

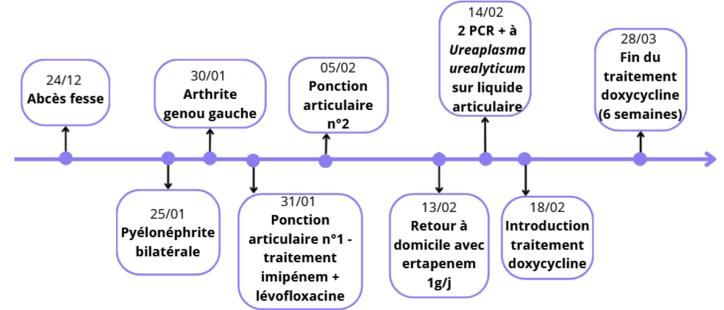
# Arthrite septique à *Ureaplasma urealyticum* chez une patiente atteinte d'une sclérose en plaques associée à une hypogammaglobulinémie induite par un traitement par anti-CD20 depuis sept ans

- Pierre AUBIN, interne de Médecine Interne, Service de Maladies Infectieuses, Hôpital Fleyriat, Bourg-en-Bresse
- Dr Florian HUBBEN, Service sclérose en plaques, pathologies de la myéline et neuro-inflammation, Hôpital Pierre Wertheimer, Bron
- Dr Hélène SALORD, Laboratoire de Biologie Moléculaire Infectieuse, Hôpital de la Croix-Rousse, Lyon
- Dr Isabelle VERDIER, Laboratoire de Bactériologie, Hôpital Fleyriat, Bourg en Bresse
- Dr Patrick MIAILHES, Service de Maladies Infectieuses, Hôpital Fleyriat, Bourg-en-Bresse ([pmialhes@ch-bourg01.fr](mailto:pmialhes@ch-bourg01.fr))

## INTRODUCTION

Depuis une dizaine d'années, les anticorps monoclonaux anti-CD20 ont révolutionné le traitement de la sclérose en plaques rémittente-récurrente (SEP RR). Toutefois, ces nouvelles stratégies thérapeutiques induisent un surrisque infectieux du fait de la déplétion sévère et prolongée en lymphocytes B qu'elles provoquent [1].

Nous rapportons un cas d'arthrite septique du genou à bactérie fastidieuse chez une patiente traitée par anti-CD20 depuis sept ans pour une SEP RR.



## OBSERVATION

Il s'agit d'une patiente de 34 ans atteinte d'une SEP RR diagnostiquée en 2010. Au cours des années, à la suite de plusieurs poussées médullaires, elle s'est compliquée de troubles vésico-sphinctériens sévères avec nécessité de recourir aux autosondages comme mode de miction exclusif. Elle est régulièrement traitée pour des infections urinaires hautes à Entérobactéries souvent multirésistantes (E-BLSE). Dès 2017, un traitement par anti-CD20 est introduit devant une maladie restant très active sous mycophénolate mofétil puis fumarate de diméthyle : d'abord par rituximab (hors AMM) jusqu'en 2020 (sept cycles), puis par ocrélizumab à partir de 2021 avec une dernière cure de cette molécule en mai 2024 (cinq cycles).

Fin 2024, elle consulte à deux reprises aux urgences à 15 jours d'intervalle pour un abcès de la fesse gauche. Celui nécessite une mise à plat chirurgicale d'une collection purulente, dont la bactériologie, réalisée avant tout traitement antibiotique, revient stérile. Fin janvier 2025, elle rapporte une dysurie et des lombalgies fébriles évoquant une nouvelle pyélonéphrite. Un traitement est initié par une dose de ceftriaxone suivie de deux jours d'ofloxacine. Devant la persistance de la fièvre, un scanner abdomino-pelvien est réalisé montrant une pyélo-urétérite bilatérale. Trois nouvelles doses de ceftriaxone sont administrées, bien que l'ECBU initial revienne stérile.

Quelques jours plus tard, la patiente est admise dans le service de maladies infectieuses pour une fièvre à 38,6°C associée à une impotence à la marche. Il existe à la fois une arthrite du genou gauche, des lombalgies droites ainsi qu'une plaie résiduelle de la fesse gauche nécessitant des soins de méchage. Biologiquement, il existe une hyperleucocytose à 14,5 G/L avec une CRP à 251 mg/L. Avant toute réintroduction d'antibiotiques, des hémocultures, un ECU et une ponction articulaire du genou gauche sont réalisés. La ponction articulaire retrouve un liquide inflammatoire trouble riche en polynucléaires neutrophiles, sans microcristaux. Un traitement probabiliste par imipénem et lévofloxacine est introduit dans l'hypothèse d'une infection invasive, soit à E-BLSE du fait des antécédents urinaires, soit à *Staphylococcus aureus* méconnu dans les suites des abcès de fesse. Les hémocultures, l'ECBU et la culture du liquide articulaire sont restés stériles. Après une seconde ponction articulaire, l'évolution clinique est lentement favorable et permet le retour à domicile de la patiente sous ertapénem seul. Secondairement, les résultats de la PCR universelle sur les liquides des deux ponctions articulaires identifient un *Ureaplasma urealyticum* alors que les PCR spécifiques Entérobactéries et *Staphylococcus aureus* sont négatives. Un traitement par doxycycline per os est alors introduit pour une durée de six semaines. L'évolution clinico-biologique est favorable à la fin du traitement.

A l'origine de cette infection invasive à *Ureaplasma spp.*, le rôle du traitement prolongé par anti-CD20 est suspecté. Les analyses immunologiques révèlent comme attendue une déplétion lymphocytaire B complète sans anomalie des lymphocytes T mais également une hypogammaglobulinémie secondaire, sévère, à 4,3 g/L avec un dosage en IgG à 3,7 g/L, sans anomalie des IgA et IgM.

Après discussion avec l'équipe de neurologie qui suit la patiente, trois cures d'immunoglobulines (Ig) à dose substitutive sont réalisées. De plus, la poursuite du traitement par ocrélizumab à l'identique paraissant inappropriée dans ce contexte d'infections sévères, une modification du traitement de fond de la SEP, restant indispensable chez cette jeune patiente, est discutée en réunion de concertation locale du centre de compétences SEP de Lyon.

Plusieurs options sont évoquées : un relais par un autre anti-CD20, l'ofatumumab, après la normalisation du taux de lymphocytes B, un relais par cladribine (traitement de reconstitution immunitaire) ou un espacement maximal des perfusions d'ocrélizumab (18 voire 24 mois), en monitorant la ré-ascension des lymphocytes B mémoires. Il est prévu de rediscuter l'attitude thérapeutique chez cette patiente lors du prochain dosage lymphocytaire.

### Cas rapportés d'infections invasives à *Ureaplasma urealyticum* sous ocrélizumab

Références	Pathologie	Ocrélizumab	Atteinte initiale	Atteinte invasive	Hypogammaglobulinémie
Notre cas	SEP RR	3,5 ans	Pyélonéphrites, abcès fesse	Arthrite genou	IgG 3,68 g/L
Le Bars (2025) [2]	SEP RR	4 ans	Bronchite	Arthrite hanche	IgG 4,9 g/L et IgM 0,12 g/L
Ruythooren (2024) [3]	SEP	?	Abcès périurétral	Ostéomyélite hanche	?
Poulsen (2023) [4]	SEP	3 ans	Abcès tubo ovarien	Abcès abdominaux/pleural	IgG 3,1 g/L et IgM 0,08 g/L

## DISCUSSION

Les infections à *Ureaplasma urealyticum*, bactérie commensale du tractus urogénital, sont souvent bénignes chez les sujets immunocompétents. Au contraire, chez les patients immunodéprimés, elles peuvent être sévères et disséminées. Cette bactérie fastidieuse pose des difficultés diagnostiques car elle n'est retrouvée sur les prélèvements microbiologiques qu'avec une technique de PCR [3]. Le diagnostic est souvent retardé favorisant la dissémination avant la mise en place d'une antibiothérapie adaptée.

Ce cas d'arthrite septique à *Ureaplasma urealyticum* illustre la susceptibilité infectieuse des patients traités par rituximab et/ou ocrélizumab induisant une hypogammaglobulinémie secondaire associée à des lymphocytes B indosables [5].

Afin de limiter le risque de complications infectieuses chez ces patients, nous avons réfléchi à plusieurs stratégies.

Tout d'abord, un taux d'Ig bas avant l'introduction du traitement est associé à un risque d'hypogammaglobulinémie secondaire [1]. Un dosage pré-thérapeutique pourrait permettre d'identifier les patients à risque comme cela est recommandé par l'Agence Européenne des Médicaments pour l'ocrélizumab. Un suivi régulier immunologique avec dosage des Ig totales et spécifiques devrait être recommandé afin de proposer une supplémentation en Ig parentérales en cas d'infections sévères et/ou récurrentes [6].

Par ailleurs, le taux de lymphocytes B mémoires CD19+ CD27+ paraît être corrélé au risque de poussée de SEP. En cas d'infections sévères à répétition, un suivi de cette population lymphocytaire pourrait permettre d'adapter le rythme des perfusions et ainsi de les espacer au maximum en l'absence de ré-ascension des lymphocytes B mémoires, afin de limiter le risque infectieux lié à l'hypogammaglobulinémie iatrogène [7].

Enfin, un changement de molécule anti-CD20 peut être envisagé. Le risque d'hypogammaglobulinémie secondaire sous ofatumumab serait moindre [8]. Ceci pourrait être expliqué par ses cibles extra cellulaires qui diffèrent de celles du rituximab et de l'ocrélizumab. De plus, la voie d'administration sous cutanée éviterait la déplétion des lymphocytes B spléniques qui produisent des anticorps à haute affinité.

Cependant, nous ne disposons pas de données robustes sur l'évolution du taux d'Ig une fois que l'hypogammaglobulinémie est installée, lors du relais ocrélizumab – ofatumumab.

### Anti-CD20 les plus utilisés dans la SEP en 2025

	Type	Voie	Mécanisme
<b>Rituximab</b>	Murino-humain	IV	CDC > ADCC
<b>Ocrélizumab</b>	Humanisé	IV	ADCC > CDC
<b>Ofatumumab</b>	Humain	SC	CDC = ADCC

CDC : cytotoxicité dépendante du complément  
ADCC : cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps

## CONCLUSION

Lors du traitement prolongé par rituximab ou ocrélizumab pour une SEP, des épisodes infectieux invasifs potentiellement graves sont parfois rapportés du fait de l'hypogammaglobulinémie induite. Le monitoring des Ig et des lymphocytes B semblent indispensables afin de dépister précocement l'hypogammaglobulinémie, la supplémentation et adapter le rythme des cures d'anti-CD20 selon des marqueurs immunologiques associés au risque de progression de la SEP.

## REFERENCES

1. Mears V et al. J Neuroimmunol. 2023.
2. Le Bars J et al. Rev Neurol. 2025.
3. Ruythooren F et al. JBIJ 2024.
4. Poulsen E et al. BMJ 2023.
5. Jhaveri V et al. OFID 2019.
6. Roberts D et al. J autoimmunity 2015.
7. Novi G et al. Neurol Neuroimmunol. 2020.
8. Alvarez E. et al. MSARD 2023.