

Séquelles respiratoires des infections à *Mycoplasma pneumoniae* (MP) et *Chlamydothyla pneumoniae* (CP) chez l'enfant

Respiratory sequelae of *Mycoplasma pneumoniae* (MP) et *Chlamydothyla pneumoniae* (CP) infection in children

A. Labbé

Unité de réanimation et des maladies respiratoires de l'enfant, hôpital Hôtel-Dieu, CHU de Clermont-Ferrand, 63038 Clermont-Ferrand, France

Disponible sur Internet le 7 septembre 2007

Résumé

Les séquelles respiratoires des infections pulmonaires à *Mycoplasma pneumoniae* (MP) et *Chlamydothyla pneumoniae* (CP) sont de nature diverse. Certaines sont liées à l'évolution de la pneumopathie aiguë et n'ont rien de spécifique (empyème, pleurésie, pneumomédiastin). D'autres, au contraire, semblent liées au tropisme particulier de ces bactéries pour les voies respiratoires. Parmi elles, la toux chronique mérite d'être isolée. Le déclenchement de manifestations asthmatiques, l'exacerbation d'un asthme connu, la pérennisation des phénomènes inflammatoires semblent survenir chez les enfants prédisposés. La physiopathologie de l'hyperréactivité bronchique induite fait intervenir une cascade de mécanismes inflammatoires avec l'intervention de plusieurs cytokines. L'utilisation des macrolides pour une durée prolongée se justifie dans certaines situations de toux chronique ou d'asthme mal maîtrisées par les thérapeutiques habituelles.

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Abstract

The respiratory sequelae of pulmonary infections with MP and CP are very diverse. Some of them are associated with the development of a non-specific acute pulmonary complication (e.g., empyema, pleurisy, pneumomediastinum). In contrast, others appear to be associated with a particular tropism of these bacteria for the respiratory tract.

Among these, chronic cough deserves to be considered apart. The onset of asthmatic manifestations, exacerbation of previously existing asthma, and perpetuation of inflammatory phenomena appear to occur in children who are predisposed. The pathophysiology of associated bronchial hyperreactivity brings on a cascade of inflammatory mechanisms which include a number of cytokines. Use of macrolides for a prolonged period is justified in certain cases with chronic cough or with asthma that is poorly controlled with standard therapy.

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : *Chlamydothyla pneumoniae* ; Enfants ; *Mycoplasma pneumoniae* ; Pneumopathies ; Séquelles

Keywords: *Mycoplasma pneumoniae*; *Chlamydothyla pneumoniae*; Pneumonia; Children; Sequelae

Les infections respiratoires à *Mycoplasma pneumoniae* (MP) ou à *Chlamydothyla pneumoniae* (CP) sont à l'origine de manifestations cliniques et radiologiques variées [1]. Ces agents atypiques sont de plus en plus cités dans les études épidémiologiques récentes [2,3]. Chaing et al. [2], sur un total de 1702 enfants de quatre ans d'âge moyen, admis pour pneumopathie aiguë, détectent une infection à MP dans 20,3 %, ce qui en fait l'agent causal n° 1. Michelow et al., [4] dans une population de petits enfants, l'isolent dans 14 % des cas. Les

symptômes cliniques sont dominés par la toux. La survenue de complications à court ou long terme n'est pas rare. Le problème principal concerne l'implication éventuelle de ces bactéries dans l'initiation, l'aggravation ou la pérennisation d'une hyperréactivité bronchique.

1. Complications bronchopulmonaires aiguës

MP et CP peuvent occasionner une infection pulmonaire grave. Sur le cliché thoracique, on note le plus souvent un infiltrat interstitiel périvasculaire bilatéral et/ou des opacités

Adresse e-mail : alabbe@chu-clermontferrand.fr.

micronodulaires diffuses. La survenue d'un syndrome alvéolaire systématisé n'est pas exceptionnelle, tout comme la complication qui en découle, la pleurésie purulente avec empyème [5]. Exceptionnellement, MP a été incriminé dans la survenue d'un pneumomédiastin chez un enfant de huit ans, porteur, par ailleurs, d'une atteinte cutanée entrant dans le cadre d'un syndrome de Steven-Johnson [6]. Ce pneumomédiastin ne s'est pas accompagné de signes de détresse respiratoire. Chrysanthopoulos et al. [7] rapportent l'évolution dramatique d'un enfant de sept ans décédé de coagulation intra-vasculaire disséminée (CIVD) au cours d'une infection à MP classique au début. Plus intrigante est la mise en évidence, six mois après une infection initiale à MP, d'un trouble de la diffusion pulmonaire [8]. Les auteurs ont effectué un suivi clinique, spirométrique, et une mesure de la diffusion du CO (capacité de transfert du monoxyde de carbone, TLCO) chez 35 enfants sans asthme ni affection respiratoire chronique, admis pour une pneumopathie. Six mois et un an après cette infection pulmonaire aiguë, l'exploration fonctionnelle respiratoire (EFR) était normale dans tous les cas. Il en était de même des valeurs de la TLCO chez les enfants infectés par le pneumocoque ou un virus. En revanche, 11 des 23 enfants infectés à MP, soit 48 %, avaient une TLCO inférieure à 80 % des valeurs attendues. Ainsi, la TLCO était abaissée chez huit des 11 enfants traités par macrolides dix jours après le début de la maladie, contre trois sur dix de ceux qui avaient été traités dans les dix premiers jours suivant le début des symptômes cliniques. Par ailleurs, la TLCO était abaissée dans tous les cas où le traitement n'avait pas dépassé 15 jours. La possibilité d'évolution vers une bronchiolite oblitérante a été relevée chez un enfant de dix ans sans pathologie préexistante [9]. L'atteinte histologique est parfaitement démontrée par la biopsie pulmonaire réalisée devant la persistance d'une insuffisance respiratoire avec altération de l'état général, toux, difficultés alimentaires. L'évolution après traitement associant corticothérapie, immunosuppresseurs, macrolides, bolus de corticoïdes était lentement favorable, sans retour à la normale. CP a été récemment incriminée dans la pérennisation des symptômes de bronchite aiguë ou de pneumonie. Schmidt et al. [10] ont réalisé une étude des sécrétions bronchiques recueillies par bronchoscopie chez 428 enfants présentant une pneumonie ou une bronchite réfractaire au traitement conventionnel. CP a été isolée chez 143 enfants (33 %). Les auteurs ont relevé une association significative de la découverte de ce germe avec une infection bronchique purulente, une co-infection avec *Streptococcus pneumoniae* et un syndrome restrictif. La responsabilité de MP ou de CP dans les épisodes de toux récidivante ou chronique est claire. Velissariou et al. [11] ont enrôlé 167 enfants âgés de 2,5 à 16 ans, porteurs d'une toux chronique (42) ou récidivante (23). Ils les ont suivis pendant un an. Aucun de ces enfants n'était porteur d'une maladie respiratoire chronique ou d'un asthme. Une sérologie à MP et CP a été effectuée en début d'étude, le diagnostic d'infection porte sur la positivité indiscutable de la sérologie (méthode Elisa ou immunofluorescence). Tous ces enfants ont reçu un traitement d'épreuve (trois semaines) associant un corticoïde inhalé et du salmétérol. Au bout de cette période de traitement, les enfants n'ayant pas

eu de résolution complète de leurs symptômes et dont la sérologie montrait une infection active à MP ou à CP ont été traités par clarithromycine (15 mg/kg par jour) pendant 21 jours. Vingt enfants (30 % cas) avaient une infection récente à MP et quatre, une infection à CP. L'introduction de la clarithromycine dans ce groupe a modifié de façon significative l'évolution. Teig et al. [12] ont recherché l'implication de MP et de CP dans la progression ou l'induction d'un asthme ou d'une bronchopathie chronique obstructive. Ils ont procédé à l'analyse du brossage nasal et de l'expectoration induite chez 38 enfants dont 26 avaient un asthme et 12 une bronchite chronique qu'ils ont comparée à 42 contrôles. La recherche a été effectuée par *polymerase chain reaction* (PCR). MP et CP n'ont pas été isolées chez les enfants témoins alors qu'elles étaient retrouvées chez 23,6 % des autres. Parmi le groupe d'enfants asthmatiques, la plupart avaient une hyperréactivité bronchique non spécifique sans allergie démontrée.

2. Intervention de MP et CP dans l'initiation, l'exacerbation ou la pérennisation d'un asthme.

Berkovich et al. [13] ont été parmi les premiers auteurs à relever la présence de MP comme facteur causal éventuel dans les récidives de *wheezing*. Depuis, de nombreux travaux ont été consacrés à ce sujet. Les résultats des études sont parfois contradictoires. Ces différences d'interprétation peuvent s'expliquer par les méthodes de détection utilisées.

MP et CP peuvent être à l'origine de phases d'exacerbation. De nombreuses publications retrouvent une relation entre la présence de ces agents et la survenue d'une exacerbation chez l'adulte [14] ou l'enfant [15–19]. Dans une enquête faite à Saint-Vincent-de-Paul, chez les enfants hospitalisés pour une crise d'asthme grave avec hypoxie persistante, 23,4 % des enfants dont l'asthme s'était exacerbé, avaient une infection à mycoplasme [20]. Un résultat comparable est rapporté par Biscardi et al. [18] puisque 20 % de leurs enfants asthmatiques ayant une exacerbation aiguë avaient une infection à mycoplasme. L'analyse de la littérature montre que MP est un facteur causal important des exacerbations d'asthme, responsable de 3 à 50 % de celles-ci.

Le rôle de MP dans le déclenchement d'asthme reste l'objet de controverse. Chez l'enfant, certains travaux, n'ont pas relevé de relation entre découverte d'une infection aiguë à MP ou CP et la survenue d'un asthme [15,21]. À l'inverse, Mok et al. [22] ont identifié cinq enfants qui ont développé un asthme sur un suivi de 50 d'entre eux. Tous les cinq avaient des antécédents personnels ou familiaux d'atopie. Ces caractéristiques ont été relevées par Gendrel et al. [20] chez un groupe d'enfants hospitalisés pour la première crise d'asthme. Dans 50 % des cas, une infection à mycoplasme a été diagnostiquée (IgM+). La majorité de ces enfants étaient à risque de maladie asthmatique (antécédents familiaux d'asthme ou de dermatite atopique, IgE spécifiques élevées). Il semble bien qu'une infection aiguë à mycoplasme puisse initier un asthme chez les enfants présentant une prédisposition.

Une infection chronique à *M. pneumoniae* peut jouer un rôle dans l'asthme. Il est en effet démontré que cette bactérie peut

être détectée par cultures dans l'appareil respiratoire plusieurs mois après guérison d'une pneumopathie aiguë. Webly et al. [24] ont effectué une recherche de CP par lavage bronchoalvéolaire chez les enfants asthmatiques en situation stable et d'autres présentant une affection respiratoire chronique. Cinquante pour cent des échantillons se sont révélés positifs par PCR à CP et 31 % de ceux-ci étaient positifs en culture. Quarante pour cent de ces échantillons provenaient d'enfants asthmatiques.

Si MP est un facteur causal d'asthme chronique, cet organisme doit être présent dans les poumons de certains patients asthmatiques chroniques. Kraft et al. [23] ont détecté la présence de *M. pneumoniae* dans les voies aériennes supérieures et inférieures par PCR chez 18 patients porteurs d'un asthme stable comparés à d'autres non asthmatiques. Dix sur 18 asthmatiques étaient porteurs de MP et dans neuf cas sur dix, cette bactérie a été retrouvée dans le lavage bronchoalvéolaire et les biopsies bronchiques. Ces auteurs ont poursuivi ces recherches chez 55 patients. Vingt-cinq d'entre eux étaient porteurs de MP dans les voies aériennes. Les patients PCR positif avaient une augmentation significative des taux de TNF-alpha, IL-4 et IL-5 comparés aux asthmatiques à PCR négative. Plus spectaculaire est le résultat d'un traitement par clarithromycine qui a diminué le taux des cytokines chez les patients PCR positive et a amélioré la fonction respiratoire.

Les mécanismes physiopathologiques par lequel ces agents atypiques contribuent au déclenchement, à l'exacerbation des crises d'asthme ou à la pérennisation de la maladie asthmatique ne sont pas complètement identifiés [25,26]. L'impact de MP et de CP sur les voies aériennes est probablement multifactoriel intégrant une interconnexion entre inflammation, hyperproduction IgE médié et prédisposition génétique [27–33].

3. Conclusion

M. pneumoniae et *C. pneumoniae* sont des bactéries susceptibles d'induire des manifestations cliniques aiguës et chroniques à tout âge. Il semble bien que ces agents puissent initier un asthme, en tout cas l'aggraver, notamment dans une catégorie de patients présentant une prédisposition génétique. De toute façon, chez les enfants, tousseurs chroniques ou asthmatiques ne répondant pas au traitement conventionnel ou dont l'expression symptomatique est inhabituelle, une recherche de ces bactéries semble nécessaire tout comme un traitement d'épreuve par macrolides suffisamment prolongé mérite d'être essayé.

Références

- [1] Hsieh S-C, Kuo Y-T, Chern M-S, Chen C-Y, Chan WP, Yu C. *Mycoplasma pneumoniae*: clinical and radiographic features in 39 children. *Pediatr Inter* 2007;49:363–7.
- [2] Chaing WC, Teoh OH, Chon CY, Goh A, Tang JPL, Chay OHM. Epidemiology, clinical characteristics and antimicrobial resistance patterns of community-acquired pneumonia in 1702 hospitalized children in Singapore. *Respirology* 2007;12:254–61.
- [3] Principi N, Esposito S. Emerging role of *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in paediatric respiratory tract infections. *Lancet Infect Dis* 2001;1:334–44.
- [4] Michelow IC, Olsen K, Lozano J, Rollins NK, Duffy LB, Ziegler T, et al. Epidemiology and clinical characteristics of community-acquired pneumonia in hospitalized children. *Pediatrics* 2004;113:701–7.
- [5] Shen Y-H, Hwang K-P, Niu C-K. Complicated parapneumoniae effusion and empyema in children. *J Microbiol Immunol Infect* 2006;39:483–8.
- [6] Fearon D, Hesketh E, Mitchell AE, Grimwood K. *Mycoplasma pneumoniae* infection complicated by pneumomediastinum and severe mucositis. *J Paediatr Child Health* 2007;43:403–7.
- [7] Chryssanthopoulos C, Eboriadou M, Monti K, Soubassi V, Sava K. Fatal disseminated intravascular coagulation caused by *Mycoplasma pneumoniae*. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:634–5.
- [8] 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* 2000;19:706–10.
- [9] Wachowski O, Demirakca S, Müller KM, Scheurlin W. *Mycoplasma pneumoniae* associated organising pneumonia in a 10-year-old boy. *Arch Dis Child* 2003;88:270–2.
- [10] Schmidt SM, Müller CE, Gürtler L, Bruns R, Ballke EH, Wiersbitzky H, et al. *Chlamydia pneumoniae* respiratory tract infection aggravates therapy refractory bronchitis or pneumonia in childhood. *Klin Padiatr* 2005;217:9–14.
- [11] Velissariou IM, Papadopoulos NG, Giannaki M, Tsolia M, Saxoni-Papageorgiou P, Kafetzis DA. *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* chronic cough in children: efficacy of clarithromycin. *Int J Antimicrob Agents* 2005;26:179–80.
- [12] Teig N, Anders A, Schmidt C, Rieger C, Gatermann S. *Chlamydia pneumoniae* and *Mycoplasma pneumoniae* in respiratory specimen of children with chronic lung diseases. *Thorax* 2005;60:962–6.
- [13] Berkovich S, Millian SJ, Snyder RD. The association of viral and mycoplasma infection with recurrence of wheezing in the asthmatic child. *Ann Allergy* 1970;28:43–9.
- [14] Nisar N, Guliera R, Kumar S, Chawla TC, Biswas NR. *Mycoplasma pneumoniae* and its role in asthma. *Postgrad Med J* 2007;83:100–4.
- [15] Korppi M, Paldenius M, Hyvarinen A, Nevalainen A, Husman T. *Chlamydia pneumoniae* and newly diagnosis asthma; a case control study in 1- to 6-year-old children. *Respirology* 2004;9:255–9.
- [16] Emre V, Roblin PM, Gelling M, Dumornay W, Rao M, Hammerschlag MR, et al. The association of *Chlamydia pneumoniae* infection and reactive airway disease in children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994;148:727–32.
- [17] Cunningham AF, Johnston SL, Julious SA, Lampe FC, Ward ME. Chronic *Chlamydia pneumoniae* infection and asthma exacerbations in children. *Eur Respir J* 1998;11:345–9.
- [18] Biscardi S, Lorrot M, Marc E, Moulin F, Boutonnat-Faucher B, Heilbronner C, et al. *Mycoplasma pneumoniae* and asthma in children. *Clin Infect Dis* 2004;38:1341–6.
- [19] Esposito S, Droghetti R, Bosis S, Claut L, Marchisio P, Principi N. Cytokine secretion in children with acute *Mycoplasma pneumoniae* infection and wheeze. *Pediatr Pulmonol* 2002;34:122–4.
- [20] Gendrel D, Biscardi S, Marc E, Moulin F, Iniguez JL, Raymond J. *Mycoplasma pneumoniae*, pneumonie et asthme. *Arch Fr Pediatr* 2005;12:S7–11.
- [21] Nagy A, Keszei M, Kiz Z, Budai T, Tölgyesi G, Unguari I, et al. *Chlamydia pneumoniae* infection status is dependent of the subtypes of asthma and allergy. *Allergy Asthma Proc* 2007;28:58–63.
- [22] Mok JYQ, Waugh PR, Simpson H. *Mycoplasma pneumoniae* infection: a follow-up study of 50 children with respiratory illness. *Arch Dis Child* 1979;54:506–11.
- [23] Kraft M, et al. *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in asthma. Effect of clarithromycin. *Chest* 2002;121:1782–8.
- [24] Webley WC, Salva PS, Andrzejewski C, Cirino F, West CA, Tilahun Y, et al. The bronchial lavage of pediatric patients with asthma contains infectious chlamydia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:1083–8.
- [25] Lemanske RF. Is asthma an infectious disease? *Chest* 2003;123:3855–905.

- [26] Johnston SL, Martin RJ. *Chlamydothyla pneumoniae* and *Mycoplasma pneumoniae*. A role in asthma pathogenesis? *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1078–89.
- [27] Tölgyesi G, Keszei M, Unguari I, Nagy A, Falus A, Szalai C. Involvement of TNFalpha-308. A promoter polymorphism in the development of asthma in children infected with *Chlamydothyla pneumoniae*. *Pediatr Res* 2006;60:543–8.
- [28] Nagy A, Kosma GT, Keszei M, Treszl A, Falus A, Szalai C. The development of asthma in children infected with *Chlamydia pneumoniae* is dependent on the modifying effect of mannose-binding lectin. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:729–34.
- [29] Esposito S, Bosis S, Faelli N, Begliatti E, Droghetti R, Tremolati E, et al. Role of atypical bacteria and azithromycin therapy for children with recurrent respiratory tract infections. *Pediatr Infect Dis* 2005;24:438–44.
- [30] Chung HL, Kim SG, Shin IH. The relationship between serum endothelin (ET)-1 and wheezing status in the children with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. *Pediatr Allergy Immunol* 2006;17:285–90.
- [31] Koh YY, Park Y, Lee HJ, Kim CK. Levels of interleukin-2, interferon- γ , and interleukin-4 in bronchoalveolar lavage fluid from patients with *Mycoplasma pneumoniae*: implication of tendency toward increase immunoglobulin E production. *Pediatrics* 2001;107:1–7.
- [32] Esposito S, Blasi F, Arosio C, Fioravanti L, Fagetti L, Droghetti R, et al. Importance of acute *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* infections in children with wheezing. *Eur Respir J* 2006;16:1142–6.
- [33] Tanaka H, Narita M, Teramoto S, Saikai T, Oashi K, Igarashi T, et al. Role of interleukin-18 and T-helper type 1 cytokines in the development of *Mycoplasma pneumoniae* in adults. *Chest* 2002;121:1493–7.