoigne la déformation et la destruction des surfaces articulaires (tête de flèche).

Tableau 2. Caractéristiques des patients avec ulcère de Buruli avec ou sans ostéite

	Patients Buruli	Patients Buruli sans ostéite	Patients Buruli avec ostéite
Total, n (%)	128 (100%)	73 (57%)	55 (43%)
Femme, n (%)	52	33 (53%)	19 (37%)
Age, médiane (IQR)	24 (12-53)	16 (9-41)	46 (16-80)
• < 15 ans, n (%)	44	34 (77%)	10 (23%)
• 15-49 ans, n (%)	42	24 (57%)	18 (43%)
• ≥ 49 ans, n (%)	43	15 (35%)	28 (65%)
HIV+	19	15 (68%)	6 (32%)
Antécédent de BCG	48	22 (65%)	17 (35%)
Taille de la lésion (cm ²), médiane (IQR)	160 (143-167)	156 (128-164)	165 (157-171)
• < 160	55	40 (73%)	15 (27%)
• ≥ 160 & < 170	49	26 (53%)	23 (47%)
• ≥ 170	19	4 (21%)	15 (79%)
Présence d'une lésion impliquant l'hypoderme ou plus profond	42	20 (48%)	22 (52%)
Présence de sous-minage	46	27 (58%)	19 (41%)
Lésion non-ulcérée	17	9 (52%)	8 (48%)
Lésion présente depuis plus de 6 mois	40	10 (25%)	30 (75%)
Présence d'une lésion au membre inférieur	85	42 (49%)	43 (51%)
Présence de plus d'une lésion	12	4 (33%)	8 (67%)

Tableau 3. Facteurs de risque associés avec la présence d'ostéite parmi les patients avec ulcère de Buruli

	Analyse univariée Odds Ratio (95% CI)	Valeur p
Femme	0,6 (0,3-1,3)	0,2
Age		
• < 15 ans	1	
• 15-49 ans	2,6 (1,0-6,5)	0,05
• ≥ 49 ans	6,3 (2,5-16,3)	<0,001
HIV+	0,5 (0,2-1,4)	0,2
Antécédent de BCG	0,5 (0,2-1,1)	0,1
Lésion (cm ²)		
• < 160	1	
• ≥ 160 & < 170	2,4 (1,0-5,3)	0,04
• ≥ 170	10 (2,9-35,0)	<0,001
Présence d'une lésion impliquant l'hypoderme ou plus profond	1,9 (0,8-4,2)	0,1
Présence de sous-minage	0,8 (0,4-1,6)	0,5
Lésion non-ulcérée	0,27 (0,06-1,3)	0,1
Lésion présente depuis plus de 6 mois	6 (2,7-15,0)	<0,001
Présence d'une lésion au membre inférieur	2,4 (1,1-5,3)	0,02
Présence de plus d'une lésion	2,9 (0,8-10,1)	0,1

augmentant le risque de progression de la lésion aux structures adjacentes. Une lésion étendue semble également plus sujette à une surinfection potentiellement délétère pour l'os. À ce stade, il semble essentiel de souligner le fait que l'agent pathogène responsable de l'infection de l'os reste inconnu. Aucune étude n'a notamment prouvé que *M. ulcerans* soit directement responsable de l'ostéite. Dans l'étude menée par Lagarrigue et al., des bacilles acido-alcoolo-résistants (BAAR) ont été retrouvés dans des prélèvements osseux infectés, sans pouvoir prouver que *M. ulcerans* soit le seul germe présent ou directement responsable. Il pourrait notamment s'agir d'une surinfection par d'autres pathogènes causant plus fréquemment des ostéites telles que

S. aureus. Peu de patients avec des lésions non-ulcéraires ont développé une ostéite, appuyant l'hypothèse que la présence d'un ulcère soit nécessaire pour infecter l'os sous-jacent.

Nous avons été surpris de constater que les patients co-infectés par le VIH aient présenté moins d'ostéites que les patients VIH négatifs, bien que l'association ne soit pas significative. Au vu de l'immunosuppression associée à l'infection par le VIH, nous nous attendions en effet à une tendance inverse.

D'après Jacobsen et al., le BCG ne protégerait pas contre l'ulcère de Buruli ; il pourrait en revanche protéger contre le fait de développer une ostéite. La plus grande proportion de patients ayant reçu le BCG dans le groupe sans ostéite pourrait s'expliquer ainsi, bien que la différence ne soit pas statistiquement significative ($p = 0,10$).

CONCLUSION

L'ostéite est une complication fréquente de l'ulcère de Buruli. Il semble dès lors primordial d'effectuer systématiquement des radiographies en regard des lésions afin d'adapter au mieux le traitement. Il serait intéressant et utile à présent d'étudier la pertinence pratique de la présence d'ostéite concernant les modalités thérapeutiques et le pronostic de guérison des plaies.

Références

- Lagarrigue V, Portaels F, Meyers W-M, Aguiar J. « Ulcère de Buruli : attention aux atteintes osseuses ! À propos de 33 cas observés au Bénin. » *Médecine Tropicale*. 2000 ; 60(3):262-6. Epub 2001/03/22.
- Nackers F, Tonglet R, Stachmuylder V, Johnson R-C, Robert A, Zinsou C, et al. « Association between haemoglobin variants S and C and *Mycobacterium ulcerans* disease (Buruli ulcer): a case-control study in Benin. » *Tropical medicine & International Health* 2007 ; 12(4):511-8. Epub 2007/04/21.
- Jacobsen K-H, Padgett J-J. « Risk factors for *Mycobacterium ulcerans* infection. » *International journal of Infectious Diseases* 2010 ; 14(8):e677-81. Epub 2010/02/27.
- Sopoh G-E, Dossou A-D, Brun L-V, Barogui Y-T, Houezo J-G, Affolabi D, et al. « Severe multifocal form of buruli ulcer after streptomycin and rifampin treatment: comments on possible dissemination mechanisms. » *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2010 ; 83(2):307-13. Epub 2010/08/05.
- Portaels F. « Les atteintes osseuses dans l'Ulcère de Buruli : à propos de 73 cas. » *Bulletin des Séances de l'Académie Royale des Sciences d'Outre-Mer*. 2003 ; 49:161-90.
- Peeters Grietens K, Toomer E, Um Boock A, Hausmann-Muela S, Peeters H, Kanobana K, et al. « What role do traditional beliefs play in treatment seeking and delay for Buruli ulcer disease ? insights from a mixed methods study in Cameroon. » *PLoS one*. 2012 ; 7(5):e36954. Epub 2012/05/25.
- Portaels F, Aguiar J, Debacker M, Guedenon A, Steunou C, Zinsou C, et al. « *Mycobacterium bovis* BCG vaccination as prophylaxis against *Mycobacterium ulcerans* osteomyelitis in Buruli ulcer disease. » *Infection and Immunity*. 2004 ; 72(1):62-5. Epub 2003/12/23.