

Ulcère de Buruli

■ LES OSTÉOMYÉLITES À *MYCOBACTERIUM ULCERANS* Compte rendu de la table ronde du 17 décembre 2008 à Genève

Eric Comte

Bien que les ostéomyélites soient une des complications les plus graves de l'infection à *Mycobacterium ulcerans*, de nombreuses inconnues demeurent sur leur physiopathologie. Les stratégies de diagnostic et de traitement ne sont pas encore standardisées. Médecins Sans Frontières et le Groupe « Plaies et Cicatrisation » des Hôpitaux Universitaires de Genève ont organisé une journée de réflexion sur la prise en charge des ostéomyélites chez les patients atteints d'infection à *M. ulcerans*. Huit présentations ont croisé l'expérience de différents cliniciens soignant des ostéomyélites en Europe ou en Afrique¹.

Pour les patients, les ostéomyélites sont source de douleur et entraînent des traitements longs, lourds et coûteux nécessitant souvent une hospitalisation. Les séquelles (déformation, perte fonctionnelle, amputation) sont fréquentes, rendant difficile l'intégration sociale.

Les ostéomyélites posent de nombreux problèmes de gestion de programme car elles entraînent un coût élevé, augmentent la durée de prise en charge, nécessitent des ressources spécifiques, aussi bien pour le diagnostic que pour le traitement. Les compétences chirurgicales sont plus exigeantes que la simple greffe de peau. Les séquelles impliquent aussi une prise en charge plus complexe, notamment dans le cas d'amputation chez les enfants.

L'objectif de cette journée était d'identifier les différentes questions liées aux ostéomyélites chez les patients porteurs d'ulcère de Buruli (UB) et de proposer des stratégies de prise en charge².



Est-ce que l'ostéomyélite représente un problème important ?

Une revue de la littérature montre que nous connaissons relativement peu de choses sur l'ostéomyélite chez les patients UB³. L'étude présentée par le Pr Portaels a suivi 930 patients inclus au centre de traitement de l'ulcère de Buruli de Zagnanado (Bénin) entre 1996 et 2007⁴. Chez ces patients qui avaient un diagnostic d'UB, confirmé par examen direct Ziehl Nielsen (ZN), culture ou PCR, 106 ont présenté une ostéomyélite (11,4 %). 25,5 % de ces patients n'avaient pas d'ostéomyélite à l'entrée mais ont présenté une ostéomyélite en cours de traitement ou après le traitement pour l'UB. Parmi les 79 patients qui présentaient une ostéomyélite à l'inclusion dans le programme, 33 ont développé d'autres ostéomyélites en cours ou après le traitement.

Les ostéomyélites chez les patients UB touchent surtout les os longs. Elles peuvent être unifocales ou multifocales, avec ou sans signe clinique associé, en regard ou non d'une lésion cutanée. Ces présentations laissent donc à penser qu'une partie au moins des ostéomyélites liées à l'UB est la résultante d'une diffusion hématogène ou lymphatique. Il est possible aussi que certaines ostéomyélites hématogènes se fistulisent secondairement sous forme d'ulcère.

Dans certains cas, l'absence de signes cliniques associés rend difficile la détection des ostéomyélites, entraînant une probable sous-estimation de la prévalence de ces atteintes.

Dans l'étude de Zagnanado, les cultures du matériel osseux ne montrent que du *M. ulcerans*. Il n'a pas été retrouvé d'autre

germe. Ce résultat peut paraître surprenant et mériterait d'être confirmé par d'autres études. Une des hypothèses est que la mycolactone, sécrétée par *M. ulcerans*, aurait un pouvoir bactériostatique qui empêcherait le développement d'autres bactéries. Les facteurs de risque évoqués par F. Portaels sont la présence de cicatrice typique d'UB (Portaels *et al.*, 2003), un gonflement articulaire, un retard au recours aux soins de plus de 5 mois (Portaels *et al.*, 2003), une absence de vaccination BCG (Portaels *et al.*, 2004), une infection HIV (Johnson *et al.*, 2002), une coexistence avec une autre maladie : Schistosomiase (Scott *et al.*, 2004), Drépanocytose (Nackers *et al.*, 2007), une charge bactérienne élevée dans la lésion cutanée (Lagarigue *et al.*, 2000), une virulence particulière de la souche de *M. ulcerans* responsable de la lésion (*souche africaine particulièrement virulente*).

Il existe de nombreuses étiologies d'ostéomyélite en Afrique avec des protocoles de prise en charge différents. Il convient donc de bien confirmer le diagnostic étiologique avant de conclure que nous sommes en présence d'une ostéomyélite due au *M. ulcerans*.

Quelles stratégies de détection et de diagnostic devons-nous mettre en place ?

La radiographie reste l'examen de référence. Le fait qu'elle soit peu sensible dans les dix premiers jours d'une ostéomyélite aiguë est de peu d'importance car les patients UB



Séquelles ostéomyélite UB (photo MSF/Suisse)

porteurs d'ostéomyélite sont rarement vus dans les 10 premiers jours de l'infection ostéo-médullaire. D'autres examens plus performants pratiqués en Europe (IRM, scanner, PET-Scan) sont peu accessibles en Afrique. Les participants à la table ronde ont jugé peu rentable de faire des radiographies systématiques à l'entrée dans les programmes et ont proposé de faire des radiographies en fonction des signes d'appel cliniques : la présence de lésions disséminées, d'une inflammation articulaire, d'une infection HIV, l'absence de BCG, et le retard à la consultation.

L'échographie étant très dépendante de l'examineur et ne montrant que des signes indirects de lésions osseuses, ne semble pas être un examen pertinent pour évaluer une ostéomyélite dans le contexte du Buruli.

Une étude bactériologique du matériel osseux d'ostéomyélite est fortement recommandée avant toute mise sous antibiotique. Le cas de l'UB est cependant spécifique car si nous avons une preuve bactériologique (ZN, PCR, culture) que *M. ulcerans* est présent dans l'ulcère cutané, il existe de fait un traitement antibiotique Rifampicine-Streptomycine (RS) ou Rifampicine-Clarithromycine (RC).

Quelle stratégie de traitement devons-nous proposer ?

Il existe peu d'études sur l'efficacité de l'antibiothérapie dans l'ostéomyélite à *M. ulcerans*. Les antibiotiques utilisés doivent normalement posséder un bon tropisme osseux. Nous ne savons pas non plus si le traitement antibiotique doit être prolongé au-delà des 2 mois, habituellement requis pour la lésion de l'UB elle-même.

Sur la série de Zagnanado qui a débuté en 1996, une partie des patients n'ont pas reçu d'antibiotique (Rifampicine-Streptomycine) car leur utilisation n'est recommandée que depuis 2005. Il ne semble pas que les antibiotiques aient un effet majeur sur la prévention de l'apparition de nouvelles lésions en cours et après traitement car l'incidence n'est pas diminuée de façon importante chez les patients avec chirurgie versus chirurgie+antibiotiques (59,5/54,5 %). Toutefois, cela demande à être confirmé sur de plus grandes séries de patients.

A noter aussi que dans les ostéomyélites, en général, il n'y a pas de recommandation concernant la durée du traitement antibiotique ni sur la prééminence de l'administration du traitement par voie intraveineuse sur la voie orale.

Les traitements antibiotiques empiriques répétés, associés ou non à des curetages osseux, est une pratique à proscrire. Un traitement des ostéomyélites par un traitement empirique entraîne le développement de hauts niveaux de résistances. Le consensus est de donner des traitements antibiotiques sur la base des résultats de cultures. Dans le cas de l'UB sans preuve bactériologique, il convient donc de ne pas ajouter d'antibiotiques aux combinaisons RS ou RC. Dans le programme de Zagnanado, aucune résistance n'a été constatée.

En cas d'exsudat inflammatoire osseux, un simple traitement antibiotique spécifique (RS ou RC) est indiqué. En cas de nécrose, de séquestre osseux ou en cas d'abcès, une ablation chirurgicale du matériel osseux ou purulent est indispensable.

Le geste chirurgical vise à éradiquer le foyer infectieux mais aussi à favoriser la consolidation du membre atteint. Plâtre ou fixateur externe peuvent être employés dans ce cas en fonction des compétences et des ressources en présence.

Il est nécessaire de penser non seulement à lutter contre l'infection mais aussi contre l'exclusion du patient dans sa vie sociale. Il est indispensable que dans le cas où il existe des séquelles fonctionnelles voire des amputations, nous puissions les prendre en charge à l'aide de la physiothérapie ou des prothèses.

Les contextes de prise en charge des patients UB sont très divers. Le Dr Boillot propose d'adapter les activités à réaliser en fonction du niveau de compétence et de ressources existant dans les structures de soins concernées : structure primaire (centre de santé), secondaire (hôpital général de district), tertiaire (hôpital spécialisé). Trois stratégies sont alors possibles face à l'ostéomyélite : l'abstention, l'amputation et le traitement conservateur.

L'abstention ne signifie pas l'abandon du patient ; un suivi est nécessaire. A l'image des patients diabétiques en Europe, on peut très bien vivre avec une ostéomyélite s'il n'existe pas de handicap et de signes infectieux trop importants.

En cas de destruction massive de l'os, l'**amputation** évite des hospitalisations coûteuses et pas toujours efficaces en permettant un résultat rapide. La décision doit toujours être prise en concertation avec le patient et sa famille.

Le **traitement conservateur** nécessite du temps, des ressources et des compétences et doit inclure chirurgie, antibiothérapie et physiothérapie. Le traitement chirurgical nécessite 3 étapes : **débridement, stabilisation, comblement des espaces manquants**. Le débridement doit être large comme dans le cas d'un débridement carcinologique. Il ne faut pas hésiter à répéter le geste et opérer les patients plusieurs fois. La culture des produits de débridement doit être réalisée. Le recours à la transfusion sanguine est nécessaire. Pour la stabilisation de l'os, le fixateur externe est une bonne solution, les tractions ou les plâtres ne sont pas aussi faciles à gérer qu'il y paraît.

Ulcère de Buruli

Au total l'abstention ou l'amputation sont de fait les solutions les plus raisonnables dans de nombreux contextes. Le traitement conservateur demandant ressources et compétences. Deux écoles sont entrées en discussion, le Dr Boillot de MSF étant partisan de ne faire de traitements conservateurs que dans les hôpitaux de troisième niveau, le Dr Balden du CICR suggérant la prise en charge de certains traitements dans des structures de deuxième niveau, beaucoup de patients UB n'ayant pas accès au troisième niveau.



MSF/Suisse

Amputation de jambe suite à ostéomyélite

Qu'est-ce qu'un patient guéri ?

Le suivi des ostéomyélites par examens sophistiqués en Europe montre que celles-ci peuvent avoir une évolution très lente et très difficile à prouver. L'absence de récurrence clinique ou radiologique à un an n'est donc pas un signe de guérison définitive même s'il reste un indicateur pratique.

Nous savons peu de choses sur l'efficacité de l'antibiothérapie sur les rechutes à long terme.

Il serait alors plus prudent de parler de disparition des signes cliniques ou radiologiques d'ostéomyélite que de guérison.

Conclusion et questions à développer

L'ostéomyélite représente un défi important dans la prise en charge de l'ulcère de Buruli, aussi bien en ce qui concerne sa détection, la lourdeur de sa prise en charge et l'importance de ses conséquences.

Nous ne connaissons encore que peu de choses sur l'ostéomyélite chez le patient UB. Des études de suivi de celles-ci sont encore nécessaires pour mieux connaître leur prévalence, leurs facteurs de risque, leur présentation clinique et radiologique, ainsi que leur physiopathologie.

Sur le plan diagnostique, la radiographie est un élément de base du diagnostic et du suivi. Il ne doit pas y avoir de traitement antibiotique additionnel à la combinaison Rifampicine-Streptomycine (ou Clarythromycine) sans preuve bactériologique.

Des études d'efficacité de la combinaison antibiotique Rifampicine-Streptomycine (ou Clarythromycine) sont nécessaires afin d'adapter les protocoles si besoin.

La chirurgie notamment conservatrice réclame des compétences et des ressources difficilement présentes au niveau des districts. Il est nécessaire que les programmes nationaux bâtissent une stratégie de prise en charge chirurgicale des ostéomyélites liées à l'ulcère de Buruli au niveau national.

1. Hubert Vuagnat, Hôpital Universitaire de Genève, Eric Comte, MSF Suisse, Françoise Portaels, Tropical Institut Anwers, Laurent Getaz, Hôpital Universitaire de Genève, Ilker UCKAY, Hôpital Universitaire de Genève, François Boillot, MSF France, Sylvain Duc, Hôpital Universitaire de Genève, Zilliox, Hôpitaux de Lyon.
2. Un compte-rendu plus détaillé peut être demandé à MSFCH-buruli@geneva.msf.org
3. Articles que nous avons pu recenser à l'aide de Pubmed sur les ostéomyélites chez les patients Buruli.
4. F. Portaels et coll. Ulcère de Buruli avec atteinte osseuse. *Bulletin de l'ALLF* n° 23 – Juillet 2008.

OSTEOMYELITES
chez les patients **Buruli**

TABLE RONDE

Le 17 décembre 2008, à 9h00, Médecins Sans Frontières et le Groupe plaies et cicatrisation des HUG proposent une journée de réflexion sur la prise en charge des ostéomyélites chez les patients atteints d'infection à *Mycobacterium ulcerans*.

Lieu: MSF, 76 rue de Lausanne - Salle Mavinga

Organisation: Dr Véronique Urbaniak (MSF), Dr Gary Myers (MSF), Dr Eric Comte (MSF), Dr Hubert Vuagnat (Groupe Plaies et cicatrisation des HUG)

Contact: MSFCH-Buruli@geneva.msf.org

MEDECINS SANS FRONTIERES
ARZTE OHNE GRENZEN

HUG
Hôpitaux Universitaires de Genève