

LES MANIFESTATIONS NEUROLOGIQUES LIEES A MYCOPLASMA PNEUMONIAE.

NEUROLOGICAL MANIFESTATIONS ASSOCIATED WITH MYCOPLASMA PNEUMONIAE.

N. Ben Arab¹, I. Hchicha¹,
B. Khemekhem Hammami¹,
I. Maâloul¹, Ch. Dabbech², J. Mnif²,
A. Hammami³, M. Ben Jemaâ¹.

1 - Service des Maladies Infectieuses. CHU Hédi Chaker. Sfax - Tunisie.

2 - Service de Radiologie. CHU Habib Bourguiba. Sfax - Tunisie.

3 - Laboratoire de Microbiologie. CHU Habib Bourguiba. Sfax - Tunisie.

Correspondance :

Dr Nozha Ben Arab
Service des Maladies Infectieuses.
CHU Hédi Chaker. Sfax, Tunisie
E-mail : nozhabenarab@yahoo.fr

Résumé :

Objectif : Discuter les moyens diagnostiques ainsi que les mécanismes pathogéniques des complications neurologiques liées à *Mycoplasma pneumoniae*.

Patients et méthodes : Etude rétrospective de 8 cas d'infection à *Mycoplasma pneumoniae* avec complications neurologiques où le diagnostic étiologique a été confirmé sérologiquement.

Résultats : Il s'agissait de 5 hommes et de 3 femmes, d'âge moyen de 21,6 ans. L'atteinte neuro-méningée était à type de méningite dans 5 cas, de méningo-encéphalite ou d'encéphalite dans 2 cas et de paralysie faciale périphérique dans un cas. Elle était associée à une atteinte respiratoire dans 1 cas. L'évolution était favorable dans tous les cas.

Conclusion : Les manifestations neurologiques liées à *Mycoplasma pneumoniae* sont relativement rares, observées dans 0,1 à 4,8 % de l'ensemble des infections à *M. pneumoniae* mais elles sont très variées.

Mots clés : *Mycoplasma pneumoniae*, Complications neurologiques.

Abstract:

Objective : Discuss the methods of diagnosis, as well as the pathogenesis of the neurological complications associated with *Mycoplasma pneumoniae* infection.

Patients and methods : Retrospective study of eight cases of neurological complications associated with *Mycoplasma pneumoniae* infections, in which the aetiological diagnosis was confirmed by serology.

Results : There were five male and three female patients. The medium age was 21,6 years. Of these patients, five had aseptic meningitis, two meningo-encephalitis or encephalitis and 1 peripheral facial nerve palsy. Only one patient had an associated chest infection. The evolution was favourable in all cases.

Conclusion : Neurological complications associated with *M. pneumoniae* infections are relatively rare, occurring in 0,1 – 4,8 % of *M. pneumoniae* infected patients, but There are variables.

Key words: *Mycoplasma pneumoniae*, Neurological complications.

INTRODUCTION

Mycoplasma pneumoniae (*M. pneumoniae*) est l'un des rares mycoplasmes pathogènes pour l'homme. Si la pneumopathie atypique est l'aspect le plus connu des infections à *M. pneumoniae*, d'autres atteintes extra pulmonaires sont possibles dont les atteintes du système nerveux central et périphérique.

Ces manifestations neurologiques sont polymorphes et s'observent dans 0,1% à 4,8 % [1] de l'ensemble des infections à *M. pneumoniae*. Elles peuvent être associées ou non à une atteinte des voies aériennes.

A propos de 8 cas avec manifestations neurologiques liée à *M. pneumoniae*, nous rappelons les principales complications neurologiques des infections liées à cette bactérie et nous discutons les moyens diagnostiques et les mécanismes pathogéniques.

PATIENTS ET METHODES

Nous avons étudié rétrospectivement 61 cas d'infection à *M. pneumoniae* colligés dans le service des Maladies Infectieuses de Sfax (Tunisie), au cours d'une période de 10 ans allant du 1^{er} Janvier 1995 jusqu'au 31 Décembre 2004. Seulement 8 patients parmi 61, présentant des complications neurologiques, étaient inclus dans notre étude. L'atteinte neurologique était suspectée devant l'apparition d'un syndrome méningé et/ou de signes neurologiques déficitaires périphériques, centraux ou mixtes et/ou encéphalitiques. Elle était confirmée par l'étude du LCR, les explorations neurophysiologiques et/ou neuro-radiologiques.

Le diagnostic d'infection à *M. pneumoniae* était retenu en présence d'un des 3 critères de positivité suivants :

- une séroconversion,
- une variation significative (multiplication ou chute) du taux des anticorps d'au moins 4 fois le titre initial,
- une présence d'anticorps de la classe des IgM

L'étude sérologique était réalisée dans le laboratoire de Microbiologie du CHU Habib Bourguiba de Sfax (Tunisie) en utilisant la réaction d'agglutination pour la recherche des anticorps totaux et la méthode immuno-enzymatique ELISA pour la recherche des IgM.

Les diagnostics différentiels, en présence d'une méningite à liquide clair ou de méningo-encéphalite, ont été éliminés par les examens sérologiques et microbiologiques.

RESULTATS

Il s'agissait de 5 hommes et de 3 femmes, d'âge moyen 21,6 ans avec des extrêmes allant de 13 à 36 ans.

Etude clinique

Le tableau I résume les caractéristiques épidémiocliniques des complications neuro-méningées au cours de l'infection à *M. pneumoniae* chez nos patients.

Les manifestations neurologiques étaient polymorphes. Il s'agissait d'une méningite dans 5 cas et d'une méningo-encéphalite, d'une encéphalite et d'une paralysie faciale périphérique chacune dans 1 cas. Les troubles de la conscience, notés chez 2 patients, avaient nécessité le recours à la ventilation artificielle dans un seul cas (observation N° 4). Une de nos patients (observation n° 6) avait présenté une confusion mentale.

L'atteinte neuro méningée était associée à une atteinte respiratoire (observation N° 7) et à une éruption cutanée maculo-papuleuse érythémateuse et une atteinte ophtalmique à type d'uvéite antérieure bilatérale (observation N° 2).

Etude para clinique :

Le tableau II illustre les données para cliniques chez nos patients. Le diagnostic d'infection à *M. pneumoniae* était basé sur la présence d'une variation significative du taux des anticorps d'au moins quatre fois le titre initial et/ou des IgM spécifiques. L'étude du LCR était normale dans 2 cas sur 8. Une hypercytose à prédominance lymphocytaire (80 à 98 %) était constante dans les cas restants. La protéinorachie variait de 0,15 g/l à 1,5 g/l.

Le scanner cérébral était pratiqué dans 2 cas/8. Il était pathologique dans un seul cas, mettant en évidence un œdème cérébral diffus confirmé par l'IRM.

L'EEG, pratiqué chez le patient N° 4 présentant une méningo-encéphalite, a montré des complexes lents biphasiques pseudo-périodiques.

Traitement et évolution :

Une antibiothérapie à diffusion intra cellulaire était prescrite chez 3 de nos 8 patients. Elle était à base d'un macrolide dans 2 cas et d'un phénicolé dans 1 cas. L'évolution était favorable sans séquelles dans tous les cas.

Tableau I : Caractéristiques épidémiocliniques et évolutives des complications neurologiques liées à *M. pneumoniae*.
Table I : Clinical epidemiological characteristics and evolution of neurological complications related to *M. pneumoniae*.

Patient N°	Age (an)	Sexe	Signes neurologiques	Signes respiratoires	Autres signes	Présentation clinique	Traitement	Evolution
1	21	F	Céphalée	Non	Non	Méningite	Aucun	Guérison
2	17	F	Céphalée	Non	Uvéite antérieure, éruption cutanée	Méningite	Chloramphénicol** + corticothérapie	Guérison
3	26	M	Céphalée	Non	Non	Méningite	Céfotaxime puis Spiramycine**	Guérison
4	20	M	Céphalée, agitation, coma	Non	Non	Méningo-encéphalite	Aciclovir + phénobarbitol + VA*	Guérison
5	22	M	Céphalée	Non	Non	Méningite	Antalgique	Guérison
6	36	F	Céphalée, confusion	Non	Non	Encéphalite	Céfotaxime – Fosfomycine	Guérison
7	13	M	Céphalée, paralysie faciale gauche	Toux sèche	Non	Paralysie faciale périphérique	Spiramycine**	Guérison
8	18	M	Céphalée	Non	Non	Méningite	Antalgique	Guérison

VA* : ventilation artificielle ; ** : antibiotique à diffusion intracellulaire

Tableau II : Données paracliniques des patients.
Table II : Paraclinical data of patients

Patient N°	Sérologie (UI/l)		Etude du LCR		TDM cérébrale	IRM cérébrale	E E G	Radiographie thoracique
	IgG	IgM	Cytologie EB/mm ³	Protéïnorachie (g/l)				
1	640	positive	2000 (90 % lymph.)	0,35	Normale	N F	N F	Normale
2	- 160	positive	400 (98 % lymph.)	0,28	N F	normale	N F	Normale
3	- 160*							
3	->5120 -5120*	positive	3000 (80 % lymph.)	1,35	N F	N F	N F	Normale
4	160	positive	20 (90%lymph.)	0,4	(Edème cérébral diffus	Méningite non spécifique	Souffrance cérébrale globale / complexes lents biphasiques pseudo périodiques	Normale
5	80	positive	190 (90% lymph.)	0,15	N F	N F	N F	Normale
6	- 40	négative	Normale	Normale	N F	Normale	N F	Normale
7	- 640*							
7	- 40960	positive	Normale		NF	NF	NF	Scissurite
8	- 10240*							
8	- 640	positive	400 (98 % lymph.)	1,5	NF	NF	NF	Normale

*:2 sérums à 15 jours d'intervalle ; NF : non fait ; lymph : lymphocytes

DISCUSSION

M. pneumoniae, appelé également agent d'Eaton, est une bactérie de la classe des molliculites. Il est habituellement responsable d'infection des voies respiratoires, mais aussi de manifestations extra pulmonaires.

Les manifestations neurologiques sont parmi les manifestations extra respiratoires les plus fréquentes. Elles peuvent survenir à tout âge mais elles sont plus fréquentes chez l'enfant que chez l'adulte. L'âge préférentiel se situe entre 6 et 21 ans [2]. Dans la série de Pönkä [3], l'âge moyen des patients ayant des complications neurologiques était de 21,3 ans, comparable à celui trouvé dans notre série (21,6 ans).

Les atteintes neurologiques apparaissent 3 à 23 jours, en moyenne 10 à 14 jours après la survenue de l'atteinte respiratoire [4], mais peuvent se voir sans atteinte pulmonaire dans 20 à 30 % des cas [5,6]. *M. pneumoniae* est responsable de diverses manifestations neurologiques. Les encéphalites et les méningo-encéphalites représentent l'atteinte nerveuse la plus fréquente et la plus sévère. Elles ont été décrites dans plusieurs séries [7, 8, 9, 10,11], représentant 66,7 % de l'ensemble des manifestations neurologiques dans la série de Pönkä (3) et 25 % dans notre série. Le tableau clinique est celui d'une encéphalite aiguë associant fièvre, convulsions, syndrome méningé et troubles de la conscience. Les méningites sont généralement peu sévères [3,12, 13]. Il s'agit d'une méningite aseptique avec pléïcytose modérée et élévation de la protéïnorachie ainsi que parfois hypoglycorachie. Les tableaux psychiatriques aigus [14] font partie également des tableaux neurologiques rapportés dans les infections à *M. pneumoniae*. Les myélites transverses représentent une manifestation rare mais sérieuse de l'infection à *M. pneumoniae* [15, 16, 17, 18]. Le syndrome de Guillain Barré peut également être associé à telle infection [6-19, 20, 21]. Rien ne le différencie des autres étiologies, si ce n'est la précession habituelle mais non obligatoire d'une infection respiratoire. D'autres manifestations neurologiques liées à une infection à *M. pneumoniae* étaient aussi rapportées telles qu'une nécrose aiguë des noyaux gris [11, 22] ; neuropathie périphérique [21] ; infarctus cérébral [23] ; ataxie cérébelleuse [24, 25], paralysie des nerfs crâniens, démyélinisation du système nerveux central

et périphérique [26]...

Un de nos patients avait présenté une paralysie faciale périphérique gauche associée à une atteinte respiratoire, régressive en cinq jours. Dans les cas restants, il s'agissait de méningite dans 5 cas, de méningo-encéphalite dans 1 cas et d'encéphalite dans 1 cas. Nos cas confirment la diversité des complications neurologiques liées à l'infection à *M. pneumoniae*.

Le diagnostic des infections à *M. pneumoniae* est généralement basé sur les examens spécifiques permettant la détection soit du micro-organisme soit des anticorps spécifiques. La culture de *M. pneumoniae* étant lente et difficile, le diagnostic de ces infections repose en pratique courante sur la sérologie. Concernant les complications neurologiques liées à *M. pneumoniae*, le diagnostic de la plupart des cas publiés dans la littérature était basé sur la sérologie. Les cas publiés avec un diagnostic confirmé par l'isolement de *M. pneumoniae* dans le LCR [27, 28] ou par détection de l'ADN spécifique par PCR [28, 29] sont rares.

Un des points essentiels de discussion concerne le mécanisme de l'atteinte neurologique liée à *M. pneumoniae*. En fait, la pathogénie de ces atteintes n'est pas formellement élucidée. La plupart des auteurs considèrent qu'il s'agit beaucoup plus probablement d'un mécanisme auto-immun en raison de l'existence d'un délai entre l'infection respiratoire et l'atteinte neurologique et la présence de nombreux auto anticorps dirigés contre les constituants du tissu cérébral, de type anti centrosomes [30], anti gangliosidiques [31], ou antigalactocébroside [32]. Cette hypothèse a conduit à prescrire une corticothérapie avec une évolution favorable dans certains cas [33].

Par ailleurs, d'autres hypothèses sont postulées. L'invasion directe du système nerveux ou du liquide céphalorachidien par *M. pneumoniae* a été avancée par certains en raison de la mise en évidence dans le LCR soit du génome de *M. pneumoniae* par PCR soit du germe lui même à la culture [27]. Ces données justifient la prescription d'une antibiothérapie. Tenant compte de leur passage méningé et de leur bonne concentration dans le tissu cérébral, les fluoroquinolones constituent une antibiothérapie de première intention intéressante à préférer aux macrolides et aux cyclines. Quant à l'hypothèse de sécrétion d'une éventuelle neurotoxine, elle n'a pas été confirmée.

CONCLUSION

M. pneumoniae est responsable d'une grande variété de manifestations neurologiques qui sont fréquentes. La preuve étiologique de ces localisations est apportée aussi bien par les méthodes sérologiques que par les méthodes modernes de biologie moléculaire en fonction du mécanisme physiopathologique. En fait, la pathogénie des atteintes neurologiques liées à *M. pneumoniae* n'est pas encore bien claire. Ces atteintes sont secondaires soit à un mécanisme auto-immun soit à une invasion directe du germe.

Références

1. Sterner G, Biberfeld G. Central nervous system complications of *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Scand J Infect Dis* 1969 ; 1 : 293-4.
2. Gaudin O.G. Infections humaines à mycoplasmes. *Encycl Méd Chir (Paris – France), Maladies Infectieuses*, 8039 V10, 9-1989, 6 p.
3. Pönkä A. Central nervous system manifestations associated with serologically verified *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Scand J Infect Dis* 1980 ; 12 : 175-184.
4. Levieil M.L, Vleyre D, Tandjaoui H. Infections à *Mycoplasma pneumoniae*. *Rev Pneumol Clin* 1989 ; 45 : 5-13.
5. Albertini M, Boutte P, Lefebvre J et al. Infection à *Mycoplasma pneumoniae* chez l'enfant. A propos de 28 observations. *Pédiatrie* 1980 ; 35 : 403-411.
6. Thomas N.H, Collins J E, Robb S.A et al. *Mycoplasma pneumoniae* infection and neurological disease. *Arch Dis Childhood* 1993 ; 69 : 573-576
7. Alshafi K, Ironton R. Unusual presentation of *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Lancet* 1980 ; 35 : 403-411.
8. Bitnum A, Ford-Jones E, Blaser S et al. *Mycoplasma pneumoniae* encephalitis. *Seminar Pediatr Infect Dis* 2003 ; 14 : 96-107.
9. Lanczik O, Lecei O, Shwarz S, et al. *Mycoplasma pneumoniae* infection as a treatable cause of brainstem encephalitis. *Arch neurol* 2003 ; 60 : 107-112.
10. Mateen M. A, Gibbs M, Dietrich R, et al. Encephalitis lethargica-like illness in a girls with *Mycoplasma* infection. *Neurology* 1988 ; 38 : 1155-8.
11. Nosedá G, Harpey JP, Brandel J.P, et al. Nécrose aiguë des noyaux gris d'évolution favorable lors d'une encéphalite à Mycoplasme. *Arch Pédiatr* 1996 ; 3 : 1107-10.
12. Diard F, Guibert F, Boedec R, et al. Aspects radiologiques des infections à *Mycoplasma pneumoniae* chez l'enfant. A propos de 69 cas. *J Radiol* 1979 ; 60 (3) : 189 – 95.
13. Garo B, Garré M , Quiot J.J et al. Les aspects des infections à *Mycoplasma pneumoniae*. Etude multicentrique rétrospective de 182 cas. *Presse Méd* 1988 ; 17 (29) : 1475 –8.
14. Moskal MJ, Kaylariam VH, Doro JM. Psychosis complicating *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Ped Infect Dis J* 1984 ; 3 : 63-6.
15. Abele-Horton M, Franck W, Bush U, et al. Transverse myelitis associated with *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Clin Infect Dis* 1998 ; 26 : 909-12.
16. Candler P, Dale R. Three cases of central nervous system complications associated with *Mycoplasma pneumoniae*. *Pediatr Neurol* 2004 ; 31 (2) : 133-8.
17. Dallot N, De Pontual L, Guilbert J, Maury-Tisseron B, Nathanson M, Gaudelus J. Myélite aiguë transverse à *Mycoplasma pneumoniae* chez un enfant de huit ans. *Med Mal Infect* ; 35 : 170-2.
18. Yamada T, Ogura T, Masue N, et al. Acute transverse myelitis with urinary retention due to *Mycoplasma pneumoniae* infection : a case report. *Hinyokika kyo* 2003 ; 49 : 393-6.
19. Bayer A.S, Galpin JE, Theofilopoulos AN et al. Neurologic disease associated with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonitis. *Annals of Internal Medicine* 1981 ; 94 : 15-20.
20. Fisher RS, Clark AW, Wolinsky JS et al. Post-infectious leukoencephalitis complicating *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Arch Neurol* 1983 ; 40 : 109-13.
21. Pfausler B, Engelhard K, Kampfl H et al. Post infectious central and peripheral nervous system diseases complicating *Mycoplasma pneumoniae* infection. Report of three cases and review of the literature. *Europ J Neurol* 2002 ; 9: 93-6.
22. Van Buiuren M, Markus Uhl. Bilateral strial necrosis associated with *Mycoplasma pneumoniae* infection. *N Engl J Med* 2003 ; 348 : 720-8.
23. Parker P, Puck J, Fernandez F. Cerebral infarction associated with *Mycoplasma pneumoniae*. *Pédiatrie* 1981 ; 67: 373-5.
24. Endtz LJ, Hers JFP. Ataxie cérébelleuse aiguë causée par *Mycoplasma pneumoniae*. *Rev Neurol* 1970 ; 122 : 52.
25. Steele JC, Gladstone R.M, Thanasophon S et al. Acute cerebellar ataxia and concomitant infection with *Mycoplasma pneumoniae*. *J Pediatr* 1972 ; 80 : 467.
26. Koskiniemi M. CNS manifestations associated with *Mycoplasma pneumoniae* infections : Summary of cases at the university of Helsinki and review. *Clin Infect Dis* 1993; 17 Supp 1 : S 52 – 7.
27. Abramovitz P, Schwartzman P, Harel D, Lis J et al. Direct invasion of central nervous system by *Mycoplasma pneumoniae* : a report of 2 cases. *J Infect Dis* 1987 ; 155 : 482-7.
28. Socan M, Ravnik I, Bencina D, Dove P, Zakotnik B, Jazbec J. Neurological symptoms in patients whose cerebrospinal fluid is culture and/or polymerase chain reaction-positive for *Mycoplasma pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 2001 ; 32 : 31-5.
29. Jeven M, Demey H, Ursi G, Van Goethem G, Cras P, Goosens H. Fatal encephalitis caused by *Mycoplasma pneumoniae* diagnosed by the polymerase chain reaction. *Clin Infect Dis* 1998 ; 27 : 1552 –3.
30. Cimolai N, Mah D, Roland E. anticentriolar autoantibodies in children with central nervous system manifestations of *Mycoplasma pneumoniae* infection. *J Neurol Neuro Surg Psychiatry* 1994 ; 57 : 638-9.
31. Komatsu H, Kuroki S, Schimizu Y, Takada H, Takenchi Y. *Mycoplasma pneumoniae* meningoencephalitis and cerebellitis with antiglioside antibodies. *Pediatr Neurol* 1998 ; 18 : 160-4.
32. Nishimura M., Saida T, Kuroki S, Kawabata T, obayashi H, Saida K et al. Post-infectious encephalitis with antigalacto cerebroside antibody subsequent to *Mycoplasma pneumoniae* infection. *J Neurolo Sci* 1996 ; 140 : 91-5.
33. Carpenter TC. Corticosteroids in the treatment of severe *Mycoplasma* encephalitis in children. *Crit care Med* 2002 ; 30 : 925-7.