

Infections ostéo- articulaires à *Mycoplasma*

Sarah Boukthir
Interne de Bactériologie

Plan

1. Historique
2. Bactérie: généralités
3. Physiopathologie: rôle du superantigène
4. Particularités cliniques
5. Diagnostic biologique
6. Susceptibilité aux antibiotiques
7. Conclusion

Un peu d'histoire

- 1^{er} mycoplasme isolé chez l'homme en 1937 (bartholinite)
- 1^{ère} espèce identifiée: *Mycoplasma pneumoniae* (fin 1930)
- Infections décrites: pulmonaires et uro-génitales
- Début des années 40: implication des mycoplasmes dans des arthrites de rats et souris
- Identification dans un prélèvement ostéo-articulaire chez l'homme: années 60-70

Bactérie: généralités

Taxonomie: règne des Terrabactéries; embranchement des Tenericutes; classe des Mollicutes; ordre des Mycoplasmatales; famille des *Mycoplasmataceae*; genre *Mycoplasma*

Bactéries ubiquitaires

Certaines espèces pathogènes pour l'homme: *M.pneumoniae*, *M.genitalium*, *M.hominis*, *M.arthritidis*, *M.fermentans*, *U.urealyticum*...

Colonisent les muqueuses génitales ou respiratoires

Bactérie: généralités

Particularités :

- ✓ **pas de paroi** (Mollicutes)
 - > inactivité de certains antibiotiques (β -lactamines,)
 - > fragilité dans le milieu extérieur
- ✓ plus petit génome bactérien
- ✓ adhésion aux cellules eucaryotes pour *M.pneumoniae* et *M.genitalium* (rôle du « tip »)
- ✓ **existence de formes intracellulaires**
- ✓ persiste dans les monocytes et le liquide synovial (Petrov *et al.*, 2005)

Physiopathologie

Pouvoir arthritogène des mycoplasmes:

- présence de lipoprotéines ou lipopeptides membranaires capables d'induire des cytokines pro-inflammatoires (*M.arthritidis* et *M.fermentans*)
- molécules d'adhésion: localisation du mycoplasme au site de l'infection
- présence chez des souches virulentes d'un bactériophage: MAV-1 (absent chez les souches non arthritogènes) (Voelker *et al.*, Infect Immun, 1995)
- production d'un superantigène: **MAM** (*Mycoplasma arthritidis* mitogen)

Physiopathologie

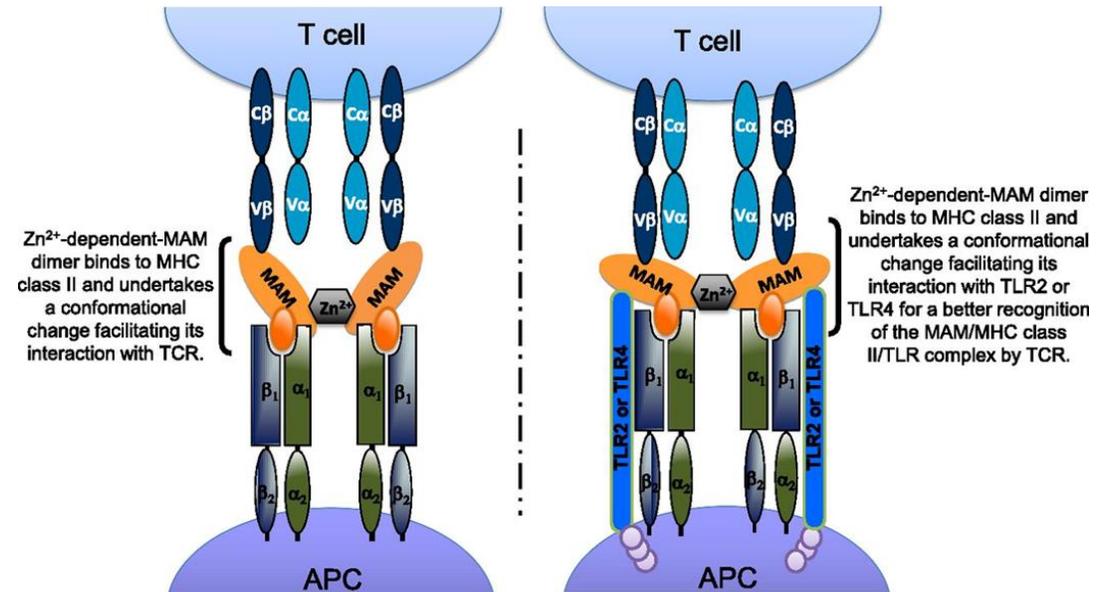
Rôle du superantigène:

Activation durable de la réponse immunitaire

- > activation lymphocytaire polyclonale
- > dérégulation de l'apoptose
- > induction de la transcription de cytokines pro-inflammatoires (CMH II)

Implication dans l'arthrite chronique

Susceptible d'intervenir dans les phénomènes d'auto-immunité



Marina T. Shio et al. J Immunol 2014;192:2543-2550

Particularités cliniques

Deux tableaux décrits dans la littérature:

- Arthrites septiques
- Arthrites réactionnelles

Responsable de monoarthrites ou oligoarthrites, rarement polyarthrites asymétriques

Articulations les plus touchées: genoux (55% des cas) et hanches (33%)
autres: épaule, poignet et cheville (Myan *et al.*, American journal of transplantation , 2005)

Bilan biologique: syndrome inflammatoire modéré inconstant;
liquide articulaire inflammatoire rarement purulent

Particularités cliniques

Facteurs de risque rapportés:

- Hypogammaglobulinémie
mycoplasme retrouvé dans le liquide synovial de 38% de ces patients (Furr *et al.*, 1994)
- Immunosuppresseurs
- Transplantations d'organe solide (Transplantés rénaux et *M.hominis*)
- Hémopathie
- FDR moindre: chirurgie de l'appareil génito-urinaire

Particularités cliniques

Mycoplasme potentiellement retrouvé dans d'autres sites (gorge, voies uro-génitales):

71% des patients ayant un liquide articulaire positif à *Mycoplasma* avaient aussi un autre prélèvement positif
MAIS : étude rétrospective sur 20 ans (difficultés d'identification...) et faible effectif (7/8)...

Furr *et al.*, Annals of the Rheumatic Diseases, 1994

Cas exceptionnellement rapportés chez l'immunocompétent

- **Septic arthritis** due to dual infection with *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum*.

Burdge *et al.*, J Rheumatol. 1988

- Two cases of septic arthritis by *Mycoplasma hominis* after total knee replacement arthroplasty.

Lee JH *et al.*, Korean J Lab Med. 2009

Particularités cliniques

Responsable d'arthrite infectieuse ou réactionnelle chez les enfants quelque soit leur état immunitaire

ADN de mycoplasme retrouvé dans des liquides articulaires de patient atteints de PR: implication du mycoplasme dans les arthrites inflammatoires?

Table 2. Mixed *Mycoplasma* Species Detected by the PCR of 131 Synovial Fluid Samples From Rheumatoid Arthritis Patients.

	<i>M. pneumoniae</i>	<i>M. hominis</i>	<i>M. arthritidis</i>
Number (Percentage)	30 (22.9%)	23 (17.5%)	13 (9.9%)
Mixed species of <i>Mycoplasma</i> that were detected			Number
<i>M. pneumoniae</i> + <i>M. hominis</i> + <i>M. arthritidis</i>			1
<i>M. pneumoniae</i> + <i>M. hominis</i>			4
<i>M. pneumoniae</i> + <i>M. arthritidis</i>			3
<i>M. hominis</i> + <i>M. arthritidis</i>			1

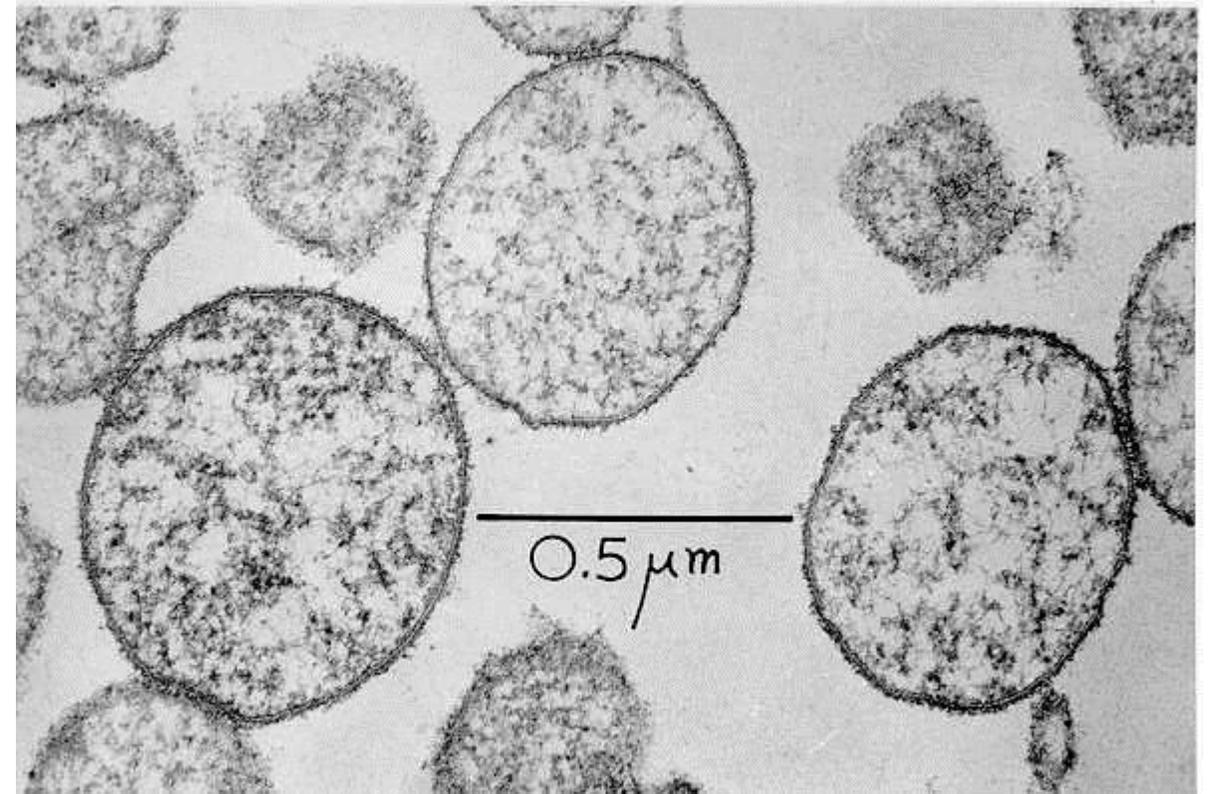
Diagnostic biologique

1. Examen direct:

Bactéries polymorphes, coccoïdes ou filamenteuses

Non colorables par le Gram

Visibles au ME



Diagnostic biologique

2. Culture:

Anaérobies facultatifs

Source d'énergie: glucose, arginine ou urée selon les espèces

Nécessite des **milieux spécifiques** (milieu liquide avec rouge de phénol, milieu supplémenté en sérum ou ATB...)

Croissance possible de *M.hominis* sur gélose au sang en 3-5 jours (Mian *et al.* 2005)

Délai de croissance variable (2 à 20 jours)

Risque de **faux négatif** si cultures dans des flacons d'hémoculture (anticoagulant) (Waites *et al.*, JCM, 2001)



Diagnostic biologique

3. Sérologie:

Nécessité d'avoir 2 sérums: séroconversion

- Fixation du complément: peu sensible; nécessite séroconversion ou un taux minimal de 64
- Technique ELISA: la plus utilisée
 - > peu sensible et peu spécifique
 - > utilisée pour le diagnostic des infections à *Mycoplasma pneumoniae*

Diagnostic biologique

4. Biologie moléculaire:

- PCR spécifiques:

 - Plusieurs cibles et techniques possibles

 - Cibles: l'adhésine P1 (*M.pneumoniae*), le superantigène MAM (*M.arthritidis*)...

 - Techniques: nested PCR, PCR Multiplex, PCR couplée à une RFLP...

 - dont de nombreuses sont utilisées uniquement en recherche

- PCR non spécifique + séquençage (ex : gène codant l'ARN 16S)

Diagnostic biologique

3. Biologie moléculaire:

Exemple d'une PCR spécifique:

PCR ciblant le gène du MAM et celui de l'adhésine P1 de *M.pneumoniae*

133 liquides articulaires, patients atteints de PR

- 22,5% (30) positifs pour *M.pneumoniae*

- 9,7% (13) pour le superantigène MAM

Limites: pas d'estimation de la sensibilité ni de la spécificité

Golmohammadi *et al.*, Design of PCR-based method for detection of a gene-encoding *Mycoplasma arthritidis* mitogen superantigen in synovial fluid of rheumatoid arthritis patients. Iran J Microbiol. 2014

Diagnostic biologique

Exemple d'utilisation de PCR spécifique:

TABLE 1. Detection of *M. fermentans* DNA by PCR in synovial fluids of patients with arthritis

Type of arthritis	Total samples tested				Positive samples			
	No. of SF samples	Mean age (yr)	M:F	Mean disease duration (yr) (no. <1 yr)	No. (%) samples positive	Mean age (yr)	M:F	Mean disease duration (yr) (no. <1 yr)
RA	35	43	13:22	10.8 (8)	6 (17)	50	2:4	7.5 (3)
Undifferentiated	44	35	20:24	1.5 (9)	11 (25)	31	6:5	0.6 (3)
Psoriatic	24	39	12:12	7.3 (0)	4 (17)	42	3:1	7.1 (0)
Reactive	17	31	11:5	1.4 (4)	3 (10)	33	2:1	1.8 (1)
Osteoarthritis	19	67	11:8	6.2 (0)	0	–	–	–
Crystal synovitis	7	58	5:2	– (7)	0	–	–	–

–, Data not appropriate.

Gilroy *et al.*, Rheumatology, 2001

Diagnostic biologique

Etude portant sur le séquençage du gène de l'ARN 16S:

Patients ayant eu une ponction articulaire

TABLE 1. Patient details

Disease group	No. of Patients	Mean age (yr)	F/M ratio ^c	Disease duration (yr)	Duration range (yr)
RA	25	59.7	1.5:1	10.2	1–39
IA ^a	7	41.4	0.4:1	5.2	0–23
OA	10	65.6	2.3:1	0.33–14	0.33–14
Control, young traumatic	4	26	0:4	NA	NA
Traumatic OA	9	56	1:2	NA	NA
Traumatic ^b biopsy	4	45.5	1:3	NA	NA

^a IA is inflammatory arthritis other than RA. Samples came from the rheumatology clinic, as did the RA and first 10 OA samples.

^b The biopsy samples were from three males, ages 29, 51, and 68, and one female, age 34. Only the youngest was free of arthritis; the older three showed signs of osteoarthritis.

^c F, female; M, male.

TABLE 4. Distribution of mycoplasma species among patient disease groups

Patient group	No. of samples positive for mycoplasma/no. studied (%)		
	<i>M. fermentans</i>	<i>M. pneumoniae</i>	<i>M. salivarium</i>
RA	23/25 (92)	19/24 (79)	1/24 (4)
OA	0/10 (0)	8/10 (80)	2/10 (20)
IA	6/7 (87)	6/6 (100)	0/6 (0)
Control, young traumatic	0/4 (0)	0/4 (0)	0/4 (0)
Traumatic OA	0/9 (0)	0/9 (0)	5/9 (56)
Traumatic biopsy	0/4 (0)	2/4 (50)	0/4 (0)

Johnson *et al.*, Distribution of *Mycoplasma pneumoniae* and *Mycoplasma salivarium* in the Synovial Fluid of Arthritis Patients, JCM, 2007

Diagnostic biologique

Limites de la PCR:

- Persistance du mycoplasme dans les cellules sanguines monocytaires et le liquide synovial
(Petrov *et al.*, Frequency of different infectious agents persistence in mononuclear leukocytes of blood and synovial fluid in patients with rheumatoid arthritis, *Lik Sprava*. 2005)
- Faible nombre de bactérie dans le liquide articulaire
- Nombreux inhibiteurs dans les liquides articulaires (inhibiteurs de la *Taq* polymérase)
(Schaeffer *et al.*, 1999)

Susceptibilité aux ATB

Résistances naturelles:

- ✓ liées à la classe:

 - résistance aux ATB ciblant la paroi (β -lactamines, glycopeptides et fosfomycine)
polymyxines, cotrimoxazole, acide nalidixique et rifampicine

- ✓ liées à l'espèce: concernent les macrolides-lincosamides-streptogramines et kétolides (MLSK)

 - *M.pneumoniae* et *M.genitalium*: sensibles à tous les MLSK
 - *Ureaplasma* spp.: résistant uniquement aux lincosamides
 - *M.hominis*: résiste à l'érythromycine, l'azithromycine et à la télithromycine,

Susceptibilité aux ATB

Résistances acquises:

- ✓ 15% des arthrites à mycoplasme sont résistantes aux **cyclines** (transposons) notamment chez *M.hominis* et *Ureaplasma* spp.
- ✓ peu de résistances décrites aux tétracyclines et aux FQ décrites chez *M.pneumoniae*
- ✓ résistances décrites de *M.pneumoniae* aux **macrolides**: mutation de la cible ribosomique (rare en Europe)
- ✓ résistance aux **FQ** décrites pour les mycoplasmes génitaux (mutation des gènes *gyrA*, *gyrB*, *parC* et *parE*)

Traitement: bibliographie

- Azithromycine ou tétracycline pour une durée prolongée (3 mois à 2 ans)

Mycoplasmal arthritis in patients with primary immunoglobulin deficiency: clinical features and outcome in 18 patients, Franz *et al.*, Br J Rheumatol. 1997

M.Pneumoniae periprosthetic joint infection identified by gene amplification and sequencing, Han *et al.*, J Bone Joint Surg AM. 2011

- utilisation possible de la lévofloxacine et de la moxifloxacine notamment pour les infections systémiques chez les immunodéprimés

En résumé

Tableau clinique	Espèce	Degré de certitude	Commentaire
Arthrites septiques chez immunodéprimés	<i>U. urealyticum</i> <i>M. hominis</i> , <i>M. pneumoniae</i>	+++	40 % des arthrites chez hypogammaglobulinémiques
Arthrites réactionnelles	<i>U. urealyticum</i>	++	arguments directs et indirects fréquence : inconnue
PR, rhumatismes inflammatoires	<i>M. fermentans</i> <i>U. urealyticum</i>	?	mycoplasmes présents à l'état viable dans certains cas

Tableau I. Implication des mycoplasmes dans les arthrites humaines.

Conclusion

Contexte particulier: Immunodépression (hypoglobulinémie)

Echec des β -lactamines...

Discordance entre clinique franche et cultures négatives

Nécessite une demande spécifique (milieu de culture adapté...)

Antibiothérapie adaptée à base de cyclines

=> intérêt de la recherche au CHU de Rennes?

=> impact dans la prise en charge des arthrites inflammatoires?

Merci pour votre attention
