

# *Mycoplasma pneumoniae* et infections respiratoires aiguës *Mycoplasma pneumoniae* and acute respiratory tract infections

D. Gendrel

Hôpital Saint-Vincent-de-Paul, 82, avenue Denfert-Rochereau, 75014 Paris, France

Disponible sur Internet le 7 septembre 2007

## Résumé

L'infection à *Mycoplasma pneumoniae* peut rester totalement asymptomatique, mais aussi entraîner des bronchites ou des pneumonies. *M. pneumoniae* représente la première cause de pneumonie communautaire chez l'enfant de plus de cinq ans. Les signes cliniques peuvent être peu discrets, mais il est important de les traiter en raison du risque de séquelles marquées par une limitation de la TLCO. Chez les enfants à risque d'asthme, l'infection à *M. pneumoniae* peut provoquer des crises aiguës. Dans une enquête faite à Saint-Vincent-de-Paul chez les enfants hospitalisés pour une crise d'asthme sévère avec hypoxie persistante, 26 % des enfants avec exacerbation d'un asthme connu avaient une infection à mycoplasmes. Par ailleurs, au cours de la première crise d'asthme, chez les enfants prédisposés, 50 % déclenchaient leur première crise d'asthme à l'occasion d'une infection à mycoplasmes.

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

## Abstract

*Mycoplasma pneumoniae* infection can be entirely asymptomatic but it can also lead to bronchitis or pneumonitis. *M. pneumoniae* is the first cause of community-acquired pneumonia in children older than five years of age. Clinical symptoms are often mild but treatment is required because of the risk of sequelae, mainly a decrease of gas diffusion. In children at risk for asthma, *M. pneumoniae* infection can cause acute attacks. In a study performed on children with an attack of severe asthma with hypoxemia hospitalized at the St-Vincent-de-Paul hospital, 26% of those having an exacerbation of their pre-existing asthma had a mycoplasma infection. Furthermore, when hospitalized for their first asthma attack, 50% of those children who were at risk for asthma had a mycoplasma infection.

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Asthme ; Enfant ; *Mycoplasma pneumoniae*

Keywords: Asthma; Children; *Mycoplasma pneumoniae*

L'amélioration des techniques diagnostiques de *Mycoplasma pneumoniae* a permis une meilleure connaissance des différentes situations cliniques. Mais paradoxalement, elles ont aussi compliqué l'analyse clinique, dans l'asthme en particulier, pour déterminer le rôle exact du mycoplasme. En effet, la grande particularité de *M. pneumoniae* est de provoquer des infections respiratoires y compris des pneumonies, de façon très inconstante. Pour Clyde, sur 100 personnes infectées par mycoplasme, 40 à 50 % ont une infection ORL ou une bronchite bénigne, 30 à 40 % des patients vont être totalement asymptomatiques et 2 % seulement auront une pneumonie [1].

De plus, de nombreux symptômes cliniques, en particulier cutanés, rhumatologiques ou digestifs, ont été écrits au cours

des infections à mycoplasme. Mais il est rare que ces infections n'aient pas une symptomatologie respiratoire même discrète. Par exemple, au cours des érythèmes polymorphes, il est fréquent de retrouver quelques râles sibilants [2]. De même, au cours des otites à mycoplasme du grand enfant, marquées par un aspect bulleux et douloureux de la membrane tympanique, des crises d'asthme a minima ne sont pas rares.

Les infections respiratoires aiguës à mycoplasme étaient centrées jusqu'à la fin des années 1990 par les pneumonies communautaires du grand enfant [3–11]. Récemment, plusieurs enquêtes ont montré la fréquence des infections à mycoplasme au cours des crises d'asthme aiguës [12–18]. Mais d'une façon générale, toutes les infections respiratoires à mycoplasme restent sous-estimées. En effet, la plupart du temps, il s'agit de patients traités en ambulatoire et les enquêtes systématiques ne les comptabilisent car la plupart d'entre elles ont lieu à l'hôpital.

Adresse e-mail : [dominique.gendrel@svp.aphp.fr](mailto:dominique.gendrel@svp.aphp.fr).

## 1. Pneumonies à mycoplasmes

Les mycoplasmes sont des bactéries : ils n'ont pas besoin de milieu cellulaire pour pousser. Ils sont dépourvus de paroi, ce qui explique leur résistance aux  $\beta$ -lactamines. *M. pneumoniae* présente un fort tropisme pour les cellules respiratoires auxquelles il adhère et pénètre partiellement. *M. pneumoniae* est un germe plus paracellulaire qu'intracellulaire.

### 1.1. Fréquence et âge

Les pneumonies à mycoplasme sont des infections de l'enfant et du jeune adulte. Elles sont exceptionnelles avant un an, rares entre un et quatre ans et très fréquentes entre cinq et 15 ans et leur nombre diminue fortement après 50 ans. Chez le grand enfant et l'adolescent les mycoplasmes sont la première cause de pneumonie communautaire. Elles surviennent sur un mode endémo-épidémique et les atteintes familiales sont fréquentes mais avec des degrés divers : par exemple, pneumonie chez un enfant et portage asymptomatique chez les parents.

Les pneumonies à mycoplasme sont moins sévères que les pneumocoques et nécessitent plus rarement une hospitalisation : dans l'expérience de Saint-Vincent-de-Paul, 36 % de pneumonies à mycoplasme nécessitent une hospitalisation contre 92 % pour les pneumonies à pneumocoques et 65 % pour les pneumonies virales [3]. Le Tableau 1 montre les fréquences tirées de plusieurs enquêtes : le chiffre varie de 25 à 45 % selon les séries, voire 60 % dans l'étude de Principi pour les patients les plus âgés [4–10].

### 1.2. Clinique et diagnostic

Il n'existe pas de signes spécifiques des pneumonies à mycoplasmes. La classique pneumonie atypique à la radiographie est un signe contingent : plus de 20 % des images de pneumonie à mycoplasme ont l'aspect d'une pneumonie franche lobaire aiguë et 20 % seulement se présentent sous forme d'une pneumonie bilatérale [4,6]. Les signes cliniques sont variables. Les éruptions généralisées et les arthralgies ne sont présentes que dans 5 à 10 % des cas et l'association à un bronchospasme n'est pas très fréquente : 15 à 20 % des cas où existe un foyer pulmonaire.

Tableau 1  
Fréquence des mycoplasmes dans les pneumonies communautaires de l'enfant de plus d'un an selon sept séries récentes

	Âge (ans)	Pourcentage de mycoplasmes (%)
Claesson (Suède) [5]	8–15	23
Ruuskanen (Finlande) [6]	1–15	22
Block (États-Unis) [7]	3–7	24
	8–12	39
Gendrel (France) [4]	1,5–15	41
Gomez-Campdera (Espagne) [8]	1–16	31
Heiskanen-Kosma (Finlande) [9]	4–15	41
Principi (Italie) [10]	2–4	21
	5–7	41
	>7	60

La CRP et le nombre de polynucléaires ont des variations importantes et aucune spécificité pour le diagnostic de mycoplasme [4]. Des taux de procalcitonine supérieurs à 2 ng/ml sont un excellent marqueur du pneumocoque. Les taux bas, inférieurs à 3 ng/ml, sont d'excellents indicateurs de pneumonie à mycoplasme ou virale [3].

La culture du mycoplasme est difficile. En revanche, la mise en évidence dans la gorge par PCR est sinon facile, du moins adaptée à la plupart des laboratoires. Cependant la PCR sur un prélèvement nasopharyngé n'est positive que chez 45 à 55 % des enfants avec des IgM positives, résultats retrouvés autant en France qu'aux États-Unis [3,19]. Dans ces conditions la seule façon de faire un diagnostic est d'associer, dans la mesure du possible, PCR et sérologie ou de se contenter de la sérologie à condition de doser les IgM. Mais dans 20 % des cas, les IgM sont négatives au premier prélèvement et se positivent dans la semaine suivante [3,4,13].

Le principal argument diagnostique en faveur des pneumonies à mycoplasmes est, dans le cadre de l'urgence, l'échec clinique des bêta-lactamines. Le passage aux macrolides entraînant en deux ou trois jours la chute de la fièvre et la disparition des signes pulmonaires reste le meilleur signe de pneumonie à mycoplasmes. Il faut cependant toujours évoquer l'association pneumocoques–mycoplasme fréquente et sous-estimée : 15 à 20 % des pneumonies à pneumocoques prouvées sont en fait des co-infections pneumocoques + mycoplasmes [3,5].

### 1.3. Le choix des antibiotiques dans les pneumonies communautaires

Les pneumocoques constituent la forme la plus fréquente et la plus sévère des pneumonies communautaires de l'enfant. Le traitement initial doit donc viser au premier chef le pneumocoque.

L'utilisation en première intention d'un macrolide, y compris les molécules récentes, risque de n'être pas efficace sur les pneumocoques, en raison des résistances croissantes. Les macrolides en première intention ne peuvent être prescrits que s'il y a de forts arguments pour une pneumonie à mycoplasmes, c'est-à-dire une pneumonie atypique peu sévère chez un enfant de plus de cinq ans en traitement ambulatoire.

En cas d'échec clinique du traitement par l'amoxicilline, c'est-à-dire de persistance de la fièvre à plus de 48 heures, un mycoplasme est probable et il faut arrêter l'amoxicilline pour passer à un traitement par un macrolide. Il est important de ne pas sous-estimer le mycoplasme, car un traitement trop tardif ou trop court (moins de 15 jours avec les macrolides classiques) risque d'entraîner des séquelles tardives [20].

### 1.4. Séquelles à distance

Il existe des séquelles respiratoires dans les pneumonies à mycoplasme. Dans une étude récente [20], nous avons montré qu'il y avait peu de séquelles bronchiques de type asthmatique. En revanche, il existe des anomalies de la diffusion pulmonaire. La TLCO explorant la diffusion du monoxyde de carbone est basse chez 50 % des patients ayant eu six mois auparavant une

pneumonie à mycoplasme, apparemment bénigne. Les enfants ayant eu une pneumonie virale ou à pneumocoque même avec hypoxie sévère, ont une TLCO normale six mois et un an après l'épisode initial.

Cette anomalie est avant tout liée au retard et à l'insuffisance du traitement. En effet, quand le traitement par les macrolides avait débuté plus de dix jours après l'épisode fébrile initial, la TLCO est toujours basse. De plus, quand le traitement par les macrolides a été de durée insuffisante, inférieure à deux semaines, plus de 60 % des patients ont une TLCO basse six mois après l'épisode initial [20]. Les infections expérimentales chez la souris montrent qu'il existe des infections chroniques et persistantes avec des fibres pulmonaires autour du foyer, peut être en rapport avec une hyperproduction de cytokines [21]. Il est possible qu'il en soit de même chez l'enfant. Des fibres pulmonaires ont été décrites chez l'adulte après une pneumonie sévère à mycoplasme. Ces données montrent bien qu'il est important de rechercher le mycoplasme dans l'étiologie des pneumonies pour pouvoir le traiter tôt et longtemps pour éviter la survenue de séquelles conduisant possiblement à un certain degré de fibrose pulmonaire.

## 2. Mycoplasmes et asthme

Les infections sont une cause fréquente d'exacerbation de l'asthme chez l'enfant comme chez l'adulte. Les virus, rhinovirus et dans une moindre mesure virus respiratoire syncytial et grippal, sont réputés comme étant les principaux agents en cause [12,13]. Chez l'adulte, des infections chroniques à *M. pneumoniae* ont été décrites chez des patients ayant un asthme stable et le traitement par macrolides améliore la fonction respiratoire [14,15]. L'infection expérimentale de la souris provoque une inflammation et une augmentation des résistances des voies aériennes [21]. Ces effets sont beaucoup plus nets chez la souris préalablement sensibilisée à un allergène et infectée ensuite par *M. pneumoniae* [22].

### 2.1. L'enquête de Saint-Vincent-de-Paul [18]

L'étude a inclus tous les enfants âgés de deux à 15 ans, hospitalisés dans le service de pédiatrie générale et maladies infectieuses de l'hôpital Saint-Vincent-de-Paul à Paris du 1<sup>er</sup> janvier 1999 au 1<sup>er</sup> janvier 2002, pour un asthme aigu sévère (hypoxie persistante et échec de trois inhalations de  $\beta_2$ -adrénergiques en une heure) pour lesquels un pathogène atypique a été recherché.

Le groupe 1 concernait des asthmatiques connus avec une exacerbation. Le groupe 2 était constitué d'enfants non connus comme asthmatiques et hospitalisés après une première crise d'asthme importante.

Un groupe témoin a été constitué pour la sérologie mycoplasme, chez des enfants ayant un asthme stable sans exacerbation récente ou une rhinite allergique sans asthme.

Les résultats sont donnés au Tableau 2. Le groupe 1 est constitué de 119 enfants (M 73, F 46) asthmatiques connus dont 65 % recevaient un traitement de fond au moment de la crise. Chez 14 malades, un virus respiratoire syncytial a été retrouvé,

Tableau 2

Étude de Saint-Vincent-de-Paul [18] : infections retrouvées chez les enfants de plus de deux ans hospitalisés pour une crise d'asthme sévère (première crise ou exacerbation)

	Groupe 1 Exacerbation d'un asthme	Groupe 2 Crise inaugurale
M	119	51
M/F	73/46	30/21
Âge m (extrêmes)	6,5 (2–14)	5,7 (2–12)
VRS	14	2
Influenza A et B	4	–
<i>Bordetella pertussis</i>	1	2
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	4 (3,4 %)	3 (6 %)
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	24 (20 %)	26 (50 %)

chez deux autres un virus influenza A et chez les deux derniers un virus influenza B. Une infection à *M. pneumoniae* a été mise en évidence chez 24 patients (20 %). La PCR était positive seulement cinq fois (IgM positives dans tous les cas) sur les 60 examens pratiqués.

Le groupe 2 est constitué de 51 enfants avec une première crise importante conduisant à l'hospitalisation. Chez 26 patients (50 %), une infection à *M. pneumoniae* a été diagnostiquée ( $p < 0,01$  versus groupe 1) avec IgM positives d'emblée dans 22 cas et de façon retardée au deuxième prélèvement dans quatre cas. La PCR était positive dans sept cas sur les 35 prélèvements effectués. La majorité de ces enfants ayant une crise inaugurale était à risque de maladie asthmatique : antécédents familiaux d'asthme ou d'atopie, dermatite atopique ou IgE sériques élevées.

Les six patients chez lesquels l'élévation des IgM anti-mycoplasme était recherchée tardivement n'ont pas reçu d'emblée de traitement par les macrolides car le diagnostic d'infection n'avait pas été porté initialement. Ces six enfants ont eu à nouveau une crise d'asthme dans les trois semaines suivantes, sévère dans tous les cas puisqu'ils ont dû être hospitalisés, dont deux fois en réanimation.

De même, les deux enfants avec infection à *Bordetella pertussis* n'ont pas été traités d'emblée, et tous deux ont été réhospitalisés avec une nouvelle crise d'asthme après deux semaines, dont un en réanimation.

Le groupe témoin est constitué de 152 patients : 113 asthmatiques et 39 avec rhinite allergique sans exacerbation de leur asthme dans les trois mois précédents. Huit patients sur 152 (5,2 %) avaient des IgM positives contre *M. pneumoniae*.

### 2.2. Mycoplasmes et asthme

Cette étude confirme que les infections respiratoires à *M. pneumoniae* contribuent à l'exacerbation de l'asthme de l'enfant. Surtout elle montre que la première crise d'asthme sévère survenant chez un enfant prédisposé se produit dans la moitié des cas au cours d'une infection aiguë à *M. pneumoniae*.

Récemment, l'équipe de Denver [14,15] a montré que des infections chroniques à mycoplasmes, avec apparemment peu de symptômes infectieux, étaient fréquentes chez l'adulte asthmatique. Les PCR pratiquées sur les lavages bronchoal-

véolaires, ont été positives pour *M. pneumoniae* chez 45 % des adultes asthmatiques et 2 % chez les témoins). Le traitement par macrolides améliorerait de façon nette les résultats spirométriques chez les patients ayant une PCR positive.

Dans une autre série d'adultes avec un asthme en exacerbation, 18 % (contre 3 % dans le groupe témoin avaient une infection à *M. pneumoniae* prouvée par la sérologie. Les séries d'enfants asthmatiques de Lille [16] et de Caen [13] montrent la fréquence importante des infections virales au cours des exacerbations, avec présence également des pathogènes atypiques.

Au total, ces exemples montrent bien que l'infection à mycoplasme risque d'être sous-estimée si elle n'est pas systématiquement recherchée car elle doit être traitée. En effet, même si l'infection elle-même semble souvent peu sévère initialement, l'inflammation persistante qu'elle entraîne risque d'entraîner des complications importantes et graves pour le malade.

## Références

- [1] Clyde WA. Clinical overview of typical *Mycoplasma pneumoniae* Infections. Clin Infect Dis 1993;17(Suppl 1):S32–6.
- [2] Mansel JK, Rosenow EC, Smith TF, Martin JW. *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. Chest 1989;95:639–46.
- [3] Gendrel D. Pneumonies communautaires : étiologies et traitement. Arch Pédiatr 2002;9:278–88.
- [4] Gendrel D, Raymond J, Moulin F, Iniguez JL, Ravilly S, Habib F, et al. Etiology and response to antibiotic therapy of community-acquired pneumonia in French children. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1997;16:388–91.
- [5] Claesson BA, Trollfors B, Brolin I, Granstrom M, Henrichsen J, Jodal U, et al. Etiology of community-acquired pneumonia in children based on antibody responses to bacterial and viral antigens. Pediatr Infect Dis J 1989;8:856–61.
- [6] Ruuskanen O, Nohynek H, Ziegler T, Capeding R, Rikailainen H, Huovinen P, et al. Pneumonia in childhood; etiology and response to antimicrobial therapy. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1992;11:217–23.
- [7] Block S, Hedrick J, Hammerschlag MR, Cassell GH, Craft JC. *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in pediatric community-acquired pneumonia: comparative efficacy and safety of clarithromycin versus erythromycin ethylsuccinate. Pediatr Infect Dis J 1995;14:471–7.
- [8] Gomez Campdera JA, Gonzalez Sanchez MI, Ramos Lopez S, Navarro Gomez ML, Ruiz P. *Mycoplasma pneumoniae* are causes of pneumonias in younger than 5 years ICMAS 1998, Barcelone Abstr 6: 26.
- [9] Heiskanen-Kosma T, Korppi M, Jokinen C, Kurki S, Heiskanen L, Juvonen H, et al. Etiology of childhood pneumonia: serologic results of a prospective, population-based study. Pediatr Infect Dis J 1998;17:986–91.
- [10] Principi N, Esposito S, Blasi F, Allegra L and Mowgli study group. Role of *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in children with acute community-acquired lower tract respiratory infections Clin Infect Dis, 2001; 32: 1281–9
- [11] McCracken G. Etiology and treatment of pneumonia. Pediatr Infect Dis J 2000;19:373–7.
- [12] Johnston SL, Pattemore PK, Sanderson G, Smith S, Lampe F, Josephs L, et al. Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9–11 year old children. Br Med J 1995;310:1225–9.
- [13] Freymuth F, Vabret A, Brouard J, Toutain F, Verdon R, Petitjean J, et al. Detection of viral, *Chlamydia pneumoniae* and *Mycoplasma pneumoniae* infections in exacerbations of asthma in children. J Clin Virol 1999;13:131–9.
- [14] Kraft M, Cassell GH, Pak J, Martin RJ. *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in asthma: effect of clarithromycin. Chest 2002;121:1782–8.
- [15] Martin RJ, Kraft M, Chu HW, Berns EA, Cassell GH. A link between chronic asthma and chronic infection. J Allergy Clin Immunol 2001; 107:595–601.
- [16] Lieberman D, Lieberman D, Printz S, Ben-Yaakov M, Lazarovich Z, Ohana B, et al. Atypical pathogen infection in adults with acute exacerbation of bronchial asthma. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167:406–10.
- [17] Thumerelle C, Deschildre A, Bouquillon C, Santos C, Sardet A, Scalbert M, et al. Role of viruses and atypical bacteria in exacerbations of asthma in hospitalized children: a prospective study in the Nord-Pas-de-Calais region (France). Pediatr Pulmonol 2003;35:75–82.
- [18] Biscardi S, Lorrot M, Marc M, Moulin F, Boutonnat-Faucher B, Heilbronner C, et al. *Mycoplasma pneumoniae* and asthma in children. Clin Infect Dis 2004;38:1341–6.
- [19] Hardy RD, Michelow IC, Rios AM, Olsen K, Lozano J, Duffy LB, McCracken G. Comparison of nasopharyngeal and oropharyngeal PCR for the diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children. 43rd ICAAC, Chicago, Sept 14–17 2003, Abstr. D-1859.
- [20] Marc E, Chaussain M, Moulin F, Iniguez JL, Kalifa G, Raymond J, et al. Reduced lung diffusion capacity after *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. Pediatr Infect Dis J 2000;19:706–10.
- [21] Hardy RD, Jafri HS, Olsen K, Wordemann M, Hatfield J, Rogers BB, et al. Elevated cytokine and chemokine levels and prolonged pulmonary airflow resistance in a murine *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia model. Infect Immun 2001;69:3869–76.
- [22] Martin RJ, Chu HW, Honour JM, Harbeck RJ. Airway inflammation and bronchial hyperresponsiveness after *Mycoplasma pneumoniae* infection in a murine model. Am J Respir Cell Mol Biol 2001;24:577–82.