

Les atteintes osseuses dans l'Ulcère de Buruli : évolution clinique, étude microbiologique et identification de facteurs de risque

Françoise Portaels

En 2000, nous avons déjà attiré l'attention sur l'importance des atteintes osseuses dans l'Ulcère de Buruli³. Nos recherches se sont poursuivies afin de mieux définir les caractéristiques de ces ostéomyélites, de décrire leur évolution clinique et d'identifier des facteurs de risque liés à ces formes osseuses⁴.

L'étude a été réalisée au Centre Sanitaire et Nutritionnel Gbemoten (CSNG) de Zagnanado (Bénin), entre 1996 et 2002. Les données suivantes ont été recueillies : la provenance géographique des patients, l'âge, le sexe, la date du dépistage, le délai à la consultation, la durée d'hospitalisation, l'aspect clinique et la localisation des lésions cutanées et osseuses, ainsi que la présence d'une cicatrice vaccinale BCG.

Depuis 1999, chaque patient a été soigneusement examiné au CSNG afin de rechercher la présence éventuelle d'une ancienne cicatrice non chirurgicale caractéristique d'un épisode précédent de la maladie, antérieur à la première présentation au CSNG. De plus, depuis 1999, des visites régulières ont été organisées dans les villages afin de retrouver tous les patients soignés au CSNG. Au cours de ces visites, l'état général des patients a été évalué et les séquelles fonctionnelles ont été notées ; une cicatrice vaccinale BCG a été recherchée ainsi que la présence de cicatrices typiques d'anciennes lésions d'UB non traitées par chirurgie. Ces patients ont également été examinés afin de détecter l'apparition d'éventuels nouveaux foyers d'UB.

Au CSNG, des prélèvements pour confirmation microbiologique et/ou histopathologique des cas d'UB, ont été régulièrement effectués pour la plupart des cas, à partir des tissus cutanés excisés lors des interventions chirurgicales et à partir des tissus osseux récoltés lors des curetages.

Depuis 2002, la sérologie VIH a été effectuée, après consentement des patients, pour tous les cas traités au CSNG et pour les cas d'ostéomyélite retrouvés dans les villages.

Nous avons colligé 73 observations d'ostéomyélite à *M. ulcerans* confirmées bactériologiquement et/ou histologiquement. Tous les patients ont été traités par chirurgie (excisions, curetages, greffes).

L'évolution clinique des 73 patients est présentée dans le tableau 1.

Vingt patients se sont d'abord présentés sans lésion osseuse, celle-ci s'étant développée en cours d'hospitalisation dans 6 cas et après guérison de la lésion cutanée dans 14 cas.

Un total de 23 patients s'est présenté avec une lésion osseuse unique. Le traitement chirurgical a guéri 17 de ces patients et 6 ont développé une nouvelle atteinte osseuse après guérison de la première atteinte.

Chez 30 patients, la forme métastatique était présente dès la première consultation au Centre. Le traitement chirurgical a guéri 9 patients avec atteinte osseuse plurifocale à l'admission. Pour 16 patients, d'autres formes osseuses métastatiques se sont développées en cours d'hospitalisation et pour 5 patients, après guérison des atteintes initiales. Ces formes osseuses métastatiques pourraient survenir après dissémination hématogène ou lymphatique, à partir d'une lésion cutanée.

La durée médiane d'hospitalisation fut de 49 jours pour les formes osseuses (contre 35 jours pour les formes cutanées sans atteinte osseuse traitées pendant la même période).

L'amputation d'un membre s'est avérée nécessaire chez 10 patients. Deux patients sont décédés pour des causes autres que l'UB. Le délai médian à la consultation fut de 152 jours pour les cas d'ostéomyélite et de 46 jours pour les formes cutanées traitées pendant la même période. Lors des visites dans les villages et au dispensaire, nous avons pu revoir 61 patients, tous en bonne santé et, mis à part les cas amputés, sans séquelles fonctionnelles. Les autres patients n'ont pu être revus car ils avaient changé de domicile.

L'évolution clinique favorable d'une patiente avec lésions osseuses plurifocales est illustrée par les photos 1, 2 et 3. A.R. (20 ans) se présente en février 1999 avec des atteintes osseuses plurifocales des deux mains et des deux pieds, qui se manifestent par des gonflements au-dessus des articulations sans lésions cutanées visibles (photos 1 et 2).

Les atteintes osseuses se poursuivent alors qu'elle est toujours hospitalisée avec, en mars 1999, l'atteinte du tibia droit et en août 1999 du fémur gauche. Elle subit, en tout, 5 excisions-curetages et greffes et est considérée comme guérie après 175 jours d'hospitalisation. Nous la revoyons en octobre 2000. Son état général est excellent comme en témoigne la photo 3.

L'analyse microbiologique et histopathologique de nos patients a permis de mettre en évidence la présence d'un nombre élevé de bacilles acido-alcoolo-résistants (BAAR) dans la moelle osseuse dans 90% des cas. Une coupe histologique (photo 4) montre une travée osseuse avec un aspect érodé (petite flèche) et un grand nombre de BAAR en amas (grosse flèche) dans la moelle osseuse.

Notre étude démontre que les atteintes osseuses font intégralement partie des manifestations cliniques de l'UB et représentent une forme grave de la maladie causée par *M. ulcerans*. La bactérie a été mise en évidence dans la moelle osseuse des patients par examen microscopique, culture et/ou PCR et l'analyse histopathologique a confirmé la présence de BAAR dans la moelle nécrosée. Les souches isolées des os ne semblent pas différentes de celles isolées de la peau.

Les patients atteints d'ostéomyélite ne diffèrent pas des autres patients atteints d'UB, ni par leur statut économique, ni par leur origine géographique, leur âge ou leur sexe.

Les lésions osseuses apparaissent suite à des lésions cutanées actives de formes cliniques variées ou suite à des lésions cutanées inactives au moment de la découverte des atteintes osseuses. Dans la plupart des cas ces lésions inactives (cicatrices) sont d'anciennes lésions guéries spontanément ou après traitement traditionnel. L'atteinte osseuse peut aussi se manifester en cours d'hospitalisation ou après la guérison chirurgicale d'une lésion cutanée. Dans notre étude, près des deux tiers des patients ont été admis avec des lésions osseuses simples ou plurifocales. De nouvelles lésions osseuses peuvent se développer en cours d'hospitalisation ou après guérison.

Les lésions osseuses surviennent après des temps éminemment variables allant, en cours d'hospitalisation, de 15 jours à 14 mois après l'admission et de 3 semaines à 3 ans après la sortie de l'hôpital. Pour ces derniers, il n'est pas possible à l'heure actuelle de savoir s'il s'agit de rechutes, de réactivations d'infections latentes ou de réinfections.

Quatre importants **facteurs de risque** de développement d'atteintes osseuses ont été identifiés dans la présente étude. Il s'agit de :

- la présence d'une cicatrice typique, témoin d'une ancienne lésion d'UB non traitée par chirurgie,
- un délai à la consultation beaucoup trop long (plus de 5 mois),
- l'absence de protection vaccinale par le BCG⁵
- l'infection par le VIH².

A ces facteurs de risque, s'ajoute la plus grande virulence des souches africaines de *M. ulcerans* par rapport aux souches isolées sur d'autres continents. La coexistence de tous ces facteurs associés à d'autres éléments encore mal étudiés tels que la schistosomiase⁷, la drépanocytose⁶ et des facteurs liés à l'hôte, permet de mieux comprendre l'existence en Afrique de ces formes graves d'UB que sont les ostéomyélites à *M. ulcerans*.

Notre étude démontre également qu'un traitement chirurgical adéquat donne d'excellents résultats même si le nombre d'interventions est parfois élevé. Nos visites dans les villages ont permis de confirmer le bon état de santé de ces patients avec un recul de 1 à 5 ans. L'efficacité d'un traitement antibiotique associant la rifampicine et la streptomycine devrait être évaluée chez les patients atteints de formes osseuses. En effet, un tel traitement s'est avéré très efficace chez des patients présentant des lésions cutanées débutantes¹. Il serait, en outre, important de savoir si un traitement anti mycobactérien peut contrôler la dissémination de *M. ulcerans*. Un diagnostic précoce des atteintes osseuses est également essentiel afin de limiter leur extension à d'autres sites et d'éviter les amputations.

Les **moyens d'action** en vue de diminuer la fréquence des atteintes osseuses se situent à différents niveaux :

- l'information des populations sur les manifestations cliniques de l'UB ;
- l'information des populations sur les facteurs de risque liés aux atteintes osseuses en insistant en particulier sur l'importance d'anciennes cicatrices typiques d'UB non traitées chirurgicalement et sur la nécessité de recourir le plus rapidement possible à un traitement chirurgical lorsque des lésions actives sont présentes ;
- l'utilisation de l'examen radiologique des os longs pour la détection d'atteintes osseuses qui pourraient passer inaperçues ;
- l'amélioration de la couverture vaccinale par le BCG.

La mise en marche de ces moyens d'action, couplée à une prise en charge chirurgicale et médicamenteuse adéquate des patients, devrait permettre de diminuer la fréquence des ostéomyélites dues à *M. ulcerans* et limiter les séquelles invalidantes et socioéconomiques engendrées par cette forme grave de l'Ulcère de Buruli.

Nous remercions tous nos collaborateurs et le personnel du CSNG (Zaganado) sans lesquels cette étude n'aurait pas pu être réalisée. Nous tenons également à remercier les membres de notre équipe à l'IMT (Anvers); ils ont participé aux enquêtes sur le terrain et aux analyses microbiologiques et leurs noms sont repris dans les références ci-dessous.

Nos plus vifs remerciement vont également au Dr. W.M. Meyers de l'AFIP (Washington DC, USA) avec qui nous collaborons depuis plus de 30 ans. Il a effectué toutes les analyses histopathologiques et a participé à la majorité de nos études.

Ces recherches ont été financées par la Fondation Damien (Bruxelles, Belgique) et par la Direction Générale de la

Références

1. Grosset J. Essai clinique d'un traitement de l'Ulcère de Buruli par l'Association rifampicine-streptomycine. *Bull de l'ALLF* 2004 ; 14 : 33.
2. Johnson RC, Ifebe D, Hans-Moevi A, Kestens L, Houessou R, Guédénon A, Meyers WM, Portaels F. Disseminated *Mycobacterium ulcerans* disease in a HIV-positive patient: a case study. *AIDS* 2002 ; 16 : 1704-1705.
3. Lagarrigue V, Portaels F, Abalos F, Meyers WM, Aguiar J. L'ulcère de Buruli : Attention aux atteintes osseuses ! *Bull ALLF* 2000 ; 6: 33-34.
4. Portaels F, Zinsou C, Aguiar J, Debacker M, de Biurrun E, Guédénon A, Josse R, Lagarrigue V, Silva MT, Steunou C, Meyers WM. Les atteintes osseuses dans l'ulcère de Buruli : A propos de 73 cas. *Bull. Séanc. Acad. R. Sci. Outre-Mer* 2003 ; 49 : 161-190.
5. Portaels F, Aguiar J, Debacker M, Guédénon A, Steunou C, Zinsou C, Meyers WM. BCG vaccination as prophylaxis against *Mycobacterium ulcerans* osteomyelitis in Buruli Ulcer disease. *Infect Immun* 2004; 72: 62-65.
6. Pszolla N, Sarkar MR, Strecker W, Kern P, Kinzl L, Meyers WM, Portaels F. Buruli Ulcer: a systemic disease. *Clin Inf Dis.* 2003 ; 37 : e78-82.
7. Scott JT, Johnson CR, Aguiar J, Debacker M, Kestens L, Guédénon A, Gryseels B, Portaels F. *Schistosoma haematobium* infection and Buruli ulcer. *Emerg Infect Dis* 2004 ; 10 : 551-552.

Tableau 1. Evolution clinique de 73 patients avec une ostéomyélite causée par *M. ulcerans*

Lésions à l'admission	patients guéris (1)	Développement des atteintes osseuses		TOTAL
		en cours d'hospitalisation	après guérison	
Pas de lésion osseuse	-	6	14	20
Lésion osseuse unique	17		6	23
Lésions plurifocales	9	16	5	30
Total	26	22	25	73

(1) patients guéris après une seule hospitalisation pour atteinte osseuse