

## ■ ETUDE DE 106 CAS D'ULCÈRES DE BURULI AVEC ATTEINTES OSSEUSES TRAITÉS À ZAGNANADO, BÉNIN

F. Portaels<sup>1</sup>, C. Johnson<sup>2</sup>, J. Aguiar<sup>3</sup>, WM. Meyers<sup>4</sup>, M. Debacker<sup>1</sup>

L'ulcère de Buruli (UB) est principalement connu par ses atteintes cutanées. Néanmoins, *M. ulcerans* peut aussi causer des atteintes osseuses, principalement en Afrique. En 2004, nous avons déjà présenté l'évolution clinique et l'étude microbiologique de 73 patients atteints de formes osseuses traités au Centre Sanitaire et Nutritionnel Gbemoten de Zagnanado, Bénin (Portaels, 2004). Depuis lors, d'autres patients ont été pris en charge par ce même centre et les facteurs de risque de dissémination osseuse ont été mieux étudiés.

Entre 1996 et 2007, un total de 930 patients ont été confirmés bactériologiquement et/ou histologiquement. Parmi ceux-ci, 106 (11.4 %) présentaient une atteinte osseuse causée par *M. ulcerans*. Tous les patients présentant une ostéomyélite ont été traités par chirurgie (excisions, curetages, greffes) au CDTUB (Centre de Traitement de l'Ulcer de Buruli) de Zagnanado.

Le tableau 1 montre à quel moment les lésions osseuses sont apparues par rapport à la prise en charge des patients. Un total de 27 patients (25.5 %) n'avait aucune lésion osseuse lorsqu'ils se sont présentés pour la première fois au CDTUB. Parmi ces 27 patients, 12 ont développé des atteintes osseuses pendant l'hospitalisation et 15 après guérison des lésions cutanées.

Un total de 31 patients (29.2 %) s'est présenté à l'hôpital avec une lésion osseuse unique. Un seul de ces patients a développé d'autres lésions osseuses en cours d'hospitalisation et 8 ont développé de nouvelles lésions osseuses après guérison des lésions initiales. Pour 48 patients (45.3 %) des ostéomyélites métastatiques étaient déjà présentes à l'admission. Les disséminations osseuses se sont poursuivies en cours d'hospitalisation pour 19 de ces patients et après guérison des lésions initiales pour 5 patients. Pour 13 patients avec lésions osseuses à l'admission, l'évolution après guérison n'a pu être suivie car ces patients ont été perdus de vue.

La durée médiane d'hospitalisation est de 56 jours (minimum : 9 jours ; maximum : 731 jours) pour les patients avec lésions osseuses, à comparer à 46 jours (minimum : 1 jour ; maximum : 200 jours) pour ceux qui présentent uniquement des lésions cutanées vus durant la même période d'étude (test de Mann-Withney,  $p < 0.001$ ).

Le délai médian à se présenter à l'hôpital après installation de la maladie est de 167 jours (minimum : 1 mois ; maximum : 48 mois) pour les patients avec ostéomyélite et de 61 jours (minimum : 5 jours ; maximum : 30 mois) pour ceux qui présentent uniquement des lésions cutanées (test de Mann-Withney,  $p < 0.001$ ).

Cinq patients sont décédés : 3 suite à des complications indépendantes de l'UB et 2 à cause d'autres infections opportunistes suite à une positivité au VIH. L'amputation d'un membre (13 patients) ou d'une portion de membre (8 patients) a parfois été requise. Mis à part les 13 patients perdus de vue, tous les autres patients ont été guéris après chirurgie. Certains patients avec atteintes osseuses multifocales ont néanmoins dû subir plus de 30 interventions chirurgicales consistant en des excisions larges des tissus mous infectés, le

curetage des foyers osseux, l'enlèvement d'éventuels séquestres et l'application de greffes dermo-épidermiques simples. Au traitement chirurgical s'est ajouté récemment le traitement antibiotique recommandé par l'OMS associant la rifampicine et la streptomycine (WHO, 2004). Au total, 22 patients ont reçu un traitement antibiotique pendant 8 à 12 semaines, suivant la gravité de la maladie (une semaine avant la chirurgie suivie de 7 ou 11 semaines après la chirurgie). Ce traitement antibiotique n'a pas permis de prévenir la dissémination de *M. ulcerans* aux autres os. En effet, 54.5 % (12/22) des patients traités par chirurgie et par antibiothérapie ont développé des lésions osseuses additionnelles dans l'année, durant ou après traitement médical. Pour les patients uniquement traités par chirurgie 59.5 % (50/84) ont développé des lésions osseuses additionnelles dans l'année, après la première intervention chirurgicale. Notons néanmoins qu'aucun de ces patients traités par chirurgie et antibiothérapie n'a été admis avec une lésion cutanée qui aurait dans la suite atteint les os.



Photo 1 : UB cicatrisés cheville D et creux poplité D

Le suivi des patients a été fait lors de visites dans les villages ou lors de bilan de santé à l'hôpital. La durée médiane de suivi est de 3 ans. Le taux de récurrence des patients avec des lésions osseuses, après un suivi de 16 mois à 12 ans, est de 16.0 % (17 patients sur 106) mais seulement 6.6 % dans l'année qui suit la fin du traitement (7 patients sur 106).

Des facteurs de risque pour les lésions osseuses ont été identifiés :

- la présence d'une cicatrice typique d'UB non traité par chirurgie ;
- l'absence de vaccination BCG (Portaels *et coll.*, 2004) ;
- la coexistence d'autres maladies tropicales telles que la schistosomiase (Scott *et coll.*, 2004), l'anémie falciforme (Nackers *et coll.*, 2007) ;
- un délai fortement prolongé à se présenter à l'hôpital.

A cet effet, notons qu'entre 1997 et 2002, nous avons observé une diminution significative du délai médian à la consultation, passant de 57 jours en 1997 à 30 jours en 2001 (Debacker *et coll.*, 2004). Entre 1997 et 2002, nous avons également observé une diminution significative de la fréquence des formes osseuses, passant de 20.8 % en 1997 à 7.7 % en 2002. La relation entre la diminution du délai à la consultation et la diminution de la fréquence des formes osseuses est évidente. La diminution du délai à la consultation entre 1997 et 2002 est due à la conjonction de plusieurs éléments importants tels la création en 1998 du programme de lutte contre l'ulcère de Buruli (PNLUB) et le démarrage en 1998 d'un programme de collaboration entre le Bénin et la Belgique financé par la Direction Générale de la Coopération au Développement (DGCD). Cette collaboration a permis d'organiser des campagnes d'information des populations et des professionnels de la santé dans les départements du Zou, de l'Ouémé et de l'Atlantique.

Suite à des campagnes d'information, la présentation précoce des patients au CDTUB, avec des lésions moins sévères et moins de formes osseuses a pu être observée (Debacker *et coll.*, 2004).

Depuis 2002, la fréquence des atteintes osseuses au CSNG est restée faible par rapport aux années précédant 2002, avec 8 % de formes osseuses par rapport à l'ensemble des cas d'UB confirmés entre 2002 et 2007.

Dans une étude précédente, nous avons remarqué que l'infection par le VIH constituait un facteur favorisant le développement d'atteintes osseuses plurifocales (Portaels *et coll.*, 2003). Une étude cas-témoin récente a suggéré que l'infection VIH augmentait le risque d'UB. Toutefois, dans cette étude, nous n'avons pas observé d'atteintes osseuses plus fréquentes parmi les patients VIH-positifs que parmi les patients négatifs pour le VIH (Johnson *et coll.*, 2008).

La comparaison de souches de *M. ulcerans* isolées de patients avec ou sans lésions osseuses n'a révélé de différences ni dans la virulence des souches pour les souris ni dans leur habilité à se multiplier à 37°C (Eddyani *et coll.*, 2007). De même, aucune différence n'a été observée entre les souches isolées des os ou des tissus cutanés quant à leurs empreintes génétiques.

Par contre, il a été observé que les patients, avec atteintes osseuses présentaient des formes cutanées beaucoup plus riches en mycobactéries que celles des patients qui n'ont jamais développé de formes osseuses. La charge bacillaire des lésions cutanées pourrait donc représenter un facteur de risque additionnel d'atteinte osseuse en permettant la dissémination d'un plus grand nombre de bacilles vers les tissus osseux (Lagarigue *et coll.*, 2000).

D'autres facteurs de risque tels que des facteurs génétiques et le statut immunitaire des patients UB nécessitent plus d'investigations afin d'explorer leur possible influence sur le développement de lésions osseuses.

**En conclusion**, une atteinte osseuse devrait être suspectée chez tout patient atteint d'UB présentant une ou plusieurs des caractéristiques suivantes :

- un gonflement suspect au-dessus d'une articulation douloureuse ;
- une lésion cutanée très riche en bacilles ;
- un patient guéri se présentant avec une nouvelle lésion cutanée située sur un site différent de la première lésion ;
- une atteinte cutanée plurifocale ;
- un délai à la consultation particulièrement long (plus de 5 mois) ;
- l'absence d'une cicatrice due à la vaccination par le BCG ;
- la coexistence de schistosomiase ou drépanocytose.

Tout patient présentant un ou plusieurs des facteurs de risque énoncés plus haut, devrait être soumis à un examen radiologique pour la détection d'atteintes osseuses éventuelles qui pourraient passer inaperçues.

Le renforcement des systèmes de santé, la formation des professionnels de la santé, l'information des populations sur l'UB et l'utilisation systématique de l'antibiothérapie devraient permettre une diminution de la fréquence des atteintes osseuses causées par *M. ulcerans* et une diminution de la fréquence des rechutes en général. L'avenir nous confirmera s'il en est ainsi !



Photo 2 : lésion osseuse du tibia gauche

## RÉFÉRENCES

– Debacker M., Aguiar J., Steunou C., Zinsou C., Meyers W.M., Guédénou A., Scott J.T., Dramaix M., Portaels F. *Mycobacterium ulcerans* Disease (Buruli ulcer) in a Rural Hospital, Southern Benin, 1997-2001. *Emerg Infect Dis* 2004 ; 10 : 1391-1398.

– Eddyani M., Portaels F. Survival of *Mycobacterium ulcerans* at 37°C. *Clin Microbiol Inf* 2007 ; 13 : 1033-1035.

– Nackers F., Tonglet R., Slachmuylder V., Johnson R.C., Robert A., Zinsou C., Glynn J., Portaels F., Gala J-L. Association between haemoglobin variants S and C and *Mycobacterium ulcerans* disease (Buruli ulcer): a case-control study in Benin. *Trop Med Int Health* 2007; 12: 511-518.

– Johnson R.C., Nackers F., Glynn J.R., de Biurrun Bakedano E., Zinsou C., Aguiar J., Tonglet R., Portaels F. Association of HIV infection and *Mycobacterium ulcerans* disease in Benin. *AIDS* 2008 ; 22: 901-903.

– Lagarrigue V., Portaels F., Meyers W.M., Aguiar J. L'ulcère de Buruli: Attention aux atteintes osseuses ! A propos de 33 cas observés au Bénin. *Médecine Tropicale* 2000; 60:262-266.

– Organisation Mondiale de la Santé. Relevé épidémiologique hebdomadaire. Ulcère de Buruli: rapport de situation, 2004-2008. 2008; 83: 145-156.

– Portaels F., Zinsou C., Aguiar J., Debacker M., de Biurrun E., Guédénou A., Josse R., Lagarrigue V., Silva M.T., Steunou C., Meyers W.M. Les atteintes osseuses dans l'ulcère de Buruli : A propos de 73 cas. *Bull. Séanc. Acad. R. Sci. Outre-Mer* 2003 ; 49 : 161-190.

– Portaels F. Les atteintes osseuses dans l'Ulcère de Buruli: Evolution clinique, étude microbiologique et identification de facteurs de risque. *Bull de l'ALLF* 2004; 15: 39-41.

– Portaels F., Aguiar J., Debacker M., Guédénou A., Steunou C., Zinsou C., Meyers W.M. BCG vaccination as prophylaxis against *Mycobacterium ulcerans* osteomyelitis in Buruli Ulcer disease. *Infect Immun* 2004 ; 72 : 62-65.

– Scott J.T., Johnson R.C., Aguiar J., Debacker M., Kestens L., Guédénou A., Gryseels B., Portaels F. *Schistosoma haematobium* infection and Buruli ulcer. *Emerg Infect Dis* 2004 ; 10 : 551-552.

**Tableau 1. Développement des lésions osseuses chez 106 patients atteints d'ostéomyélite à *M. ulcerans***

Lésion à l'admission	Développement de lésions osseuses additionnelles			Perdus de vue	TOTAL
	Aucune lésion additionnelle	En cours d'hospitalisation	Après guérison des lésions initiales		
Pas de lésion osseuse		12	15		27 (25.5%)
Lésion osseuse simple	15	1	8	7	31 (29.2%)
Lésion osseuse multifocale	18	19	5	6	48 (45.3%)
<b>TOTAL</b>	<b>33</b>	<b>32</b>	<b>28</b>	<b>13</b>	<b>106</b>

## CAS CLINIQUE (photos 1 et 2)

Ce patient se présente au CSNG avec un ulcère à la **cheville droite**. Il n'y a **pas d'atteinte osseuse**. La lésion est très riche en bacilles et le délai à la consultation est de 9 mois ! L'ulcère est excisé puis greffé et l'enfant quitte l'hôpital, guéri, mi-novembre.

Deux mois et demi plus tard, l'enfant revient au CSNG avec une plaque au **creux poplité droit** et un ulcère au  **pied droit**. Les lésions sont excisées puis greffées et **aucune atteinte osseuse** n'est observée. Après 3 mois d'hospitalisation, l'enfant est guéri et quitte à nouveau l'hôpital début mai. (photo 1)

Deux mois plus tard, il revient avec une nouvelle lésion au niveau de la **cheville gauche** et cette fois, une **atteinte osseuse du tibia**. (photo 2) Après plusieurs curetages et 1 mois d'hospitalisation, le patient est déclaré guéri et quitte l'hôpital.

On le retrouve 4 ans plus tard à l'école du village.

Aucune rechute n'est apparue depuis 4 ans et aucune limitation fonctionnelle n'est observée.

Pour ce patient, le premier délai à la consultation (9 mois) et une lésion très riche en bacilles ont probablement favorisé la dissémination au même membre (creux poplité et pied) et donc, la première rechute sans atteinte osseuse apparente.

Malgré la guérison de ces lésions, une deuxième rechute est apparue, un mois plus tard, à la cheville gauche avec atteinte osseuse. Il est possible qu'un examen radiologique des membres au moment de la première rechute, aurait pu permettre la détection de la lésion osseuse.

Ce patient fait partie des 15 patients avec uniquement des lésions cutanées à l'admission, qui ont développé des atteintes osseuses après guérison des lésions initiales (Tableau 1).

1. Institut de Médecine Tropicale, Antwerpen, Belgique
  2. Programme National de Lutte contre l'Ulcère de Buruli, Cotonou, Bénin
  3. Centre Sanitaire et Nutritionnel, Gbemoten, Zagnanado, Bénin
  4. Armed Forces Institute of Pathology, Washington DC, USA
- portaels@itg.be