

Les infections broncho-pulmonaires à germes atypiques chez l'enfant : mythe ou réalité ?

Bronchopulmonary infections caused by atypical pathogens in children : myth or reality ?

C. Joris, E. Kourani et F. Vermeulen

Service de Pédiatrie, Hôpital Erasme, ULB

RESUME

Les germes atypiques les plus fréquemment rencontrés dans les infections respiratoires chez l'enfant sont Mycoplasma pneumoniae ou Chlamydia pneumoniae.

La prise en charge des bronchopneumopathies atypiques à ces deux germes reste actuellement floue. La symptomatologie est pauvre, aucun signe clinique spécifique n'a pu être à ce jour identifié. Il semblerait que les infections respiratoires à M. pneumoniae sont associées à des douleurs thoraciques ou à une absence de wheezing même si cela reste à confirmer. Les infections à C. pneumoniae seraient plus souvent associées à des laryngites. Les co-infections virales, bactériennes ou entre les deux germes atypiques, M. pneumoniae et le C. pneumoniae, ne sont pas rares. Une infection par une de ces deux bactéries augmenterait l'incidence de l'asthme. Le diagnostic par PCR semble être la méthode diagnostique la plus spécifique et la plus sensible, autant pour le M. pneumoniae que pour le C. pneumoniae. Cependant, elle ne permet pas de différencier les infections des portages asymptomatiques. Le diagnostic par sérologie peut être utile mais nécessite deux échantillons à quelques semaines d'intervalle. Les macrolides sont la classe d'antibiotique classiquement utilisées dans le traitement des infections à ces deux germes. L'efficacité du traitement antibiotique pour le M. pneumoniae est actuellement remis en doute par certaines études. Des résistances au traitement du M. pneumoniae par macrolide sont décrites.

En conclusion, il manque encore de littérature scientifique à hauts niveaux de preuve et de consensus clairs dans la prise en charge des suspicions d'infection à M. pneumoniae et C. pneumoniae.

Rev Med Brux 2016 ; 37 : 331-7

ABSTRACT

Mycoplasma pneumoniae and Chlamydia pneumoniae are the most common atypical pathogens seen in respiratory infections in children.

Currently, the management of atypical pneumonia due to these pathogens is blurry. The clinical features are hardly specific ; it appears that M. pneumoniae respiratory infections are associated with chest pain and the absence of wheezing, however, further confirmations are needed. Hoarseness is frequently seen with C. pneumoniae infection.

Co-infections with viruses, bacteria or even between M. pneumoniae and C. pneumoniae can be frequent. Infection with either of these bacteria seems to increase the incidence of asthma. PCR appears to be the most sensitive and specific for rapid diagnosis of M. pneumoniae and C. pneumoniae infections, however, it cannot differentiate asymptomatic carriage from infection. Serodiagnosis can be helpful. This requires two serum samples taken with several weeks interval. Macrolides are the classical antibiotics used for treatment of these pathogens. In vivo efficacy of antibiotic treatment of M. pneumoniae remains unclear. Resistance to macrolides in M. pneumoniae treatment has been described.

In conclusion, there is still a lack in scientific literature of high level evidences and clear consensus in the management of suspicious infection due to M. pneumoniae and C. pneumoniae.

Rev Med Brux 2016 ; 37 : 331-7

Key words : bronchopneumonia, children, atypical pathogens

INTRODUCTION

Les agents des bronchopneumopathies atypiques sont le plus souvent responsables d'infections bénignes, mais des formes sévères de pneumonies alvéolaires extensives peuvent être observées¹. *Mycoplasma pneumoniae* sévit par petites épidémies chez les enfants et les jeunes adultes tandis que les infections à *Chlamydia pneumoniae* surviennent plus rarement chez l'enfant^{11,14}. La présentation clinique de ces bronchopneumopathies atypiques est rarement spécifique et les méthodes diagnostiques ne sont pas toujours discriminantes. Ceci conduit à traiter régulièrement par antibiotiques, et peut-être parfois par erreur, des suspicions d'infection pulmonaire à ces germes. Nous tenterons, par cette revue de la littérature, de lever le voile sur certaines zones d'ombre concernant la prise en charge des infections à *M. pneumoniae* et *C. pneumoniae*.

MYCOPLASMA PNEUMONIAE

Parmi les infections respiratoires inférieures à germes atypiques chez l'enfant, *M. pneumoniae* est le plus fréquemment rencontré, plus particulièrement à l'âge scolaire, entre 5 ans et 15 ans^{1,2}. Ce germe est incriminé dans près d'un tiers des pneumonies acquises^{1,3,4,5}. Cette bactérie se transmet de manière aéroportée de personne à personne par de grosses gouttelettes de salive. La période d'incubation est plutôt longue : près de 3 semaines^{2,5}.

M. pneumoniae présente un cycle d'infection de 12 à 15 mois, environ tous les 3 à 7 ans¹⁻³. Ceci explique la difficulté à estimer la prévalence des infections à *M. pneumoniae* mais cela explique aussi la présence des pics épidémiques, comme en 1980, où près de 50 % des personnes vivant en communauté dans une institution étaient infectées¹. Plus récemment, en 2011, on a recensé 145 cas d'infection à *M. pneumoniae* sur 100.000 habitants en Suède². Ces pics épidémiques sont notamment une conséquence de l'existence de ces longs cycles d'infections qui diminuent l'immunité de groupe².

M. pneumoniae infecte les voies respiratoires inférieures mais également les supérieures. Une étude a pu objectiver que ce germe est détecté, par sérologie ou PCR, dans 24 % des pharyngites non streptococciques².

Il est également important de noter que le portage asymptomatique de cette bactérie dans les voies respiratoires hautes existe. Une étude hollandaise a montré, sur un grand échantillon d'enfants, sur base de prélèvements pharyngés et nasaux analysés par PCR, qu'il n'y avait pas de différence significative de la prévalence de *M. pneumoniae* ($P = 0,11$) entre un groupe d'enfants asymptomatiques ($N = 405$, dont 21,2 % montraient une PCR positive pour *M. pneumoniae*) et un 2^e groupe d'enfants atteints d'une infection respiratoire ($N = 321$, dont 16,2 % une PCR positive pour *M. pneumoniae*)⁶. Une étude américaine

a même objectivé un portage asymptomatique bien plus important (56 % des cas)². Ce portage peut être prolongé jusqu'à 4 mois dans les voies respiratoires hautes d'enfants asymptomatiques. Les prévalences de portage asymptomatique varient d'une année à l'autre (par exemple : 3 % au printemps 2009 et 58 % pendant l'été 2010). Ceci est à mettre en relation avec le cycle d'infectivité et la présence de période d'épidémie, comme expliqué ci-dessus².

ASPECTS CLINIQUES DE L'INFECTION A *M. PNEUMONIAE*

La plupart des infections à *M. pneumoniae* sont asymptomatiques. Lorsqu'elles sont symptomatiques, les signes cliniques peuvent être tant pulmonaires qu'extra-pulmonaires.

On retrouve tout d'abord des signes généraux tels que des pics fébriles peu élevés, une sensation de mal-être général, des myalgies ou des céphalées⁵.

Une atteinte de la sphère ORL est fréquemment observée avec la présence d'une pharyngite (6-60 % des cas), d'une rhinorrhée (2-4 % des cas) et d'otalgies (2-35 % des cas)^{5,7}. Une myringite bulleuse peut également être présente (5 % des cas)⁷.

Les symptômes pulmonaires regroupent la toux, généralement peu ou non productive et prolongée (75-100 % des cas), les douleurs thoraciques, les sifflements ou la dyspnée. A l'auscultation pulmonaire, des râles crépitants ou bronchiques ainsi que des sibilances peuvent être entendus^{1,4}. La plupart des patients infectés ne développent pas de pneumonie, seul 3 à 10 % d'entre eux se compliquent d'une telle manière^{5,7}.

Un éventuel lien entre les infections à *M. pneumoniae* et l'augmentation de l'incidence d'asthme chez les patients infectés par ce germe est suggéré dans la littérature, sans toutefois qu'il soit affirmé. Une première étude prospective observationnelle analysait les patients hospitalisés pour de l'asthme. On retrouve 50 % d'infection à *M. pneumoniae* chez les enfants hospitalisés pour une première crise d'asthme ($N = 51$) contre 5,2 % chez les patients présentant un asthme stable ou une rhinite chronique ($N = 152$). Lors du suivi de ces patients après l'hospitalisation, les patients infectés par le *M. pneumoniae* présentaient un asthme moins équilibré que les autres⁵.

Une deuxième étude observationnelle n'a pas pu montrer de différence statistique entre 3 groupes de patients (asthme aigu, asthme réfractaire et patients sains) concernant l'atteinte par le *M. pneumoniae*².

Enfin, une dernière étude sur 12 ans incluant 1.591 individus, atteints d'une infection à *M. pneumoniae* mais sans antécédents d'asthme, compare ce groupe de patients infectés à un groupe contrôle de 6.364 patients non infectés. A l'issue de l'étude,

l'incidence de l'asthme dans le groupe des patients infectés est statistiquement plus importante que dans le groupe contrôle ($P < 0,0001$)². Cette étude suggère une induction d'inflammation des voies respiratoires par *M. pneumoniae* et une contribution à l'incidence d'asthme.

Les symptômes extra-pulmonaires se manifestent suite à la dissémination du germe ou par des réactions immunitaires².

Sur le plan cutané, dans près de 25 % des cas, peuvent apparaître des lésions telles qu'un érythème maculo-papulaire ou des lésions vésiculaires et urticariennes. Dans de plus rares situations, un syndrome de Stevens-Johnson peut compliquer l'infection. Une autre entité particulière à l'infection à *M. pneumoniae* est l'atteinte exclusive des muqueuses, avec des lésions érosives de celles-ci^{2,5}.

Une hémolyse, généralement légère, peut également être présente lors de l'infection à ce germe chez 60 % des patients. Elle est due à l'apparition dans le sang d'une agglutinine froide. Le mécanisme immunitaire en cause est actuellement inconnu⁵.

Les infections à *M. pneumoniae* peuvent également causer, dans 0,1 % des cas, des affections du système nerveux central, telles que des encéphalites, des méningites aseptiques, des neuropathies périphériques, des myélites transverses, des cérébellites ou encore un syndrome de Guillain-Barré. Ces affections sont probablement majoritairement dues à des réactions immunitaires. En effet, les patients présentent, en général, initialement une infection respiratoire basse, avérée pour le *M. pneumoniae* et développent dans un second temps des symptômes neurologiques. La recherche de *M. pneumoniae* par PCR reste souvent négative dans le liquide céphalo-rachidien, ce qui suggère l'existence de réaction inflammatoire post-infectieuse^{2,5}.

Enfin, d'autres affections et symptômes peuvent être objectivés tels qu'une pancréatite, des diarrhées, des arthralgies, des troubles du rythme cardiaque ou des signes de glomérulonéphrites, mais ceci est beaucoup plus rare^{4,5}.

INFECTION A *M. PNEUMONIAE* ET CO-INFECTIONS

Une étude rétrospective chinoise, dont les données ont été recueillies entre 2010 et 2014, sur un peu plus de 5.000 enfants âgés de 2 mois à 17 ans, atteints de pneumonie à *M. pneumoniae*, s'est penchée sur les co-infections possibles à cette affection. 13 % ($N = 683$) de cette population présentaient au moins une co-infection. Il s'agissait pour la plupart des cas de co-infection virale (76 %, essentiellement RSV et *Influenza*) puis bactérienne (17 %, essentiellement *Streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenzae*) et enfin par le *C. pneumoniae* (7 %). Les co-infections virales étaient plus fréquentes en hiver et chez les enfants de moins de 2 ans tandis que les co-infections

bactériennes survenaient plus en été et chez les enfants plus âgés. Ils ont recensé un seul germe, en plus du *M. pneumoniae*, dans 72 % des cas, deux germes dans 24 % des cas et trois germes dans 3,5 % des cas. Les enfants co-infectés présentaient des atteintes respiratoires généralement plus sévères⁸.

DIAGNOSTIC DES INFECTIONS A *M. PNEUMONIAE* : LA CLINIQUE, LES SEROLOGIES, LA PCR ET L'IMAGERIE

Les symptômes observés lors d'une infection à *M. pneumoniae* ne sont malheureusement pas spécifiques et ne nous permettent pas de poser un diagnostic fiable en se basant exclusivement sur la clinique. Certaines études tentent néanmoins de répondre à cette lacune.

Dans leur analyse sur la symptomatologie des infections respiratoires à *M. pneumoniae*, la *Cochrane Collaboration* a pu mettre en évidence statistiquement deux symptômes plus spécifiques de l'infection pulmonaire à ce germe : l'absence de *wheezing* et la présence de douleur thoracique. Mais les auteurs précisent qu'il manque actuellement de preuves scientifiques pour se baser sur ces deux signes cliniques pour instaurer un traitement par macrolides¹.

Une étude suisse a observé la symptomatologie des enfants atteints de pneumonie communautaire et a pu démontrer que les patients infectés par le *M. pneumoniae* présentaient une plus longue durée de fièvre (≥ 2 jours) et étaient fréquemment plus âgés que 3 ans. Il s'agit à nouveau de signes peu spécifiques².

Enfin, les patients infectés par le *M. pneumoniae* présentent, par rapport aux enfants atteints de pneumonie à d'autres bactéries, généralement un début de symptomatologie moins brutal, une détresse respiratoire moins importante et souvent un nombre absolu de globules blancs normal dans la prise de sang⁵. La société anglaise de pneumologie propose d'ailleurs de considérer une pneumonie bactérienne non atypique lorsque sont présents les signes suivants : pics fébriles persistants ou répétés à $> 38,5^{\circ}\text{C}$ associés à une augmentation du travail et du rythme respiratoires².

L'ensemble de ces signes peuvent peut-être nous aider à repérer les patients les plus suspects d'une infection à *M. pneumoniae* mais des études à plus hauts niveaux de preuve sont nécessaires pour confirmer ces hypothèses.

Les examens complémentaires peuvent nous aider à aiguiller le diagnostic chez les patients suspects.

Sur le plan biologique, la société américaine d'infectiologie recommande essentiellement d'utiliser la sérologie ou la PCR dans la recherche diagnostique des infections à *M. pneumoniae*⁵.

La PCR, réalisée sur des échantillons de frottis naso-pharyngés, de frottis de gorge ou sur un lavage broncho-alvéolaire, présente une haute spécificité et sensibilité pour le *M. pneumoniae*. Le test peut également être réalisé sur du LCR mais avec un moins bon rendement. Il permet de plus d'obtenir des résultats très rapides. Rappelons toutefois, comme discuté ci-dessus, qu'il ne peut faire la part des choses entre un portage asymptomatique et une infection à *M. pneumoniae*⁵.

La sérologie à la recherche d'une infection à *M. pneumoniae* peut revenir positive après 7 à 9 jours d'infection pour les IgM et dès deux semaines pour les IgG. Le diagnostic sera confirmé sur un 2^e échantillon, recueilli un mois après le premier, permettant d'objectiver une quadruple augmentation du taux d'immunoglobulines. Un prélèvement unique ne peut donc pas confirmer, à lui seul, le diagnostic d'une infection à *M. pneumoniae*. Certaines études ont d'ailleurs montré que les sérologies positives pour le *M. pneumoniae* étaient aussi observées chez des patients asymptomatiques^{2,5}. En pratique, cette deuxième sérologie est peu utile puisqu'elle n'aide pas le clinicien dans la décision d'initier ou non un traitement antibiotique.

Dans la prise de sang des patients infectés par le *M. pneumoniae*, le syndrome inflammatoire est souvent modéré : on retrouve une légère augmentation des leucocytes mais des taux normaux ne sont pas inhabituels ; tandis que la vitesse de sédimentation grimpe généralement entre 20 et 100 mm par heure. Une hémolyse, des agglutinines froides et une réticulocytose peuvent également être objectivés. Ceci peut aider le clinicien lors d'une suspicion d'infection à ce germe, mais il s'agit à nouveaux de témoins peu spécifiques de la maladie⁵.

Sur le plan radiologique, l'image typique d'une infection à *M. pneumoniae* consiste en un épaississement bronchique associé à un infiltrat interstitiel et des zones atélectasiques. Ces images sont essentiellement retrouvées au niveau des lobes inférieurs. Des épanchements pleuraux peuvent aussi être présents, mais plus rarement⁵. Contrairement aux idées reçues, on objective des foyers de condensations segmentaires ou lobaires dans 17 à 76 % des cas de pneumonie à *M. pneumoniae* chez l'enfant. Dans l'étude rétrospective de Gao *et al.* sur 1.933 enfants atteints de pneumonies à *M. pneumoniae*, 35 % d'entre eux présentaient un foyer de condensation segmentaire ou lobaire, plus fréquemment situé au niveau des lobes inférieurs³. Il s'agissait essentiellement d'enfants âgés entre 4 et 6 ans (56 % de cette population). Ces patients présentaient une infection plus sévère avec des pics fébriles et des niveaux de CRP et de leucocytose plus élevée, un nombre plus grand de jours d'hospitalisation et de jours de fièvre, plus de manifestations extra-pulmonaires et plus de co-infections bactériennes. L'atteinte plus spécifique de ce groupe d'âge pré-scolaire n'est pas retrouvée dans toutes les études. En effet, Youn *et al* objective une

plus haute fréquence de foyer de condensation pulmonaire chez des enfants de plus de 6 ans, infectés par le *M. pneumoniae*, par rapport à ceux de moins de 6 ans³.

TRAITEMENT DES INFECTIONS A *M. PNEUMONIAE*

In vitro, le *M. pneumoniae* est sensible aux classes d'antibiotiques suivantes : macrolides, tétracyclines et fluoroquinolones. *In vivo*, aucune étude n'a pu à ce jour mettre en évidence une réelle efficacité des antibiotiques contre le *M. pneumoniae*².

La *Cochrane Collaboration* s'est penchée sur le sujet en 2010. Après analyse de 7 études portant sur 1912 enfants, ils n'ont pu se prononcer sur l'efficacité de l'usage des macrolides dans les infections à *M. pneumoniae*. La plupart des études analysées comparaient un groupe d'enfants traités par un macrolide *versus* un antibiotique d'une autre classe (généralement amoxicilline ou amoxicilline-clavulanate), à l'exception d'un travail (Esposito *et al.*)⁹ portant sur l'analyse d'un groupe d'enfant traité par macrolide *versus* placebo. Malheureusement, malgré les résultats favorables objectivés sur la clinique des patients recevant de l'azithromycine par rapport au groupe non traité, cette dernière étude porte sur des infections respiratoires à *C. pneumoniae* et *M. pneumoniae*, hautes ou/et basses, sans toutefois préciser l'étage respiratoire infecté. Il est par conséquent difficile de porter des conclusions précises. Les auteurs de la *Cochrane Collaboration* jugent qu'il manque actuellement de preuve scientifique pour pouvoir se prononcer sur l'efficacité du traitement de ces infections¹⁰.

Une seconde revue de littérature, publiée en 2014, a pu inclure 17 études portant sur un total de 4.294 patients. Plusieurs travaux analysés par la *Cochrane Collaboration* sont repris dans cette dernière. Il s'agit soit de travaux observationnels, avec ou sans cas contrôle, rétro- ou prospectifs soit d'études randomisées et contrôlées. La plupart des analyses montrant quelques bénéfices à l'utilisation des macrolides dans les infections à *M. pneumoniae* sont des travaux à très faibles niveaux de preuve. Ces bénéfices portent essentiellement sur la diminution de la durée de la fièvre. Les auteurs ont par ailleurs réalisé une méta-analyse sur base de l'analyse des études randomisées et contrôlées (*RCT*) incluses dans cette revue de littérature. Les statistiques obtenues montrent que 12 % des enfants traités par macrolide récupèrent plus rapidement. Ces résultats sont à prendre avec circonspection car ils découlent essentiellement de l'étude d'Esposito *et al*⁹ qui, rappelons-le, enrôlait des patients atteints d'infection à *M. pneumoniae* ou *C. pneumoniae* avec des atteintes des voies respiratoires hautes ou basses. Les autres *RCT* reprises dans la méta-analyse ne montraient pas de bénéfices dans le groupe des enfants traités par macrolide. A l'issue de leur analyse, les auteurs de cette revue de littérature concluent en disant que l'utilisation d'antibiotique dans le traitement des infections respiratoires basses à *M. pneumoniae* semble

peu efficace⁴.

En pratique et en attendant un consensus scientifique, certains auteurs recommandent de traiter par des macrolides tout patient hospitalisé, atteint d'une affection respiratoire basse, compatible avec une infection à *M. pneumoniae* ou une infection avérée à ce germe ainsi que tout enfant ambulatoire, en âge scolaire, présentant une pneumonie communautaire atypique⁴. D'autres auteurs, notamment de la " *British Thoracic Society* ", préconisent de traiter empiriquement par des macrolides tout patient suspect de pneumonie ne répondant pas aux bêta-lactames ou en cas d'atteinte respiratoire sévère².

Les doses et les antibiotiques préconisés dans le traitement du *M. pneumoniae* sont exposés dans le tableau 1⁴.

Antibiotique	Dose (mg/kg/jour)	Prises/jour	Durée (jours)
Azithromycine®	J 1 : 10 J 2 à 4 : 5	1	4
Clarithromycine®	15	2	10
Erythromycine	40 à 50	4	10
Doxycycline® (> 8 ans)	2 à 4	2	10
Tétracycline (> 8 ans)	20 à 50	4	10

Par ailleurs, lorsque l'enfant présente une infection respiratoire haute à *M. pneumoniae*, il n'est pas préconisé de le traiter⁴.

Ces dernières années, l'apparition d'une résistance du *M. pneumoniae* aux macrolides est évoquée dans la littérature scientifique. Celle-ci est plus présente dans certains pays que dans d'autres : elle est estimée de 3,5 à 12,5 % aux Etats-Unis⁴ et jusqu'à 97 % en Chine⁵. Certains auteurs se sont penchés sur une population de patients hospitalisés, atteints d'une pneumonie communautaire, attribuée à une souche de *M. pneumoniae* résistante aux macrolides². On note chez ces patients une augmentation des cytokines inflammatoires sériques, des images radiologiques plus sévères mais également une augmentation des manifestations extra-pulmonaires (30 % dans le groupe de *M. pneumoniae* résistants aux macrolides contre 10 % dans le groupe sensible à cet antibiotique, P = 0,03), avec des atteintes cutanées et du système nerveux central dans respectivement 18 % et 7 % des cas². Ceci laisse penser qu'il est souhaitable de traiter toute infection à *M. pneumoniae* alors que d'autres études suggéraient que cela n'était probablement pas toujours utile.

CHLAMYDIA PNEUMONIAE

Chlamydia pneumoniae est un autre type de bactérie dite atypique qui infecte les voies respiratoires de l'enfant, quoique moins fréquemment que *M. pneumoniae*, avec la même transmission strictement interhumaine par gouttelettes de salive aéroportées¹¹.

Il existe plusieurs types de *Chlamydia*. La souche la plus fréquemment impliquée dans les pneumonies chez l'enfant est *Chlamydia pneumoniae*. Le *Chlamydia psittaci*, dont les oiseaux constituent le réservoir, contamine l'homme, en particulier les éleveurs d'oiseaux, de manière accidentelle et peu fréquente. Le *Chlamydia trachomatis* colonise généralement les voies uro-génitales, pouvant donner chez les patients colonisés des infections de cette région. Chez le nouveau-né, né d'une mère colonisée par ce germe, l'infection cause une conjonctivite et/ou une pneumonie. Plus rarement, celle-ci peut provoquer les mêmes symptômes chez l'enfant et même chez l'adulte¹¹.

L'incidence exacte de l'infection à *C. pneumoniae* est difficile à préciser¹². Entre 2007 et 2010, dans une population pédiatrique âgée de 3 à 15 ans¹³, la prévalence des infections respiratoires hautes à *C. pneumoniae* était de 3 à 58 %, dont 13 % de pharyngite était de 15 à 75 % pour les bronchites et de 3 à 33 % pour les pneumonies communautaires. Dans le cas des pharyngites, *C. pneumoniae* était l'unique agent pathogène dans seulement 3 % des cas¹³.

ASPECTS CLINIQUES DE L'INFECTION A C. PNEUMONIAE

Les infections respiratoires à *C. pneumoniae* sont très souvent asymptomatiques¹¹. Lorsqu'elles sont symptomatiques, elles apparaissent en fin d'hiver ou au début du printemps et la période d'incubation est longue (approximativement 21 jours)^{11,14}. Tout comme les infections à *M. pneumoniae*, elles peuvent être hautes ou basses, telles qu'une sinusite, une pharyngite, une otite, une bronchite ou enfin une pneumonie atypique. Contrairement aux idées reçues, seul un petit pourcentage d'infection à *C. pneumoniae* évolue vers une pneumonie atypique. Les épisodes sont de courte durée, atteignant typiquement les enfants en âge scolaire (5 à 15 ans), mais aussi les adultes et les personnes âgées. L'immunité n'est généralement pas persistante^{11,15}.

Cliniquement, les pneumonies dues à *C. pneumoniae* sont difficiles à distinguer des autres pneumonies atypiques ou virales⁷. Les manifestations cliniques se développent insidieusement. Elles sont caractérisées par de la fièvre peu élevée les premiers jours, diminuant après la première semaine. Les patients présentent fréquemment des malaises, des myalgies, des céphalées et une angine, ou plus typiquement une laryngite ou une sinusite^{7,11}. La toux, peu ou non productive, peut durer dans le cas de *C. pneumoniae* entre 2 à 6 semaines^{7,11}. À l'auscultation pulmonaire, il faut rechercher des râles crépitants et des ronchis, ainsi que des sibilances^{7,11}.

Ces infections à *C. pneumoniae* peuvent parfois être sévères, voire fatales¹².

Les infections à *C. pneumoniae* sont responsables d'à peu près 20 % des épisodes de syndrome thoracique aigu chez les enfants atteints de drépanocytose. Ces infections à *C. pneumoniae* sont associées à une hypoxie plus sévère que celle causée par *M. pneumoniae* dans cette population¹².

À noter qu'une association entre les infections pulmonaires à *Chlamydia* et l'hyperréactivité bronchique des voies aériennes a été mise en évidence. Dans certains nouveaux cas de wheezing, une sérologie positive pour *Chlamydia* a été trouvée. Cependant, l'absence de documentation claire sur la présence d'une infection aiguë (par culture ou PCR) rend difficile l'attribution de son rôle étiologique dans l'asthme¹⁶.

Tout comme le *M. pneumoniae*, le *C. pneumoniae* semble être responsable de manifestations extra pulmonaires tels que la méningoencéphalite, le syndrome de Guillain-Barré, l'arthrite, la péricardite et la myocardite. Cependant, son rôle n'a pas été confirmé par les études cas-témoins^{7,11}.

La co-infection avec d'autres pathogènes, particulièrement *M. pneumoniae* et *Streptococcus pneumoniae*, est observée^{12,15}.

DIAGNOSTIC DES INFECTIONS A *C. PNEUMONIAE*

Ni la présentation clinique, ni les données radiographiques ne distinguent la pneumonie à *C. pneumoniae* des pneumonies à *M. pneumoniae* ou des pneumonies virales. La radiographie du thorax peut montrer bilatéralement des infiltrats nodulaires ou des images en verre dépoli mais occasionnellement ces images peuvent être unilatérales. L'hyperleucocytose est généralement absente¹¹.

Un diagnostic fiable de l'infection à *C. pneumoniae* reste difficile en raison du manque de tests diagnostiques standardisés disponibles dans le commerce. Actuellement les méthodes disponibles sont la culture, chronophage et souvent non concluante, la sérologie et la PCR, les deux dernières étant le plus souvent utilisées¹⁵.

Même si le sérodiagnostic des infections à *C. pneumoniae* par la microimmunofluorescence (MIF) n'est pas encore standardisé à l'échelle mondiale, il est considéré par le *Center for Disease Control* (CDC) et l'*Infectious Disease Society of America* (IDSA) comme le " *Gold Standard* ". Les critères de l'infection incluent soit un titre d'IgM seul $\geq 1:16$, soit une quadruple augmentation du titre d'IgG^{11,15,16,17}. La cinétique de la réponse des anticorps est importante pour l'interprétation des résultats : l'idéal est de prélever deux échantillons, le premier au début de l'infection et le deuxième plus tardivement pour confirmer l'infection ; le diagnostic est alors rétrospectif. Dans les infections primaires, les IgM apparaissent 2 à 3 semaines après

le début de l'infection et les IgG 6 à 8 semaines après celles-ci ; tandis que dans les réinfections, les IgM peuvent être absentes ou de titre bas et les IgG apparaissent plus tôt, en 1 à 2 semaines après le début de l'infection¹⁷.

La PCR permet la détection rapide et sensible de *C. pneumoniae*. Malheureusement, son application est actuellement difficile à interpréter en raison d'un manque de consensus concernant l'origine du spécimen prélevé (aspiration nasopharyngée, lavage bronchoalvéolaire, liquide pleural), la méthode d'extraction de l'acide nucléique et l'absence d'un protocole d'amplification standardisé¹⁵. Malgré ces limitations, c'est une méthode prometteuse pour la détection rapide et précise de l'infection qui présente la meilleure sensibilité et spécificité¹⁵.

TRAITEMENT DES INFECTIONS A *C. PNEUMONIAE*

Un pourcentage élevé d'enfants infectés présentera une résolution spontanée des symptômes. *C. pneumoniae* est sensible aux macrolides, aux tétracyclines et à la plupart des fluoroquinolones (hormis la ciprofloxacine)^{11,18}. Les schémas des traitements sont proposés dans le tableau 2.

Antibiotique	Dose (mg/kg/jour)	Prises/jour	Durée (jours)
Azithromycine®	J 1 : 10 J 2 à 5 : 5	1	5
Clarithromycine®	15	2	7 à 14
Erythromycine	40 à 50	4	14
Doxycycline® (> 8 ans)	4	2	14 à 21

L'efficacité de l'antibiothérapie dans le traitement des infections respiratoires basses à *C. pneumoniae* est difficile à démontrer puisqu'il est compliqué d'obtenir la preuve de l'infection (par l'absence de standardisation des méthodes diagnostiques) et qu'il existe des cas de portage asymptomatiques et de résolution spontanée. A ce jour, l'information concernant les résistances des *C. pneumoniae* à l'antibiothérapie reste limitée¹⁸.

CONCLUSION

La prise en charge des bronchopneumopathies atypiques à *M. pneumoniae* ou *C. pneumoniae* mérite réflexion. La symptomatologie est pauvre et aspécifique. La mise au point est également imprécise car elle ne différencie pas toujours les infections des portages asymptomatiques ou donne des résultats a posteriori. Il manque actuellement de critères cliniques précis pour identifier les patients suspects chez qui la recherche d'une telle infection serait judicieuse. Pour les identifier, l'intermédiaire d'échelle ou de score prédictif serait probablement utile ; cela nécessite la réalisation d'une

étude pour les mettre au point. Ceci permettrait d'éviter d'obtenir des résultats faussement positifs par les examens complémentaires et de traiter inutilement des patients non infectés ou seulement porteurs. Le traitement antibiotique de prédilection, hormis certains pays où l'émergence de résistance le contre-indique, est un macrolide. Plusieurs études remettent en doute l'efficacité de ce traitement, surtout pour le *M. pneumoniae*. Une autre étude *a contrario* parlait d'une augmentation de l'inflammation et des complications extra-pulmonaires chez des patients traités par macrolide mais infectés par une souche résistante à celui-ci. Il faudrait mettre en place une étude randomisée et contrôlée, sur un grand échantillon de patients atteints d'infection basse à *M. pneumoniae*, comprenant un groupe traité par antibiotique et un 2^e par placebo. Ceci permettrait d'objectiver les répercussions, positives ou négatives, du traitement. L'idéal serait bien entendu de réaliser la même étude pour le *C. pneumoniae*.

En conclusion, il manque encore de preuves scientifiques et de consensus clairs sur la méthode diagnostique idéale, l'identification des patients suspects d'infection et la place d'un traitement antibiotique dans les suspicions d'infection à *M. pneumoniae* et *C. Pneumoniae*.

Conflits d'intérêt : néant.

BIBLIOGRAPHIE

- Wang K, Gill P, Thomson A, Mant D, Harnden A : Clinical symptoms and signs for the diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* in children and adolescents with community-acquired pneumonia. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 ; 10 : CD009175
- Meyer Sauter P, Unger W, Nadal D, Berger C, Vink C, van Rossum A : Infection with and Carriage of *Mycoplasma pneumoniae* in Children. *Front Microbiol* 2016 ; 7 : 329
- Gao J, Yue B, Li H, Chen R, Wu C, Xiao M : Epidemiology and clinical features of segmental/lobar pattern *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia : A ten-year retrospective clinical study. *Exp Ther Med* 2015 ; 10 : 2337-44
- Biondi E, McCulloh R, Alverson B, Klein A, Dixon A, Ralston S : Treatment of *Mycoplasma pneumoniae* : A systematic review. *Pediatrics* 2014 ; 133 : 1081-90
- Zaleznik D, Vallejo J : *Mycoplasma pneumoniae* infection in children. In : Edwards MS, eds. UpToDate. Waltham, UpToDate, 2015
- Spuesens E, Fraaij P, Visser E *et al.* : Carriage of *Mycoplasma pneumoniae* in the upper respiratory tract of symptomatic and asymptomatic children : an observational study. *Plos med* 2013 ; 10 : e1001444
- Gereige R, Laufer P : Pneumonia. *Pediatr Rev* 2013 ; 34 : 438-54
- Song Q, Xu B-P, Shen K-L : Effects of bacterial and viral co-infections of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children : analysis report from Beijing Children Hospital between 2010 and 2014. *Int J Exp Med* 2015 ; 8 : 15666-74
- Esposito S, Bosis S, Faelli N *et al.* : Role of Atypical Bacteria And Azithromycin Therapy for Children With Recurrent Respiratory Tract Infections. *Pediatr Infect Dis J* 2005 ; 24 : 438-44
- Mulholland S, Gavranich JB, Chang AB : Antibiotics for community-acquired lower respiratory tract infections secondary to *Mycoplasma pneumoniae* in children (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2010 ; 7 : CD004875
- Siqueira L : Chlamydia Infections in Children and Adolescents. *Pediatr Rev* 2014 ; 35 : 145-53
- Hammerschlag M : Pneumonia due to *Chlamydia pneumoniae* in children : Epidemiology, diagnosis, and treatment. *Pediatr Pulmonol* 2003 ; 36 : 384-90
- Choroszy-krol I, Frej-Madrzak M, Jama-Kmieciak A, Sarowska J, Gosciniak G, Pirogowicz I : Incidence of *Chlamydia pneumoniae* Infection in Children During 2007-2010. *Adv Exp Med Biol* 2013 ; 788 : 83-7
- Chandran L, Boykan R : Chlamydial Infections in Children and Adolescents. *Pediatr Rev* 2009 ; 30 : 243-9
- Benitez A, Thurman K, Diaz M, Conklin L, Kendig N, Winchell J : Comparison of Real-Time PCR and a Microimmunofluorescence Serological Assay for Detection of *Chlamydia pneumoniae* Infection in an Outbreak Investigation. *J Clin Microbiol* 2012 ; 50 : 151-3
- Zaleznik D, Vallejo J : Pneumonia caused by Chlamydia species in children. In : Edwards MS, eds. UpToDate. Waltham, UpToDate, 2016
- Kumar S, Hammerschlag M : Acute Respiratory Infection Due to *Chlamydia pneumoniae* : Current Status of Diagnostic Methods. *Clin Infect Dis* 2007 ; 44 : 568-76
- Bradley J, Byington C, Shah S *et al.* : The Management of Community-Acquired Pneumonia in Infants and Children Older than 3 Months of Age : Clinical Practice Guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2011 ; 53 : e25-76

Correspondance et tirés à part :

F. VERMEULEN
Hôpital Erasme
Service de Pédiatrie
Route de Lennik 808
1070 Bruxelles
E-mail : francoise.vermeulen@erasme.ulb.ac.be

Travail reçu le 17 juin 2016 ; accepté dans sa version définitive le 13 juillet 2016.