

VIH ET ULCÈRE DE BURULI

UNE REVUE APPROFONDIE DE LA LITTÉRATURE

CHRISTINET V¹, JOHNSON C², CALMY A³, ODERMATT P⁴, ALCOBA G⁵, O'BRIEN DP^{1,4,7}

ANNÉE ACTUALITÉS DU PHARO 2015

8 OCTOBRE 2015, MARSEILLE

1 INTRODUCTION

Durant ces dernières années, l'intérêt pour l'interaction entre le VIH et l'ulcère de Buruli (UB) a augmenté au sein des experts de l'UB. Quelques études ont été publiées sur le sujet, cependant la plupart des publications sont des rapports de cas. La plupart des études publiées sont compatibles avec 1) l'hypothèse que le VIH augmente le risque de développer l'UB et 2) l'hypothèse que le VIH (et implicitement l'immunosuppression induite) est associée à une maladie de UB plus sévère. Quelques études ou rapports de cas contredisent cette hypothèse ; quelques unes suggèrent que d'autres facteurs indépendants seraient associés à la sévérité de l'ulcère de Buruli. Le but principal de cette recherche est d'investiguer l'impact de l'infection par le VIH sur la présentation clinique de l'UB.

2 MÉTHODE

Les références où apparaît le VIH et l'ulcère de Buruli sont peu nombreuses. Les bases de données les plus productives ayant été utilisées pour cette revue : pubmed, google scholar et google. Les mots-clés utilisés pour la recherche étaient : HIV, AIDS, Buruli ulcer, Mycobacterium ulcerans, VIH, SIDA et ulcère de Buruli. Les références des différents articles revus ont été examinés. Toutes les références incluant des cas d'UB ou un test VIH a été réalisé ont été incluses. Pour chaque référence, la prévalence VIH au sein des populations d'UB a été comparée à la prévalence VIH dans des populations de référence.

3 RÉSULTATS

Le VIH un facteur de risque pour l'UB
Dans différents pays d'Afrique Sub-Saharienne, 6 études (2 cas-control [1,2] et 4 cohortes de patients avec UB [3-6]) ont été conduites avec un test VIH systématiquement fait ; une étude n'incluait que des enfants [5]. 2 autres références décrivent de petites cohortes de patients avec UB ou la moitié de la population a un test VIH [7,8]. Une de celles-ci n'incluait que des patients avec ostéomyélite à Mycobacterium ulcerans (MU) [8]. Dans toutes ces études la prévalence VIH est plus élevée chez les patients avec UB que chez les populations de référence (prévalence VIH nationale ou régionale et par sexe et/ou âge selon les données disponibles). Dans une étude randomisée étudiant un traitement de l'UB on trouve une prévalence VIH plus basse chez les patients UB [9] que la prévalence VIH nationale. A noter cependant que dans cette étude plus de 50% de la population étudiée avait moins de 12 ans.

Une cohorte australienne de 180 patients avec UB, non systématiquement testés pour le VIH, ne montre aucun cas de VIH [10].

4 RÉSULTATS

Le VIH (et immunosuppression induite) aggrave la présentation clinique de l'UB.

Le VIH est associé à des lésions UB plus sévères dans une grande étude de cohorte de 1511 patients au Bénin (OR 2.77, 95% CI 1.32-6.33; p=0.006) [3]. Dans une autre cohorte de patients, les patients VIH présentaient significativement plus de lésions multifocales que les patients non VIH (24% vs 11%; p = .004) [4]. Une étude avec cas d'ostéomyélites à MU [8] et une autre étude avec uniquement des MU multifocaux [11] ont montré une prévalence VIH particulièrement élevée (36% dans les 2 études).

Il y a une seule étude analysant la présentation clinique de l'UB en fonction des CD4 chez 92 patients co-infectés. La taille de la lésion UB était inversement associée à une taux de CD4 < 500 cell/mm3 (β -coeff. -0.50; p = .015; 95% CI -0.91-0.10). Le temps jusqu'à fermeture de la lésion était plus que doublé lorsque les CD4 étaient < 500 cell/mm3 (HR, 2.39; p=0.001; 95% CI, 1.44-3.98) [4]. Dix cas d'UB chez des patients VIH avec ou sans CD4 disponibles ou avec un SIDA déclaré sont rapportés. Dans 9 rapports de cas, les lésions UB sévères sont corrélées avec un taux abaissé de CD4 ou un SIDA [2,4,12-18]. Un cas d'UB décrit comme typique avec bonne évolution est rapporté chez une patiente avec des CD4 à 500 cell/mm3. Un cas d'UB sévère chez un patient HIV est rapporté, les CD4 ne sont pas rapportés mais le patient décède rapidement [19]. Dans une série de 7 cas d'UB céphalique le cas le plus sévère est chez un patient VIH sans CD4 disponible [20]. Deux cas d'UB typiques non sévères avec bonne évolution sont rapportés chez des patients VIH. Aucune information n'est donnée sur le taux de CD4 [7,21]. Des UB sévères avec des lésions extensives sont rapportés chez 8 enfants non VIH BU [22-28]. Des comorbidités telles que la malnutrition, la drépanocytose, l'anémie et la malaria sont rapportés dans certains de ces cas [25,27].

6 DISCUSSION

Il y a plusieurs biais potentiels dans cette revue : le biais de publication et le biais inhérents aux études comme le biais de testing. Les facteurs confondants comme le recours à des traitements traditionnels, utilisés chez des patients VIH, peut péjorer les lésions UB [4]. Le recours à ces traitements est rarement pris en compte dans l'interprétation des résultats. Dans certains cas les patients VIH avec UB sévères ont une longue histoire d'UB avant d'être pris en charge médicalement, ceci pourrait être dû à une stigmatisation des deux infections. Ceci pourrait expliquer certaines lésions UB sévères observées chez certains patients VIH [20]. Cependant dans une étude ayant pris en compte cette variable, la durée de l'UB avant prise en charge médicale n'était pas un facteur significativement associé à la taille de l'UB chez les patients VIH. L'utilisation de traitement traditionnel était le seul facteur en plus du taux abaissé de CD4 à être significativement associé à une grande taille de lésions UB [4].

5 RÉSULTATS

Est-ce que le VIH augmente le risque d'ostéomyélite à M. ulcerans?

Les références montrent des résultats contradictoires. Dans une étude sur les ostéomyélites à MU le VIH est considéré comme un facteur de risque, en particulier pour la dissémination hémotogène [8]. Cependant dans les études de population avec UB, la proportion d'ostéomyélite est généralement moins fréquente chez les patients VIH que chez les patients non VIH [2, 3, 29]

Mortalité élevée chez les patients VIH-UB co-infectés.

Chez les patients non VIH la mortalité associée à l'UB est rare. Chez les patients VIH-UB co-infectés la mortalité semble beaucoup plus élevée. Plusieurs rapports de cas et études rapportent des décès chez les patients co-infectés, ceci malgré parfois un traitement antirétroviral (TAR) et un taux de CD4 élevé (6, 18, 19, 30-32). Dans une cohorte au Cameroun de 457 patients, 11% des patients VIH-UB co-infectés sont décédés comparés à 1% des patients avec UB et test VIH négatif documenté (p<0.001). Le taux médian de CD4 chez les patients décédés était de 228.5 cell/mm3 (IQR, 98-378). Aucun n'était sous TAR. La durée moyenne jusqu'au décès était de 41.5 jours (IQR, 16.5-56.5) [4].

7 CONCLUSION

Le VIH augmente très probablement le risque de développer l'UB et résulte en des UB plus sévères. L'immunosuppression induite par le VIH apparaît être un facteur important dans les cas d'UB sévères chez les adultes en particulier. L'impact du VIH sur l'UB varie d'un setting à l'autre en fonction de la prévalence locale du VIH et de l'UB. Dans les régions (souvent rurales) où la prévalence du VIH et de l'UB est élevée, la prise en charge des patients co-infectés peut être difficile pour le personnel soignant. D'autres études sont nécessaires afin de mieux comprendre cette interaction et ainsi optimiser la prise en charge de ces patients complexes.

1. Raghunathan PL, Whitney EA, Asomaa K, Stienstra Y, Taylor TH, Jr., et al. (2005) Risk factors for Buruli ulcer disease (Mycobacterium ulcerans infection): results from a case-control study in Ghana. Clin Infect Dis 40: 1445-1453.
2. Johnson RC, Nackers F, Glynn JR, de Biurun Bakedano E, Zinsou C, et al. (2008) Association of HIV infection and Mycobacterium ulcerans disease in Benin. AIDS 22: 901-903.
3. Vincent GB AM, Marsollier LCA (2014) HIV infection and Buruli ulcer in Africa. The Lancet 14: 796-797.
4. Christinet V ZC, Aguiar J, Debacquer M, de Burmon E, Guédéren A, Jesse R, Lagarigue V, Silva MT, Steunou C, Wim M (2003) Les atteintes osseuses dans l'ulcère de Buruli: A propos de 73 cas. Bull. Séanc Acad R Sci Outre-Mer 49: 161-190.
5. Aissan (2000) Contribution à l'étude de certains aspects immunologiques de l'UB au Bénin (Médecine). Cotonou: Université Nation Bénin. 87pp.
6. Bane H, Le Guyader T, Touze JE (1993) Epidemiological and clinical aspects of Buruli ulcer in Ivory Coast. Bull. Soc Pathol Exot 86: 272-276.
7. Asiedu K, Euafuli S (1998) Socioeconomic implications of Buruli ulcer in Ghana: a three-year review. Am J Trop Med Hyg 59: 1015-1022.
8. Fontaine F ZC, Aguiar J, Debacquer M, de Burmon E, Guédéren A, Jesse R, Lagarigue V, Silva MT, Steunou C, Wim M (2003) Les atteintes osseuses dans l'ulcère de Buruli: A propos de 73 cas. Bull. Séanc Acad R Sci Outre-Mer 49: 161-190.

9. Nienhuis WA, Stienstra Y, Thompson WA, Awuah PC, Abass KM, et al. (2010) Antimicrobial treatment for early, limited Mycobacterium ulcerans infection: a randomised controlled trial. Lancet 375: 664-672.
10. Boyd SC, Alhan E, Friedman ND, Hughes A, Walton A, et al. (2012) Epidemiology, clinical features and diagnosis of Mycobacterium ulcerans in an Australian population. Med J Aust 196: 341-344.
11. Ouattara D, Meningaud JP, Saliba F (2002) Multifocal forms of Buruli ulcer: clinical aspects and management difficulties in 11 cases. Bull. Soc Pathol Exot 95: 287-291.
12. Dabebeck J, Bedimo R, Evenga V, Kouamack C, Kingue T, et al. (2004) The management of musculoskeletal infection in HIV carriers. Acta Orthop Belg 70: 355-360.
13. Johnson RC, Ibebe D, Hans-Moivi A, Kestens L, Houessou R, et al. (2002) Disseminated Mycobacterium ulcerans disease in an HIV-positive patient: a case study. AIDS 16: 1704-1705.
14. Wanda F, Nkemehang P, Ehouou G, Tchato M, Comte E, et al. (2014) Clinical features and management of a severe paradoxical reaction associated with combined treatment of Buruli ulcer and HIV co-infection. BMC Infect Dis 14: 423.
15. Komenan K, Eidiq E, Ilovert GP, Yao K, Kangka K, et al. (2013) Multifocal Buruli Ulcer Associated with Secondary Infection in HIV Positive Patient. Case Rep Med 2013: 34828.

16. Toll A, Gallardo F, Ferran M, Gilaberte M, Iglesias M, et al. (2005) Aggressive multifocal Buruli ulcer with associated osteomyelitis in an HIV-positive patient. Clin Exp Dermatol 30: 649-651.
17. Roussel MTN, Prevet G, Sainte-Marie D, Maubert B, Marcellier L, Pradinaud R, Coupé P (2004) RÉMISSION CLINIQUE ET MICROBIOLOGIQUE D'UNE INFECTION À MYCOBACTERIUM ULCERANS (ULCÈRE DE BURULI) CHEZ UNE PATIENTE VIH+ APRÈS 5 MOIS DE TRAITEMENT PAR L'ASSOCIATION RIFABUTINE-CLARITHROMYCINE WHO Buruli Conference.
18. Balende AE, Lukuanu NP, Numbi AN (2002) Buruli ulcer in an AIDS patient. S Afr Med J 92: 647.
19. Kibadi K, Colebunders R, Muyembe-Tamfum JJ, Meyers WM, Portaels F (2010) Buruli ulcer lesions in HIV-positive patient. Emerg Infect Dis 16: 738-739.
20. Kouama K, Kik, Etra E, Kouakou H, Kaloja K, Ahogo K (2005) Prise en charge médico-chirurgicale des atteintes céphaliques de l'ulcère de Buruli. Bull. Soc Pathol Exot 98: 55.
21. Allen S (1992) Buruli ulcer and HIV infection. Int J Dermatol 31: 744-745.
22. Bessis D, Kempf M, Marsollier L (2014) Mycobacterium ulcerans Disease (Buruli ulcer) in Mali: A New Potential African Endemic Country. Acta Derm Venereol.
23. Sarfo FS, Thompson W, Phillips RO, Pantel A, Abass WK, et al. (2014) A severe case of Buruli ulcer disease with pleural effusions. PLoS Negl Trop Dis 8: e2868.

24. Ruf MT, Sopoh GE, Brun LV, Doussou AD, Barogba YT, et al. (2011) Histopathological changes and clinical responses of Buruli ulcer plaque lesions during chemotherapy: a role for surgical removal of necrotic tissue? PLoS Negl Trop Dis 5: e1334.
25. Sopoh GE, Doussou AD, Brun LV, Houezo YJ, et al. (2010) Severe multifocal form of buruli ulcer after streptomycin and rifampin treatment: comments on possible dissemination mechanisms. Am J Trop Med Hyg 83: 307-313.
26. Etra E (2001) ULCÈRE DE BURULI: A PROPOS DE DEUX CAS THORACO-ABDOMINAUX ASSOCIÉS À UNE PLEURÉSIE. Médecine d'Afrique Noire 48: 213-216.
27. Poulain N, Sarfar MR, Stoecker W, Klein P, Kindl L, et al. (2003) Buruli ulcer: a systemic disease. Clin Infect Dis 37: e78-82.
28. Meyers WM, Tignokpa N, Prilli GB, Portaels F (1996) Mycobacterium ulcerans infection (Buruli ulcer): first reported patients in Togo. Br J Dermatol 134: 1116-1121.
29. Rethi CP (2014) Ostites à Mycobacterium ulcerans au Cameroun (Medical Master Thesis).
30. Bayonno M, L.S. PF, Eddyani M, Book A.U., Vandannote K, de Jong BC (2013) L'infection à Mycobacterium ulcerans (ulcère de Buruli) au Gabon de 2005 à 2011 Médecine et Santé Tropicales 23: 450-457.
31. portaels F AJ, Debacquer M, Johnson C, Meyers WM (2008) Les atteintes osseuses dans l'ulcère de Buruli: une revue de 106 cas traités à Zagnanado (Bénin). Bull de l'ALLF 23: 48-50.