

Etude rétrospective sur les critères biologiques, cliniques et radiologiques de l'ostéomyélite chronique non bactérienne par rapport à l'ostéomyélite bactérienne

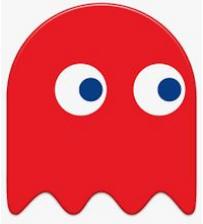
Proposition d'un score prédictif ?

Lucile Sohm

Directeur de mémoire: Dr Bellemans

Promoteur de mémoire: Dr Hernigou

Pourquoi ce sujet ?



La résistance aux ATB



La prise en charge des enfants malades



Le coût de la santé



Plan



Le constat



La Problématique



Étude clinique



Conclusion

Le constat

1

Les douleurs osseuses

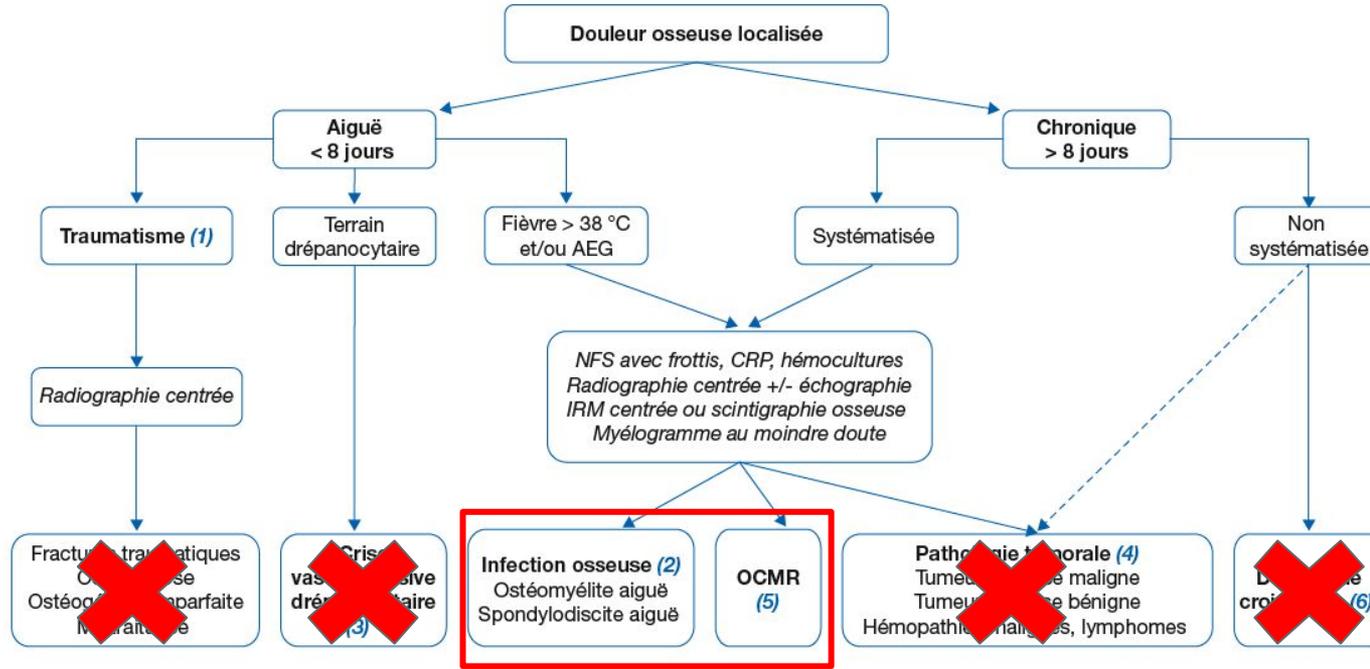
- 4 à 15% des enfants souffrent de douleurs osseuses
- 6% des consultations des plus de 3 ans

Prise en charge:

- Anamnèse
- Examen clinique
- Radiologie



Arbre décisionnel



AEG : altération de l'état général, OCMR : ostéomyélite chronique multifocale récidivante

Terminologie

Ostéomyélite : Inflammation simultanée de l'os et de la moelle osseuse, le plus souvent d'étiologie infectieuse (bactérie, champignon, levure).

- Ostéomyélite bactérienne (OB)
- Ostéomyélite chronique non bactérienne (OCN), également appelée ostéomyélite multifocale chronique récurrente dans sa forme sévère (OMCR)
- Ostéomyélite non bactérienne associé à des syndromes (OCN familial)



Terminologie

Ostéomyélite bactérienne (OB)

Infection de l'os dû à une **bactérie** (terme apparu en 1844 par Nelaton)

Physiopathologie: soit par voie hématogène (enfants), soit par contiguïté (inoculation directe par traumatisme ou post opératoire) ou sur un terrain d'insuffisance vasculaire comme chez les diabétiques.

→ Germes les plus fréquents : le staphylocoque doré, le S.coagulase négative, le streptocoque bêta hémolytique, les entérocoques et les bacilles gram négatives aérobique.

Population: 7-12 ans, prédominance masculine (2.5:1)

Localisation : Os long (>50% du membre inférieur)

Prise en charge: prélèvements multiples, imagerie, +/- geste chirurgical

Traitement: Antibiothérapie adaptée associé ou non à un geste chirurgical

Ostéomyélite chronique non bactérienne (OCN)

Maladie auto-inflammatoire de l'os décrite par Giedion et al pour la première fois en 1972

Physiopathologie inconnue

Population : enfants et adolescents sans différence de genre(F>H) ou de race démontrée à ce jour, 7 -12 ans

Localisation : métaphyses des os longs, ainsi que dans le pelvis, la ceinture scapulaire et la colonne vertébrale.

Prise en charge : diagnostic d'exclusion

Traitement : en cours d'étude (anti-inflammatoires stéroïdiens ou non, les bisphosphonates et les anti TNF)

Présentation clinique

Table 1 Clinical characteristics of CNO compared with other bone diseases

	CNO	Bacterial Osteomyelitis	Malignancy	Osteoid Osteoma	DIRA	PAPA	Cherubism	Osteopetrosis
Multifocal Involvement	+++	-	+	-	+	-/+	+	+++
Pain	++++	++++	++++	++++	++	+++	++	++
Fever	+	+++	-/+	-	-/+	-/+	-	-
Skin Involvement	+	-	-	-	++++	+++	-	-
Articular Involvement	+	++	-	-	++++	++++	-	-
Bone Swelling	+++	-/+	++	-	++	++	++++	++
Renal Involvement	+	-	-/+	-	-	+	-	-
Hepatosplenomegaly	-	-	+	-	++++	-	-	++
Early Age of onset	-/+	+	-/+	-	++++	-	-	++
ESR/CRP elevation	+	+++	-/+	-	++++	++++	-	-
Leukocytosis	-/+	+++	-/+	-	++++	++++	-	-

Prise en charge d'une ostéomyélite

Hémoculture

Sédation pour IRM

Sédation pour prélèvements chirurgicaux

Antibiothérapie IV empirique



Si culture positive -> continuer ATB

Si culture négative -> Whoops...

La problématique

A large, bold white number '2' is centered within a large red circle that occupies the right side of the slide. The circle is partially cut off by the right edge of the frame.

2

Problématique

- Absence de données dans la littérature
- Diagnostic d'exclusion avec prise en charge invasive

But: essayer de développer un score clinique prédictif

1. Identification de facteurs prédictifs
2. Proposition de score
3. Validation interne
4. Validation externe (cohorte de validation)
5. Analyse d'impact (cluster trials ou étude avant-après)
6. Mise en œuvre ou implémentation



Étude clinique

3

Étude clinique

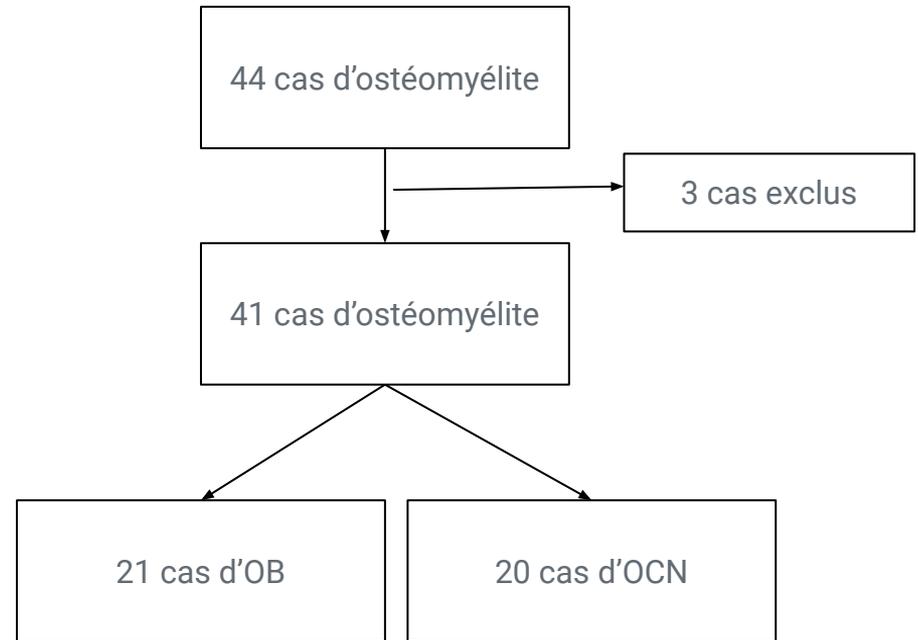
Janvier 2000 à Décembre 2020

Rétrospective mono-centrique (HUDERF)

Exclusion: leucémie active

Dossiers d'urgences (39) et consultations (2)

27 filles et 14 garçons



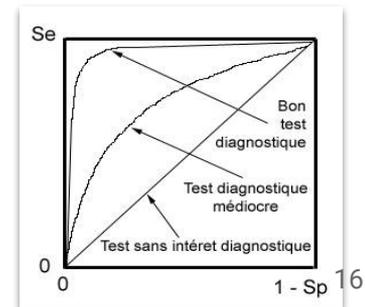
Récolte des données

- Age
- Diabète
- Sexe
- Localisation
- Douleur nocturne
- Température
- Douleur à l'appuie
- Douleur au repos
- Notion de trauma
- Boiterie
- Diminution des ROM
- Erythème
- Oedème
- Latéralité
- GB
- PNN
- Lymphocytes
- Plaquettes
- CRP
- VS
- Hémoglobine
- Scanner
- Scintigraphie
- IRM
- IRM
- Abcédation
- Zone lytique
- Protocole radiologique
- Réaction des tissus mous
- Réaction périostée
- Tumeur
- Lésion corticale
- Germes
- Date d'apparition
- Traitement antalgique
- ATB
- Durée des symptômes
- Ponction
- Biopsie
- ...



Matériel et méthode

1. Identification des facteurs prédictifs d'OB
 - a. Test de Student pour les variables continues
 - b. Tableaux de contingence pour les variables discontinues (test de χ^2 ou test de Fisher)
 - c. **Régression logistique** pour obtenir l'Odd ratio des FdR $p < 0,5$ (force de l'association entre une variable et un état de santé)
2. Classification des facteurs prédictifs identifiés
 - a. Différence significative $p < 0,05$
 - b. **Courbe de ROC** : met en relation le taux de vrai-positifs (sensibilité) avec le taux de faux-positifs (spécificité) et permet de juger du rendement d'un test. La courbe ROC est un indicateur du pouvoir prédictif d'un outil de diagnostic et **permet de quantifier la capacité du test à distinguer les personnes malades des personnes saines.**
3. Création d'un score prédictif
4. Validation rétrospective du score sur la cohorte



Résultats : Clinique et biologique

- $p < 0,05$
 - Diminution des ROM
 - CRP > 5

- $p < 0,5$
 - Notion de trauma
 - Douleur au repos
 - Douleur nocturne
 - Oedème
 - Température

Estimations des paramètres

		B	Erreur standard	Wald	ddl	Sig.	Exp(B)	Intervalle de confiance à 95 % pour Exp(B)	
Osteomyélite ^a								Borne inférieure	Borne supérieure
0	Constante	-4,745	2,493	3,622	1	,057			
	[Age 2=0]	,698	1,140	,375	1	,540	2,010	,215	18,771
	[Age 2=1]	0 ^b	.	.	0
	[Localisation clinique=0]	23,035	,000	.	1	.	1,009E+10	1,009E+10	1,009E+10
	[Localisation clinique=1]	-,263	1,108	,056	1	,813	,769	,088	6,745
	[Localisation clinique=2]	0 ^b	.	.	0
	[Notion de trauma=0]	2,457	1,446	2,887	1	,089	11,666	,686	198,476
	[Notion de trauma=1]	0 ^b	.	.	0
	[Douleur au repos=0]	,245	1,397	,031	1	,326	1,278	,083	19,748
	[Douleur au repos=1]	0 ^b	.	.	0
	[Douleur nocturne=0]	-,607	1,261	,232	1	,306	,545	,046	6,449
	[Douleur nocturne=1]	0 ^b	.	.	0
	[Diminution ROM=0]	2,518	1,108	5,170	1	,023	12,407	1,415	108,748
	[Diminution ROM=1]	0 ^b	.	.	0
	[Oedème=0]	-1,185	1,157	1,048	1	,306	,306	,032	2,955
	[Oedème=1]	0 ^b	.	.	0
	[Température=0]	-,322	1,277	,064	1	,484	,725	,059	8,862
	[Température=1]	0 ^b	.	.	0
	[CRP sup 5=0]	3,871	1,857	4,346	1	,037	47,973	1,261	1825,247
	[CRP sup 5=1]	0 ^b	.	.	0

a. La catégorie de référence est : 1.

b. Ce paramètre est défini sur 0, car il est redondant.

Résultats : Imagerie

- Rx
 - Zone lytique
 - Protocole tumeur

- IRM
 - Lésion corticale
 - Abcédation
 - Protocole ostéomyélite

Estimations des paramètres

Osteomyélite ^a		B	Erreur standard	Wald	ddl	Sig.	Exp(B)	Intervalle de confiance à 95 % pour Exp(B)	
								Borne inférieure	Borne supérieure
0	Constante	-20,310	2,488	66,663		,000			
	[Zone lytique=0]	-1,069	1,585	,455		,500	,343	,015	7,668
	[Zone lytique=1]	0 ^b	.	.	0
	[Négative=0]	,525	1,153	,207	1	,649	1,691	,176	16,204
	[Négative=1]	0 ^b	.	.	0
	[Tumeur=0]	20,510	,000	.		,053	808286244	808286244	808286244
	[Tumeur=1]	0 ^b	.	.	0
	[Lésion corticale=0]	-,988	1,391	,504		,478	,372	,024	5,691
	[Lésion corticale=1]	0 ^b	.	.	0
	[Abcédation=0]	1,743	1,430	1,486		,223	5,715	,347	94,202
	[Abcédation=1]	0 ^b	.	.	0
	[Atteinte tissu mou=0]	-,421	1,110	,144	1	,704	,656	,075	5,276
	[Atteinte tissu mou=1]	0 ^b	.	.	0
	[Ostéomyélite=0]	2,691	1,533	3,083	1	,079	14,749	,732	297,367
	[Ostéomyélite=1]	0 ^b	.	.	0

a. La catégorie de référence est : 1.

b. Ce paramètre est défini sur 0, car il est redondant.

Courbe de ROC

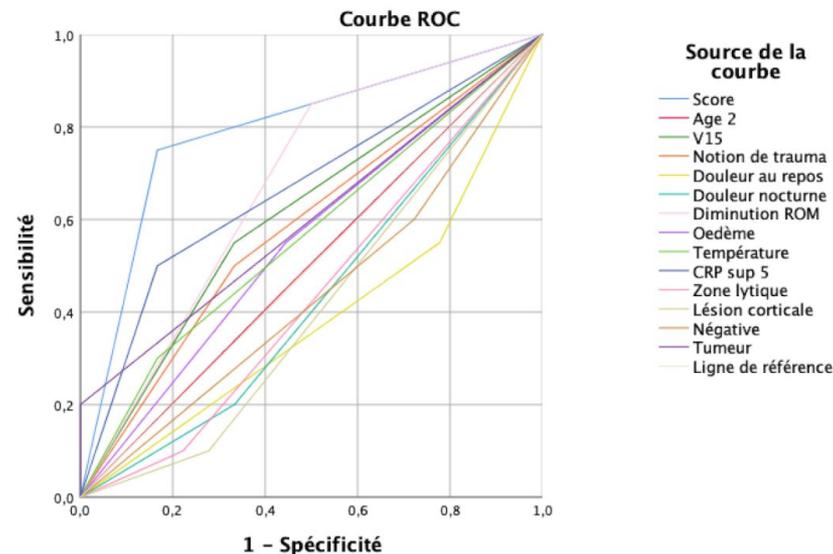
Zone sous la courbe

Variable(s) de résultats tests	Zone	Erreur standard ^a	Sig. asymptotique ^e	Intervalle de confiance asymptotique à 95 %	
				Borne inférieure	Borne supérieure
Score	,792	,077	,002	,641	,942
Age 2	,503	,095	,977	,317	,689
V15	,608	,093	,254	,427	,790
Notion de trauma	,583	,094	,380	,400	,767
Douleur au repos	,386	,092	,231	,206	,567
Douleur nocturne	,433	,094	,483	,248	,618
Diminution ROM	,675	,090	,066	,499	,851
Oedème	,553	,094	,579	,368	,738
Température	,567	,094	,483	,383	,751
CRP sup 5	,667	,089	,079	,492	,841
Zone lytique	,439	,095	,520	,253	,625
Lésion corticale	,411	,094	,350	,227	,595
Négative	,439	,094	,520	,254	,623
Tumeur	,600	,092	,293	,419	,781

Les variables de résultats tests : Score, Age 2, V15, Notion de trauma, Douleur au repos, Douleur nocturne, Diminution ROM, Oedème, Température, CRP sup 5, Zone lytique, Lésion corticale, Négative, Tumeur comportent au moins une liaison entre le groupe d'état réel positif et le groupe d'état réel négatif. Les statistiques peuvent être déformées.

a. Dans l'hypothèse non-paramétrique

b. Hypothèse nulle : zone vraie = 0.5



Les segments diagonaux sont générés par les liens.

Proposition d'un score prédictif diagnostic

Simple

Clinique		
	Notion de traumatisme	1 pt
	Membre inférieur (os long)	1 pt
	Rachis	-2 pts
	Diminution des ROM	2 pts
Biologique		
	CRP < 5	-1 pt
	CRP > 5	4 pts
Radiologique		
	Protocole: Tumeur	2 pts
Total		

Rapide

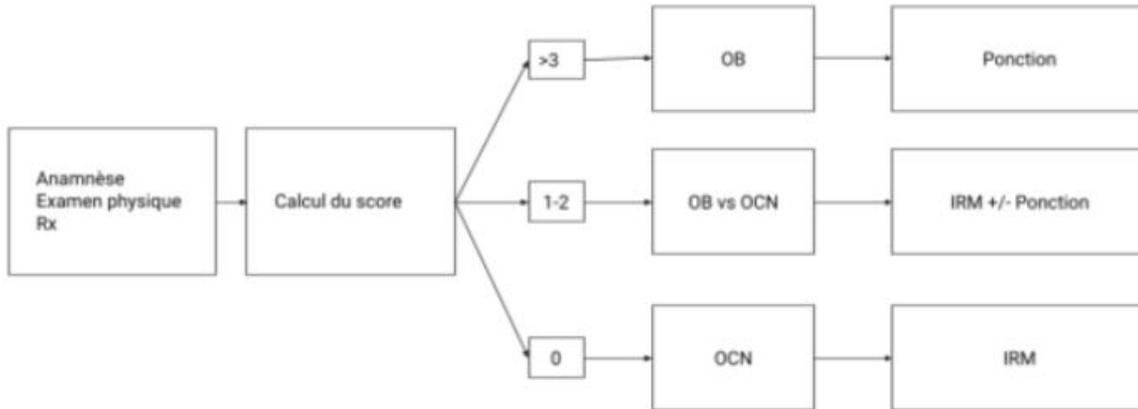
Basique

Score supérieur ou égal à 3 : suspicion haute d'ostéomyélite bactérienne : faire ponction

Score entre 1 et 2 : compléter par IRM et ponction

Score égal à 0 : suspicion d'ostéomyélite chronique non bactérienne : à compléter par IRM

Mode d'utilisation du score



Se 71%, Sp 85%, VPP 83%, VPN 74%



Se 40%, Sp 95%, VPP 89%, VPN 63%

Deux différences significatives démontrées

Diminution des ROM

2 pts

Pas de données retrouvées dans la littérature !

...mais observateur dépendant et non quantifié

CRP > 5

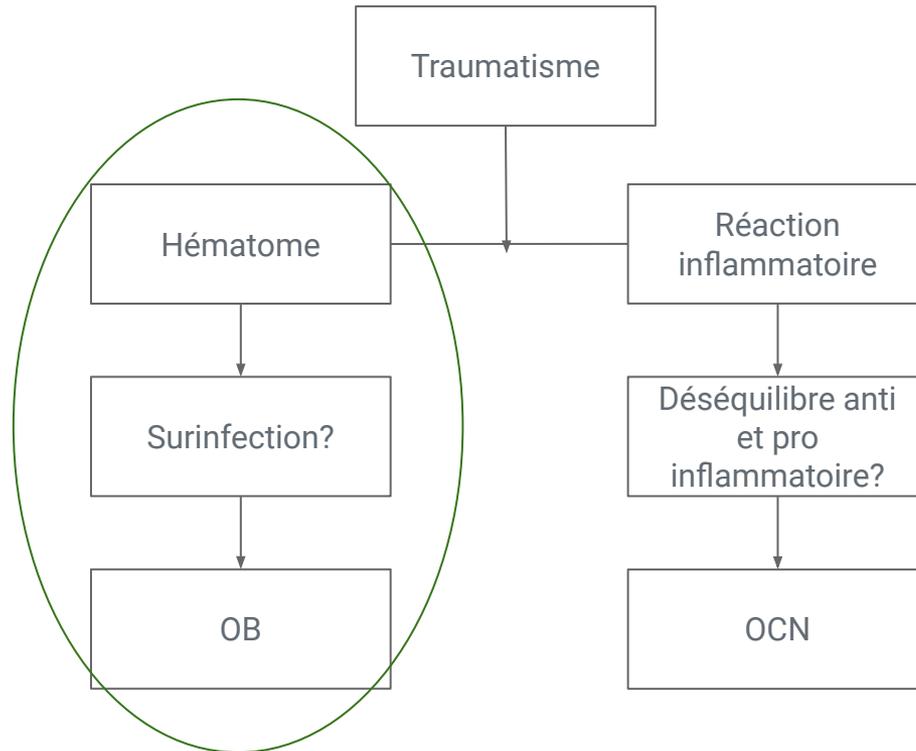
4 pts (-1)

Pour les OB, une valeur de la CRP>5 est sensible pour poser le diagnostic et pour le suivi surtout si le germe retrouvé est virulent.

Pour les OCN est peut-être présent chez 19 à 90% des cas dans les différentes études publiées

Analyse du traumatisme

1 pt

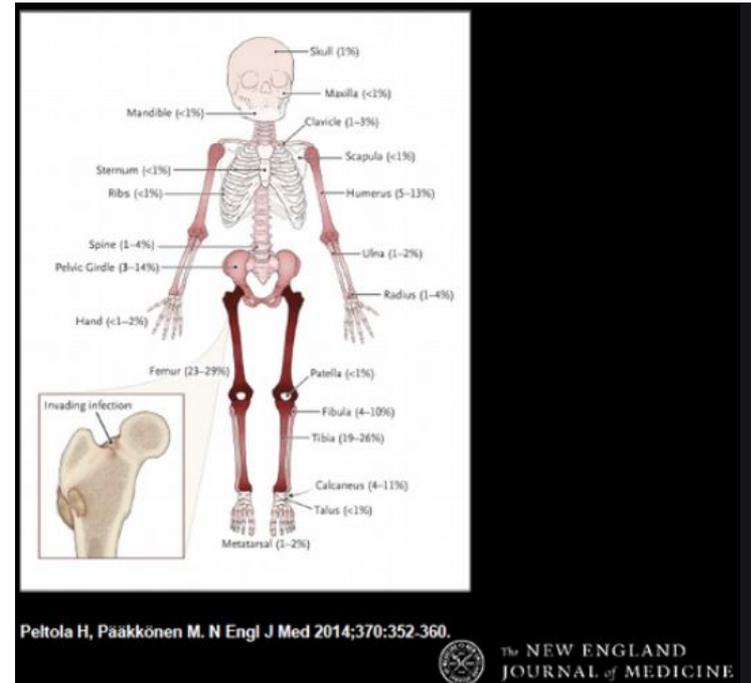


Localisation osseuse

MI 1 pt, Rachis –2pts

- Les ostéomyélites touchent en majorité les os longs surtout au niveau du membre inférieur pour les OB (environ 50% des cas).
- Pour l'OCN, il n'y a pas de chiffres encore établis
 - le sternum, la clavicule, la colonne (20-46%) ou la mâchoire sont plus souvent des cas d'OCN
 - Aucun cas d'OCN n'a été décrit au niveau du crâne.

Malheureusement, la localisation diaphysaire et métaphysaire n'a pas pu être étudiée au vu de la taille de notre échantillon.



Wipff J, Costantino F, Lemelle I, Pajot C, Duquesne A, Lorrot M, Faye A, Bader-Meunier B, Brochard K, Despert V, Jean S, Grall-Lerosey M, Marot Y, Nouar D, Pagnier A, Quartier P, Job-Deslandre C A large national cohort of French patients with chronic recurrent multifocal osteitis. *Arthritis Rheumatol.* 2014

Watanabe T, Ono H, Morimoto Y, Otsuki Y, Shirai M, Endoh A, Naito M, Inoue Y, Hongo T. Skull involvement in a pediatric case of chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Nagoya J. Med. Sci.* 2015

- Examen de base dans la douleur osseuse mais a souvent du retard au niveau du diagnostic ostéomyélite
 - au début, normale ou présence d'un œdème
 - une semaine après, une apposition périostée peut être visualisée
 - quelques semaines après, visualisation d'une ostéolyse et/ou d'un abcès
 - pour les OCN, dans plus de 50% des cas, des anomalies diverses et variées ont été décrites
- Dans notre étude, une suspicion de tumeur rejette l'hypothèse d'une OCN pour une OB
 - Réaction périostée plus importante en cas d'OB car l'OCN semble être un phénomène plus lent et moins agressif ?

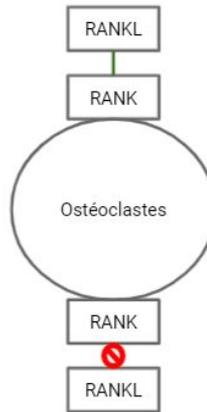
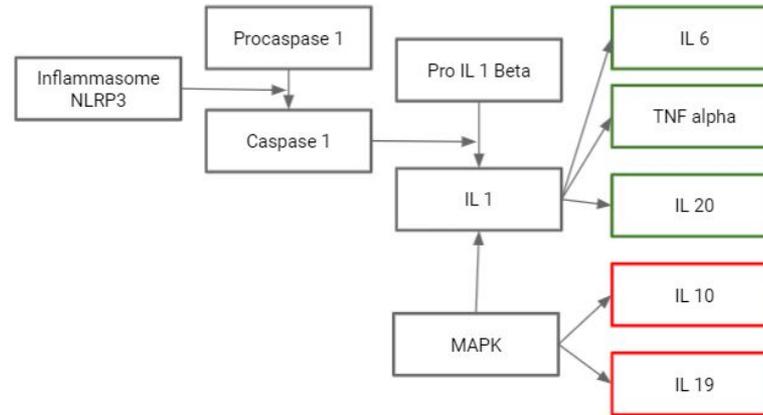
- Examen de référence dans les prises en charge de douleur osseuse
 - Avantage : moins irradiant et plus sensible pour détecter l'inflammation
 - Inconvénient: nécessite souvent une sédation
- Plusieurs échelles d'évaluation ont été proposées dont la dernière en 2019 par Zhao et al
 - aucune validée
- Aucune valeur statistique significative retrouvée
 - l'abcédation et l'atteinte des tissus mous semblent être des critères vers une OB

Autres facteurs exclus

- Douleur au repos
 - Tendence OB > OCN mais virulence des germes ?
 - 50% patients atteints d'OB se présentent dans les 15 premiers jours de l'apparition des plaintes contre 35% atteints d'OCN -> douleur plus importante ? plus handicapante ? Lien entre ces 2 critères ?
- Âge
 - OB: 8 ans (6,6 ans)
 - OCN: 8 ans (10 ans)
 - 7 et 12 ans
- Sexe
 - OB: F>H (H 2,5:1)
 - OCN: H>F (F 2:1)

IL 10, un facteur à inclure ?

- Actuellement en cours d'étude
- Rôle anti-inflammatoire -> défaillant dans l'OCN ?
- Nouveau test diagnostique
 - Limite actuelle : Coût et la technicité de ces tests
 - Complémentaire à des scores validés



Limites du score prédictif

- Etude rétrospective et monocentrique
- Faible taille de l'échantillon
- Mélange des différentes formes d'OCN
- Mélange différents germes plus ou moins virulents d'OB

 Ce score reste donc encore à valider et à perfectionner sur une population plus grande et puis lors d'une étude prospective multicentrique

Conclusion



4

Conclusion

- MAP des ostéomyélites reste à l'heure actuelle un challenge pour le praticien
 - retirer rapidement le caractère infectieux d'une ostéomyélite -> éviter des examens et des traitements invasifs
 - OB doit être traitée le plus rapidement possible -> éviter des conséquences dramatiques
- OCN maladie rare encore inconnue
 - nécessité de la recherche et des études

Conclusion

- Proposition d'un nouveau score prédictif
 - Simple, Rapide et Basique
 - Évite des examens complémentaires inutiles
 - Accélère la prise en charge
 - Cible l'utilisation des antibiotiques
 - Limites : nécessite une validation
 - Perspectives: intégration de IL10



Merci

Des questions ?

Terminologie

Inflammation : mécanisme de défense qui s'active lors de la reconnaissance via des récepteurs membranaires (comme TLR) ou cytoplasmique (NLR) des macrophages/monocytes. Selon le récepteur, en découle dans la cellule, une cascade d'activation multiple qui mène à la production de cytokine pro et anti inflammatoire pour maintenir ainsi un équilibre.

