

Physiopathologie des Arthrites Septiques sur articulation native *(sans matériel)*

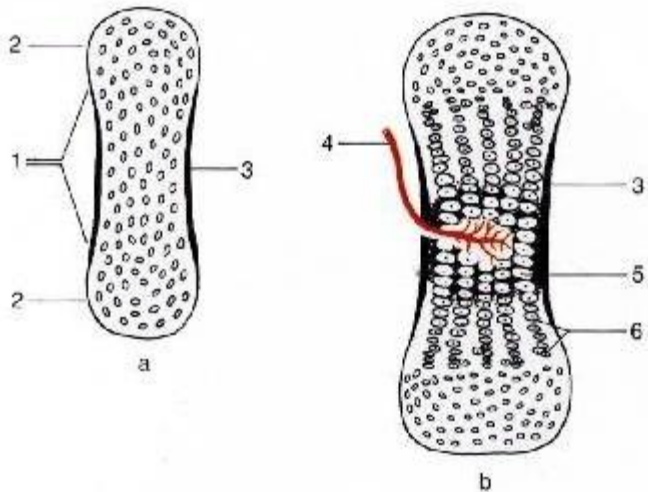
Arthrite Septique sans matériel

Maladie rare (4 à 10/100000 patients-année)

80 % Cocci Gram + (*S.aureus* > *Streptococcus sp*)

Voie Hématogène (95%)

Vascularisation Ostéo-articulaire

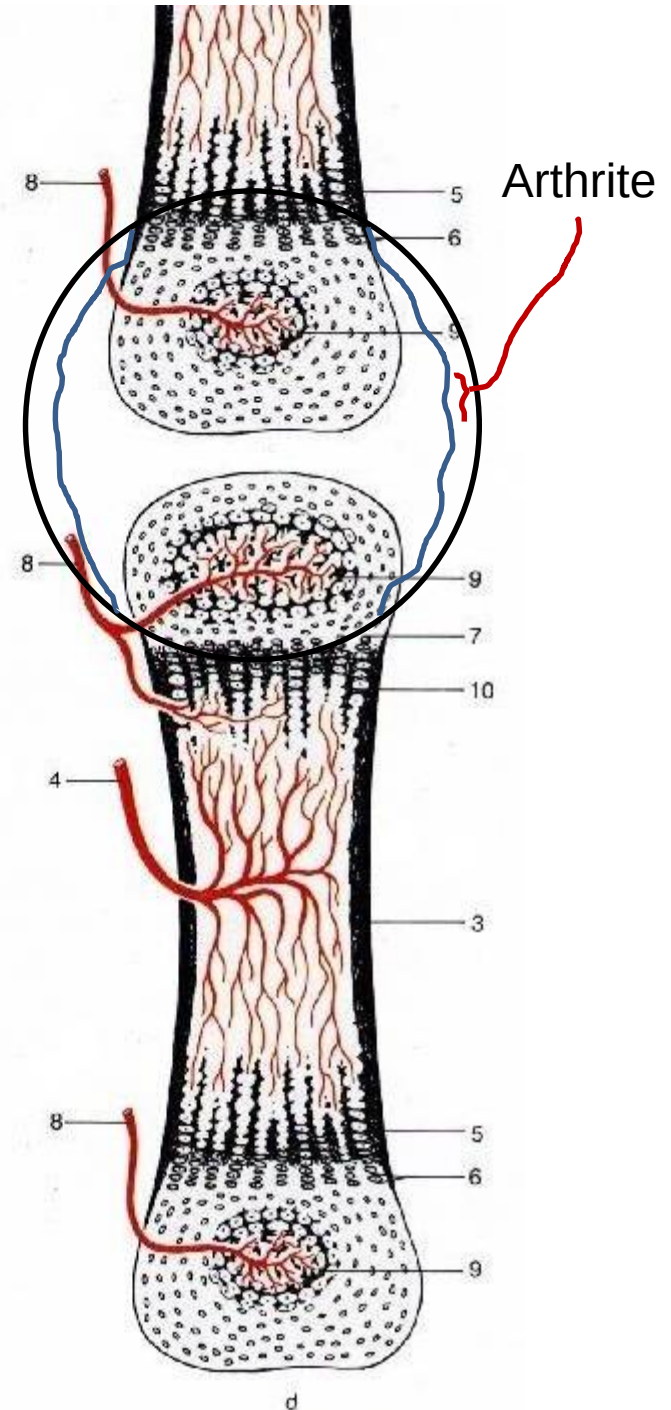


- 1 diaphyse
- 2 épiphyse
- 3 manchon osseux diaphysaire
- 4 vascularisation de la diaphyse
- 5 cellule de cartilage
- 6 colonne de cellule de cartilage
- 7 métaphyse
- 8 vascularisation de l'épiphyse
- 9 centre d'ossification de l'épiphyse
- 10 centre d'ossification primaire

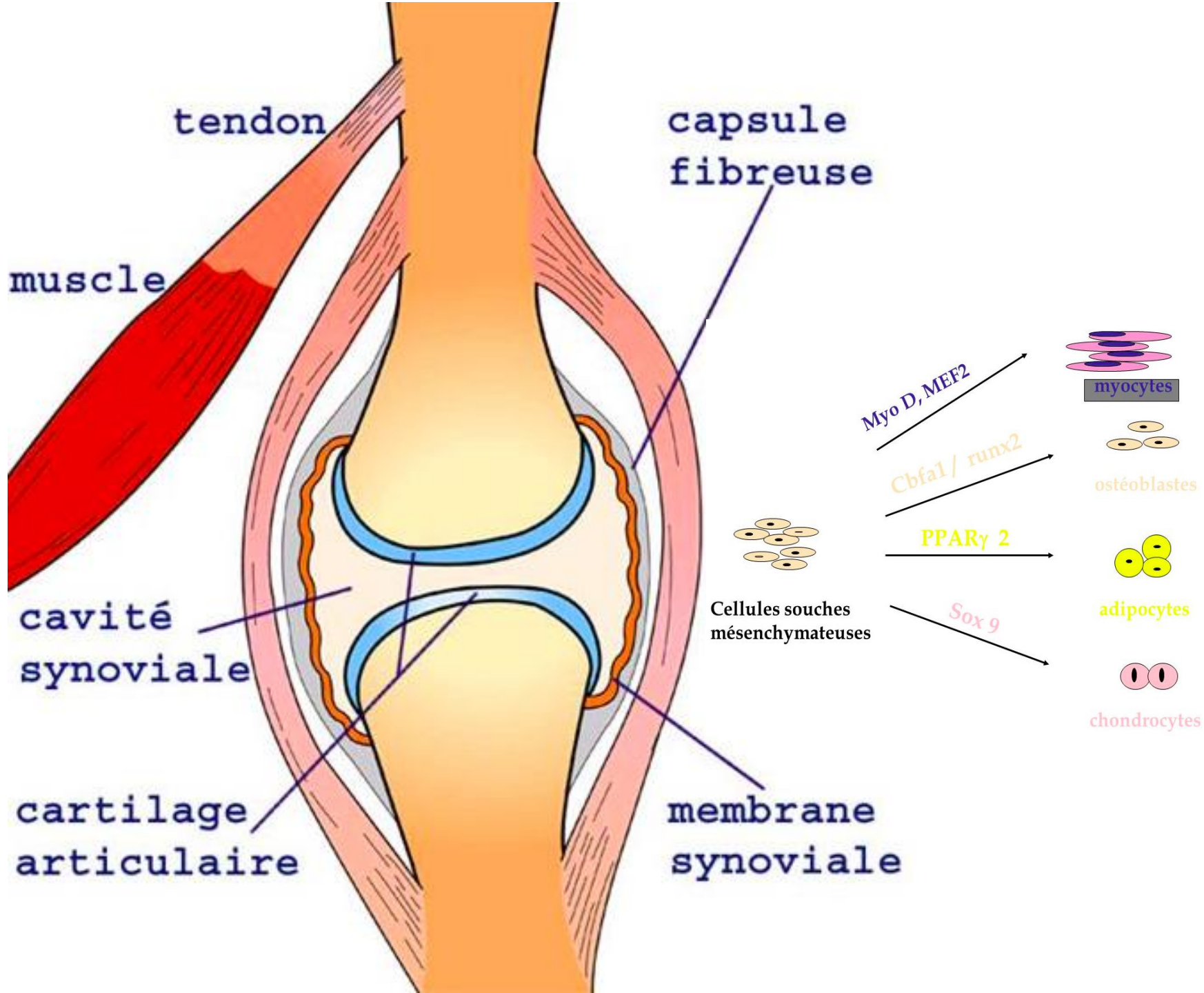
Ostéo-arthrite

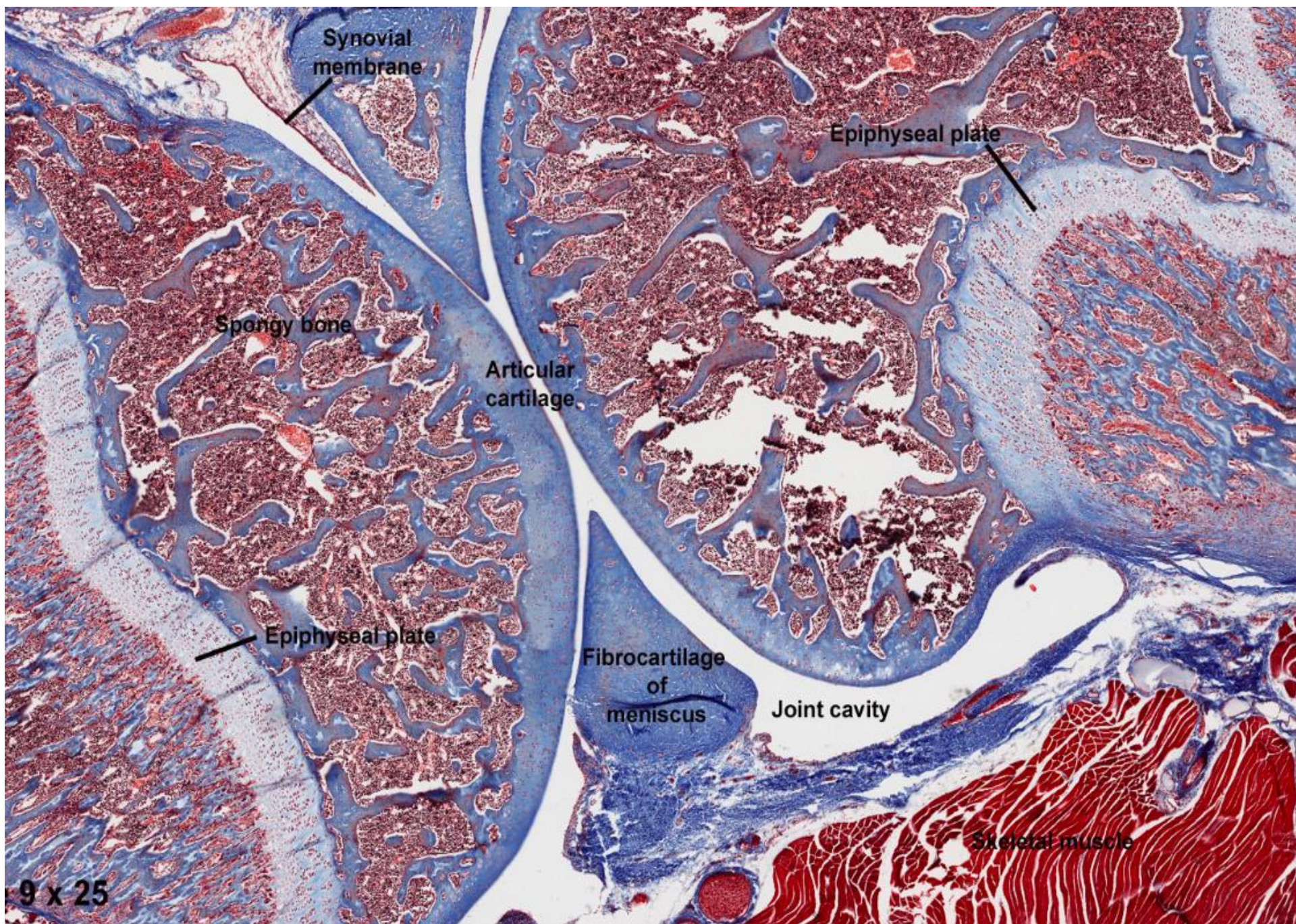
Ostéomyélite

Ostéite

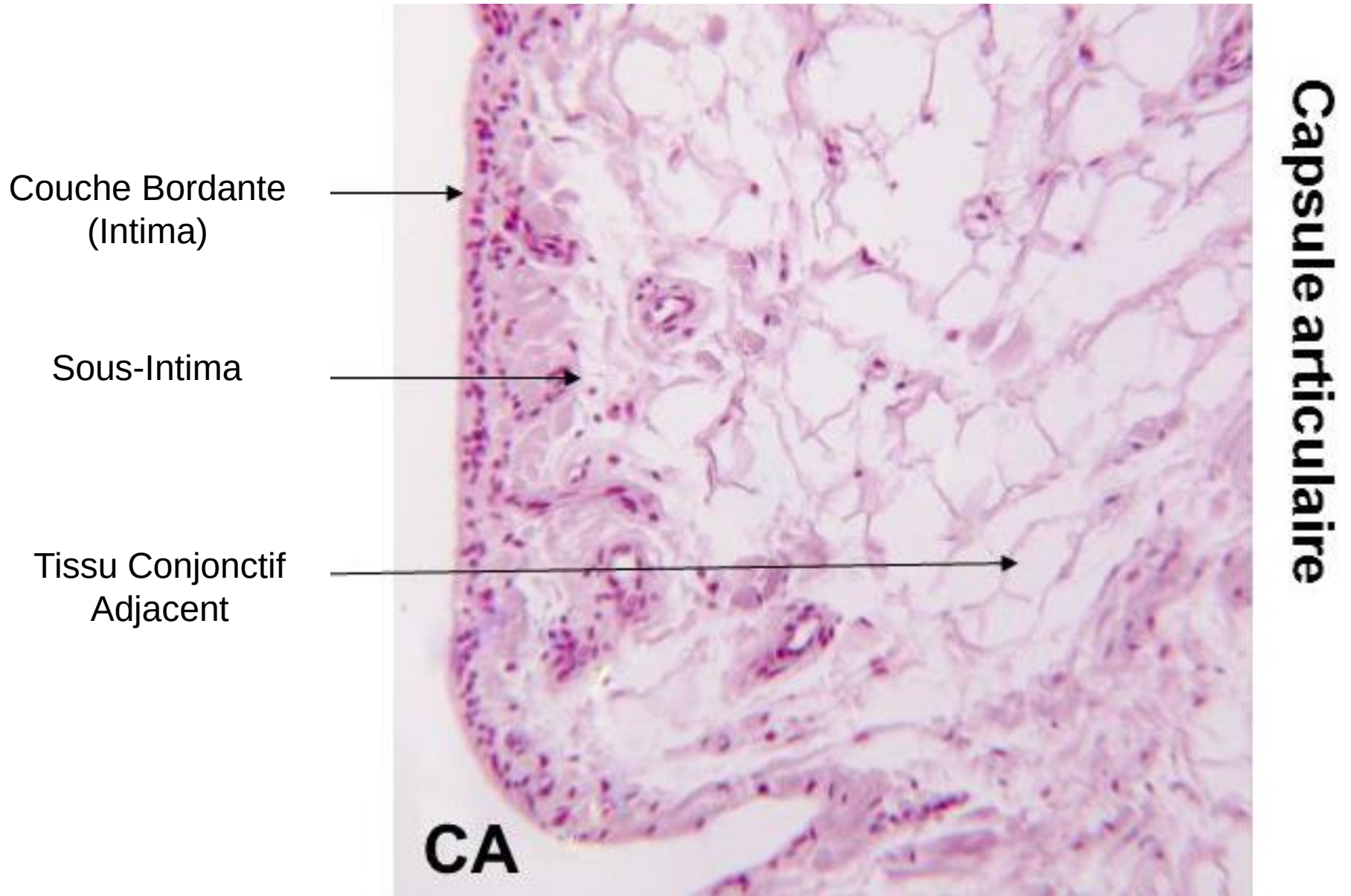


Appareil Musculo-Squelettique

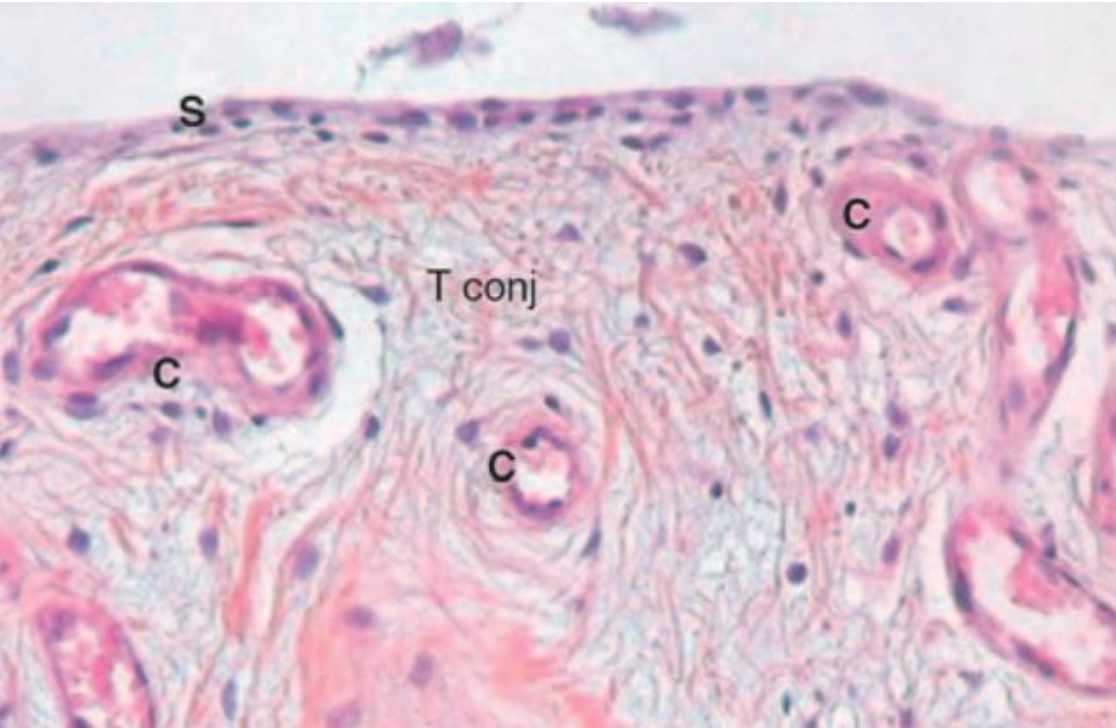




Membrane Synoviale



Intima synoviale



Couche bordante
1 à 4 rangées cellulaires

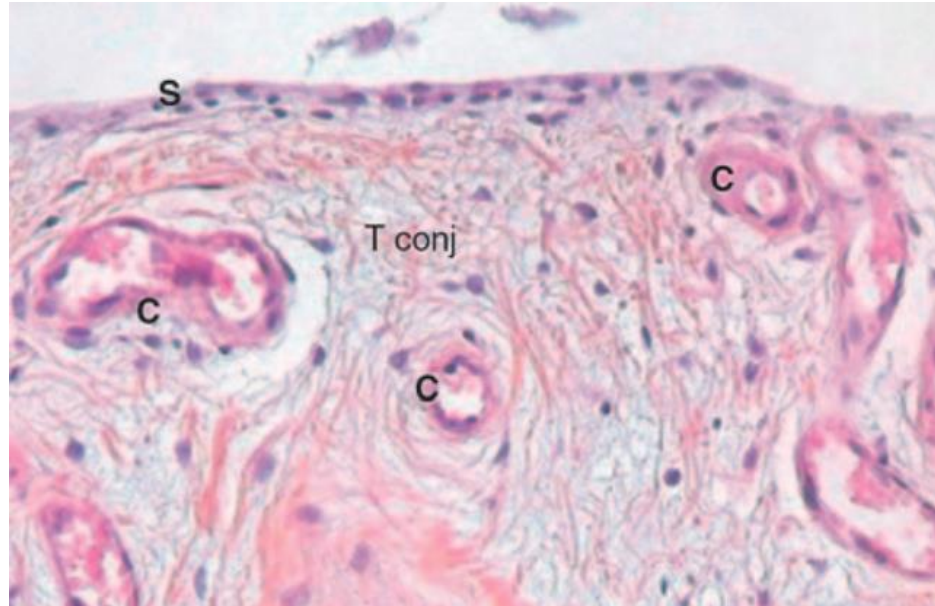
Synoviocytes type A
(macrophagique)
vacuolé, appareil Golgi développé
Fonction sentinelle et phagocytaire

Synoviocytes type B
(fibroblastique)
RE développé
Fonction sécrétrice
=> Acide Hyaluronique

Absence de membrane basale
Absence de lésions desmosomiques
=> Dialysat plasmatique

Vascularisation Synoviale

- Abondante Sous Intima et Tissue conjonctif adjacent



- Riche en Artérioles/Vénules

Pression hydrostatatative => dialysat plasmaticque

- Riche en Lymphatiques

Réabsorption liquide synovial

Liquide synovial

COMPOSITION

Pauvre en cellule ($< 200/\text{mm}^3$)

Pauvre en protides

Riche en Acide Hyaluronique

Teneur équivalente que plasma en électrolytes

Teneur plus faible en glucose (60 %)

FONCTION

Lubrification cartilage (contrainte de cisaillement)

Nutrition chondrocytes

Arthrite Septique sans matériel

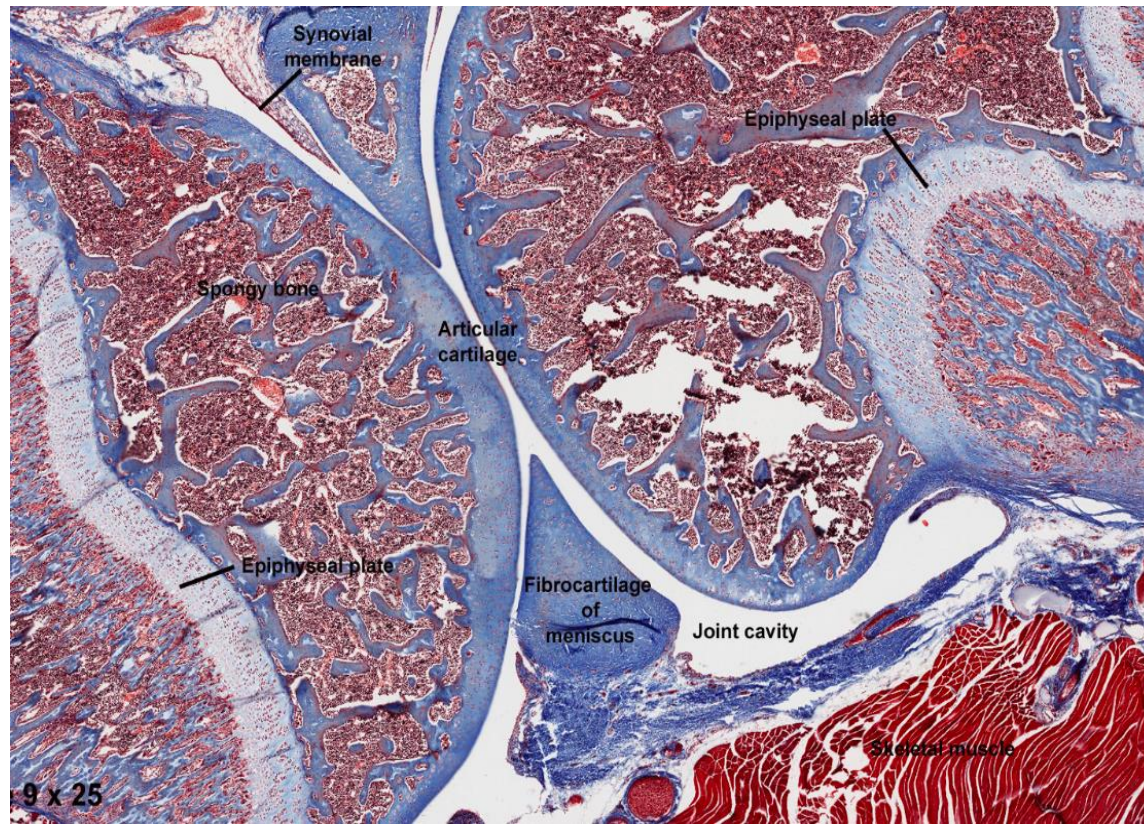


Persistence bactérienne articulaire

- **Cavité articulaire** (zone avasculaire large = cartilage hyalin)

Extravasation de cellules et de protéines plasmatiques appartenant au système immunitaire peut être retardée et quantitativement faible.

Zhao Y. Cell Immunol. 1995;161: 28-33.



Persistence bactérienne articulaire

- **Tropisme tissulaire articulaire** pour les *Staphylococcus aureus*

Production d'adhésines dont les ligands sont exprimés de manière dense dans les tissus articulaires.

L'interaction adhésine-ligand retient les bactéries dans l'articulation en retardant l'élimination des microorganismes par le système immunitaire.

- **Adhésines** (collagènes, sialoprotéine osseuse, fibrinogène) et la **Protéine A**, exprimées par *S. aureus*, sont tous des mécanismes de virulence opérant dans l'arthrite septique

Pragman AA. J Bacteriol. 2004;186(8):2430-8.

Patel AH. Infect Immun. 1987 ;55(12):3103-10.

Palmqvist N. Microb Pathog. 2002;33(5):239-49

Elasri MO. Bone. 2002;30(1):275-80.

- **Régulateurs génétiques des Adhésines** (loci *agr* et *sar*) et par la sortase (*srt A* et *srt B*)

Nilsson IM Infect Immun. 1996;64(11):4438-43.

Jonsson IM. J Infect Dis. 2002;185(10):1417-24.

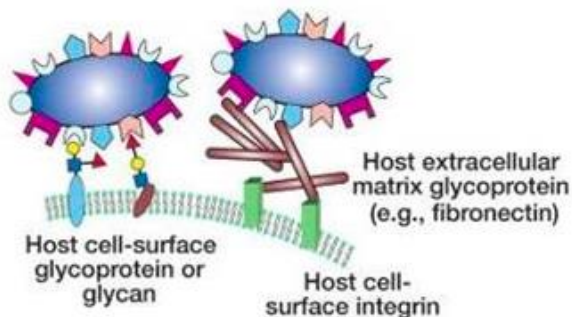
Abdelnour A. Infect Immun. 1993;61(9):3879-85.

Schwan WR. FEMS Immunol Med Microbiol. 2003;38(1):23-8.

Jonsson IM. Microbes Infect. 2003;5(9):775-80.

Sambanthamoorthy K. Microbiology. 2006;152(Pt 9):2559-72.

Josefsson E. Microb Pathog. 2008;44(2):103-10.

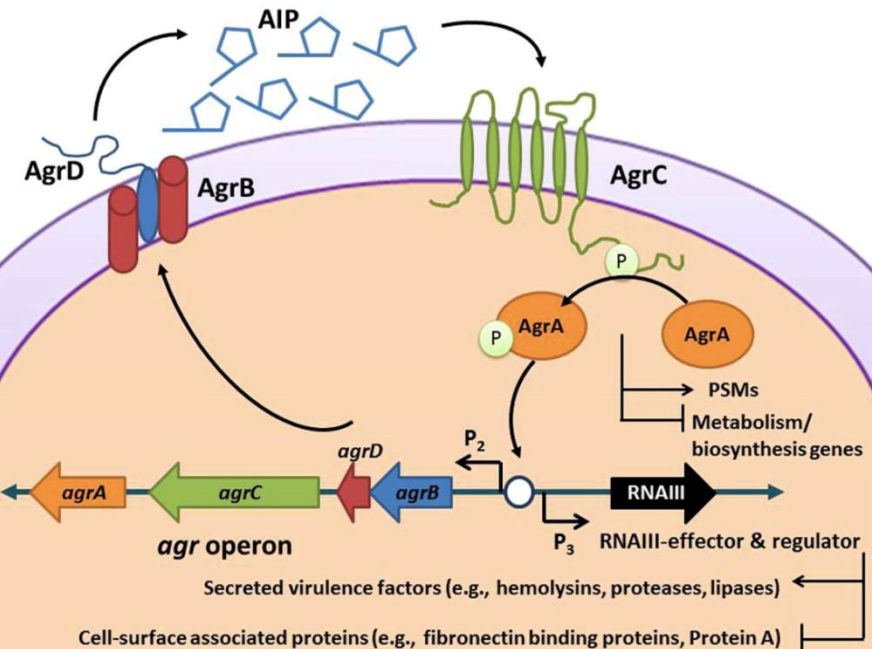


Expression de SarA

Synthèse d'adhésines de surface cellulaire telles que la fibronectine liant la protéine A.

Expression de AgrA

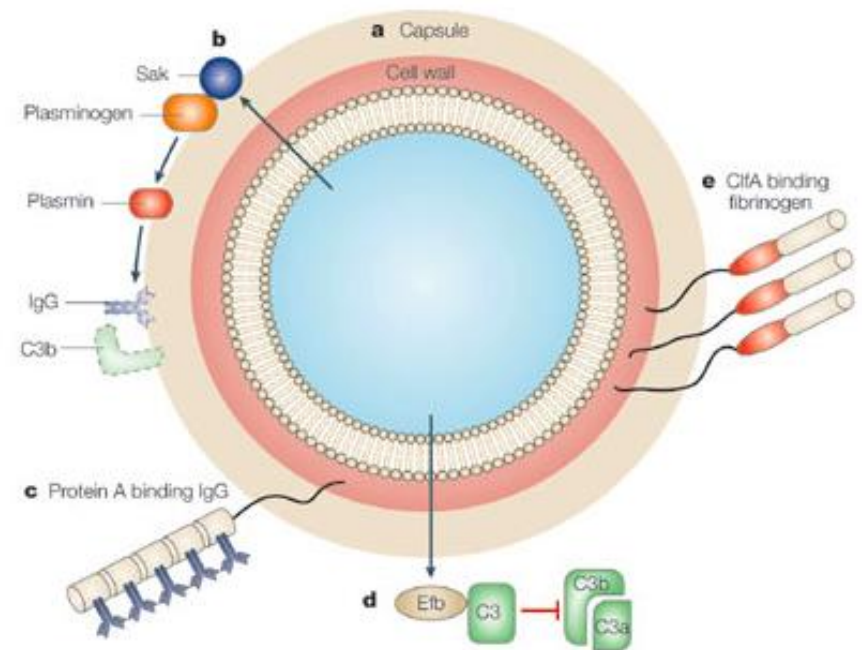
Synthèse réduite de toxines extracellulaires et d'enzymes telles que hémolysine α , β , γ , la leucocidine, la lipase, la hyaluronate lyase et les protéases, coagulase et de protéine A.



Sortase (SrtA)

Enzyme cocci Gram+

Régule Adhésine Paroi bactérienne



Copyright © 2005 Nature Publishing Group
Nature Reviews | Microbiology

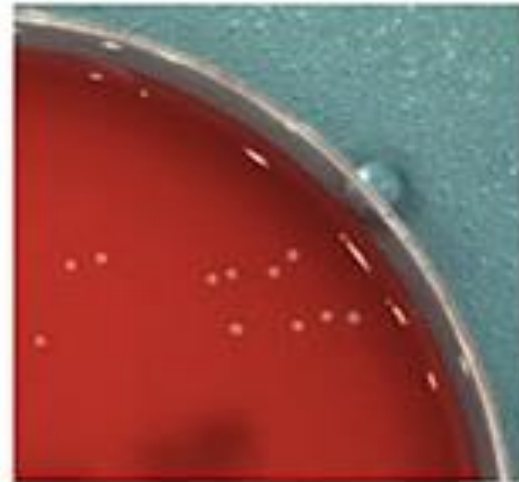
Proteine A (*spa*) (Paroi)

Fixation Fc-IgG

=> Phagocytose

Persistence bactérienne articulaire

- ***Small colony variants* (SCV)** de *S. aureus* (mutants *hemB*)
 - . Résistance accrue aux aminoglycosides et aux antibiotiques actifs dans la paroi cellulaire
 - . Persistence intracellulaire dans l'hôte pendant des périodes prolongées.
 - . Production accrue de protéases



Arthrite septique : des phénotype clinique différent

Virulence Bactérienne

-**Polysaccharide capsulaire de type 5** et les **Peptidoglycanes**, sont également de puissants régulateurs de la virulence.

Nilsson IM. Infect Immun. 1997;65(10):4216-21.

Albus A. Infect Immun. 1991;59(3):1008-14.

Liu ZQ. Arthritis Res. 2001;3(6):375-80.

-**Production de toxines :**

. TSST-1

Abdelnour A. J Infect Dis. 1994;170(1):94-9.

Majumdar S. Inflammation. 2011;34(4):269-82.

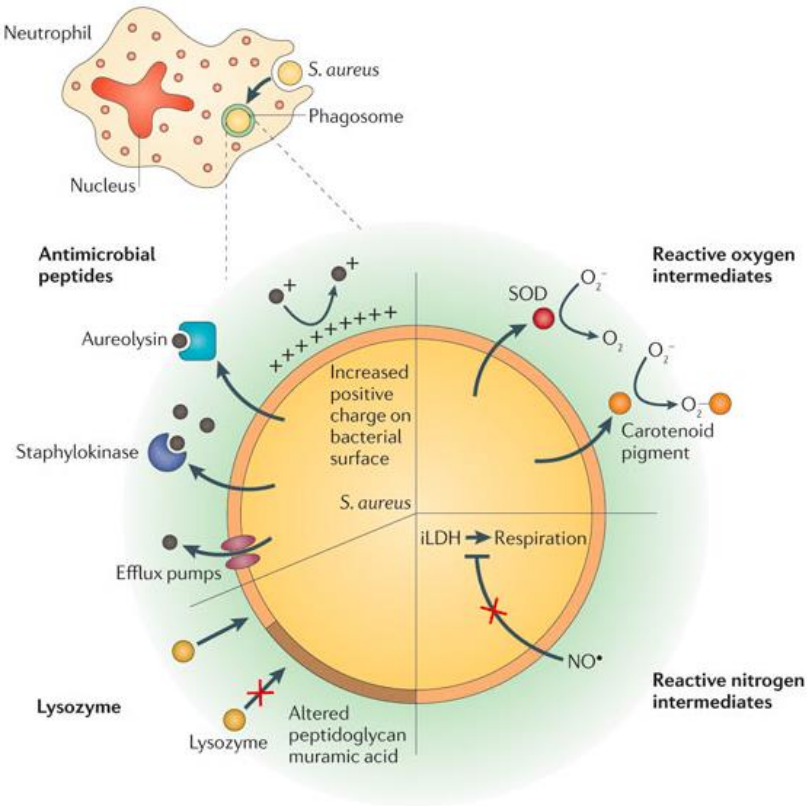
. Enterotoxin A, B, D, and hemolysins α , β , γ , coagulase, and protein A

Jonsson P. Infect Immun. 1985;49(3):765-9.

Tao M. FEMS Immunol Med Microbiol. 1999;23(2):135-46

Virulence Bactérienne

Phagocytosis of *Staphylococcus aureus*



Nature Reviews | Microbiology

Mécanisme de résistance aux peptides antimicrobiens de défense de l'hôte

- Expression gène *dltA-D*

catalysent l'introduction de la D-alanine dans les acides teichoïques de la paroi cellulaire,

- Expression gène *mprF*

Modification du phosphatidylglycérol membranaire par la L-lysine,

- Production de Staphylokinase ou Aureolysin

Capacité de lier les défensines humaines, neutralisant ainsi leurs propriétés bactériolytiques

Réponse Immunitaire

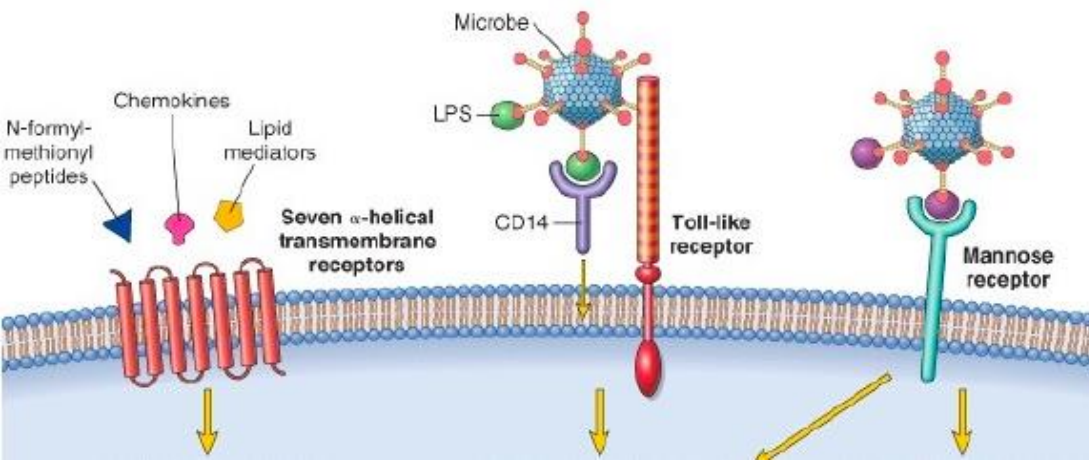
PAMPs => TLR 2 et 6

IL-1 β => Source de production de métalloprotéases (MMP) action catabolique chondrocytaire

TNF- α => Action ostéoclaste par production RANK-Ligand

IL-6 => Activation complément/Opsonisation

IL-12 / *INF- γ* => Activité Phagocytaire



Ghosh C. Immunobiology. 2015;220(7):910-23

Hultgren OH. J Immunol. 2002;168:5207-12.

Hultgren OH. J Immunol. 1998;160:5082-7.

Hultgren OH, Eur J Immunol. 1999;29:2400-5.

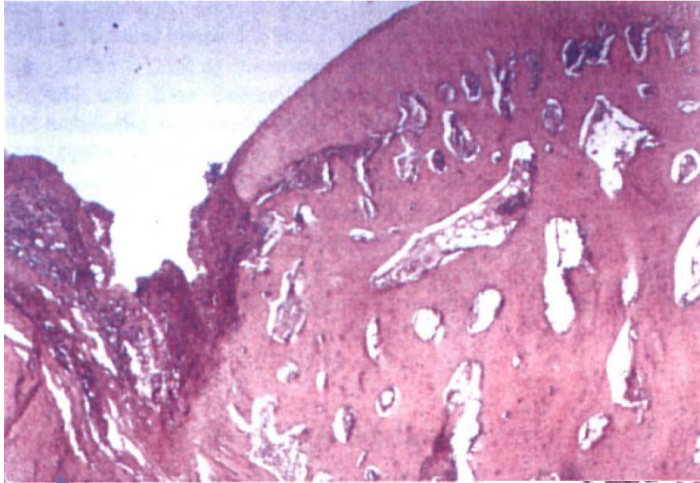
Gjertsson I. Clin Exp Immunol. 2002;130(3):409-14.

Hultgren O. Arthritis Res. 2001;3(1):41-7.



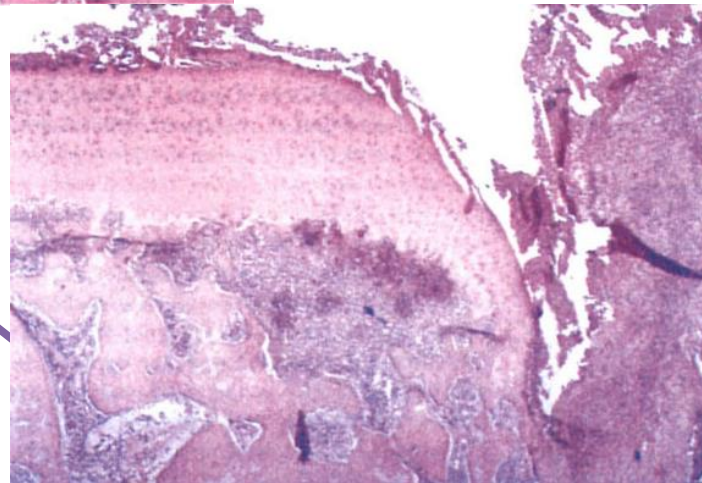
Histoire Naturelle

Arthrite Septique



Phase de prolifération synoviale
Œdème cartilagineux
Erosion marginale

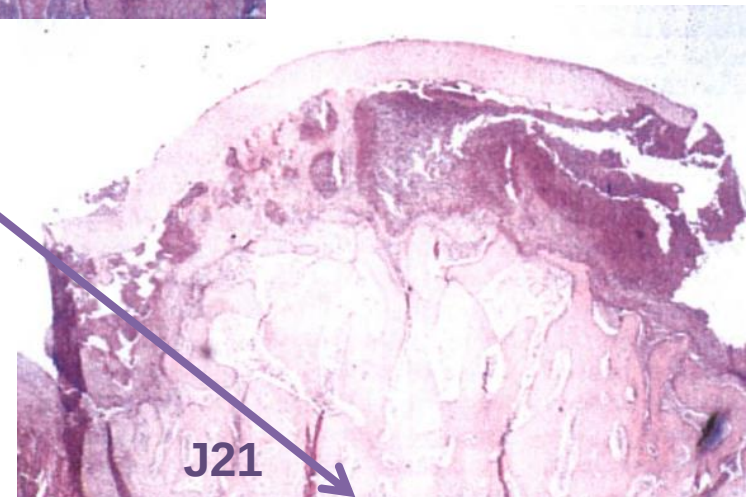
J5



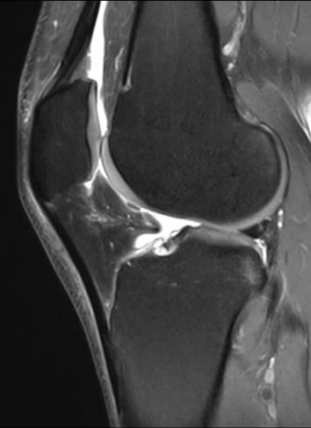
Pannus synovial abcédés
Distension/destruction capsulaire
Foyer d'ostéomyélite sous-chondrale

J15

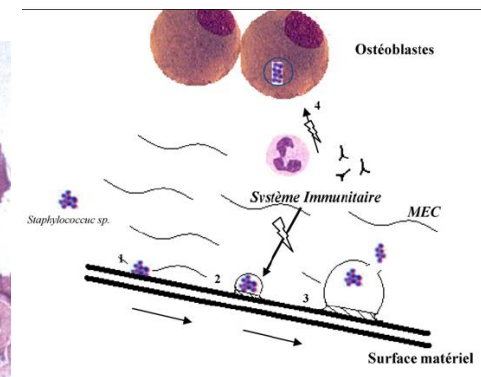
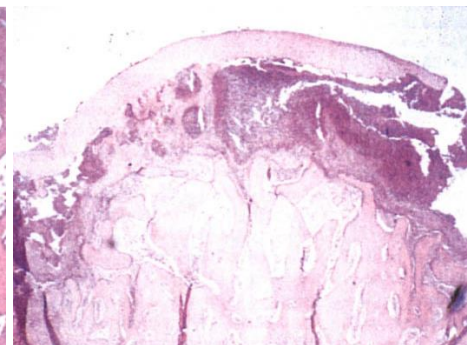
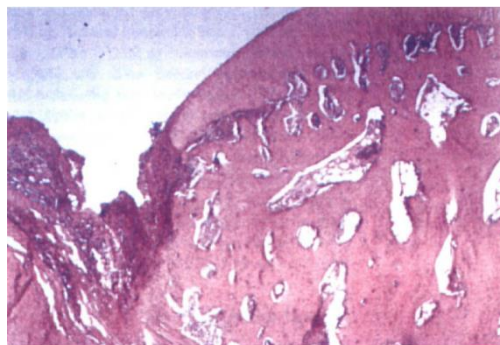
Pannus synovial abcédés
Distension/destruction capsulaire
Foyer d'ostéomyélite sous-chondrale disséquant le cartilage
Chondrolyse > 50 %



J21



Antibiothérapie



J5

J15

J45

Particularité Interface bactérie / tissu infecté	Fort Inoculum bactérien Pus (acide) Synoviale hypervascularisée Spongieux hypervascularisé Œdème cartilage	Faible inoculum bactérien Synovite proliférative Moindre vascularisation Erosion cartilage et os cortical Biofilm dès J15	Faible inoculum bactérien <i>Small colony variant</i> (Hypométabolisme bactérien) Bactérie dormante Internalisation ostéoblaste Biofilm
Propriétés recherchées Antibiothérapie	Bactéricide Pas de sélection de mutant résistant Actif en milieu acide Diffusion osseuse moyenne	Diffusion osseuse +++	Diffusion biofilm Activité intracellulaire Activité sur bactérie

Facteurs de risque d'arthrite septique ?

Généraux (toutes bactéries)

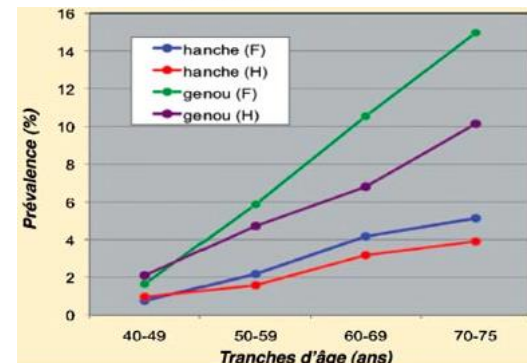
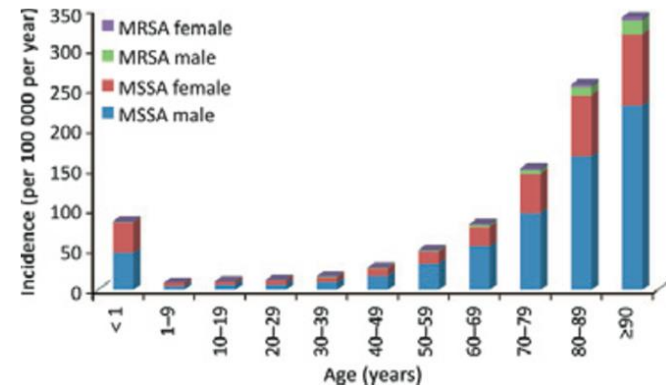
- . Age > 80 ans
- . Diabète
- . Polyarthrite Rhumatoïde
(paradoxe des anti-TNF)
- . VIH (seulement Afrique)
- . Toxicomanie Intra-veineuse
- . Cirrhose Ethylique
- . IRC Hémodialysé

Cas Particuliers

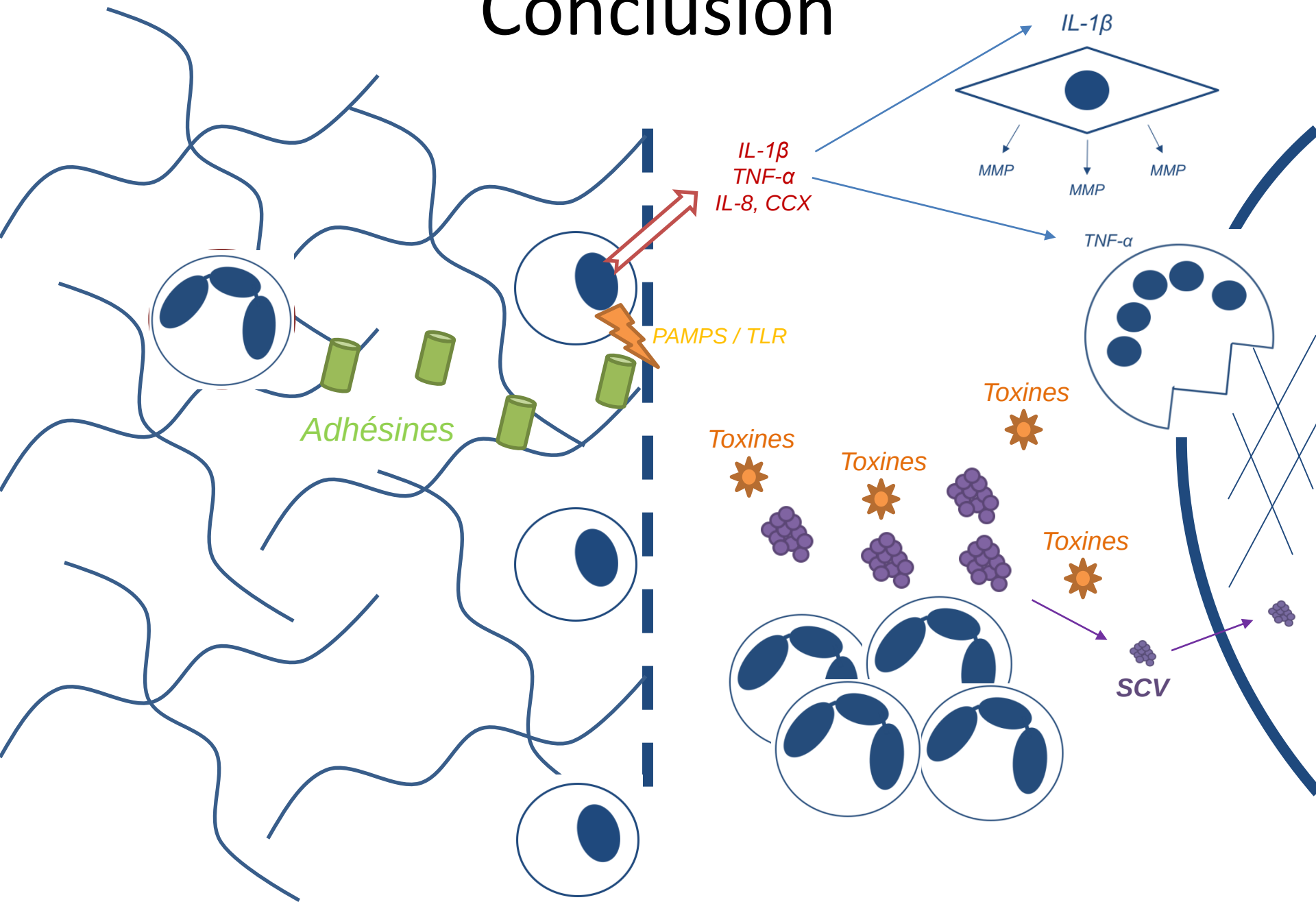
- . Enfants < 5 ans (*Kingella kingae*)
- . Déficit en Complément (*Neisseria*)
- . Déficit sévère Ig (*Mycoplasma*)
- . Myélome (*S.pneumoniae*)

Locaux

Arthropathies Hémophyliques
Drépanocytose (Ostéonécrose)
Polyarthrite Rhumatoïde



Conclusion





*... Pourvu qu'il n'y ait pas
trop de questions !*