



HAL
open science

Les infections à *Mycoplasma pneumoniae* de l'adulte : étude rétrospective de 2010 à 2012 au CHU de Bordeaux

Beesham Mohit

► To cite this version:

Beesham Mohit. Les infections à *Mycoplasma pneumoniae* de l'adulte : étude rétrospective de 2010 à 2012 au CHU de Bordeaux. Médecine humaine et pathologie. 2014. dumas-01081698

HAL Id: dumas-01081698

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01081698>

Submitted on 10 Nov 2014

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Bordeaux
U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année 2014

Thèse n° 90

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le
30 Septembre 2014 par

Beesham MOHIT
Né le 14 Octobre 1984 à l'île Maurice

**Les infections à *Mycoplasma pneumoniae* de
l'adulte : étude rétrospective de 2010 à 2012 au
CHU de Bordeaux**

Directeur de thèse : **Docteur Charles CAZANAVE**

Membres du Jury :

M. Jean-Marie RAGNAUD, Professeur

Président du Jury

M^{me} Cécile BEBEAR, Professeur

Juge

M^{me} Sabine PEREYRE, Maître de Conférences

Juge

M^{me} Elodie BLANCHARD, Docteur

Juge et Rapporteur

M. Charles CAZANAVE, Maître de Conférences

Juge et Directeur de thèse

REMERCIEMENTS

Au Docteur Charles Cazanave,

Je te remercie d'avoir dirigé ce travail de thèse et pour la qualité de ton encadrement. Ta disponibilité, ta rigueur et ta réactivité sont exemplaires à mes yeux. Merci de m'avoir partagé ta passion dans le domaine de l'infectiologie à travers ton perfectionnisme. Je t'adresse ma sincère gratitude et mon plus profond respect.

Au Docteur Sabine Pereyre,

Je te remercie de ta réactivité, de ta disponibilité et pour tes conseils avisés ayant permis l'avancement de cette thèse. Je t'en suis très reconnaissant.

Au Professeur Jean-Marie Ragnaud,

Vous me faites l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse. Vos qualités humaines, votre rigueur scientifique, vos connaissances et vos qualités pédagogiques ont été une source d'inspiration pour moi depuis que j'ai été votre interne. Recevez ici le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Au Professeur Didier Neau,

Je vous adresse mes remerciements pour m'avoir donné l'opportunité de réaliser ce travail de thèse. Je vous suis reconnaissant de la formation que vous m'avez prodigué quand j'étais votre interne. Je vous témoigne mon plus grand respect.

Au Professeur Cécile Bébéar,

Je vous remercie de participer au jury de cette thèse et de nous faire part de votre expertise.

Au Docteur Elodie Blanchard,

Je te remercie d'avoir accepté de juger ce travail. Tu m'as formé et apporté ton aide depuis le début de mon internat. A travers ce travail, je te témoigne toute ma reconnaissance.

Au Docteur Hélène Renaudin,

Je te remercie de m'avoir accueilli au laboratoire et de m'avoir partagé ta passion. Je t'exprime toute ma gratitude de m'avoir aidé fastidieusement à recueillir certaines données nécessaires à ce travail de thèse. Je te témoigne mon profond respect.

A ma famille,

A mes parents,

C'est grâce à vos encouragements, vos sacrifices et aux valeurs que vous m'avez inculqué que j'ai pu accomplir tout ce que j'ai fait jusqu'à présent. Vous avez toujours cru en moi et vous m'avez donné les moyens de réaliser des études prestigieuses en France. Je vous suis éternellement reconnaissant.

A mon frère,

Je te remercie de m'avoir toujours guidé, motivé et soutenu. Je n'ai pas de mots pour exprimer mon respect et ma gratitude envers toi. Je remercie également ma sœur.

A mes grands parents,

Vous m'avez donné l'envie de faire des études de médecine. A travers ce travail, je vous témoigne toute mon affection et ma gratitude. En ce jour de soutenance de thèse, je sais que vous auriez été fiers de moi.

A mes oncles et tantes,

Je vous remercie de m'avoir toujours encouragé et soutenu.

A Marie,

Je te remercie de m'avoir soutenu sans relâche. Ta présence à mes côtés est une source de motivation inépuisable.

A François, Catherine, Olivier, Veronica, Rémi, Florence, Nicole et les autres membres de la famille,

Je vous témoigne toute ma reconnaissance de m'avoir instantanément accueilli à bras ouverts parmi vous. Je vous remercie pour vos encouragements et votre soutien.

A Girish,

Je te remercie de m'avoir guidé dès mon arrivée en France, de tes conseils, de ta générosité et de ta bonne humeur.

A mes amis,

A Chandra, Ziahim, Ravi et Akeesh,

Je vous remercie pour votre soutien pendant nos études de médecine.

A mes collègues de Langon et de Caudrot,

Je vous remercie pour votre soutien pendant ce travail de thèse et pour le partage de votre passion pour la Médecine Générale.

A toutes les personnes qui ont collaboré à la réalisation de ce travail,

Aux chefs de services ayant permis l'accès aux dossiers, aux secrétaires du service de maladies infectieuses, aux autres secrétariats m'ayant permis de consulter les dossiers et au personnel du service des archives de Xavier Arnozan,

Je vous adresse ma gratitude.

A toutes les autres personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réussite de ma formation : amis, médecins, équipes soignantes, patients,

Je vous adresse mes remerciements.

LISTE DES ABREVIATIONS

ADP : adénosine diphosphate	MLSK : macrolides, lincosamides, streptogramines, kétolides
AHAI : anémie hémolytique auto-immune	MLVA : multi-locus variable-number tandem-repeat analysis
AINS : anti inflammatoire non stéroïdien	Mp : <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
ARN : acide ribonucléique	PCR : polymerase chain reaction
ARNr : acide ribonucléique ribosomique	pH : potentiel d'hydrogène
ATPase : adénosine triphosphatase	PNN : polynucléaires neutrophiles
BPCO : broncho pneumopathie chronique obstructive	PSI : pneumonia severity index
CARDS : community acquired respiratory distress syndrome	RFLP : restriction fragment length polymorphism
CH : centre hospitalier	RM : résistance aux macrolides
CHU : centre hospitalier universitaire	SDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë
CLSI : clinical and laboratory standards institute	SHU : syndrome hémolytique et urémique
CMI : concentration minimale inhibitrice	SJS : stevens johnson syndrome
CMV : cytomégalovirus	TDM : tomodensitométrie
CPK : créatine phosphokinase	TLR : toll like receptor
EBV : epstein barr virus	VNTR : variable number tandem repeats
ECG : electrocardiogramme	
EIA : enzyme immunoassay	
ELISA : enzyme-linked immunosorbent assay	
HAS : haute autorité de santé	
Hb : hémoglobine	
IC 95% : intervalle de confiance à 95%	
IFI : immunofluorescence indirecte	
Ig : immunoglobuline	
IL : interleukine	
IS : immunosuppresseur	
kDa : kilo-Dalton	
kpb : kilo-paire de bases	
LAM : leucémie aigue myéloïde	
LCR : liquide céphalo-rachidien	
MCU-PH : maître de conférences des universités – praticien hospitalier	

TABLE DES MATIERES

1. INTRODUCTION ET OBJECTIFS	6
2. BIBLIOGRAPHIE	7
2.1 Généralités sur les mycoplasmes	8
2.1.1 Mycoplasmes respiratoires.....	8
2.1.2 Mycoplasmes génitaux.....	8
2.2 <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	10
2.2.1 Epidémiologie	10
2.2.2 Physiopathologie	11
2.2.3 Pouvoir pathogène	16
2.2.4 Diagnostic bactériologique	29
2.2.5 Sensibilité aux antibiotiques	35
2.2.6 Traitement	43
2.2.7 Vaccin.....	44
3. MATERIEL ET METHODES	45
3.1 Matériel	46
3.1.1 Population étudiée.....	46
3.1.2 Critères d'inclusion	46
3.1.3 Critères d'exclusions	46
3.2 Méthodes	46
3.2.1 Méthode de détection de <i>M. pneumoniae</i>	46
3.2.2 Méthode de recueil des données	47
3.2.3 Classification des patients.....	48
3.2.4 Analyse des données	49
4. RESULTATS	50
4.1 Caractéristiques de la population étudiée	51
4.1.1 Caractéristiques globales de la population incluse	52
4.1.2 Patients atteints d'une affection pulmonaire chronique.....	53
4.1.3 Patients atteints d'une cardiopathie chronique	53
4.1.4 Description de la population de patients immunodéprimés inclus dans l'étude.....	54

4.2	Description des cas d'infection aiguë à <i>M. pneumoniae</i>	55
4.2.1	Description des manifestations respiratoires	56
4.2.2	Description des manifestations extra-respiratoires	61
4.2.3	Analyse des patients avec des manifestations respiratoires uniquement et ceux ayant présenté en plus des manifestations extra-respiratoires	64
4.2.4	Prise en charge et évolution.....	65
4.2.5	Résultats des sérologies, PCR et cultures des patients inclus	67
4.3	Description des cas d'infection non évolutive, passée ou asymptomatique	69
4.4	Analyse des sérologies, PCR et cultures de <i>M. pneumoniae</i> de 2010 à 2012	71
4.4.1	Recherche de <i>M. pneumoniae</i>	71
4.4.2	Performances de la sérologie, PCR et culture <i>M. pneumoniae</i> chez l'adulte	73
5.	DISCUSSION	77
5.1	Résumé des principaux résultats	78
5.2	Les manifestations cliniques de <i>M. pneumoniae</i> de l'adulte	78
5.2.1	Manifestations respiratoires	78
5.2.2	Manifestations extra-respiratoires	78
5.2.3	Patients immunodéprimés et manifestations extra-respiratoires	79
5.3	L'impact de l'épidémie de <i>M. pneumoniae</i>	80
5.4	Analyse microbiologique	81
5.4.1	Sérologie	81
5.4.2	Place de la PCR et de la sérologie dans les infections à <i>M. pneumoniae</i>	82
5.5	Forces et faiblesses de l'étude	83
6.	CONCLUSION	84
REFERENCES	85
ANNEXES	92
Annexe 1:	Fiche de recueil des infections à <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	93
Annexe 2:	Récapitulatif de la détection de <i>M. pneumoniae</i> par sérologie de 2000 à 2012 au CHU de Bordeaux.....	95
Annexe 3:	Récapitulatif du nombre de patients avec une détection de <i>M. pneumoniae</i> positive de 2000 à 2012 au CHU de Bordeaux.....	96

1. INTRODUCTION ET OBJECTIFS

Les infections à *Mycoplasma pneumoniae* (Mp) surviennent sur un mode endémo-épidémique et touchent surtout les enfants et jeunes adultes. Elles sont responsables de manifestations respiratoires et extra-respiratoires polymorphes, avec des atteintes de sévérité variable, allant d'un tableau pseudo-grippal banal, spontanément résolutif et non diagnostiqué, jusqu'aux atteintes viscérales plus graves.

Les infections à Mp chez les adultes et surtout leurs manifestations extra-respiratoires, sont moins décrites dans la littérature et moins connues des cliniciens.

L'objectif principal de ce travail de thèse est de décrire les manifestations cliniques, respiratoires et extra-respiratoires des infections à Mp chez les patients de plus de 16 ans, pendant la période épidémique de 2010 à 2012.

L'objectif secondaire est de décrire les résultats des examens microbiologiques réalisés à la recherche de Mp pendant la même période.

2. BIBLIOGRAPHIE

2.1 GENERALITÉS SUR LES MYCOPLASMES

Ils appartiennent à la classe des *Mollicutes* (de *mollis cutis* : peau molle). Leur caractéristique la plus originale est l'absence de paroi, d'où un aspect polymorphe et une insensibilité totale aux bêta-lactamines. Il s'agirait de formes très évoluées, dérivées de bactéries à coloration de Gram positive à faible pourcentage en guanine et cytosine et ayant perdu la capacité de synthétiser une paroi.

De très petite taille, 300-850 nm, les mycoplasmes sont polymorphes, coccoïdes ou filamenteux, et ne sont pas colorables par la méthode de Gram du fait de leur absence de paroi. Une structure terminale spécialisée, le 'tip', permet à Mp et *Mycoplasma genitalium* d'adhérer aux cellules eucaryotes. Ils possèdent un génome de très petite taille (580 kilo-paire de bases (kpb) pour *M. genitalium* possédant le plus petit génome bactérien connu). La séquence du génome est connue pour la plupart des espèces pathogènes pour l'homme.

Anaérobies facultatifs, les mycoplasmes pathogènes pour l'homme exigent des milieux complexes renfermant des stérols. Ils utilisent comme source principale d'énergie le métabolisme du glucose ou de l'arginine (genre *Mycoplasma*) ou de l'urée (genre *Ureaplasma*). Leur croissance est difficile et de durée très variable selon les espèces (24 à 48 h pour *Ureaplasma* spp. Jusqu'à plusieurs semaines pour *M. genitalium*) (1).

Les mycoplasmes sont largement répandus dans la nature. Chez l'homme certaines espèces colonisent les muqueuses, surtout génitales. Selon leur site d'isolement, on peut les classer en mycoplasmes respiratoires et mycoplasmes génitaux. Parmi les 18 espèces isolées chez l'homme (Tableau 1), la plupart sont commensales et seulement cinq sont pathogènes pour l'homme : *M. pneumoniae*, *M. genitalium*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum* et *Ureaplasma parvum* (les deux dernières espèces désignées sous le terme *Ureaplasma* spp.) (1).

2.1.1 MYCOPLASMES RESPIRATOIRES

Beaucoup de mycoplasmes respiratoires sont des commensaux, *Mycoplasma salivarium* et *Mycoplasma orale* étant les plus fréquents (Tableau 1). Seul Mp possède un pouvoir pathogène certain au niveau des voies respiratoires. *Mycoplasma amphoriforme* est une nouvelle espèce de mycoplasme, rarement responsable d'infections des voies respiratoires.

2.1.2 MYCOPLASMES GENITAUX

Huit espèces ont été isolées au niveau des voies génitales. Six appartiennent au genre *Mycoplasma*, les deux dernières, *U. urealyticum* et *U. parvum*, au genre *Ureaplasma*. Parmi les mycoplasmes génitaux, quatre ont un pouvoir pathogène certain chez les sujets immunocompétents, *M. genitalium*, *Mycoplasma hominis* et *Ureaplasma* spp. Cependant, les

espèces *M. hominis* et surtout *Ureaplasma* spp. peuvent être présentes à l'état commensal dans les voies génitales basses de l'adulte.

Tableau 1 : Mycoplasmes isolés chez l'homme, adapté d'après la référence (1)

Espèces	Site d'isolement		Métabolisme	
	Oropharynx	Génital	Glucose	Arginine
Espèces pathogènes				
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	+	-	+	-
<i>Mycoplasma genitalium</i>	-	+	+	-
<i>Mycoplasma hominis</i>	-	+	-	+
<i>Ureaplasma</i> spp ^a	-	+	-	-
Espèces potentiellement pathogènes				
<i>Mycoplasma fermentans</i>	+	+	+	+
<i>Mycoplasma penetrans</i>	-	+	+	+
<i>Mycoplasma amphoriforme</i>	+	-	+	-
Espèces commensales				
<i>Mycoplasma salivarium</i>	+	-	-	+
<i>Mycoplasma orale</i>	+	-	-	+
<i>Mycoplasma buccale</i>	+	-	-	+
<i>Mycoplasma faucium</i>	+	-	-	+
<i>Mycoplasma lipophilum</i>	+	-	-	+
<i>Mycoplasma primatum</i>	-	+	-	+
<i>Mycoplasma spermatophilum</i>	-	+	-	+
<i>Mycoplasma pirum</i>	?	?	+	+
<i>Acholeplasma laidlawii</i>	+	-	+	-
<i>Acholeplasma oculi</i>	?	?	+	-

^a comprend 2 espèces, *Ureaplasma urealyticum* (ancien biovar 2) et *Ureaplasma parvum* (ancien biovar 1).

2.2 MYCOPLASMA PNEUMONIAE

Mp a été isolé pour la première fois sous le nom d'agent d'Eaton en 1944 par culture d'une expectoration d'un patient présentant une pneumopathie atypique. L'agent d'Eaton était considéré comme un virus jusqu'en 1961. Ce n'est qu'en 1963 qu'est proposée la désignation taxonomique de *M. pneumoniae* après avoir réussi à le cultiver en milieu acellulaire (2). Mp est responsable d'atteintes respiratoires et extra respiratoires.

2.2.1 EPIDEMIOLOGIE

Mp colonise les voies aériennes hautes et basses et possède un pouvoir pathogène certain. Il serait responsable de 15 à 20 % des pneumonies communautaires, chiffre pouvant s'élever à 40 % chez l'enfant. Il viendrait en deuxième position derrière *Streptococcus pneumoniae*. Les infections à Mp sont fréquentes chez l'enfant et l'adulte jeune. Elles sont exceptionnelles avant l'âge de 1 an et elles sont fréquentes entre 5 et 15 ans. Mp est responsable de plus de 100 000 hospitalisations d'adultes chaque année aux États-Unis (1, 2).

Les infections à Mp surviennent classiquement sur un mode endémique avec des poussées épidémiques tous les 4 à 7 ans. Des épidémies sont aussi régulièrement décrites dans les lieux fermés comme les écoles, les casernes, et même à l'hôpital.

Compte tenu des difficultés diagnostiques (culture fastidieuse, résultats sérologiques tardifs) et du caractère généralement bénin de l'infection, le diagnostic étiologique est rarement porté et leur fréquence réelle est mal connue. Une enquête menée en France lors d'infections respiratoires communautaires aiguës de l'adulte, entre 1997 et 2000 a montré la présence de Mp par PCR dans 7,3 % des pneumopathies aiguës (49 des 671 cas) et 2,3 % des bronchites aiguës (54 des 2 336 cas) (3).

En 2010, une nouvelle épidémie de Mp avait débuté au Danemark et depuis, une hausse significative de l'incidence a été rapportée dans plusieurs pays Européens (France, Norvège, Finlande, Suède, Angleterre, Pays de Galle et d'autres pays nord européens), en Israël et au Japon jusqu'en 2012.

2.2.1.1 APPORT DES METHODES DE GENOTYPAGE

Des techniques de biologie moléculaire ont été mises au point pour typer les différentes souches de Mp. Les souches de Mp peuvent être classées en deux types : type 1 et type 2, après PCR-RFLP (« PCR-Restriction Fragment Length Polymorphism ») du gène codant pour l'adhésine P1. Des études ont montré que l'un ou l'autre des types P1 prédominait au sein des isolats cliniques suivant les pays et que le type prédominant pouvait varier dans le

temps (2, 4, 5). Ces changements de type d'adhésine P1 pourraient jouer un rôle dans le développement des épidémies (« type shift phenomenon »).

L'analyse multilocus du nombre d'éléments répétés en tandem ou « MultiLocus VNTR Analysis » (MLVA) est une autre technique de typage moléculaire, plus discriminante que la PCR RFLP, permettant de différencier les souches en plus de 26 géotypes distincts (6).

Pereyre et collaborateurs. ont démontré qu'une épidémie de Mp dans une école primaire de Bordeaux en janvier 2011 était due à une prolifération clonale d'une souche de Mp identifiée par MLVA parmi les élèves et membres de la famille (7). Ils ont également démontré que la hausse d'incidence de Mp en France en 2010 et 2011 était due à une prolifération polyclonale de souches de Mp identifiées par MLVA, avec une nette prédominance de souches avec une adhésine de type 1 (8). Cela s'explique probablement par la prolifération clonale de plusieurs souches dans différents lieux fermés ou semi fermés en même temps. Ces méthodes de génotypage aident à mieux comprendre les épidémies de Mp (9).

2.2.2 PHYSIOPATHOLOGIE

2.2.2.1 ADHESION CELLULAIRE

L'adhésion est une étape déterminante de la colonisation de l'appareil respiratoire par Mp permettant la fixation aux cellules de l'hôte.

Mp arbore une structure architecturale complexe avec un cytosquelette dynamique et spécialisé, auquel est relié le « tip » ou organelle d'attachement (Figure 1). La principale adhésine est l'adhésine P1, au poids moléculaire de 165 kDa, concentrée à l'extrémité du « tip ». L'organelle d'attachement est aussi impliquée dans la motilité de la bactérie par glissement. Cette mobilité apparaît importante dans le cadre de l'infection initiale et de son expansion (2, 10, 11) (Figure 2).

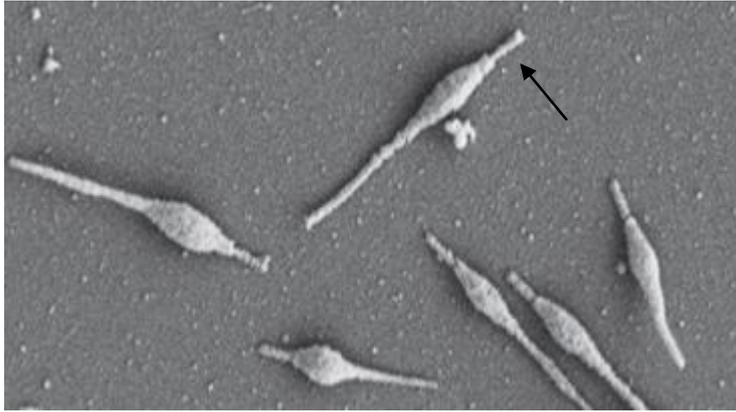


Figure 1 : Microscopie électronique à balayage de cellules de *M. pneumoniae* cultivées sur verre (10).

La flèche indique l'organelle d'attachement ou le « tip ».

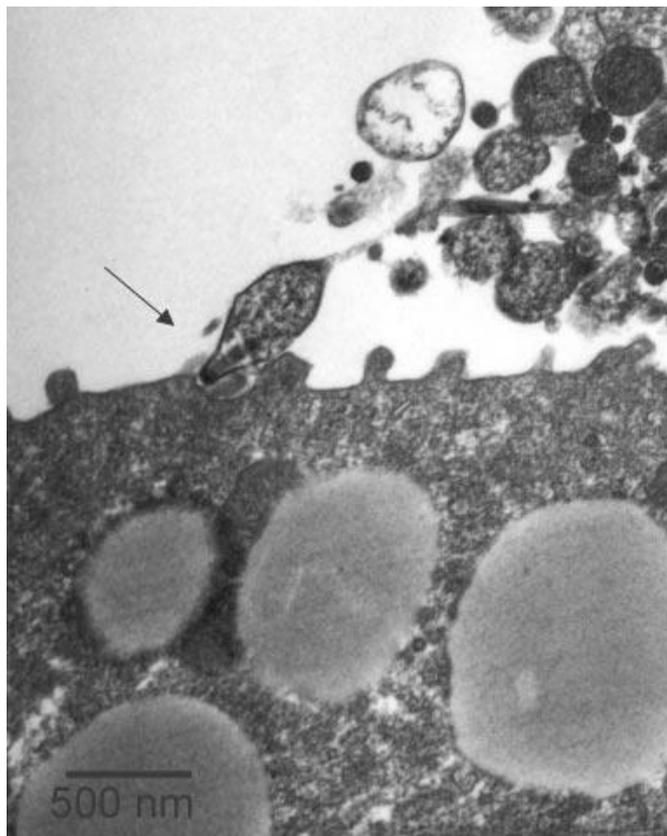


Figure 2 : Microscopie électronique à transmission d'un anneau de trachée de hamster infecté par *M. pneumoniae* (2).

La flèche objective l'étroite association de l'organelle d'attachement à l'épithélium.

2.2.2.2 CYTOXICITÉ ET TOXINE CARDS

Après qu'il ait adhéré, Mp produit du peroxyde d'hydrogène et des radicaux superoxydes qui sont à l'origine d'un stress oxydatif au niveau de l'épithélium respiratoire. Le mycoplasme serait capable de pénétrer à l'intérieur des cellules et de s'y multiplier lentement.

Kannan et collaborateurs ont décrit en 2005 chez Mp la production d'une exotoxine à activité ADP-ribosyl transférase (12). Elle a été nommée toxine CARDS (« Community Acquired Respiratory Distress Syndrome ») en rapport avec le syndrome clinique parfois associé à Mp. Cette protéine possède une séquence d'acides aminés similaires à celle de la sous unité S1 de la toxine pertussique. L'expression de cette toxine CARDS est effective lors de cultures de Mp sur cellules épithéliales bronchiques mais absente lors des cultures acellulaires dans le milieu SP4 (2, 10, 11, 13).

2.2.2.3 REPONSE IMMUNITAIRE DE L'HOTE

2.2.2.3.1 IMMUNITE CELLULAIRE

L'infection entraîne une détérioration structurale et fonctionnelle des cils de l'épithélium respiratoire. Les cellules se vacuolisent par la suite, jusqu'à leur exfoliation. Une fois dans le tractus respiratoire bas, Mp est opsonisé par le complément ou des anticorps. Les macrophages activés migrent au site d'infection par chimiotactisme et phagocytent les mycoplasmes (13).

2.2.2.3.2 IMMUNITE HUMORALE

A la suite d'une infection à Mp, le système immunitaire d'un individu non immunodéprimé répond rapidement par la production d'anticorps atteignant un pic au bout de 3 à 6 semaines pour ensuite décliner graduellement sur une période allant de quelques mois à quelques années. La production d'immunoglobulines M (IgM), spécifiques de Mp, apparaît 7 à 10 j après l'apparition des symptômes. Les titres les plus élevés en IgM vont être trouvés 10 à 30 j après le début des symptômes, surtout chez des jeunes enfants qui n'ont pas eu d'expositions répétées à la bactérie. La formation des anticorps de classe IgG est plus tardive que celle des IgM et atteint un pic dans la cinquième semaine suivant le début des symptômes (2, 13).

2.2.2.3.3 ECHAPPEMENT IMMUNITAIRE

La variabilité antigénique de sa surface permet à Mp d'échapper à l'immunosurveillance du système immunitaire, ainsi qu'à l'attaque des anticorps. En l'absence de paroi et d'espace périplasmique, la majorité des protéines impliquées dans la variation antigénique sont des lipoprotéines. L'adhésine P1 induit une forte réponse immunitaire et la variation de sa séquence serait un des mécanismes par lequel la bactérie pourrait échapper à la réponse immune. D'ailleurs, les changements de type d'adhésine P1 pourraient jouer un rôle dans le développement des épidémies.

Les autres mécanismes d'échappement immunitaire comprennent la localisation intracellulaire, le mimétisme moléculaire. L'hypothèse d'une diminution transitoire de la fonction lymphocytaire T et l'induction d'une anergie transitoire ont également été décrites (2, 14, 15).

La production de cytokines et l'activation de lymphocytes peut soit minimiser l'infection en renforçant les mécanismes de défense, ou bien exacerber la maladie à travers ces mécanismes immunologiques. Les lésions pulmonaires sont d'autant plus sévères que la réponse de l'immunité cellulaire et la production de cytokines sont élevées (2, 13).

2.2.2.4 PHYSIOPATHOLOGIE DES ATTEINTES EXTRA-RESPIRATOIRES

L'avènement de la PCR a permis de mieux comprendre la dissémination de cette bactérie dans tout l'organisme. La présence de Mp dans les sites extra-respiratoires comme le sang, le liquide articulaire, céphalorachidien et péricardique, ainsi que dans les lésions cutanées a été documentée par PCR et par culture. Une toxicité bactérienne directe peut donc être envisagée dans certains cas. Cependant, la fréquence d'invasion des sites extra-respiratoires est méconnue car les cliniciens ne recherchent pas de façon systématique Mp dans ces sites. Les ponctions de certains liquides biologiques, comme la ponction lombaire, sont des gestes invasifs, uniquement réalisés en cas de points d'appel clinique.

Outre les anticorps spécifiques, une réponse aspécifique à l'infection à Mp peut se mettre en place. L'homologie de séquence de protéines d'adhésine et de glycolipides de Mp avec celles des cellules eucaryotes peut être à l'origine de désordres auto-immuns, pouvant toucher de multiples organes.

La physiopathologie des atteintes extra-respiratoires, notamment neurologiques, des infections à Mp n'est pas encore totalement comprise. Narita a proposé en 2010 de classer ces manifestations en trois catégories (16). Premièrement, il décrit des complications directes

de l'infection, au cours desquelles il existe une production locale de cytokines pro-inflammatoires, induites par les lipoprotéines de la membrane cellulaire de Mp (encéphalites précoces par exemple). Deuxièmement, il décrit des complications indirectes de l'infection, au cours desquelles des désordres immunologiques sont impliqués, comme les phénomènes d'auto-immunité lors des atteintes neurologiques centrales tardives. Troisièmement, il existe des complications liées à des occlusions vasculaires, secondaires aux phénomènes de vascularite et/ou de thromboses, liées à l'état d'hypercoagulabilité systémique parfois décrits dans les infections à Mp (17).

2.2.2.5 FACTEURS DE RISQUE

2.2.2.5.1 FACTEURS DE RISQUE D'INFECTION

Les facteurs de risque d'infection à Mp chez l'adulte ont été analysés lors d'une épidémie dans une unité militaire. En analyse multivariée, le tabagisme actif et les taux les plus bas d'IgG anti-*M. pneumoniae* au début des symptômes étaient associés aux infections symptomatiques (18).

2.2.2.5.2 FACTEURS DE RISQUE DE SEVERITE :

Nilsson a décrit sur une étude pendant une épidémie de 2005 et 2006 en Suède, que la sévérité des signes cliniques était associée à la charge bactérienne oropharyngée de Mp (19). Le tabagisme influence la charge bactérienne car elle diminue la clairance de l'organisme dans les voies respiratoires supérieures par une altération de la fonction ciliaire. Le génotype de l'adhésine P1 n'était pas associé à la sévérité des signes cliniques. Qu a décrit un score de sévérité de pneumonie (PSI : Pneumonia severity index) significativement plus élevé avec les type J et U de Mp en MLVA (20).

Les enfants immunodéprimés, atteints d'asplénie fonctionnelle ou d'hypogammaglobulinémie, sont plus à risque de développer une pneumopathie «fulminante», ce qui illustre l'importance de l'immunité humorale dans la protection contre cet agent infectieux. En revanche il ne semble pas y avoir d'association entre l'infection par le VIH, altérant l'immunité cellulaire, et les infections graves à Mp (2).

Une co-infection à *S. pneumoniae*, peut s'accompagner de manifestations pulmonaires plus sévères (21, 22).

2.2.2.5.3 FACTEURS DE RISQUE DE COMPLICATIONS EXTRA-RESPIRATOIRES

Les patients immunodéprimés, surtout ceux ayant un déficit de l'immunité humorale sont plus susceptibles de souffrir de complications extra-respiratoires (23, 24, 25). Les patients ayant un déficit en complément n'ont pas été décrits comme ayant plus de risque de manifestations extra-respiratoires, suggérant que les anticorps protecteurs ont un rôle important pour prévenir la dissémination de Mp dans l'organisme (10).

2.2.3 POUVOIR PATHOGENE

La transmission aérienne de Mp nécessite un contact étroit. L'incubation dure en général 1 à 3 semaines, mais des délais aussi courts que 4 jours (j) ont été rapportés (14). Mp n'appartient pas à la flore commensale des voies aériennes. Il peut persister dans les voies respiratoires pendant quelques semaines après la résolution des signes cliniques suite à une antibiothérapie adaptée (1, 2).

2.2.3.1 MANIFESTATIONS RESPIRATOIRES

2.2.3.1.1 INFECTIONS RESPIRATOIRES

Le tableau typique d'infection respiratoire à Mp est un syndrome d'installation progressif associant une pharyngite, une congestion sinusienne, occasionnellement une otite moyenne aiguë et éventuellement une atteinte respiratoire basse incluant la pneumonie atypique primaire avec fièvre et infiltrats pulmonaires.

Après la période d'incubation, la progression vers la phase respiratoire basse n'est pas systématique et 20 % des infections peuvent être asymptomatiques (26). Pendant la phase de progression respiratoire lente, une toux sèche qui plus tard devient mucœde se manifeste après 3-4 j, s'accompagnant de râles secs à l'auscultation pulmonaire. La toux représente une trachéo-bronchite évolutive, la forme la plus commune de l'infection, et est associée pendant la phase précoce à une congestion des voies respiratoires supérieures, un syndrome pseudo-grippal et une pharyngite. Si une pneumopathie se développe, une fièvre entre 38°C et 40°C est souvent constatée (10). Une atteinte pulmonaire bilatérale est présente dans 20 % des cas (2).

Les enfants de moins de 5 ans présentent davantage un coryza associé à un « wheezing » et la progression jusqu'à la pneumopathie est rare. Chez eux, Mp peut être à l'origine de bronchiolites. Les enfants âgés de 5 à 15 ans sont plus susceptibles de développer une broncho-pneumopathie, touchant un ou plusieurs lobes pulmonaires

(plus de 30 % des infections à Mp dans cette tranche d'âge) nécessitant parfois une hospitalisation (3 à 18 % des cas) (26).

Chez l'adulte, le tableau clinique est modéré et une broncho-pneumopathie touchant un ou plusieurs lobes se développe chez 3 à 10 % des patients infectés dont l'évolution est en général lente et favorable. Cependant, Mp peut être un agent de pneumopathie suffisamment sévère pour nécessiter une hospitalisation, surtout chez les personnes les plus âgées (2).

La symptomatologie respiratoire ne permet pas de différencier les infections à Mp de celles provoquées par d'autres agents de pneumopathies atypiques dont *Chlamydia pneumoniae* et de nombreux virus respiratoires (13).

2.2.3.1.2 ASPECTS RADIOLOGIQUES

Les aspects radiologiques les plus fréquemment retrouvés sont l'épaississement bronchique (Figure 3), des nodules centro lobulaires (Figure 4), des images en verre dépoli (Figure 3 et 6) et des foyers de condensation alvéolaire (Figure 5). Des opacités linéaires ou réticulées, un épanchement pleural et des adénopathies hilaires sont décrites moins fréquemment (27, 28).

Une atteinte unilatérale intéressant plusieurs lobes est fréquente et une atteinte bilatérale est présente dans 20 % des cas. En cas d'atteinte sévère nécessitant une ventilation mécanique, seulement des infiltrats bilatéraux diffus sont mis en évidence (27) (Figure 7). Les atteintes interstitielles et centro-lobulaires sont évidemment moins bien mises en évidence sur une radiographie thoracique qu'un scanner thoracique dont les performances sont supérieures.



Figure 3 : Épaississements bronchiques

Coupe TDM du lobe inférieur du poumon droit lors d'une pneumopathie à *M. pneumoniae* chez une patiente de 30 ans (23). Les flèches montrent les épaississements bronchiques. Des images en verre dépoli sont également présentes.

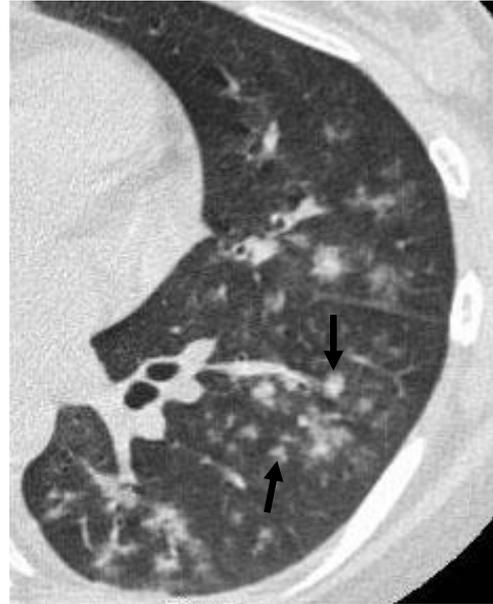


Figure 4 : Nodules centrolobulaires

Pneumopathie à *M. pneumoniae* chez un patient de 24 ans (23). Il existe des épaississements bronchiques associés.

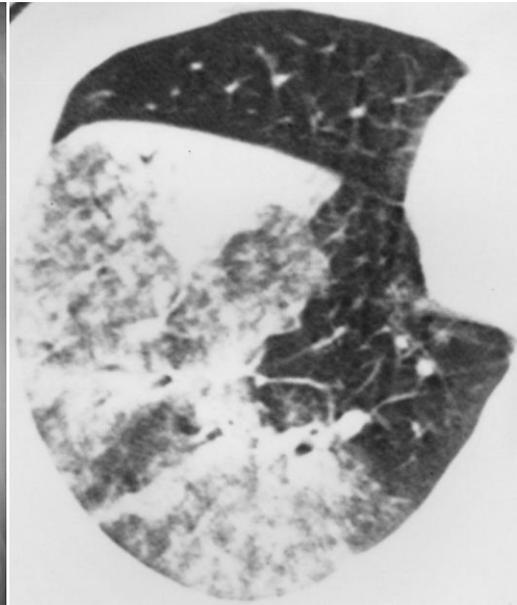


Figure 5 : Syndrome de condensation alvéolaire lors d'une pneumopathie à *M. pneumoniae* chez une patiente de 40 ans (28)

La radiographie montre des opacités des deux lobes inférieurs. Le TDM de la même patiente montre des foyers de condensation alvéolaire du lobe inférieur droit associé à des nodules centrolobulaires.

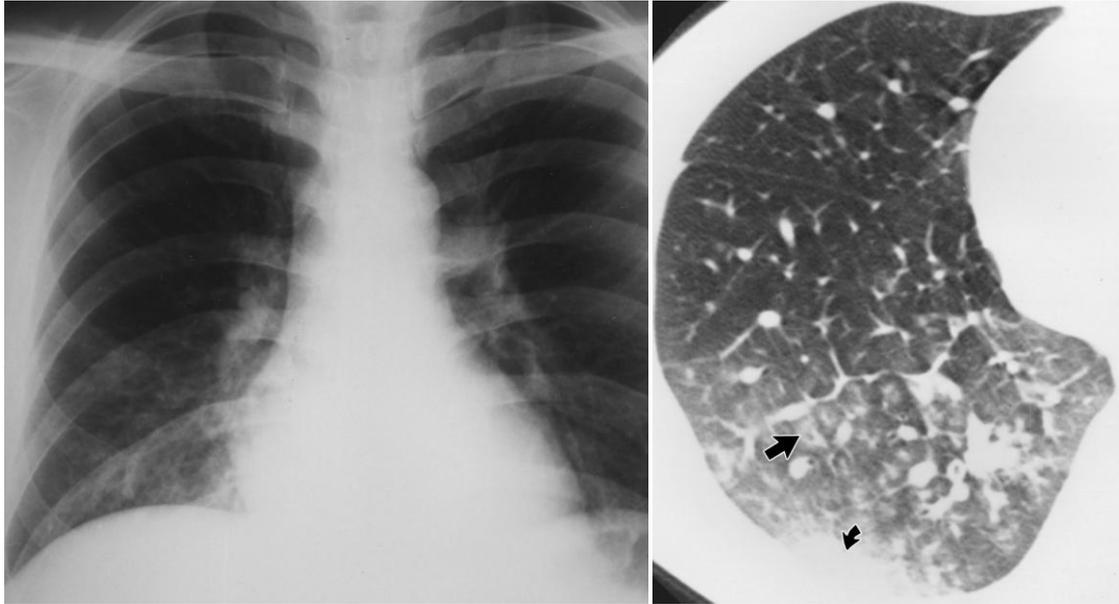


Figure 6 : Syndrome interstitiel lors d'une pneumopathie à *M. pneumoniae* chez un patient de 30 ans (28)

La radiographie montre un syndrome interstitiel réticulé et un syndrome bronchique du lobe inférieur droit. Le TDM du même patient montre des foyers de condensation du lobe inférieur droit (flèche courbée), associé à des nodules centrolobulaires (flèche rigide), des plages de verre dépoli et des épaissements septaux interlobulaires.

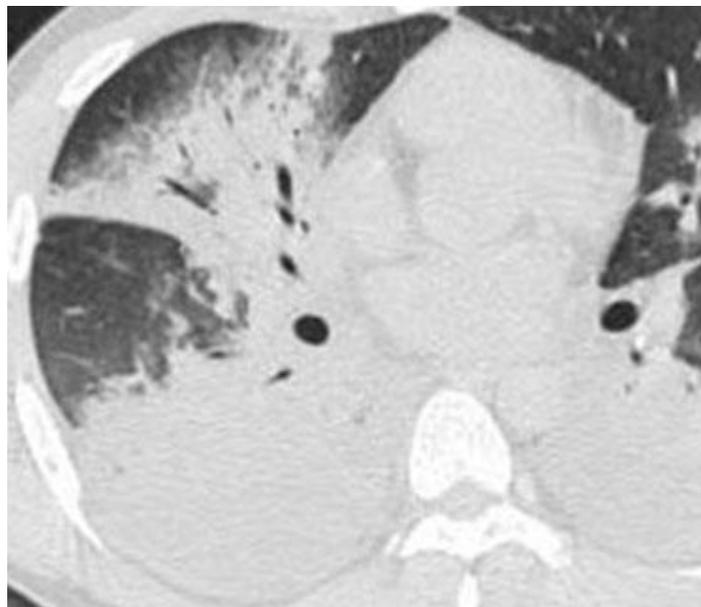


Figure 7 : Pneumopathie sévère à *M. pneumoniae* chez une patient de 31 ans, nécessitant une ventilation mécanique (27)

Aspect de condensation alvéolaire diffuse bilatérale associé à un épanchement pleural bilatéral.

2.2.3.1.3 CO-INFECTIONS

Des cas de co-infections avec des bactéries (*S. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*) ou encore des virus respiratoires dont le virus de la grippe sont décrits (26). Chez les enfants Heiskanen a décrit qu'un autre agent infectieux était impliqué dans 50 % des infections à Mp. Hers a trouvé une co-infection avec *H. influenzae* dans 6 % des cas et Block une co infection à *C. pneumoniae* dans 8 % des cas chez des enfants infectés par Mp. Dans les pneumonies du grand enfant une co-infection par *S. pneumoniae* se voit dans 2 à 3 % (29).

Mp peut être présent dans le tractus respiratoire concomitamment avec d'autres agents infectieux (30) sans manifester de signes cliniques suffisamment sévère pour motiver une consultation. Il existe quelques données indiquant que l'infection par Mp peut précéder, voire intensifier, une infection par un autre pathogène viral respiratoire ou bactérien, dont *S. pneumoniae* (21, 22).

2.2.3.1.4 COMPLICATIONS DES ATTEINTES RESPIRATOIRES

De rares cas de pneumonies abcédés et nécrotiques ont été décrits dans la littérature et apparaissent surtout après une durée prolongée de la fièvre (31, 32). Un cas de pleurésie purulente de l'adulte a également été décrit avec la présence de Mp dans le liquide pleural confirmé par PCR (33). Les cas d'empyèmes suite à une infection à Mp seraient sous-diagnostiqués chez l'adulte en raison d'une sérologie moins sensible. Un épanchement pleural para pneumonique peut être présent dans 7 à 20 % des pneumonies à Mp (34, 35).

Enfin, des cas d'infections fulminantes avec un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) et une défaillance multi viscérale ont été exceptionnellement rapportés chez des patients en bonne santé (2, 36). Une hospitalisation est nécessaire chez les patients présentant une infection à Mp dans 2 % des cas (37), et parmi eux entre 0,5 % et 10,9 % ont recours à la ventilation mécanique (38).

2.2.3.1.5 ROLE DANS L'ASTHME

Dans les années 1970, l'asthme était considéré comme une maladie d'origine infectieuse. Avec les progrès réalisés, l'asthme a été défini comme une maladie inflammatoire associée à une hyperréactivité et à un remodelage bronchique. L'hypothèse hygiéniste suggère qu'en diminuant l'exposition précoce aux agents infectieux, la balance immunitaire Th1/Th2 pencherait vers une réponse Th2 et favoriserait alors la réponse inflammatoire allergique.

Des études sur des modèles murins ont montré que Mp pourrait moduler la réponse inflammatoire à une exposition allergénique selon le moment de l'infection par rapport à l'exposition (39). Si l'infection à Mp était inoculée 48 h après l'exposition à l'allergène, une hyperréactivité bronchique plus importante survenait avec une augmentation de la concentration de l'IL 4, interleukine de la voie Th2, par rapport aux souris inoculées par Mp 3 j avant l'exposition à l'allergène (40). Cela soutient la théorie hygiéniste de l'asthme. L'infection à Mp intervenait également dans le processus de dépôt de collagène dans les voies aériennes, via le TGF- β 1, pouvant donc participer au remodelage bronchique (41). L'infection à Mp pourrait être un facteur précipitant l'entrée dans la maladie asthmatique chez les sujets prédisposés, mais son rôle en tant que facteur de risque reste à préciser (42).

Les sujets asthmatiques sont plus susceptibles à l'infection à Mp. L'inflammation allergique des voies aériennes diminue l'expression du Toll-like receptor 2 (TLR2) et de la production d'IL 6 qui sont des facteurs indispensables à la réponse immunitaire et à la clairance de Mp. Par opposition à la voie Th2, une réponse inflammatoire de type Th17, via l'IL 23 semble importante pour l'éradication de la bactérie (42). Les patients avec une allergie respiratoire préalable seraient alors plus à risque de développer une colonisation chronique des voies respiratoires par Mp, entraînant une augmentation de l'hyperréactivité des voies respiratoires. Le rôle de Mp dans l'asthme chronique est résumé sur la Figure 8 (13).

Plusieurs études ont retrouvé une exacerbation d'asthme lié à Mp dans 18 à 20 % des cas. Dans les exacerbations inaugurales d'asthme, l'infection à Mp est diagnostiquée chez 50 % des enfants (39, 42). L'asthme a été rapporté comme étant plus sévère chez les enfants infectés par Mp et le risque de séquelles sur la fonction respiratoire existe (29).

Plus récemment Bébéar et collaborateurs (43) ont comparé les infections à Mp chez 256 enfants et 68 adultes asthmatiques. Cette étude suggère que chez la plupart des enfants et adultes, les infections à Mp ne joueraient pas un rôle dans la pathogénicité de l'asthme

lors des exacerbations ou à l'état chronique. La prévalence de l'infection à Mp dans les cas d'exacerbation d'asthme et dans des cas d'asthme chronique était de 13,6% et 7,1% respectivement chez les enfants et de 6,3% et 10,0% respectivement chez les adultes. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative dans les groupes d'enfants ou d'adultes présentant une exacerbation d'asthme ou un asthme chronique. Il n'y avait pas de différence significative non plus, chez les enfants et les adultes, dans le pronostic et la sévérité des exacerbations d'asthme par Mp ou en son absence.

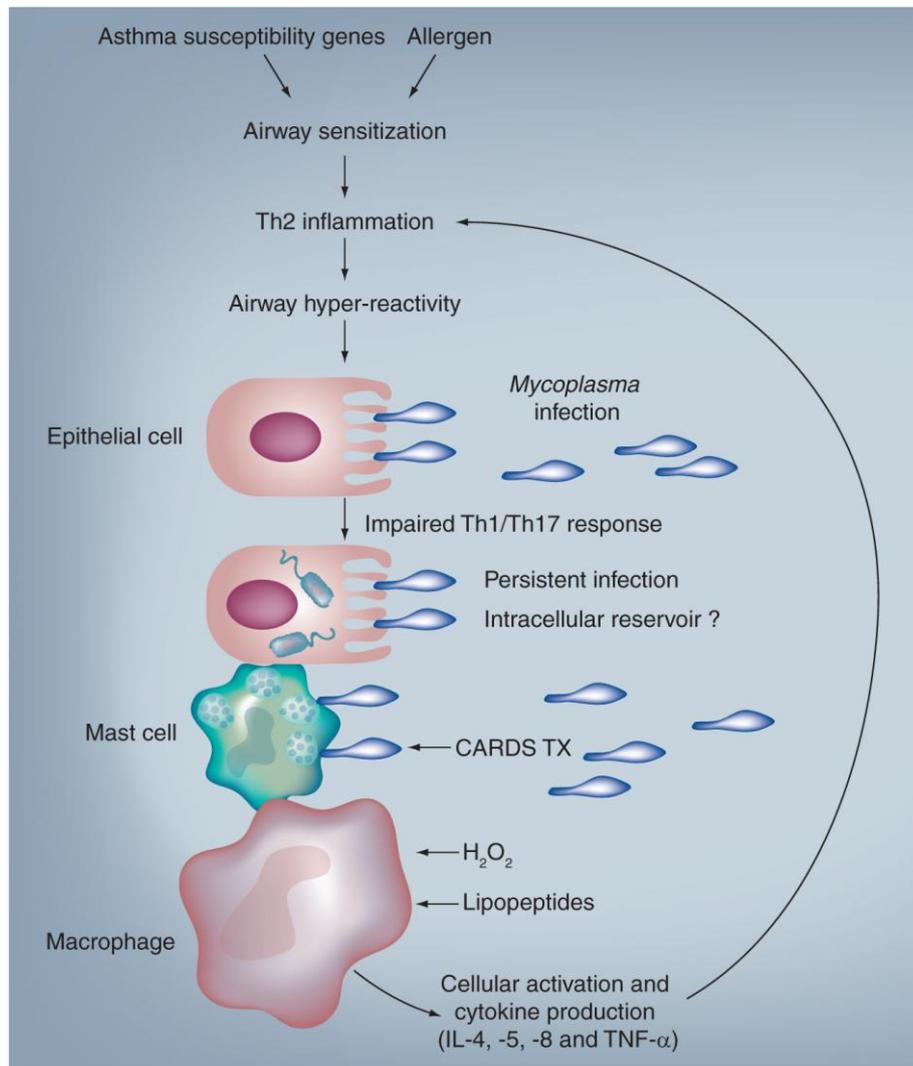


Figure 8 : Rôle de *M. pneumoniae* dans l'asthme chronique (13)

L'infection initiale chez un sujet souffrant d'asthme allergique et d'une inflammation des voies respiratoires médiée par la voie Th2 est suivie d'une phase chronique liée à de multiples facteurs de virulence (toxine CARDS, H_2O_2 , lipopeptides et adhésion directe à la surface des immunorécepteurs) contribuant à l'entretien de l'inflammation chronique des voies respiratoires et à l'hyperréactivité bronchique.

L'utilisation d'une sérologie associée à une PCR chez les sujets asthmatiques peut aider à distinguer une infection à Mp d'une colonisation (43).

Les recommandations actuelles ne préconisent pas la prescription d'antibiotiques dans l'exacerbation de l'asthme à moins qu'il n'y ait des arguments solides pour une pneumopathie (44) car la plupart des exacerbations d'asthme sont due à des virus, surtout chez les enfants. Des études utilisant des macrolides dans l'asthme stable ont trouvé une amélioration des symptômes et des marqueurs éosinophiliques de l'inflammation, mais ces études comprennent un petit nombre de patients ne permettant pas de conclure. Les macrolides ont un effet antibactérien certes, mais aussi un effet anti-inflammatoire et immunomodulateur (macrolides à 14 ou à 15 chaînons). Une diminution de la consommation de dose de cortisone a été constatée dans l'asthme sévère corticodépendant, une interaction avec le métabolisme des corticoïdes pourrait être impliquée, dépendant de la classe des macrolides utilisée. L'utilisation des macrolides dans l'asthme stable reste soumis à controverse (42).

2.2.3.2 MANIFESTATIONS EXTRA-RESPIRATOIRES

Un quart des personnes infectées par Mp développent des complications extra-respiratoires avec ou sans atteinte respiratoire associée (2). Des réactions auto-immunes sont vraisemblablement à l'origine de la plupart des complications extra-respiratoires liées à l'infection à Mp. Il est important de préciser que les signes cliniques extra-respiratoires peuvent apparaître avant ou pendant les signes respiratoires, voire même en l'absence de manifestations pulmonaires (2, 16, 17).

2.2.3.2.1 MANIFESTATIONS NEUROLOGIQUES

Les atteintes neurologiques sont les manifestations extra-pulmonaires les plus graves de l'infection à Mp, particulièrement les atteintes du système nerveux central (16). Environ 6 à 7 % des patients hospitalisés pour pneumopathie à Mp, confirmée par sérologie, présentent des signes neurologiques d'expression et d'intensité variables (2). Les atteintes neurologiques représentent 0,1 % de l'ensemble des infections à Mp (45). La plupart des patients avec des signes neurologiques les développent 1 à 2 semaines après le début des signes respiratoires, mais 20 % d'entre eux n'ont pas de signes respiratoires lors de l'apparition des signes neurologiques, surtout chez les enfants (16).

Les encéphalites et les méningo-encéphalites sont les complications les plus fréquemment rencontrées (45). L'encéphalite est plus fréquente chez l'enfant de moins de 10 ans que chez l'adulte (14). Dans l'étude prospective nationale portant sur l'épidémiologie et le diagnostic des encéphalopathies infectieuses en France en 2007 (46), deux patients sur 253 présentaient une encéphalopathie à Mp. L'étude concernait majoritairement des adultes et n'avait inclus que 10 % d'enfants de moins de 16 ans. Une

étude rétrospective française menée à Lyon entre 2001 et 2005 portant sur 29 cas d'encéphalites chez l'enfant a trouvé cinq cas liés à Mp et cinq cas liés aux entérovirus (17 %). Les auteurs concluaient que Mp pouvait être une cause importante d'encéphalite chez l'enfant au même niveau que les entérovirus (47). Dans une étude californienne portant sur 1 988 patients présentant une encéphalite, Mp était l'agent étiologique le plus fréquent (111 patients dont 76 % d'enfants) (48), l'identification s'étant fait par sérologie, une PCR s'étant positivé dans le LCR que dans 2 % des cas (13).

Une prise en charge en soins intensifs peut être nécessaire dans 30 à 55% des cas (45, 48). Le pronostic des encéphalites aiguës à Mp est plutôt favorable pour la plupart des auteurs mais certaines séries font état d'une évolution plus péjorative, rapportant une mortalité de 10 % et des séquelles neurologiques (retard psychomoteur, choréoathétose, comitialité) dans 24 % des cas (45).

Ont aussi été décrits un certain nombre d'autres atteintes neurologiques comme des ischémies cérébrales, des myélites transverses, des ataxies cérébelleuses, des polyradiculonévrites et des encéphalomyélites aiguës disséminées. Certains déficits moteurs ont aussi été rapportés, comme des paralysies des nerfs crâniens, des neuropathies du plexus brachial, des choréoathétoses et des paralysies ascendantes de type syndrome de Guillain-Barré. Le pronostic des myélites aiguës et des syndromes de Guillain-Barré sont bons.

Les complications du système nerveux central sont davantage liées à des mécanismes auto-immuns qu'à une toxicité directe de la bactérie. Les anticorps anti GM1 et anti galactocérobrosides (composant de la myéline du système nerveux central) sont les principaux anticorps impliqués dans le syndrome de Guillain-Barré et dans les encéphalites. Ces anticorps pourraient être générés par mimétisme moléculaire entre un épitope de Mp et les galactocérobrosides. Les leuco-encéphalopathies post-infectieuses dues à Mp plaident également pour l'origine auto-immune des atteintes du système nerveux (13, 16).

2.2.3.2.2 MANIFESTATIONS DERMATOLOGIQUES

Alors que les manifestations neurologiques sont les atteintes extra-respiratoires les plus sévères de l'infection à Mp, les manifestations dermatologiques sont vraisemblablement les atteintes extra-respiratoires les plus fréquemment rencontrées, décrites jusqu'à 25 % des cas. Elles sont polymorphes et ont été surtout rapportés des exanthèmes maculo-papuleux, des érythèmes polymorphes mineurs (Figure 9), des urticaires, des érythèmes noueux et des exanthèmes vésiculeux, bulleux, pétéchiaux (45).



Figure 9 : Erythème polymorphe

Cocardes typiques avec trois zones concentriques comprenant un disque central bulleux ou nécrotique, un anneau intermédiaire œdémateux et un anneau externe érythémateux (49).



Figure 10 : Lésions des muqueuses buccales et oculaires lors des SJS à *M. pneumoniae* (50, 51)

Les atteintes dermatologiques sont le plus souvent bénignes, mais des formes sévères de dermatoses bulleuses, comme le syndrome de Stevens-Johnson (SJS) (parfois appelé érythème polymorphe majeur) ont été décrits où Mp était détecté dans les lésions cutanéomuqueuses (2). Mp est la cause infectieuse la plus fréquente de SJS. Dans le même spectre de SJS, des lésions de mucites associés à Mp ont été décrits (sous la

terminologie de SJS atypique ou SJS incomplet ou Syndrome de Fuchs), où les lésions des muqueuses prédominent (Figure 10), avec peu ou pas de lésions cutanées (52, 53). Comme dans le SJS, les complications oculaires (kératites, synéchies palpébrales), digestives (œsophagites, épiglottites) ou génitales (adhérences, ulcérations, sténoses génitales) sont à craindre (17, 45). Les enfants sont plus susceptibles d'être atteints de SJS ou de mucites associé à Mp (52). Une étude rétrospective au Japon de 1981 à 2009 a comparé les SJS induits par des médicaments et les SJS associé à Mp. Les lésions oculaires étaient significativement plus fréquents dans les SJS associé à Mp et les séquelles oculaires étaient significativement plus élevées chez les adultes que chez les enfants (53).

Certains érythèmes maculopapulaires chez des patients infectés par Mp peuvent également être déclenchés par les antibiotiques utilisés pour traiter ces infections.

2.2.3.2.3 MANIFESTATIONS CARDIAQUES

Les complications cardiaques associées à Mp sont rares, décrites chez 1 à 8,5 % des personnes avec un diagnostic sérologique de l'infection et surviennent le plus souvent chez les adultes que chez les enfants (54). Des cas de péricardites, de myocardites et de tamponnades ont été décrits (45). Les myocardites peuvent avoir une expression clinique (insuffisance cardiaque, troubles du rythme) ou un simple retentissement électrocardiographique. Elles s'avèrent être très fréquentes dans les atteintes cardiaques de Mp (54).

La présence de Mp dans le liquide péricardique et dans le tissu péricardique plaide en faveur de son rôle direct dans la genèse des péricardites. L'existence d'une infiltration par les lymphocytes T du myocarde est en faveur d'un processus immunitaire à médiation cellulaire dans les myocardites (17).

Des rares cas d'endocardite à Mp ont été rapportés et restent à confirmer (55, 56). Une association entre les infections à Mp et la maladie de Kawasaki a été rapportée au Japon et à Taïwan, où la prévalence de cette dernière est nettement plus élevée que dans les pays occidentaux (17).

Une revue de la littérature des cas d'atteintes cardiaques à Mp en 1979 faisait état de 44% de séquelles, alors qu'une revue plus récente de 2002 ne montre plus que 25 % de séquelles, avec une nouvelle symptomatologie de fatigue chronique rapportée chez trois patients sur 19 dans cette dernière revue (54).

2.2.3.2.4 MANIFESTATIONS HEMATOLOGIQUES

La manifestation hématologique la plus évocatrice est l'anémie hémolytique aigüe liée à la présence d'agglutinines froides. Ce sont des IgM anti-I distinctes des anticorps anti-Mp. Ces agglutinines froides seraient l'expression d'une auto-immunisation contre les hématies altérées par l'hémolysine de Mp (45).

Cette anémie hémolytique auto-immune paraît plus fréquente qu'elle n'est rapportée. En effet 50 à 60% des patients infectés par Mp ont des agglutinines froides (57). En 1975, Murray (58) avait trouvé un test de Coombs positif chez 80 % des patients infectés par Mp et 60 % d'entre eux avaient un nombre de réticulocytes anormalement élevé, témoin d'une hémolyse infra-clinique (45). L'hémolyse peut également être plus sévère, corrélée aux taux d'agglutinines froides. Elle apparaît au décours de la 2^{ème} à 3^{ème} semaine alors que l'atteinte pulmonaire régresse. Elle peut se produire en absence de manifestations pulmonaires (57). Elle est plus fréquente chez l'enfant que chez l'adulte (2).

D'autres manifestations hématologiques graves ont été exceptionnellement signalées dans la littérature, comprenant les thrombopénies et neutropénies sévères, aplasies, syndrome d'activation macrophagique, coagulation intra-vasculaire disséminée (45) et des cas de thromboses artériels et veineuses associées à une thrombophilie acquise transitoire (17, 59).

2.2.3.2.5 MANIFESTATIONS HEPATO GASTRO INTESTINALES

Les infections à Mp ont été associées à une variété de symptômes gastro-intestinaux non spécifiques : nausées, vomissements et diarrhées (2).

Les d'hépatites cholestatiques sont reconnus de longue date comme une atteinte extra-respiratoire chez l'enfant. Chez l'adulte, l'atteinte hépatique est sujette à controverse car de petites séries ont été analysées à chaque fois (60, 61, 62). Une étude rétrospective de 2006 à 2010 portant sur 117 cas d'infections à Mp diagnostiqués par sérologie chez des patients de plus de 15 ans a trouvé 25 cas (21 %) d'hépatites directement liés à Mp (63). L'hépatite associée à une infection à Mp entraînait une élévation des ALAT à plus de 5 fois la normale dans 40 % des cas et, en analyse multivariée, elle était significativement plus fréquente chez les hommes, âgés de moins de 40 ans et avec un taux de CRP plus élevé. Une hépatite isolée ou associée à une cholestase était rapportée et neuf cas ne présentaient pas de signes respiratoires. Le délai médian entre le début des symptômes et le pic d'enzymes hépatiques était de 10 j.

Par ailleurs, des pancréatites lors des infections à Mp ont été rapportées de façon exceptionnelle dans la littérature, pouvant être expliqué par des phénomènes d'auto-immunité ou de thromboses vasculaires (17).

2.2.3.2.6 MANIFESTATIONS RENALES

L'existence de néphropathies au décours d'infections Mp apparait exceptionnelle : glomérulonéphrite aigüe, syndrome néphrotique, néphrite tubulo-interstitielle, glomérulonéphrite membranoproliférative, révélés par une protéinurie, une hématurie ou une insuffisance rénale aigüe, sont mentionnés dans la littérature. La mise en évidence d'antigènes mycoplasmaux dans le tissu rénal par immunofluorescence indirecte et la recherche génomique par PCR est rarement positive (64). Comme pour les autres glomérulonéphrites post-infectieuses, l'implication de mécanismes immunologiques est hautement probable (2, 45). Récemment un premier cas de syndrome hémolytique et urémique (SHU) associé à une infection aigüe à Mp (détecté par sérologie, PCR et culture) a été rapporté chez un nourrisson de 1 an. L'atteinte rénale était moins sévère que les autres SHU sans diarrhées et l'évolution favorable sous une antibiothérapie par josamycine (65).

2.2.3.2.7 MANIFESTATIONS RHUMATOLOGIQUES ET MUSCULAIRES

Des myalgies et arthralgies non spécifiques peuvent survenir dans environ 14 % des cas d'infection aigüe à Mp (2).

De réelles arthrites avec détection de Mp dans le liquide synovial ont été rapportées sans présence de signes pulmonaires, surtout chez des patients hypogammaglobulinémiques (24), mais aussi chez des patients sous immunosuppresseurs (23) et parfois chez des patients immunocompétents (17).

Dans de rares cas, Mp peut causer une infection osseuse invasive. Au moins un cas d'ostéomyélite chez un patient splénectomisé hypogammaglobulinémique a été attribué à ce mycoplasme (2).

Des cas de rhabdomyolyse lié à Mp chez l'enfant et l'adulte ont été rapportés (17, 66).

2.2.3.2.8 AUTRES MANIFESTATIONS

Dans plus d'un tiers des cas, des manifestations ORL aspécifiques ont été associés à Mp, surtout chez les enfants, incluant des otites et de myringites. Mp a été détecté par PCR et culture dans le liquide auriculaire lors d'otites moyennes (2, 17).

Occasionnellement des cas de conjonctivites, d'uvéites et d'inflammation de l'iris ont été rattachées à une infection à Mp (2, 17).

2.2.4 DIAGNOSTIC BACTERIOLOGIQUE

La recherche de Mp sur un prélèvement peut se faire par l'isolement de la bactérie en culture ou, plus rapidement, par la détection d'une partie de son génome. Une recherche indirecte par des sérologies peut être réalisée et elle représente actuellement la méthode la plus utilisée.

En l'absence de « gold standard » la sensibilité et spécificité de chaque test restent très difficilement appréciable. L'approche diagnostique optimale de Mp est d'associer la PCR ou la culture à des sérologies (67, 68, 69).

Chaque test a ses limitations. La sérologie est la méthode la plus utilisée mais ne permet qu'un diagnostic rétrospectif (70). La culture de Mp est difficile car la croissance est lente et fastidieuse. La persistance de Mp pendant un temps variable après l'infection peut rendre difficile l'interprétation d'une PCR ou culture positive sans confirmation par une sérologie positive (10).

De façon assez novatrice, Spuesens a démontré chez les enfants que le portage asymptomatique de Mp était détectable et que la prévalence était plus élevée que suggérée. Un portage asymptomatique ne pouvait pas être différencié d'une infection symptomatique des voies respiratoires chez les enfants par PCR ou par sérologie (71).

La détection d'agglutinines froides n'est pas fiable, car elles sont élevées chez seulement 50 à 60 % des patients et peuvent être induites par d'autres agents infectieux, des cancers ou des maladies auto-immunes (72).

2.2.4.1 DIAGNOSTIC SÉROLOGIQUE

Pour les sérologies, un premier sérum sera prélevé sur tube sec dès l'apparition des signes cliniques ou au moment du diagnostic. Un deuxième prélèvement sera réalisé 2 à 3 semaines plus tard pour mettre en évidence une séroconversion ou une augmentation des titres sérologiques.

2.2.4.1.1 LA REACTION DE FIXATION DE COMPLEMENT

Elle utilise un extrait glycolipidique de Mp ou bien l'organisme entier. Cette technique détecte sans distinction les IgM et les IgG. Les critères déterminant une infection récente ou en cours sont une séroconversion ou une élévation significative du taux d'anticorps d'un facteur 4, entre un sérum précoce et tardif. En l'absence de séroconversion, un titre isolé ≥ 64 donne une forte suspicion d'infection. En utilisant ce titre de 64, la sensibilité du test est de 90 % et sa spécificité de 88 % (2). Des réactions croisées sont rarement observées avec d'autres micro-organismes et des réactions non spécifiques peuvent être observées au cours d'atteintes neurologiques ou pancréatiques, à des titres habituellement plus faibles.

2.2.4.1.2 LES TECHNIQUES IMMUNO-ENZYMATIQUES (ELISA)

Ce sont les techniques commercialisées les plus utilisées à l'heure actuelle. Elles sont généralement plus sensibles et spécifiques que les autres techniques. Les cibles antigéniques sont variées : micro-organisme entier, protéines ou glycolipides purifiés, protéines recombinantes, peptides de synthèse. Ces tests détectent les IgG, les IgM et les IgA séparément. Le titre-seuil des différentes trousse commercialisées est variable selon les trousse qui ne sont pas toutes équivalentes en terme de sensibilité et de spécificité (70,73). Beersma (74) a évalué 12 trousse commercialisées pour le sérodiagnostic de Mp. Les sensibilités des tests variaient de 35 % à 77 % et les spécificités de 49 % à 100 %.

Certains fabricants proposent des tests ELISA rapides détectant sur membrane les IgM seules, d'autres simultanément les IgG et IgM. Ces trousse ont une sensibilité et une spécificité similaires aux autres trousse ELISA et offrent une grande rapidité d'exécution. Ils peuvent présenter un intérêt pour la détection des IgM chez l'enfant lorsque seul un sérum précoce est disponible.

2.2.4.1.3 IMMUNOFLUORESCENCE INDIRECTE

L'antigène sur lame est constitué de la bactérie entière. Ce test permet de titrer séparément les IgG et les IgM. La méthode est simple et rapide, mais d'interprétation subjective (69).

2.2.4.1.4 TESTS D'AGGLUTINATION SUR LAME

Les particules utilisées peuvent être du latex, de la gélatine ou des hématies, sensibilisées avec un antigène spécifique de Mp. Ces tests offrent l'avantage de la simplicité et de la rapidité mais sont moins performants que les autres tests (69).

2.2.4.1.5 INTERPRETATION DES SEROLOGIES

A la suite d'une infection, le système immunitaire répond rapidement par la production d'anticorps, 7 à 10 j après le début de l'infection, avec un pic à 3 à 6 semaines suivi par une diminution en quelques mois voire un an. La présence d'IgM spécifiques seules est souvent interprétée comme la preuve d'une infection aiguë car ce type d'anticorps apparaît typiquement 2 semaines avant l'apparition des IgG. Ceci présente l'avantage théorique d'autoriser l'analyse d'un seul sérum. L'analyse de deux sérums consécutifs a cependant démontré une bien meilleure sensibilité (88,6 %) que celle d'un seul sérum (sensibilité de 31,8 % lors de la recherche d'IgM par le kit ImmunoCard chez les enfants) (70).

La présence d'IgM, témoignant d'une primo-infection, est souvent observée chez les enfants, mais plus rarement chez l'adulte. Chez l'adulte, il s'agit le plus souvent de réinfection avec une augmentation de titre des IgG sans réponse IgM. Les IgA sont, comme les IgM, présentes dans les infections aiguës, mais peuvent être également présentes lors des réinfections. Chez l'adulte, la présence d'IgA pourrait donc permettre de poser le diagnostic d'infection en cours, en l'absence de réponse IgM. L'infection aiguë est confirmée par la présence d'IgM ou d'IgA ou en l'absence de ces deux classes d'anticorps par une augmentation significative du titre des IgG entre les deux prélèvements. Il est à noter que la présence d'IgG à un taux résiduel témoignant d'une infection passée est fréquente chez l'adulte, jusqu'à 58 % des patients dans l'étude de Tuuminen *et al.* (75). Les IgM peuvent persister pendant plusieurs mois après l'infection, particulièrement chez l'enfant (70).

2.2.4.2 DIAGNOSTIC DIRECT

2.2.4.2.1 PRELEVEMENTS

Les prélèvements doivent ramener des cellules auxquels Mp adhère. Lors des atteintes des voies respiratoires, le liquide de lavage broncho alvéolaire ou le broyage endobronchique sont à privilégier. Vu le caractère diffus de l'infection, la recherche de la bactérie peut se faire à partir de sites plus facilement accessibles, notamment chez l'enfant, par un écouvillonnage de gorge ou une aspiration nasopharyngée. Les expectorations ne sont pas adaptées car peuvent contenir des inhibiteurs de la PCR (67, 69).

Pour les atteintes extra-respiratoires, le diagnostic moléculaire peut être établi à partir de tout liquide de ponction (LCR, liquide synovial, pleural ou péricardique). Le prélèvement de lésions cutanées est envisageable, en particulier lorsque l'exanthème est de type vésiculaire ou bulleux bien que la bactérie n'y soit que très rarement présente.

Les mycoplasmes sont très sensibles à la dessiccation. Tout prélèvement fait à l'écouvillon doit être mis en culture immédiatement ou mis dans un milieu de transport adapté (comme le milieu 2SP saccharose phosphate de potassium sans antibiotique enrichi de 5 % de sérum de veau fœtal). Les produits liquides ne nécessitent pas de milieu de transport s'ils sont traités dans l'heure suivant le recueil. Les échantillons peuvent cependant être gardés en milieu de transport à +4°C pendant 48 h au plus, et au-delà à -70°C (67, 69).

2.2.4.2.2 CULTURE

La petite taille, l'absence de paroi et le polymorphisme important qui en résulte rendent l'examen microscopique direct irréalisable.

La culture de Mp est réalisée sur des milieux liquides ou gélosés ou biphasiques. La croissance de Mp nécessite des milieux complexes, comme le milieu de Hayflick modifié renfermant 20 % de sérum de poulain ou le milieu SP4. L'incubation a lieu à 37°C de préférence sous CO₂.

En milieu liquide, la croissance de Mp se traduit en 6 à 21 j par un virage d'un indicateur coloré (rouge de phénol), témoin de la fermentation du glucose qui acidifie le milieu. L'indicateur passe du rouge au jaune (Figure 11). La croissance en milieu liquide doit

toujours être contrôlée sur milieu gélosé pour éviter une confusion avec un virage d'indicateur coloré dû à la présence d'autres bactéries ou de cellules (67).

En milieu gélosé, l'apparition de petites colonies doit être recherchée à la loupe binoculaire (Figure 12). Leur aspect est granulaire ou plus rarement en typique « œuf sur le plat ».

L'identification de l'espèce est réalisée sur un faisceau d'indices regroupant le site du prélèvement, la morphologie des colonies, le délai de croissance et les propriétés biochimiques.



Figure 11 : Croissance de *M. pneumoniae* en milieu liquide (milieu de Hayflick glucosé)



Figure 12 : Colonies de *M. pneumoniae* sur milieu Hayflick gélosé (grossissement x 100)

Ce n'est qu'après une incubation d'au moins 4 semaines qu'un résultat de culture peut être rendu négatif. Sa spécificité est de 100 % à condition qu'elle soit complétée par l'identification de l'espèce isolée. En l'absence de standardisation des différentes étapes, sa sensibilité varie et ne dépasse pas 68 % (2, 69, 72).

2.2.4.2.3 AMPLIFICATION ACIDES NUCLEIQUES

La méthode d'amplification d'acide nucléique est une excellente alternative à la culture pour Mp, tant sur le plan sensibilité que spécificité (11). La PCR est plus sensible que la sérologie à la phase précoce de l'infection (76). Elle a aussi l'avantage de nécessiter qu'un seul prélèvement contenant les bactéries pas nécessairement viables et de pouvoir détecter des acides nucléiques sur des tissus préservés (10).

Différentes cibles ont été proposées pour l'amplification génique de Mp, principalement le gène de l'adhésine P1 et le gène codant l'ARN ribosomique (ARNr) 16S. La PCR peut être réalisée sur les différents prélèvements déjà cités, en particulier les prélèvements de gorge ou les aspirations nasopharyngées (11).

Des tests de plus en plus performants ont été développés au cours du temps. En l'absence de « gold standard » la comparaison de la sensibilité des différentes méthodes s'avèrent irréalisable. La PCR nichée (amplifiant un fragment spécifique) a une sensibilité plus élevée qu'une PCR conventionnelle. Plus récemment, des méthodes d'amplification en temps réel ont été développées et sont de plus en plus utilisées pour la détection de Mp. L'utilisation de sondes TaqMan est rapportée pour amplifier le gène de l'adhésine P1 et de l'ARNr 16S de Mp et également pour la détection de nouvelles cibles comme l'élément répété RepMP1 de l'adhésine P1, le gène de l'ornithine transcarbamylyase, le gène codant pour la toxine CARDS, ou encore le gène de l'ATPase. Les PCR en temps réel présentent l'avantage d'être sensibles (aussi sensible que la PCR nichée) et spécifiques. Elle sont également plus rapides à exécuter, nécessitent moins de manipulations et peuvent fournir des données quantitatives (69).

Touati (77) a évalué au laboratoire du CHU de Bordeaux 5 trousseaux commerciaux de PCR en temps réel et la méthode « maison » de PCR en temps réel qui utilisaient tous des sondes TaqMan. Ils avaient tous une spécificité de 100%. La sensibilité variait de 61,9% (IC 95% [45,6-76,4]) à 97,6% (IC 95% [87,4-99,9]) pour les trousseaux commerciaux et la méthode « maison » avait une sensibilité de 100% (IC 95% [91,6-100,0]).

Les PCR multiplex permettent de détecter simultanément plusieurs pathogènes responsables de pneumopathies tels que Mp, *C. pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*, *Legionella pneumophila* et *Bordetella pertussis*. Bien que ce type de PCR soit moins sensible qu'une technique de PCR monoplex, il représente une alternative acceptable doublée d'un format attractif (69).

L'intérêt des techniques d'amplification génique appliquées aux prélèvements d'origine respiratoire ne fait aucun doute chez l'immunodéprimé et l'enfant de moins 1 an qui ont

une réponse humorale déficiente (69). Ces techniques apportent également une réponse rapide et fiable chez le sujet immunocompétent, notamment chez l'adulte où la sérologie peut être d'interprétation délicate. Ce sont aussi les méthodes de choix pour rechercher la présence de la bactérie dans les localisations extra pulmonaires (10, 69).

Néanmoins, quelle que soit la technique utilisée, la PCR positive n'est pas synonyme d'infection, mais peut ne refléter qu'un portage sain, notamment en période épidémique. Une PCR positive chez des patients séronégatifs peut être expliquée par une réponse immunitaire inadéquate, un traitement antibiotique efficace précoce. Une PCR négative en présence d'une culture ou sérologie positive peut être liée à la présence d'inhibiteurs de la PCR dans le prélèvement (10, 78).

2.2.4.2.4 DETECTION ANTIGENIQUE

Des techniques permettant la détection de l'adhésine P1 de Mp, par des tests d'immunofluorescence indirecte sur lame (IFI), d'agglutination de particules de latex sensibilisées, d'immunoblots ou de tests immunoenzymatiques (EIA) ont été proposés pour la détection de Mp. Ils manquent de sensibilité et ne sont plus recommandés (11).

2.2.5 SENSIBILITE AUX ANTIBIOTIQUES

2.2.5.1 METHODES D'ETUDE

Mp est inhibé par les tétracyclines, macrolides, kétolides et les fluoroquinolones, avec peu de variation des CMI parmi les souches isolées (2). L'étude de l'activité *in vitro* des antibiotiques vis-à-vis de Mp n'est pas indiquée pour la prise en charge individuelle des patients. Elle est importante pour Mp dans deux situations (79) : à des fins épidémiologiques pour surveiller l'apparition de résistances aux antibiotiques et pour l'évaluation comparative de nouveaux agents antimicrobiens. Depuis 2011 des protocoles standardisés pour ces études *in vitro* ont été publiés par le CLSI (« Clinical and Laboratory Standards Institute »).

Traditionnellement, l'étude *in vitro* de l'activité des antibiotiques sur Mp se fait par une culture, qui est trop lente et fastidieuse. Des techniques de biologie moléculaire plus rapides ont été développées. Au sein du laboratoire de Bactériologie de l'Université de Bordeaux, Peuchant a mis au point une PCR en temps réel avec analyse des courbes de fusion, permettant de détecter les six mutations de l'ARN 23S, décrites *in vivo* et *in vitro* et responsables de la résistance aux macrolides (80). D'autres techniques ont été publiées depuis, comme la technique de pyroséquençage (81, 82, 83). Ces techniques présentent

l'avantage d'être directement applicables à partir des prélèvements respiratoires, permettant un dépistage rapide de la résistance et l'adaptation du traitement antibiotique si besoin.

2.2.5.2 ANTIBIOTIQUES ACTIFS

Comme il a été rappelé précédemment, les antibiotiques potentiellement actifs sur les mycoplasmes et utilisés en thérapeutique sont les tétracyclines, les antibiotiques du groupe MLSK (Macrolides lincosamides streptogramines et kétolides) et les fluoroquinolones (84). Seul les kétolides et les fluoroquinolones peuvent avoir une action bactéricide. Ces trois classes partagent l'avantage d'être actives sur des bactéries potentiellement associées à Mp dans les infections respiratoires. D'autres antibiotiques comme les aminosides et le chloramphénicol, peuvent être actifs sur Mp mais ne sont qu'exceptionnellement utilisés (atteinte du système nerveux central).

2.2.5.2.1 LES TETRACYCLINES

Les tétracyclines peuvent être indiquées dans le traitement des infections à Mp chez l'adulte (2). Les tétracyclines ne peuvent pas être utilisées chez l'enfant avant huit ans, ni chez la femme enceinte.

2.2.5.2.2 LES MLSK

Les MLSK sont les antibiotiques de choix pour le traitement des infections respiratoires à Mp touchant principalement l'enfant (2) ou quand les tétracyclines ou les fluoroquinolones sont contre-indiquées. L'azithromycine et les kétolides (téolithromycine) ont la meilleure activité *in vitro* sur Mp tandis que les lincosamides, en particulier la lincomycine, ont une activité modeste (Tableau 2). Contrairement à son activité *in vitro*, la clindamycine est modestement active *in vivo* (79). La solithromycine est un kétolide en cours d'investigation, avec l'activité la plus élevée sur Mp jusqu'à présent.

2.2.5.2.1 LES FLUOROQUINOLONES

Les fluoroquinolones les plus récentes sont les plus actives (Tableau 2) (84). Elles représentent une alternative intéressante dans le traitement des infections respiratoires.

Excepté pour les macrolides, les études récentes de sa sensibilité *in vitro* aux antibiotiques réalisées en Europe et en Amérique du Nord montrent des résultats comparables sans grand changement par rapport à des études plus anciennes (84).

Tableau 2 : CMI des antibiotiques vis-à-vis de *M. pneumoniae* ^a, adapté d'après les références (79) et (84)

ANTIBIOTIQUE	CMI (µg/mL)
Tétracyclines, Glycylcyclines	
Tétracycline	0,12–1
Doxycycline	0,03–0,5
Minocycline	0,06–0,25
Tigécycline	0,06–0,25
Groupe MLSK	
Erythromycine	≤0,004–0,06
Roxithromycine	≤0,01–0,03
Clarithromycine	≤0,004–0,125
Azithromycine	≤0,004–0,01
Josamycine	≤0,01–0,03
Spiramycine	≤0,01–0,25
Midécamycine	≤0,015
Clindamycine	≤0,008–2
Lincomycine	4–8
Pristinamycine	0,02–0,5
Télithromycine	≤0,001–0,06
Céthromycine	≤0,001–0,016
Solithromycine	≤0,000000063– 0,000125
Fluoroquinolones	
Péfloxacine	2
Ciprofloxacine	0,5–2
Ofloxacine	0,05–2
Lévofloxacine	0,5–1
Gatifloxacine	0,06–1
Moxifloxacine	0,06–0,3
Gémifloxacine	≤0,008–0,12
Garénoxacine	0,008–0,12
DC-159a	0,008–0,125
RD-3	0,001–0,016
Autres agents	
Chloramphénicol	2–10
Gentamicine	4

^a Souches n'ayant pas acquis de résistance

2.2.5.3 RÉSISTANCE INTRINSÈQUE

Deux types de résistances intrinsèques sont décrits chez les mycoplasmes, la première commune à tous les espèces dans la classe des *Mollicutes*, et la deuxième spécifique à certaines espèces.

2.2.5.3.1 RESISTANCES LIEES A LA CLASSE

Du fait de leur absence de paroi, tous les organismes de la classe des *Mollicutes* résistent aux inhibiteurs de la synthèse de paroi comme les bêta-lactamines, les glycopeptides et la fosfomycine. Ils résistent en outre aux polymyxines, sulfamides, trimétoprime, acide nalidixique et rifampicine. Mp, comme les autres espèces étudiées chez l'homme étudiées, est résistant au linézolide (84).

2.2.5.3.2 RESISTANCE LIEE A L'ESPECE

Cette résistance intrinsèque concerne essentiellement le groupe MLSK. Parmi les mycoplasmes pathogènes pour l'homme, Mp, comme *M. genitalium*, est naturellement sensible aux antibiotiques du groupe MLSK, excepté à la lincomycine qui présente une activité modeste sur ces deux espèces.

2.2.5.4 RÉSISTANCE ACQUISE

Parmi les mécanismes de résistance acquise, seules les altérations de la cible par des mutations acquises ont été décrites *in vivo* chez Mp (84). Le support génétique de la résistance correspond à des mutations qui concernent *in vivo* seulement la classe des MLSK pour Mp. Le nombre d'études sur la résistance *in vitro* et *in vivo* de Mp augmente, avec l'émergence pour cette espèce réputée sensible aux antibiotiques d'une résistance aux macrolides (84).

2.2.5.4.1 MLSK

Mp ne possède qu'un seul opéron ribosomique. Les mutations de la cible ribosomique (région V de l'ARNr 23S et les protéines ribosomiques L4 et L22) représentent à ce jour le seul mécanisme de résistance aux macrolides.

Des souches résistantes de Mp ont été obtenues par sélection *in vitro* en présence d'érythromycine. Chez les mutants, la résistance était associée à des mutations aux positions 2058 et 2059 au niveau de la boucle centrale du domaine V de l'ARNr 23S,

connues comme des « hot spots » de résistance aux macrolides chez les autres bactéries. Ces mutations ont déjà été décrites *in vivo*.

In vivo, la majorité des souches de Mp résistantes décrites présentent une mutation A2058G dans la boucle peptidyl-transférase de l'ARNr 23S (Figure 13), les autres mutations correspondent aux positions 2059 et 2611. Aucune mutation dans le domaine II de l'ARNr 23S ou au niveau des gènes codant pour les protéines ribosomiques L4 et L22 n'a été décrite *in vivo*. Les souches résistantes ne présentaient pas de résistance croisée à d'autres familles d'antibiotiques.

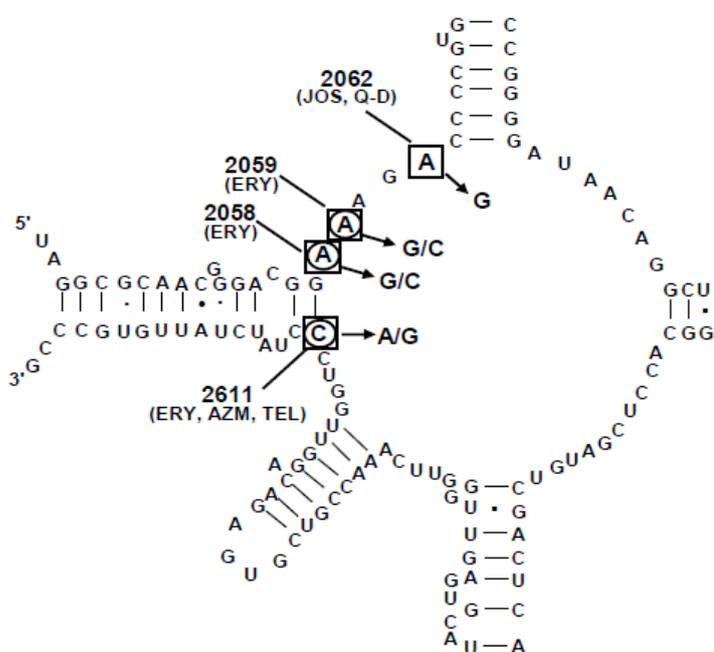


Figure 13 : Structure secondaire de la boucle peptidyltransférase du domaine V de l'ARNr 23S de *M. pneumoniae* (84)

Numérotation de *E. coli*. Les nucléotides encadrés indiquent les positions mutées *in vitro*. Les antibiotiques entre parenthèses (AZM, azithromycine, ERY, érythromycine, JOS, josamycine, Q-D, quinupristine-dalfopristine et TEL, télichromycine) indiquent l'agent sélecteur. Les nucléotides encerclés indiquent les positions mutées *in vivo*.

Une étude très complète, menée *in vitro*, a porté sur la sélection de mutants résistants à différents macrolides, streptogramines et un kétolide, soit un total de huit antibiotiques (84). Des mutations ont été sélectionnées dans le domaine V de l'ARNr 23S aux positions 2611 et 2062 et dans les gènes des protéines ribosomiques L4 et L22. Ces mutations étaient des insertions, délétions ou mutations ponctuelles. Les souches résistantes ne présentaient pas de résistance croisée à d'autres familles d'antibiotiques. Les souches cliniques résistantes de Mp étudiées présentent un phénotype MLS_B avec résistance aux macrolides, lincosamides et streptogramines B et également aux kétolides, avec des augmentations différentes de CMI des molécules selon les mutations.

2.2.5.4.2 TETRACYCLINES

Des souches de Mp ayant une sensibilité diminuée aux tétracyclines (CMI \leq 2 μ g/mL) ont été obtenues *in vitro* en présence de concentrations sub-inhibitrices de tétracyclines. Cette diminution de sensibilité aux tétracyclines était associée à des mutations de l'ARNr 16S dans la poche de fixation de la tétracycline (84).

2.2.5.4.3 FLUOROQUINOLONES

Des mutants résistants de Mp ont été obtenus par sélection *in vitro* en présence de différentes fluoroquinolones dont les plus récentes, lévofloxacine, trovofloxacine, gatifloxacine, moxifloxacine et gémifloxacine. Quelle que soit la molécule utilisée pour la sélection, les « hot spots » de la résistance aux fluoroquinolones, décrits au niveau des QRDR (« Quinolone Resistance Determining Regions ») d'autres bactéries, arboraient des mutations chez les souches résistantes. Les taux de mutations étaient plus faibles avec les fluoroquinolones plus récentes (lévofloxacine et moxifloxacine) qu'avec les plus anciens (ofloxacine et ciprofloxacine) (84).

2.2.5.5 EPIDEMIOLOGIE DES RESISTANCES AUX MACROLIDES

Très peu de souches cliniques de Mp résistantes aux macrolides ont été décrites avant 2000. De 1962 à 1966, aucune résistance à l'érythromycine n'a été retrouvée sur 150 souches analysées provenant de France et du Danemark. Similairement au Japon, 677 souches analysées entre 1983 et 1999 n'ont pas révélé de résistance à l'érythromycine. Seulement deux cas ont été rapportés en Amérique du Nord et en Europe entre 1995 et 1999 (79).

En revanche, à partir de 2000, plusieurs études japonaises rapportent une augmentation significative de la résistance aux macrolides chez Mp, avec jusqu'à 70 % de résistances chez les enfants. En Chine, la résistance concerne de 69 à 92 % des souches chez les adultes et enfants. En Europe et aux Etats Unis, le taux de résistance n'a pas dépassé les 30 % de 2003 à 2010 (2, 79).

En France, deux souches résistantes (1,3 %) ont été isolés en 1999 sur 155 souches collectées de 1994 à 2006. Puis de 2005 à 2007, le taux de résistances aux macrolides a augmenté à 9,8 % (cinq cas sur 51). En 2011, ce taux de résistance était de 8,3 % (six cas sur 72) (8). Le Tableau 3 résume les cas de résistances aux macrolides rapportés en France.

Beaucoup d'études concernant les résistances aux macrolides se sont intéressés aux enfants et peu d'entre eux se sont intéressés aux adultes. Au Japon entre 2005 et 2009, Miyashita *et*

al. ont trouvé 67 % (18/27) de résistance chez les enfants contre 2,4 % (2/84) chez les adultes. En Allemagne, Dumke *et al.* ont trouvé entre 1,2 % et 3% de résistances sur les souches analysés chez les adultes entre 1991 et 2009. En revanche à Beijing en Chine, Cao *et al.* (85) ont rapporté 69 % (46/67) de résistance chez l'adulte de 2008 à 2009 et dans la même ville Xin *et al.* (86) avaient rapporté 92% de résistance chez les enfants de 2003 à 2006. Au Japon, les résistances chez les adultes ont commencé à apparaître en 2007 et au fil des années, le taux de résistance chez les adolescents et adultes augmente (87) (Figures 14 et 15).

Plusieurs équipes en Europe et en Asie ont recherché un lien entre le génotype de Mp et la résistance aux macrolides. Pour l'instant aucun lien n'a été mis en évidence, par PCR RFLP, MLVA ou PFGE (« pulse field gel electrophoresis »). Aucune évidence n'a suggéré l'apparition d'un clone résistant aux macrolides, contrairement à ce qui s'est produit avec d'autres pathogènes respiratoires, tels que *S. pneumoniae*. Dans le cas de *S. pneumoniae* la résistance aux macrolides a été disséminée par quelques sérotypes portant des gènes de résistance, dont l'apparition est favorisée par une pression de sélection lors d'une utilisation importante de macrolides (79).

Tableau 3 : Infections à *M. pneumoniae* par des souches résistantes aux macrolides en France

Années	Population	Résistance (%)	Commentaires	Référence
1994-2006	Non spécifiée	2/155 (1,3)	2 cas de RM ^a en 1999 chez 2 enfants	Pereyre (88)
2005-2007	Non spécifiée	5/51 (9,8)	1 cas de RM chez 1 adulte en 2005	Peuchant (80)
2011	Enfants et adultes	6/72 (8,3)	1 cas de RM chez 1 adulte en 2011	Pereyre (8)

^a RM : Résistance aux macrolides

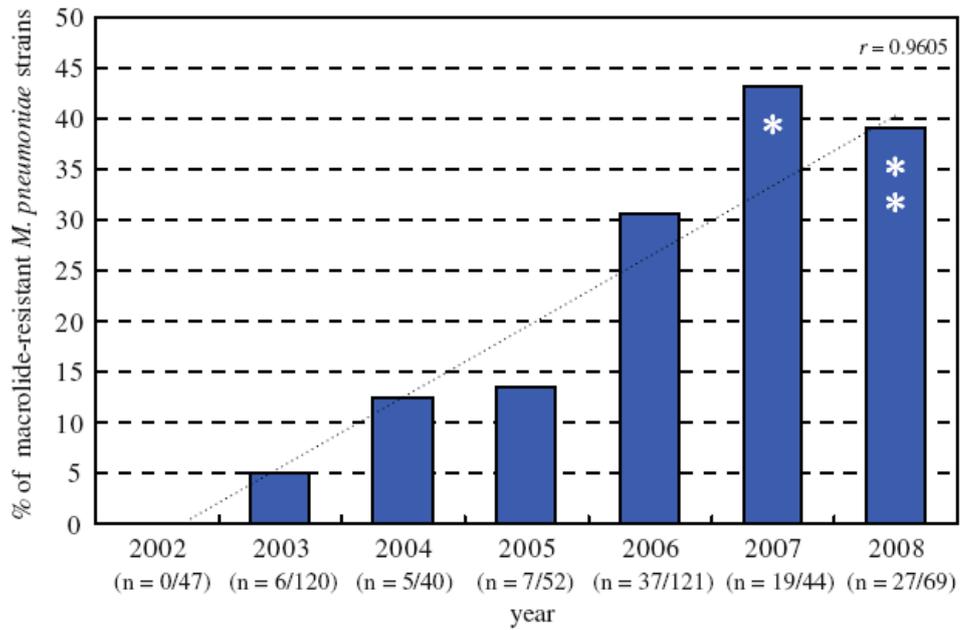


Figure 14 : Fréquence de la résistance aux macrolides chez *M. pneumoniae* au Japon entre 2002 et 2008 (89)

Les astérisques indiquent les souches résistantes aux macrolides isolées chez les adultes.

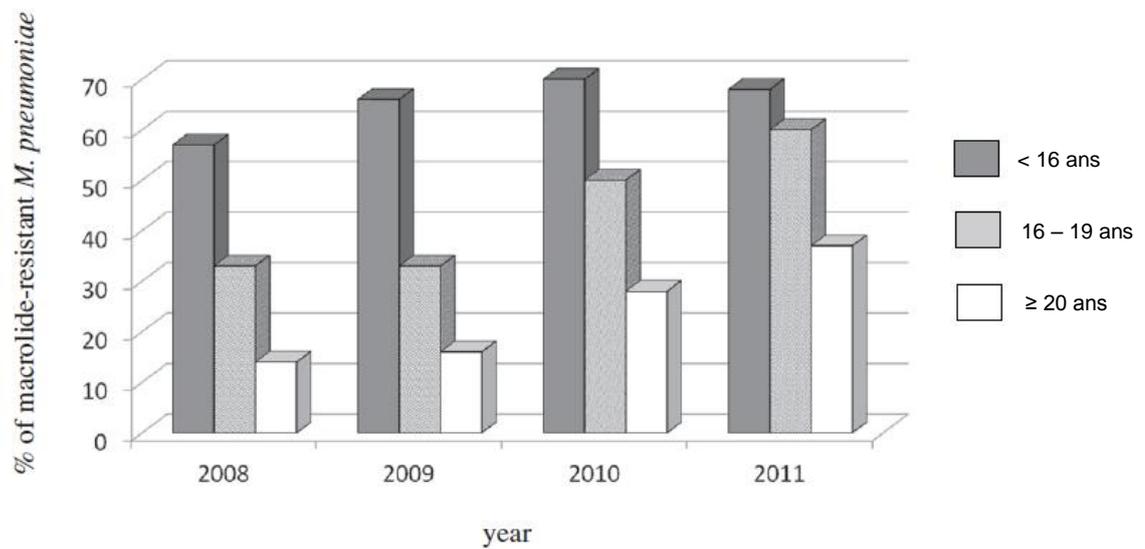


Figure 15 : Prévalence de résistance aux macrolides dans différents groupes d'âges au Japon entre 2008 et 2011 (87)

Augmentation de la prévalence de résistance aux macrolides dans la population d'adolescents et d'adultes.

2.2.6 TRAITEMENT

Les macrolides et apparentés représentent le traitement de première intention des infections à Mp (2). Les recommandations françaises prônent un traitement pendant au moins 14 j dans les pneumonies communautaires atypiques de l'enfant et de 7 à 14 j chez l'adulte, par les macrolides (sauf l'azithromycine) aux doses usuelles pour les pneumopathies à Mp (90, 91).

Comme il a été rappelé précédemment la réponse inflammatoire lors d'une infection à Mp joue un rôle important dans la physiopathologie de la maladie. L'activité anti-inflammatoire des macrolides est bien connue. Par exemple, la clarithromycine est capable de supprimer *in vitro* l'expression de l'IL 8.

L'efficacité clinique des macrolides dans le traitement des infections respiratoires à Mp reflète non seulement leur activité bactériostatique, mais aussi leur effet anti-inflammatoire, en inhibant la production de certaines cytokines pro-inflammatoires. D'après les études de la littérature, les nouveaux macrolides sont aussi efficaces que l'érythromycine avec plus de 90 % d'efficacité sur l'éradication bactérienne. Ils présentent également l'avantage d'être mieux tolérés. La télithromycine, en cure de 7 à 10 j, est également efficace et présente l'avantage d'une prise par jour améliorant l'observance. Mais cet antibiotique est associé à un risque plus élevée de survenue d'effets indésirables graves. Elle n'est utilisable que si la pristnamycine ne peut être prescrite. La durée des symptômes est raccourcie par la précocité de prescription du traitement antibiotique.

L'isolement de souches de Mp résistantes aux macrolides peut conduire à des échecs thérapeutiques, avec pour les patients concernés une augmentation du nombre de jours de fièvre et un changement plus fréquent du traitement initial de macrolides (89). La majorité des patients infectés avec une souche résistante aux macrolides avait déjà été exposée à cette classe d'antibiotique auparavant (89).

En cas d'infection à Mp résistant aux macrolides, les cyclines et les fluoroquinolones représentent une alternative. Les tétracyclines et fluoroquinolones étant contre-indiquées chez les enfants et les femmes enceintes, le traitement d'une infection à Mp résistant aux macrolides chez ces patients pose problème et doit être envisagé au cas par cas.

Pour les infections sévères à Mp, comme les atteintes du système nerveux central, peu d'études thérapeutiques sont disponibles. Certains auteurs recommandent de coupler de fortes doses de corticoïdes à des antibiotiques pénétrant dans le système nerveux central, comme la doxycycline ou le chloramphénicol (2). Pour les encéphalomyélites aiguës disséminées, ayant une importante composante auto-immune, les plasmaphèreses ou les immunoglobulines polyvalentes intraveineuses sont recommandées. Les immunoglobulines intraveineuses sont recommandées

par la Haute Autorité de Santé (HAS) et efficaces dans les syndromes de Guillain-Barré liées aux infections à Mp (2, 92). L'utilisation de la corticothérapie a été rapportée dans des cas de péricardites et myopéricardites, dans des anémies hémolytiques auto-immunes mais son utilisation n'est pas codifiée.

2.2.7 VACCIN

L'intérêt d'un vaccin est renforcé par l'inconstance d'une immunité protectrice naturelle et prolongée dans le temps après une primo-infection à Mp, par l'existence de portages prolongés et par la notion d'épidémies dans les camps militaires et les écoles. De plus, la relative homogénéité antigénique de cette bactérie rendait en théorie possible le développement d'un vaccin.

Différents candidats vaccins ont été proposés, vaccins inactivés, vaccins atténués par voie nasale et vaccins antigéniques comprenant l'adhésine P1, sans succès.

Une récente méta-analyse sur les essais vaccinaux a été réalisée. Les résultats de six essais vaccinaux ont été analysés. L'efficacité de ces différents vaccins contre les pneumopathies à Mp était d'environ 50 %. Les résultats étaient homogènes entre les études. Aucun effet indésirable sérieux n'était décrit. Les tentatives d'essais vaccinaux entre les années 60 et 90 se sont soldées par des échecs et il n'y pas eu de nouveaux essais depuis. De nouvelles stratégies vaccinales pourraient être envisagées et la toxine CARDS pourrait représenter une nouvelle cible vaccinale (13).

3. MATERIEL ET METHODES

3.1 MATERIEL

3.1.1 POPULATION ETUDIÉE

Une étude rétrospective a été réalisée chez les patients pris en charge au CHU de Bordeaux pendant la période de 2010 à 2012 chez qui une demande de recherche de Mp a été faite auprès du laboratoire de bactériologie du CHU.

3.1.2 CRITÈRES D'INCLUSION

- Patients d'âge ≥ 16 ans au moment de la prise en charge au CHU de Bordeaux
- Et avec au moins un marqueur positif pour Mp:
 - Une sérologie Mp positive (Fixation complément $\geq 1/64$ et/ou présence d'IgM)
 - Et/ou PCR Mp positive
 - Et/ou culture de Mp positive

3.1.3 CRITÈRES D'EXCLUSIONS

Les patients pour qui un prélèvement a été adressé au CHU Bordeaux mais qui n'ont pas été pris en charge au CHU de Bordeaux ont été exclus.

Ces prélèvements correspondent aux prélèvements réalisés dans des sites extérieurs du CHU adressés au laboratoire de Bactériologie du CHU de Bordeaux pour expertise (CHU d'Amiens, CH de Lille, Hôpital Robert Picqué, Hôpital Henri Mondor, CHU de Tours, CH de Bayonne, Hôpital d'Aix en Provence, Laboratoire Biomnis de Lyon, Hôpital de La Roche sur Yon, Hôpital de Cholet, CHU de Limoges, CH de Necker Enfants, CH de Créteil, Hôpital d'Antoine Béclère, CH de Langon, CHU de Poitiers).

3.2 METHODES

3.2.1 METHODE DE DETECTION DE Mp

3.2.1.1 SEROLOGIE

Les méthodes sérologiques comprenaient la réaction de fixation du complément et la recherche d'IgM était effectuée en ELISA grâce à la trousse Medac distribuée par Dia Sorin®.

3.2.1.2 PCR ET CULTURE

La méthode de PCR en temps réel a été appliquée en utilisant une sonde TaqMan ciblant un fragment du gène de l'adhésine P1. Ce PCR en temps réel maison est propre au laboratoire du CHU de Bordeaux (77).

Pour chaque PCR réalisée sur un prélèvement, une culture a été réalisée sur milieu Hayflick modifié biphasique. En cas de virage de l'indicateur, plusieurs contrôles sont effectués pour s'assurer qu'il est bien dû à une souche de Mp viable:

- 200µl de la culture sont testés en PCR pour s'assurer que la séquence spécifique de Mp est bien décelée dans ce bouillon,
- 100µl sont repiqués sur une gélose Hayflick pour observer l'aspect typique des colonies de mycoplasme
- 100µl sont repiqués sur un nouveau bouillon pour s'assurer de la vitalité de la souche
- Le reste du bouillon est congelé à -80°C pour conserver la souche

3.2.1.3 RECHERCHE DE RESISTANCE AUX MACROLIDES

La recherche de résistance aux macrolides a été effectuée par la technique de PCR en temps réel avec analyse de courbe de fusion, permettant de détecter grâce à une PCR duplexe les six mutations de l'ARNr 23S décrites *in vivo* et *in vitro* et responsables de la résistance aux macrolides (80).

3.2.2 METHODE DE RECUEIL DES DONNÉES

La liste des patients a été obtenue à partir de la base de données du laboratoire de Bactériologie du CHU de Bordeaux (8 153 demandes de recherche de Mp). Pour les patients répondant aux critères d'inclusion et d'exclusion, les dossiers médicaux ont été consultés via le logiciel DxCare (dossiers informatisés du CHU) et/ou à partir des dossiers papiers.

Une demande d'autorisation a été préalablement formulée auprès des différents chefs de services concernés.

Les données recueillies figurent sur la fiche de recueil (Annexe 1) et concernent principalement :

- Les données démographiques (âge, sexe ...)
- Les comorbidités associées (tabagisme, asthme, immunosuppression...)
- Les manifestations respiratoires (date de début, sévérité, clinique, aspects radiologiques)
- Les données des manifestations extra-respiratoires (neurologiques, cardiologiques, hématologiques, dermatologiques, hépato digestives, rénales et autres)

- Le traitement, l'évolution
- Les résultats microbiologiques (bactériologiques et virologiques) et les résultats biologiques (formule sanguine, syndrome inflammatoire)

3.2.3 CLASSIFICATION DES PATIENTS

Les patients répondant aux critères de sélection ont été classés en deux groupes : ceux présentant une infection aiguë à Mp et ceux présentant une infection à Mp non évolutive, passée ou asymptomatique.

Les critères suivants ont été pris pour la classification des patients :

- Critère clinique : clinique compatible avec une infection à Mp évolutive
- Critère biologique : détection de Mp par PCR et/ou par culture et/ou fixation de complément $\geq 1/64$ et/ou présence d'IgM.

Les deux groupes de patients sont :

1. Infection aiguë à Mp :

Définie par la présence d'un critère clinique + un critère biologique

2. Infection non évolutive, passée ou asymptomatique à Mp :

Définie par l'absence de critère clinique indépendamment de la présence d'un critère biologique.

Les dossiers des patients inclus ont été discutés devant un groupe scientifique comprenant un MCU PH de Maladies infectieuses et une MCU PH de Bactériologie du centre national de compétence des infections humaines à mycoplasmes afin de les répartir dans les deux groupes.

Les manifestations extra-respiratoires à Mp ont été comptabilisées lorsqu'il existait une infection aiguë à Mp associée à des manifestations extra pulmonaires connues, faisant partie du spectre des signes extrapulmonaires de Mp, apparus dans un délai compatible avec l'infection aiguë à Mp. Les cas d'hépatites et de rhabdomyolyse à Mp ont été définis lorsqu'aucune autre cause n'expliquait l'élévation des enzymes hépatiques et/ou des enzymes musculaires.

3.2.4 ANALYSE DES DONNÉES

Les données ont été recueillies dans un classeur Microsoft Excel 2007[®]. Les analyses statistiques ont été réalisées grâce au logiciel Microsoft Excel 2007[®] et au logiciel statistique IBM SPSS 22.0[®].

Le test t de Student a été utilisé pour la comparaison des moyennes, et un test khi deux ou un test exact de Fischer pour les valeurs qualitatives en fonction des effectifs comparés.

Une p-value < 0,05 était considérée significative.

4. RESULTATS

4.1 CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION ETUDIÉE

Sur 5 910 patients (soit 8 153 prélèvements) chez qui une recherche de Mp a été réalisée de 2010 à 2012 au CHU de Bordeaux, 5 456 étaient des patients pris en charge au CHU de Bordeaux (soit 7 770 prélèvements) (Figure 16).

Les prélèvements de 454 patients non pris en charge au CHU de Bordeaux ont été reçus au laboratoire de Bactériologie et ces patients ont été exclus de la population étudiée.

Parmi ceux pris en charge au CHU de Bordeaux, 209 (3.8 %) patients avaient au moins un marqueur biologique positif pour Mp. Parmi eux, 138 (66,0 %) patients avaient moins de 16 ans et 71 (34,0 %) avaient 16 ans et plus au moment de la prise en charge.

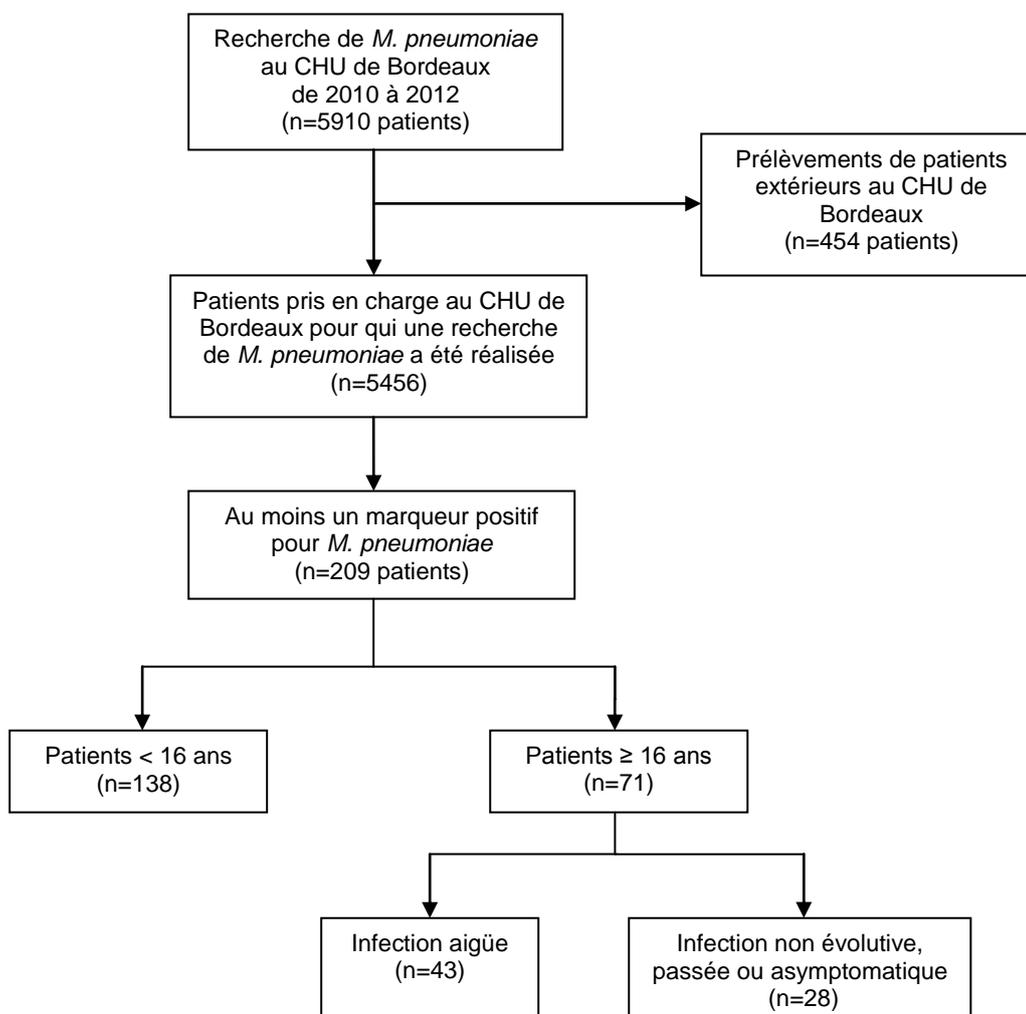


Figure 16 : Flux de patients chez qui une recherche de *M. pneumoniae* a été réalisée au CHU de Bordeaux de 2010 à 2012

4.1.1 CARACTERISTIQUES GLOBALES DE LA POPULATION INCLUSE

Parmi les 71 patients de plus de 16 ans ayant au moins un marqueur biologique positif pour Mp, 43 (60,6 %) avaient une infection aiguë et 28 (39,4 %) avaient une infection non active, passée ou asymptomatique à Mp (Tableau 4).

Tableau 4 : Caractéristiques des patients de plus de 16 ans ayant au moins un marqueur positif pour *M. pneumoniae* et pris en charge au CHU de Bordeaux de 2010 à 2012

	Infection aiguë (n=43)		Infection non évolutive, passée ou asymptomatique (n=28)		Total (n=71)	p
	N (% ou [EIQ] ^a)		N (% ou [EIQ] ^a)			
Sexe						0,634
Homme	27	(62,8)	16	(57,1)	43	
Femme	16	(37,2)	12	(42,9)	28	
Age moyen (années)	47,6	[33,2-61,5]	37,6	[19,2-49,5]	43,7	0,044
Patients immunodéprimés	13	(30,2)	8	(26,6)	21	0,881
Type d'Immunodépression						
Immunodépression Humorale	1	(2,3)	1	(3,6)	2	0,757
Immunodépression Cellulaire	12	(27,9)	7	(25)	19	0,787
Traitement immunosuppresseur	9	(20,9)	7	(25)	16	0,688
Comorbidités						
Pathologie Pulmonaire chronique	9	(20,9)	2	(7,1)	11	0,508
Cardiopathie chronique	7	(16,3)	6	(21,4)	13	0,755
Hépatopathie chronique	5	(11,6)	0	(0)	5	0,642
HTA	5	(11,6)	3	(10,7)	8	0,905
Hémopathie maligne	2	(4,7)	1	(3,5)	3	0,825
Maladie auto immune	2	(4,7)	3	(10,7)	5	0,376
Insuffisance rénale chronique	2	(4,7)	1	(3,5)	3	0,558
Diabète	2	(4,7)	4	(14,3)	6	0,204
Néoplasie gastrique	1	(2,3)	0	(0)	1	0,999
Drépanocytose homozygote	1	(2,3)	0	(0)	1	0,999
Tabagisme (actif ou sévré)^b	16	(42,1)	4	(19,0)		0,091
Actif	12/38	(31,6)	3/21	(14,3)	15	
Sévré	4/38	(10,5)	1/21	(4,8)	5	

^a EIQ : Espace interquartile

^b Existe des données manquantes

Les patients ayant présenté une infection active aiguë à Mp avaient en moyenne 47,6 ans EIQ [33,2-61,5] contre 37,6 ans [19,2-49,5] pour les autres (p=0,044).

Parmi les patients avec une infection aiguë, huit (18,6 %) étaient âgés de plus de 65 ans avec une moyenne d'âge de 78,9 ans [70,8-85,4]. Sept d'entre eux avaient des comorbidités associées.

4.1.2 PATIENTS ATTEINTS D'UNE AFFECTION PULMONAIRE CHRONIQUE

Tableau 5 : Caractéristiques des atteintes pulmonaires chroniques des patients de plus de 16 ans ayant au moins un marqueur biologique positif à *M. pneumoniae* et pris en charge au CHU de Bordeaux de 2010 à 2012.

	Infection aiguë (n=43) N (%)	Infection non évolutive, passée ou asymptomatique (n=28) N (%)	Total n=71
Tabagisme	16/38 (42,1)	4/21 (19,0)	20
Actif	12/38 (31,6)	3/21 (14,3)	15
Sevré	4/38 (10,5)	1/21 (4,8)	5
BPCO	2 (4,7)	0 (0)	2
Asthme	2 (4,7)	1 (3,6)	3
Transplantation pulmonaire	2 (4,7)	0 (0)	2
Mucoviscidose	1 (2,3)	0 (0)	1
Fibrose pulmonaire idiopathique	1 (2,3)	0 (0)	1
Cancer pulmonaire	1 (2,3)	0 (0)	1
Sclérodémie systémique	1 (2,3)	1 (3,6)	2
HTAP primitive	1 (2,3)	0 (0)	1
Vascularite à ANCA	0 (0)	1 (3,6)	1

4.1.3 PATIENTS ATTEINTS D'UNE CARDIOPATHIE CHRONIQUE

Tableau 6 : Caractéristiques des cardiopathies chroniques des patients de plus de 16 ans ayant au moins un marqueur biologique positif à *M. pneumoniae* et pris en charge au CHU de Bordeaux de 2010 à 2012

	Infection aiguë (n=43) N (%)	Infection non évolutive, passée ou asymptomatique (n=28) N (%)	Total (n=73)
Fibrillation Auriculaire	3 (7,0)	1 (3,6)	4
Cardiopathie congénitale	1 (2,3)	2 (7,1)	3
Fistules coronarocardiaques	1 (2,3)	0 (0)	1
Communication inter ventriculaire	0 (0)	1 (3,6)	1
Communication inter auriculaire	0 (0)	1 (3,6)	1
Myocardiopathie ischémique	1 (2,3)	1 (3,6)	2
Transplanté cardiaque	1 (2,3)	1 (3,6)	2
Myocardiopathie ischémique	1 (0)	0 (0)	1
Tétralogie de Fallot	0 (0)	1 (3,6)	1
Sclérodémie (Péricardite)	1 (2,3)	0 (0)	1
Maladie de Fabry	0 (0)	1 (3,6)	1

4.1.4 DESCRIPTION DE LA POPULATION DE PATIENTS IMMUNODEPRIMÉS INCLUS DANS L'ETUDE

Treize (30,2 %) patients ayant présenté une infection aigüe à Mp étaient immunodéprimés. Les pathologies responsables d'immunodépression ou nécessitant un traitement immunosuppresseur sont détaillées dans le Tableau 7.

Tableau 7 : Description des patients immunodéprimés de plus de 16 ans pris en charge au CHU de Bordeaux de 2010 à 2012 chez qui un marqueur biologique pour Mp est revenu positif

	Infection aigüe (n=13)*		Infection non évolutive, passée ou asymptomatique (n=8)*		Total (n=21)*
	n	IS ^a		IS ^a	
Transplantés	5		2		7
Bi pulmonaire	2		0		
Mucoviscidose	1	Oui	0		
Fibrose pulmonaire idiopathique	1	Oui	0		
Cardiaque	1		1		
Cardiopathie ischémique	1 ^c	Oui	0		
Tétralogie de Fallot	0		1 ^d	Oui	
Rénal	2		1		
Polykystose rénale	1	Oui	0		
Néphropathie à Ig A	1	Oui	0		
Néphropathie de reflux	0		1	Oui	
Maladie auto immune	2		3		5
Lupus systémique	1	Oui	0		
Sclérodermie systémique	1	Oui	1	Oui	
Anémie hémolytique auto immune (AHAI)	0		1 ^d	Oui	
Vascularite à ANCA type Wegener	0		1	Oui	
Hémopathie maligne	2		1		3
LAM 1	1	Oui	0		
LAM 4	0		1	Oui	
LAM 5	1	Non	0		
Cirrhose	2		0		2
Hépatite C chronique	1	Non	0		
Alcoolique et sur hépatite C chronique	1 ^b	Non	0		
Insuffisance rénal chronique terminale	1		1		2
Toxicité ciclosporine	1 ^c	Non			
Syndrome néphrotique	0		1	Non	
Cancer Pulmonaire	1	Oui	0		1
VIH	1	Non	0		1
Drépanocytose homozygote	1^b	Non	0		1
Maladie de Fabry	0		1	Oui	1
Maladie de Crohn	0		1	Oui	1

^a IS : patient sous immunosuppresseur pour cette pathologie

* Certains patients avaient plusieurs causes d'immunosuppression

^b Un patient avait à la fois une cirrhose et une infection par le VIH

^c Un patient prenait à la fois des IS et avait une insuffisance rénale chronique terminale

^d Un patient prenait à la fois des IS suite à une transplantation cardiaque et pour une AHAI

^e LAM : Leucémie aigüe myéloïde

Les deux patients ayant une immunodépression humorale concernaient le patient drépanocytaire, et le patient présentant une insuffisance rénale chronique sur un syndrome néphrotique. Les autres patients dans le Tableau 7 ci-dessus avaient une immunodépression cellulaire.

Chez les patients immunodéprimés présentant une infection aigüe, neuf prenaient un traitement immunosuppresseur.

Deux patients présentaient plusieurs causes d'immunodépression en même temps :

- Un patient présentait à la fois une infection à VIH (CD4 354 /mm³ (20 %) et charge virale indétectable) et une cirrhose (alcoolique et sur une hépatite C chronique active).
- Un patient prenait à la fois des immunosuppresseurs suite à une transplantation cardiaque et a développé une insuffisance rénale chronique terminale.

Dans le groupe « infection non évolutive, passée ou asymptomatique », huit patients étaient immunodéprimés et sept prenaient un traitement immunosuppresseur. Un patient prenait des immunosuppresseurs à la fois suite à une transplantation cardiaque et pour une anémie hémolytique auto-immune idiopathique.

4.2 DESCRIPTION DES CAS D'INFECTION AIGÛE A Mp

Quarante trois (60,6 %) des 71 adultes ayant au moins un marqueur biologique positif à Mp avaient une infection aigüe. Tous les 43 patients avaient des signes pulmonaires et 13 (30.2 %) avaient des signes extra-respiratoires.

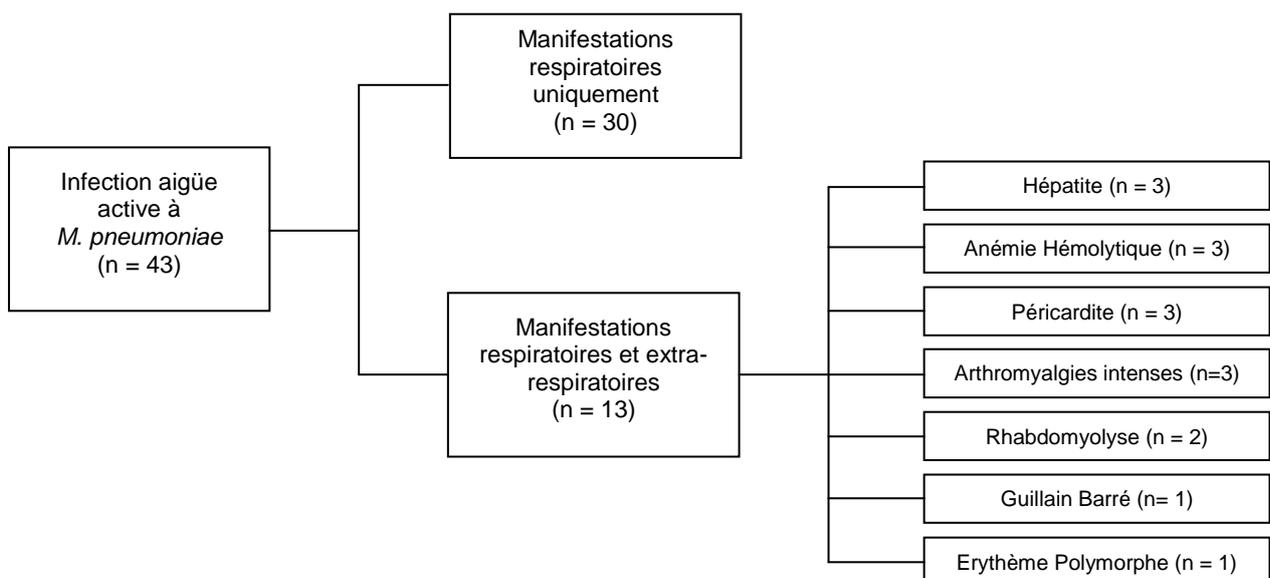


Figure 17 : Répartition du nombre de patients selon les manifestations cliniques lors de l'infection à Mp

Parmi les patients avec une infection aiguë à Mp, 13 (30,2 %) étaient immunodéprimés, 12 (31,6 %) avaient un tabagisme actif, 9 (20,9 %) présentaient une pathologie pulmonaire chronique et 7 (16,3 %) une cardiopathie chronique.

4.2.1 DESCRIPTION DES MANIFESTATIONS RESPIRATOIRES

Les signes les plus fréquemment présentés étaient la toux chez 36 patients (83,7 %) et la fièvre chez 35 patients (81,4 %). Une dyspnée était décrite chez 20 patients (46,5 %). Les autres signes respiratoires sont décrits dans le Tableau 8 :

Tableau 8 : Manifestations cliniques de voies respiratoires décrites chez les patients ayant présenté une infection aiguë à Mp

Signes respiratoires	Nombre patients	%
Fièvre>38°C	35	81,4
Toux	36	83,7
Sèche	20	46,5
Quinteuse	1	2,3
Productive	15	34,9
Dyspnée	20	46,5
Ronchi diffus	11	25,6
Douleur thoracique	11	25,6
Sibilants expiratoires	5	11,6
Pharyngite	4	9,3
Laryngite/Trachéite	3	7,0
Hémoptysie	3	7,0
Rhinite	2	4,7

Les symptômes d'allure virale sont moins fréquents (pharyngite chez quatre (9,3 %) patients, laryngite chez trois (7,0 %) patients et une rhinite chez deux (4,7 %) patients.

4.2.1.1 DOULEUR THORACIQUE

Une douleur thoracique était décrite chez 11 patients (25,6 %). Cette douleur était en lien uniquement avec la pneumopathie à Mp chez six patients (14,0 %). Deux patients ont décrit une douleur en rapport avec une péricardite à Mp, deux autres avaient une douleur thoracique liée à un épanchement pleural et un patient drépanocytaire avait un syndrome thoracique sur une pneumopathie à Mp.

4.2.1.2 EPANCHEMENT PLEURAL

Un épanchement pleural confirmé radiologiquement a été décrit chez neuf patients :

Deux patients présentaient une pleurésie dans un contexte de péricardite à Mp et deux une pleurésie en rapport avec une pneumopathie à Mp seule. Trois patients ont décompensé une cirrhose, un avait une décompensation cardiaque et un autre avait une insuffisance rénale chronique.

Au total, quatre patients parmi les quarante trois (9,3 %) ont présenté un épanchement pleural uniquement en lien avec les manifestations cardio-pulmonaires de l'infection à Mp.

Le liquide pleural a été prélevé chez trois des neuf patients. Le liquide pleural était de type exsudat dans les trois cas: un présentait une pleurésie purulente et les deux autres une pleurésie lymphocytaire réactionnelle. La recherche de Mp n'a pas été réalisée en PCR sur liquide pleural.

4.2.1.3 HEMOPTYSIE

Trois patients ont présenté des crachats hémoptoïques. L'hémoptysie était directement en rapport avec la pneumopathie à Mp dans deux cas. Le troisième patient a présenté également une embolie pulmonaire pouvant expliquer les hémoptysies.

4.2.1.4 SIGNES DE GRAVITE DES ATTEINTES RESPIRATOIRES

4.2.1.4.1 SCORE CRB65

La répartition des scores CRB65 pour les patients ayant une infection active à Mp est représentée dans le Tableau 9:

Tableau 9 : Score CRB65 des patients ayant présenté des manifestations respiratoires d'une infection aigüe à Mp

Score CRB65	Nombre patients	%
0	24	55,8
1	14	32,6
2	3	7,0
3	2	4,7
4	0	0,0

4.2.1.4.2 HYPOXEMIE ET SDRA :

Neuf patients (20,9 %) ont présenté une hypoxémie en rapport avec uniquement l'infection aiguë à Mp. Parmi eux, un patient de 38 ans a présenté un Syndrome de Détresse Respiratoire Aigüe (SDRA) (Figure 21).

Le patient ayant présenté le SDRA avait une sérologie Mp négative à J1 du début des symptômes et une sérologie s'est positivée (IgM positives) lorsque reprélevé à J10. Comme comorbidités il était tabagique actif et avait une hépatite C chronique sans fibrose hépatique.

Quatre autres patients ont manifesté une hypoxémie au cours de l'infection aiguë à Mp, mais pouvant être expliquée par une autre cause (deux cas en rapport avec une embolie pulmonaire concomitante, un cas en association avec une décompensation cardiaque et un autre présentant en même temps une décompensation oedemato-ascitique).

Cinq patients ont eu recours à une ventilation mécanique (11,6 %).

4.2.1.5 ASPECT RADIOLOGIQUE DES MANIFESTATIONS RESPIRATOIRES

Quarante deux patients ont eu une imagerie pulmonaire. Un seul patient n'avait pas eu d'imagerie car les symptômes respiratoires, d'allure virale banale, avaient disparu lors de la prise en charge des manifestations extra-respiratoires.

Un aspect de pneumopathie lobaire était retrouvé chez 20 (47,6 %) patients : une pneumopathie unilobaire (Figure 18) était présente chez 15 patients (35,4 %) et une pneumopathie bilobaire chez cinq patients (11,9 %). Un épaississement bronchique bilatéral était présent chez 14 (33,3%) patients, un syndrome interstitiel (Figure 19 et 20) présent chez 12 (28,6%) patients.

L'imagerie était normale chez 5 patients (11,9 % des cas). Parmi eux, deux patients (4,8 %) avaient des signes cliniques à l'auscultation (crépitations unilatéraux des bases pulmonaires) et trois patients (7,1 %) n'avaient plus de signes respiratoires alors qu'ils manifestaient des symptômes extra-respiratoires (deux anémies hémolytiques et un érythème polymorphe) au moment de la réalisation de l'imagerie.

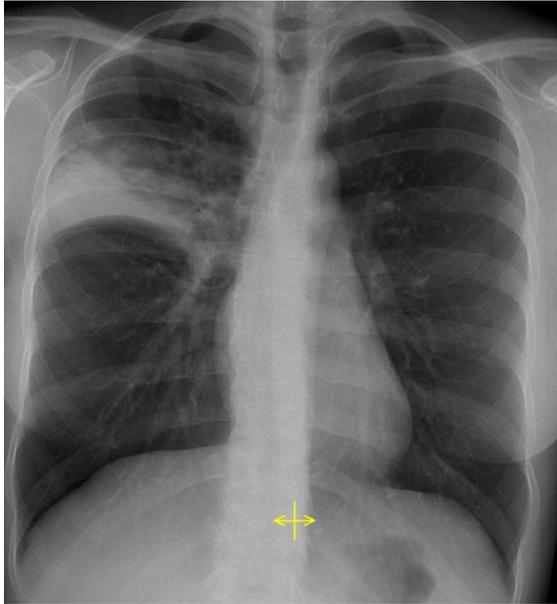


Figure 18 :

Radiographie thoracique montrant un aspect de pneumopathie franche lobaire aigüe lors d'une pneumopathie à *M. pneumoniae* chez une jeune adulte.



Figure 19 :

Radiographie thoracique d'un patient de 44 ans présentant une pneumopathie gauche à *M. pneumoniae* avec un syndrome interstitiel prenant un aspect de verre dépoli et de micronodules.

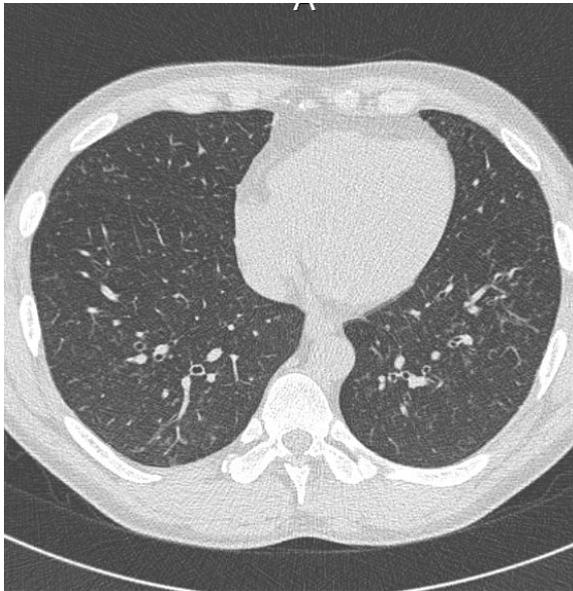


Figure 20 :

Scanner thoracique montrant un syndrome interstitiel avec des micronodules centrolobulaires lors d'une pneumopathie bilatérale à *M. pneumoniae* chez un patient de 41 ans.

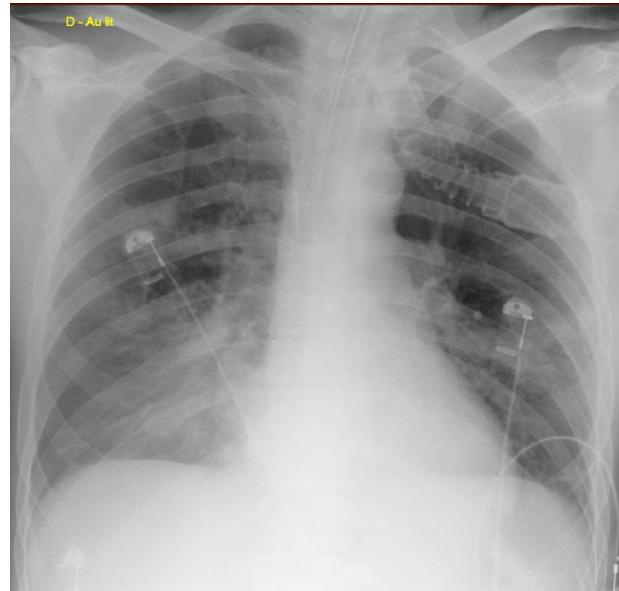


Figure 21 :

Radiographie thoracique d'un patient de 38 ans ayant présenté un SDRA causé par *M. pneumoniae*.

Dix sept (40,5 %) patients sur les 42 qui avaient eu une imagerie pulmonaire avaient un syndrome interstitiel et/ou un épaississement bronchique radiologique sans image de pneumopathie lobaire. Trois d'entre eux avaient un épanchement pleural associé.

Parmi ceux ayant présenté un aspect de pneumopathie unilobaire radiologique (15 patients), trois patients (20 %) avaient un épaississement bronchique associé, un (6,7 %) avait un syndrome interstitiel associé et trois (20 %) avaient un épanchement pleural associé.

Parmi ceux ayant présenté un aspect de pneumopathie bilobaire radiologique (cinq patients), trois (60 %) avaient un épaississement bronchique associé, un (20 %) avait un syndrome interstitiel associé, trois (60 %) avaient un épanchement pleural associé.

Tableau 10 : Aspect radiologique et scannographique des patients ayant présenté une infection aigüe à *M. pneumoniae* de 2010 à 2012 et pris en charge au CHU de Bordeaux

Imagerie	Nombre patients	%
Type d'imagerie		
Radiographie pulmonaire seule	22	52,4
Scanner thoracique	20	47,6
Aspect radiologique		
Aspect de pneumopathie lobaire	20	47,6
Unilatéral	15	35,7
Lobe inférieur droit	6	14,3
Lobe moyen droit	2	4,8
Lobe supérieur droit	1	2,4
Lobe inférieur gauche	5	11,9
Lingula	1	2,4
Bilatéral	5	11,9
Epaississement bronchique	15	35,7
Syndrome interstitiel	12	28,6
Epanchement pleural	9	21,4
Autres aspects scannographiques		
Nodules Centrolobulaires	4	9,5
Verre dépoli	3	7,1
Lymphadénopathies	12	28,6
Bilan iconographique normal	5	11,9

4.2.2 DESCRIPTION DES MANIFESTATIONS EXTRA RESPIRATOIRES

Treize patients (30,2 %) ont présenté des manifestations extra respiratoires. Parmi eux, deux ont présenté plusieurs manifestations extra-respiratoires en même temps.

Tableau 11 : Manifestations extra-respiratoires chez les adultes ayant présenté une infection aigüe à *M. pneumoniae* de 2010 à 2012 au CHU de Bordeaux.

Manifestations extra-respiratoires	N=13 N (%)	Délai moyen (j) par rapport au début des signes pulmonaires (valeurs extrêmes)
Digestive		
Hépatite	3 ^b (23,1)	10,7 (6-15)
Hématologiques		
Anémie hémolytique auto immune	3 ^a (23,1)	Non connu
Cardiovasculaires		
Péricardite	2 (15,4)	3 (0-6)
Myopéricardite	1 (7,7)	
Rhumatologiques		
Arthromyalgies intenses	3 ^a (23,1)	0
Rhabdomyolyse	2 ^a (15,4)	Non connu
Dermatologique		
Erythème Polymorphe	1 (7,7)	6
Neurologique		
Syndrome de Guillain Barré	1 ^b (7,7)	6

^a Un patient avait à la fois une rhabdomyolyse, une anémie hémolytique auto-immune et des arthralgies intenses.

^b Un patient a présenté en même temps un syndrome de Guillain-Barré et une hépatite.

4.2.2.1 MANIFESTATIONS DIGESTIVES

Une hépatite biologique asymptomatique liée à Mp a été retrouvée chez 3 patients.

L'élévation moyenne des ALAT était à 62,6 UI/L avec des valeurs extrêmes de (55-68), l'élévation moyenne des ASAT était à 71 UI/L (55-102).

Le délai du pic des transaminases après l'apparition des symptômes respiratoires était de 10,7 j (6-15 j).

4.2.2.2 MANIFESTATIONS HEMATOLOGIQUES

Trois patients ont présenté une atteinte hématologique. Le test de Coombs est revenu positif chez deux des trois patients.

L'anémie était sévère et symptomatique chez une patiente (taux d'hémoglobine à 3,9 g/dL), nécessitant un traitement associant clarithromycine, corticothérapie et des cures de Rituximab. Le test de Coombs était positif (type Ig G et C3d).

Chez les deux autres patients, l'anémie hémolytique était asymptomatique. Le test de Coombs était positif chez un patient (type C3d).

4.2.2.3 MANIFESTATIONS CARDIOVASCULAIRES

Deux cas de péricardite et un cas de myopéricardite à Mp ont été rapportés. Le délai d'apparition des signes cardiaques par rapport aux signes respiratoires était en moyenne de 3 j (0-6 j). Chez une patiente, la péricardite a récidivé au bout de 32 j.

Il n'y a pas eu de signes de gravité de la péricardite (tamponnade ou de décompensation cardiaque) chez ces patients.

L'évolution était favorable chez les trois patients, sous une antibiothérapie et un traitement par anti inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

4.2.2.4 MANIFESTATIONS RHUMATOLOGIQUES

Deux patients ont présenté une rhabdomyolyse. Le taux moyen des CPK était de 509 UI/L (487-531). Un patient se plaignait d'arthralgies et de myalgies en même temps alors que l'autre n'avait pas de myalgies.

Trois patients se sont plaints d'arthromyalgies, apparues en même temps que les signes respiratoires, qui ont persisté pendant plusieurs jours. Le dosage de CPK n'a été réalisé que chez un patient (élevé à 487 UI/L).

Parmi ces quatre patients, un présentait une pneumopathie hypoxémiante et un autre un SDRA.

4.2.2.5 MANIFESTATIONS DERMATOLOGIQUES

Un cas d'érythème polymorphe majeur a été rapporté. Les signes cutanéomuqueux (lésions bulleuses des mains, gingivostomatite, conjonctivite et érosion méat urétral) sont apparus 6 j après les signes respiratoires.

L'évolution était favorable sous clarithromycine et colchicine.

4.2.2.6 MANIFESTATIONS NEUROLOGIQUES

Un patient a présenté un syndrome de Guillain-Barré. Les signes respiratoires ont précédé les signes neurologiques de 6 j. La sérologie Mp était fortement positive (fixation du complément positive au 1/2048 associée à des IgM). Le tableau clinique n'a pas évolué vers des troubles de la déglutition et ne s'est pas compliqué de troubles de la ventilation pulmonaire.

Ce patient a présenté une cytolyse hépatique prédominant sur les ALAT (102 UI/L) en même temps.

L'évolution a été favorable sous Immunoglobulines polyclonales. Une antibiothérapie n'a pas été prescrite.

4.2.3 ANALYSE DES PATIENTS AVEC DES MANIFESTATIONS RESPIRATOIRES UNIQUEMENT ET CEUX AYANT PRÉSENTÉ EN PLUS DES MANIFESTATIONS EXTRA-RESPIRATOIRES

Tableau 12 : Tableau comparatif des caractéristiques des patients ayant présenté des manifestations respiratoires uniquement versus ceux ayant présenté des manifestations extra-respiratoires associées

	Patients avec uniquement des manifestations respiratoires N=30		Patients avec des manifestations extra-respiratoires associées N=13		Total N=43	p
	N	(%) ou [EIQ] ^a	N	(%) ou [EIQ] ^a		
Sexe						0,502
Homme	20	(66,7)	7	(53,8)		
Femme	10	(33,3)	6	(46,2)		
Age moyen (années)	49,9	[35,2-62,7]	42,3	[22,2-59,7]		0,281
Patients immunodéprimés	13	(43,3)	0	(0)	13	0,004
Type d'immunodépression						
Immunodépression Humorale	1	(3,3)	0	(0)	1	0,505
Immunodépression Cellulaire	12	(40)	0	(0)	12	0,007
Traitement immunosuppresseur	9	(30)	0	(0)	9	0,026
Comorbidités						
Pathologie Pulmonaire chronique	6	(20)	3	(23,1)	9	0,721
Cardiopathie chronique	7	(23,3)	0	(0)	7	0,082
Hépatopathie chronique	4	(13,3)	1	(7,7)	5	0,811
Insuffisance rénale chronique	2	(6,7)	0	(0)	2	0,505
Hémopathie maligne	2	(6,7)	0	(0)	2	0,340
Maladie auto immune	2	(6,7)	0	(0)	2	0,340
Diabète	2	(6,7)	0	(0)	2	0,340
HTA	2	(6,7)	3	(23,1)	5	0,153
Drépanocytose homozygote	1	(3,3)	0	(0)	1	0,505
Néoplasie gastrique	1	(3,3)	0	(0)	1	0,505
Tabagisme ^b						0,970
Actif ou sévère	11/26	(42,3)	5/12	(41,7)	16/38	
Examens biologiques						
CRP moyenne (mg/L)	135,0	[61,0-184,8]	125,1	[37,4-166,0]		0,749
PCT moyenne (ng/ml)	1,3	[0,1-1,8]	1,9	[0,1-3,3]		0,337
Leucocytes moyens (G/L)	10,7	[8,0-14,5]	12,9	[9,3-16,1]		0,197
PNN ^c moyens (G/L)	8,1	[5,3-10,5]	9,4	[6,5-13,1]		0,413
Lymphocytes moyens (G/L)	1,4	[0,8-1,6]	1,6	[0,9-1,9]		0,603
Examens bactériologiques						
Nombre de sérologies positives	21/24	(87,5)	10/11	(90,9)	31/35	0,769
Nombre de PCR positives	10/12	(83,3)	3/4	(75)	13/16	0,712
Nombre de cultures positives	5/12	(41,7)	1/4	(25)	5/16	0,647

^a EIQ : espace interquartile

^b Données manquantes

^c PNN : polynucléaires neutrophiles

Il existe une différence statistiquement significative du nombre de patients immunodéprimés entre ceux n'ayant pas de manifestations extra-respiratoires d'une infection aigüe à Mp (13 patients immunodéprimés) et ceux ayant présenté des manifestations extra-respiratoires à Mp (aucun patient immunodéprimé) ($p=0,004$).

Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes pour le taux de CRP, PCT, la numération formule sanguine et les résultats par sérologie, PCR et culture de Mp.

4.2.4 PRISE EN CHARGE ET EVOLUTION

4.2.4.1 ANTIBIOTHERAPIE

4.2.4.1.1 AVANT LA PRISE EN CHARGE HOSPITALIERE

Un échec d'une antibiothérapie probabiliste a été retrouvé chez 18 patients (41,9 %). Seize patients avaient reçu des bêtalactamines uniquement initialement, un patient avait reçu un macrolide (clarithromycine) et 1 patient avait reçu une bêta-lactamine puis une synergistine (pristinamycine).

4.2.4.1.2 PENDANT L'HOSPITALISATION

L'évolution concernant les atteintes respiratoires a été favorable chez tous les patients.

Trente sept patients (86,0 %) avaient reçu une antibiothérapie active sur Mp. Cinq patients (11,6 %) avaient reçu une antibiothérapie non active sur Mp (dont une patiente avec une myopéricardite).

Un patient (2,3 %) n'a pas reçu d'antibiothérapie. Ce patient avait un syndrome de Guillain-Barré. Une antibiothérapie n'a pas été instaurée devant la régression spontanée des signes respiratoires.

Parmi les 43 patients hospitalisés pour une infection aigüe à Mp, aucun cas de résistance aux macrolides n'a été rapporté chez les adultes sur 16 patients testés.

4.2.4.2 CORTICOTHERAPIE ET AUTRES TRAITEMENTS

4.2.4.2.1 DANS LES ATTEINTES RESPIRATOIRES

Une corticothérapie *per os* a été prescrite chez deux patients pour une exacerbation de BPCO.

4.2.4.2.2 DANS LES ATTEINTES EXTRA-RESPIRATOIRES

Une patiente a présenté une AHAI déclenchée par une infection à Mp pour laquelle une corticothérapie à doses dégressives sur au moins 5 mois a été mise en place. Un traitement par Rituximab et une antibiothérapie par macrolides ont également été utilisés.

Parmi les trois patients ayant présenté une péricardite deux ont reçu un traitement par aspirine pendant 3 semaines et une patiente a reçu un traitement associant aspirine et colchicine pendant 1 mois. Deux patients avaient reçu une antibiothérapie active sur Mp alors qu'une patiente avait reçu une antibiothérapie non active sur Mp. L'évolution a quand même été favorable chez les trois patients.

Le patient ayant présenté un syndrome de Guillain-Barré a évolué favorablement par des cures d'immunoglobulines polyvalentes uniquement.

Le patient qui a développé un érythème polymorphe n'a pas reçu de traitement par corticoïdes.

4.2.4.3 EVOLUTION

L'évolution des manifestations respiratoires et extra-respiratoires à Mp était favorable chez tous les patients.

Deux patients (4.7 %) âgés 56 et 57 ans sont décédés au décours de l'hospitalisation malgré le contrôle de l'épisode infectieux à Mp suite à une décompensation de leurs comorbidités (une cirrhose et un cancer pulmonaire métastatique).

4.2.5 RESULTATS DES SEROLOGIES, PCR ET CULTURES DES PATIENTS INCLUS

4.2.5.1 PATIENTS DE PLUS DE 16 ANS AYANT AU MOINS UN MARQUEUR BIOLOGIQUE DE Mp POSITIF

Tableau 13 : Sérologies, PCR et cultures réalisées chez les patients de plus de 16 ans pris en charge au CHU de Bordeaux de 2010 à 2012 ayant au moins un marqueur biologique positif à *M. pneumoniae*

Examen réalisé	Infection aiguë à <i>M. pneumoniae</i> (n = 43) N (%)	Infection non évolutive, passée ou asymptomatique (n = 28) N (%)	Total (n=71)	p
Sérologie (positives/réalisées)	31/35 (88,6)	28/28 (100)	59/63	0,122
IgM positif seul	7/35 (20)	12/28 (42,9)		0,059
IgM positif et FC anticoplémentaire	5/35 (14,3)	8/28 (28,6)		0,215
FC positif seul	10/35 (28,6)	6/28 (21,4)		0,408
IgM et FC positifs	9/35 (25,7)	2/28 (7,1)		0,164
PCR (positives/réalisées)	13/16 (81,3)	0/6 (0)	13/22	0,001
Cultures (positives/réalisées)	6/16 (37,5)	0/6 (0)	6/22	0,103

Au total, 63 sérologies, 22 PCR et 22 cultures ont été réalisées chez les 71 patients inclus dans l'étude.

La sensibilité de la sérologie était de 88,6 % (31 sérologies positives sur les 35 réalisées chez les cas d'infection aiguë à Mp), la sensibilité de la PCR était de 81,3 % (13 PCR positives sur 16 réalisées dans les cas d'infection aiguë à Mp) et la sensibilité de la culture était de 37,5 % (6 cultures positives sur 16 réalisées dans les cas d'infection aiguë à Mp). L'analyse des autres caractéristiques des tests diagnostiques est détaillée plus loin (cf. section 4.5).

Une PCR positive était de façon statistiquement significative plus fréquente dans les infections aiguës à Mp ($p=0,001$). Les patients ayant une culture positive avaient également une PCR positive. Un seul des 43 patients (2,3 %) avait à la fois une sérologie, une PCR et une culture positives.

Chez les 28 patients présentant une infection non évolutive, passée ou asymptomatique, les 28 sérologies réalisées étaient revenues positives et les 6 PCR et 6 cultures réalisées étaient négatives.

Les IgM ont été détectés chez 22 patients sur les 28 (78,5 %) dans le groupe « infection non active, passée ou asymptomatique ».

Sur toutes les sérologies réalisées, 12 patients avaient un « résultat anticomplémentaire » lors de la réalisation du test de fixation de complément. Parmi eux, huit présentaient une pathologie dysimmunitaire ou ont été greffés.

4.2.5.2 CHEZ LES PATIENTS IMMUNODÉPRIMÉS

Au moins un marqueur biologique positif à Mp était détecté chez 21 patients immunodéprimés. Treize patients immunodéprimés (61,9 %) avaient une infection aiguë à Mp. Huit patients immunodéprimés (38,1 %) avaient une infection non active, passée ou asymptomatique.

Tableau 14 : Sérologies, PCR et cultures réalisées chez les patients immunodéprimés de plus de 16 ans pris en charge au CHU de Bordeaux de 2010 à 2012 ayant au moins un marqueur biologique positif à *M. pneumoniae*

Examen réalisé	Infection aiguë à <i>M. pneumoniae</i> (n = 13) N (%)	Infection non évolutive, passée ou asymptomatique (n = 8) N (%)	Total (n=21)	P
Sérologie positive	11/11 (100)	8/8 (100)	19/19	NC ^a
IgM positif seul	1 (9,1)	2 (25,0)	3	0,546
IgM positif et FC anticomplémentaire	2 (18,2)	4 (50,0)	6	0,319
FC positif seul	4 (36,4)	2 (25,0)	6	1,000
IgM et FC positifs	4 (36,4)	0	4	0,103
PCR positive	2/2 (100)	0/2 (0)	2/4	0,333
Culture positive	0/2 (0)	0/2 (0)	0/4	NC

^a NC : non calculable

4.3 DESCRIPTION DES CAS D'INFECTION NON ÉVOLUTIVE, PASSÉE OU ASYMPTOMATIQUE

Tableau 15 : Motif de recherche de *M. pneumoniae* chez les patients pris en charge au CHU de Bordeaux de 2010 à 2012 et présentant une infection non évolutive, passée, asymptomatique

Motif de recherche <i>M. pneumoniae</i>	Nombre patients	%
Point d'appel respiratoire	8	(28,6)
Pneumopathie d'inhalation	2	
Accès palustre grave	2	
Endocardite <i>Staphylococcus lugdenensis</i>	1	
Fièvre Q	1	
Poussée de vascularite pulmonaire	1	
Fièvre avec suspicion pneumopathie infirmé par la suite devant un tableau d'érysipèle à Streptocoque B	1	
Point d'appel extra-respiratoire	12	(42,9)
Dermatologique	6	
Eruption morbiliforme sur syphilis secondaire	2	
Erythème polymorphe à HSV	1	
Erythème noueux sur grossesse	1	
Rash cutané sur primo-infection EBV	1	
Granulome interstitiel hyperéosinophilique	1	
Hématologique	2	
Anémie hémolytique aux antipaludéens de synthèse	1	
Poussée d'AHAI chaud idiopathique	1	
Neurologique	2	
Bilan d'une instabilité	1	
Coma d'origine toxique	1	
Oligoarthritis (<i>M. genitalium</i>)	1	
Hématurie macroscopique récidivante (EBV)	1	
Point d'appel respiratoire et extra respiratoire	6	(21,4)
Fièvre Q associée à une dermatose neutrophilique	1	
Hépatite B aigüe	1	
Primo-infection EBV	1	
Primo-infection CMV	1	
Polysérite inflammatoire	1	
Maladie dysimmunitaire pulmonaire et ORL	1	
Autre cas dans lequel une sérologie <i>M. pneumoniae</i> a été réalisée	2	(7,1)
Bilan infertilité féminin	1	
Pyélonéphrite d'un greffon rénal	1	

Vingt huit patients inclus dans l'étude (39,4 %) avaient une sérologie Mp positive sans qu'il n'y ait d'infection aigüe active à Mp, ils ont été inclus dans le groupe « infection non évolutive, passée ou asymptomatique ».

Une recherche de Mp a été réalisée chez huit patients (28,6 %) devant des signes cliniques respiratoires, chez 12 patients (42,9 %) devant des signes cliniques extra respiratoires et chez six patients (21,4 %) devant une association de signes cliniques respiratoires et extra respiratoires.

Chez deux patients (7,1 %) une recherche de Mp a été réalisée sans qu'il n'y ait de signes cliniques compatibles avec une infection à Mp (une pyélonéphrite et un bilan d'infertilité féminin).

Au cours de l'hospitalisation de ces 28 patients, 19 (67,9 %) ont présenté un tableau infectieux à un agent pathogène autre que Mp expliquant leurs symptômes. Les différents agents pathogènes isolés sont représentés dans le Tableau 16.

Tableau 16 : Agents pathogènes isolés chez les patients dans le groupe « infection non évolutive, passée ou asymptomatique », responsables de symptômes respiratoires et extra-respiratoires motivant une recherche biologique de *M. pneumoniae*

Agent pathogène responsable des symptômes	(n=19) N (%)
EBV	3 (15,7)
<i>Plasmodium falciparum</i>	3 (15,7)
<i>Coxiella burnetti</i>	2 (10,5)
<i>Treponema pallidum</i>	2 (10,5)
Streptocoque du groupe B	1 (5,3)
<i>Staphylococcus lugdenensis</i>	1 (5,3)
<i>Escherichia Coli</i>	1 (5,3)
<i>Mycoplasma genitalium</i>	1 (5,3)
Virus hépatite B	1 (5,3)
CMV	1 (5,3)
HSV	1 (5,3)
Agents infectieux lors d'une pneumopathie d'inhalation	2 (10,5)

4.4 ANALYSE DES SÉROLOGIES, PCR ET CULTURES DE Mp DE 2010 A 2012 AU CHU DE BORDEAUX

4.4.1 RECHERCHE DE Mp

Sur les 5 456 patients pris en charge au CHU de Bordeaux, Mp a été recherché par sérologie (réaction de fixation de complément et dosage IgM anti *M. pneumoniae*) chez 5 046 patients (5 516 sérologies ont été réalisées), par PCR et par culture chez 1 002 patients (1 127 PCR et 1 127 cultures réalisées).

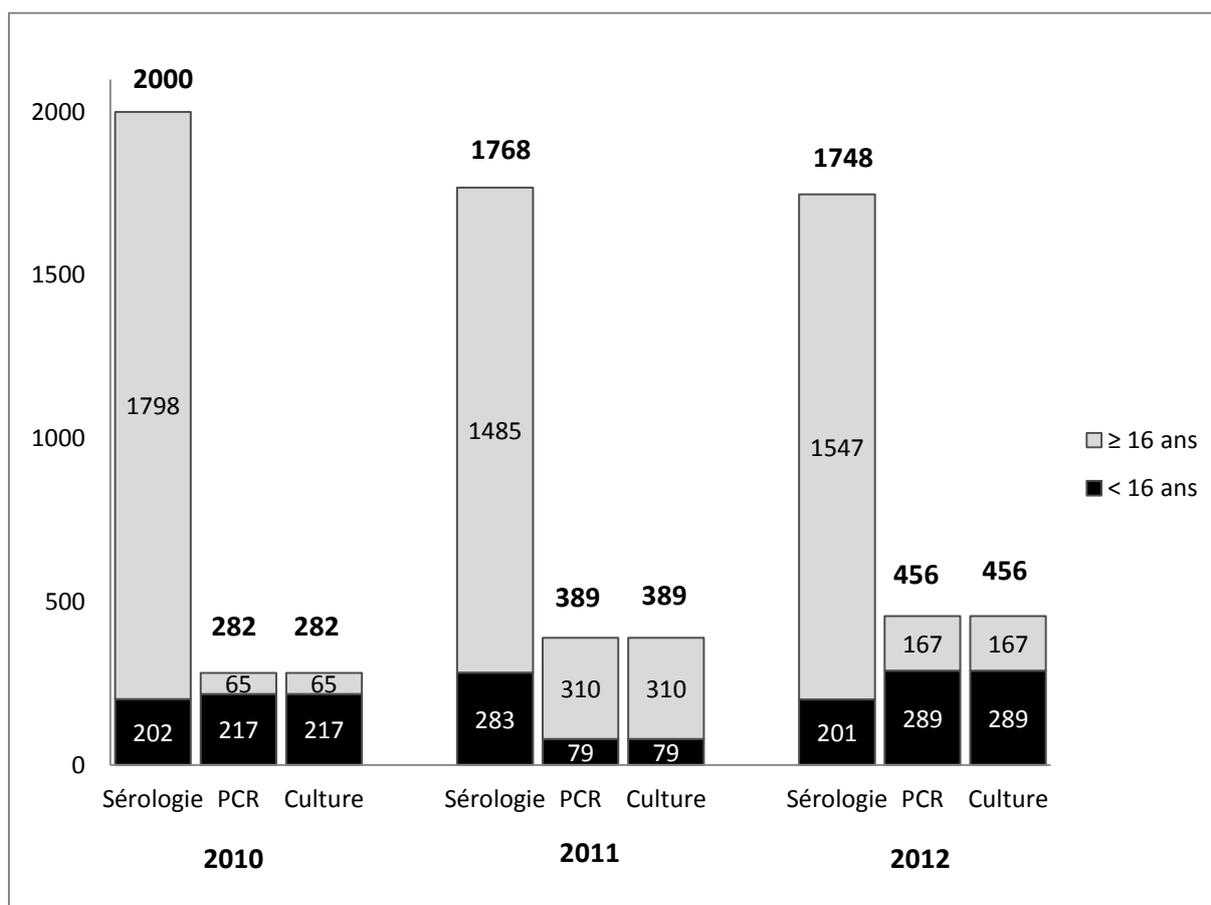


Figure 22 : Nombre de sérologies, PCR et cultures *M. pneumoniae*, de 2010 à 2012 chez les patients pris en charge au CHU de Bordeaux

De 2010 à 2012 la recherche de Mp chez les patients de plus de 16 ans était revenue positive dans 1,2 % des demandes de recherche par sérologie, dans 2,4 % des demandes de PCR et dans 1,1 % des demandes de recherche par culture.

Sur la même période chez les patients de moins de 16 ans, une sérologie était positive dans 18,7 % des demandes, une PCR était positive dans 9,2 % des demandes et une culture positive dans 4,6 % des demandes (Tableau 17 et Figure 23).

Tableau 17 : Sérologies, PCR et cultures réalisées à la recherchant *M. pneumoniae* chez les patients pris en charge au CHU de Bordeaux de 2010 à 2012

Examen réalisé	Patients < 16 ans	Patients > 16 ans	Total
	N (%)	N (%)	N
Sérologie positive	128 / 686 (18,7)	59 / 4 830 (1,2)	187 / 5 516
PCR positive	54 / 585 (9,2)	13 / 542 (2,4)	67 / 1 127
Culture positive	27 / 585 (4,6)	6 / 542 (1,1)	33 / 1 127

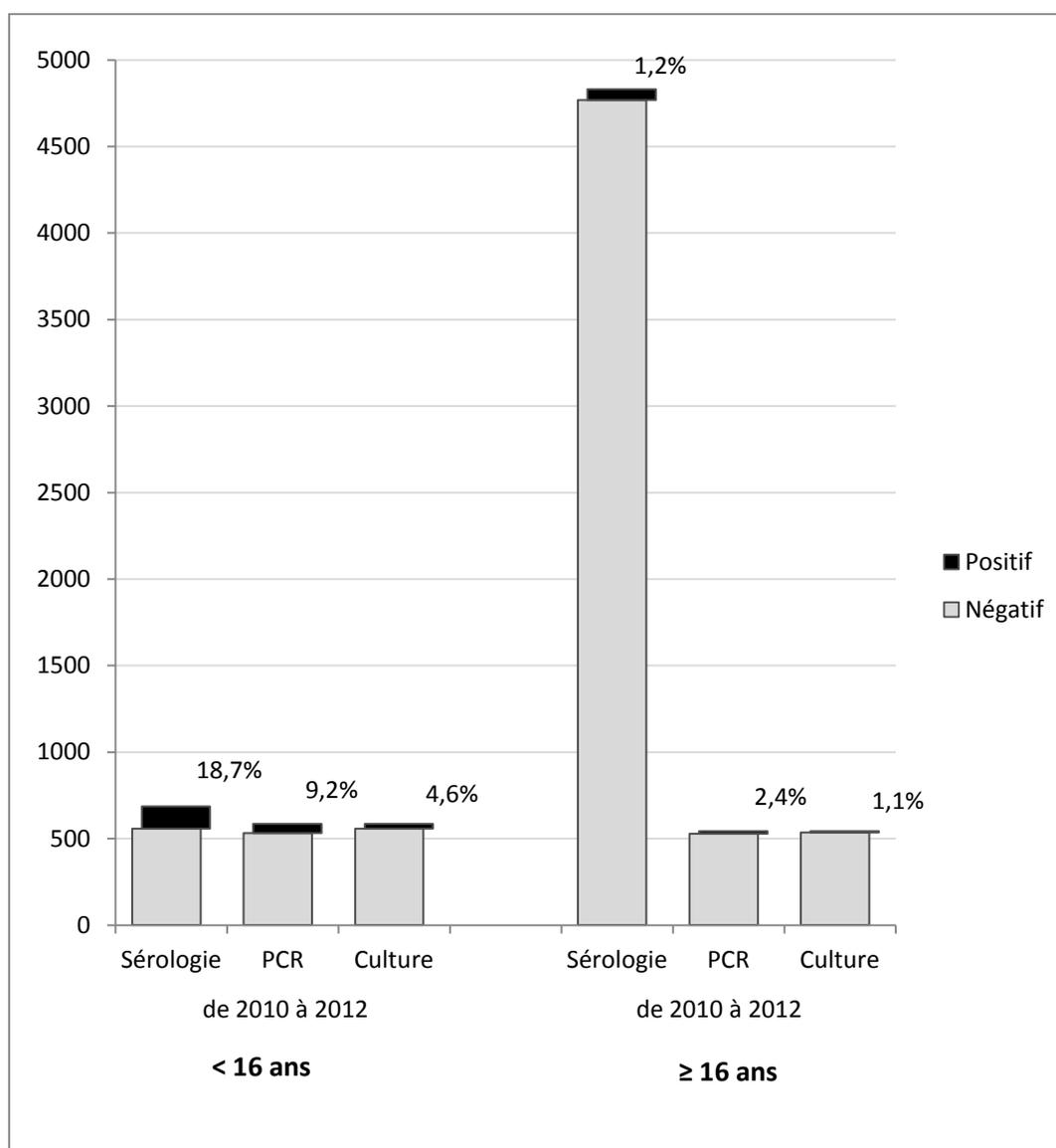


Figure 23 : Pourcentage de résultats positifs pour *M. pneumoniae* par sérologie, PCR et culture de 2010 à 2012 chez les patients pris en charge au CHU de Bordeaux de moins de 16 ans et les patients de plus de 16 ans

4.4.2 PERFORMANCES DE LA SEROLOGIE, PCR ET CULTURE DE Mp CHEZ L'ADULTE

4.4.2.1 SEROLOGIE

4.4.2.1.1 RECHERCHE DE MP A LA FOIS PAR DETECTION DES IGM ET PAR FIXATION DU COMPLEMENT

		Infection aigüe à <i>M. pneumoniae</i>		
		Oui	Non	Total
Sérologie (IgM et/ou FC ≥ 1/64)	Positive	31	28	59
	Négative	4	4767	4771
	Total	35	4795	4830

Les performances de l'utilisation d'une détection d'IgM associé au test de fixation du complément (un résultat positif étant soit une détection d'IgM positive et/ou une fixation du complément $\geq 1/64$) sont les suivants : la sensibilité est de 88,6 % IC 95% [73,2 % - 96,7 %] et la spécificité de 99,4 % [99,2 % - 99,6 %]. La valeur prédictive positive était de 52,5% [39,1 % - 65,7 %] et la valeur prédictive négative de 99,9 % [99,8 % - 100,0 %].

4.4.2.1.2 DETECTION EN IGM SEULEMENT

		Infection aigüe à <i>M. pneumoniae</i>		
		Oui	Non	Total
Détection IgM uniquement	Positive	21	22	43
	Négative	14	4773	4787
	Total	35	4795	4830

Les performances d'une sérologie recherchant Mp par IgM uniquement chez les adultes sont les suivantes : la sensibilité est de 60 % IC 95% [42,1% - 76,1%] et la spécificité de 99,5 % [99,3% - 99,7 %]. La valeur prédictive positive était de 48,8 % [33,3 % - 64,5 %] et la valeur prédictive négative de 99,7 % [99,5 % - 99,8 %].

4.4.2.1.3 DETECTION PAR FIXATION DU COMPLEMENT SEULEMENT

		Infection aigüe à <i>M. pneumoniae</i>		
		Oui	Non	Total
Détection par Fixation de Complément uniquement (seuil $\geq 1/64$)	Positive	19	8	27
	Négative ou Anticomplémentaire	16	4787	4803
	Total	35	4795	4830

Les performances d'une sérologie recherchant Mp par uniquement la réaction de fixation de complément (seuil $\geq 1/64$) chez les adultes sont les suivantes : la sensibilité est de 54,3 % IC 95% [36,7 % - 71,2 %] et la spécificité de 99,8 % [99,7 % - 99,9 %]. La valeur prédictive positive était de 70,3 % [49,8 % - 86,2 %] et la valeur prédictive négative de 99,7 % [99,5 % - 99,8 %].

4.4.2.2 PCR

		Infection aigüe à <i>M. pneumoniae</i>		
		Oui	Non	Total
PCR	Positive	13	0	13
	Négative	3	526	529
	Total	16	526	542

Les performances de la PCR de Mp chez les adultes étaient les suivantes : la sensibilité était de 81,3 % [54,3 % - 95,7 %], la spécificité était de 100 % [99,3 % - 100 %]. La Valeur Prédictive positive était de 100 % [75,1 % - 100 %] et la Valeur Prédictive Négative était de 99,4 % [98,4 % - 99,9 %].

4.4.2.3 CULTURE

		Infection aigüe à <i>M. pneumoniae</i>		
		Oui	Non	Total
Culture	Positive	6	0	6
	Négative	10	526	536
	Total	16	526	542

La culture avait une sensibilité de 37,5% [15,3 % - 64,5 %], une spécificité de 100 % [99,3 % - 100 %]. La valeur prédictive positive était de 100 % [54,1 % - 100 %] et la valeur prédictive négative de 99,4 % [96,6 % - 99,1 %].

Le Tableau 18 récapitule les performances de ces tests.

Tableau 18 : Performances de la détection de *M. pneumoniae* par sérologie, PCR et culture chez les adultes

Test	Sensibilité		Spécificité		Valeur prédictive positive		Valeur prédictive négative	
	%	IC 95% ^a	%	IC 95%	%	IC 95%	%	IC 95%
PCR	81,3	[54,3 % - 95,7 %]	100	[99,3 % - 100 %]	100	[75,1 % - 100 %]	99,4	[98,4 % - 99,9 %]
IgM et fixation du complément ^b	88,6	[73,2 % - 96,7 %]	99,4	[99,2 % - 99,6 %]	52,5	[39,1 % - 65,7 %]	99,9	[99,8 % - 100,0 %]
IgM seulement	60	[42,1% - 76,1%]	99,5	[99,3% - 99,7 %]	48,8	[33,3 % - 64,5 %]	99,7	[99,5 % - 99,8 %]
Fixation du complément seulement ^b	54,3	[36,7 % - 71,2 %]	99,8	[99,7 % - 99,9 %]	70,3	[49,8 % - 86,2 %]	99,7	[99,5 % - 99,8 %]
Culture	37,5	[15,3 % - 64,5 %]	100	[99,3 % - 100 %]	100	[54,1 % - 100 %]	99,4	[96,6 % - 99,1 %]

^a IC 95% : Intervalle de confiance à 95%

^b Seuil de positivité du test du réaction de fixation de complément $\geq 1/64$

5. DISCUSSION

5.1 RESUMÉ DES PRINCIPAUX RÉSULTATS

Sur 5 456 patients pour lesquels une recherche de Mp a été effectuée au CHU de Bordeaux entre 2010 et 2012, 209 avaient au moins un marqueur biologique positif pour Mp, 138 enfants et 71 adultes. Notre étude a trouvé 43 cas d'infection aigüe à Mp chez les adultes sur cette période. L'âge moyen des patients était de 48 ans, touchant dans 63 % des cas les hommes. Les comorbidités les plus fréquents étaient le tabagisme actif (chez 32 % des patients), l'immunodépression (chez 30 % des patients) et une pathologie pulmonaire chronique (chez 21 % des patients).

Ils ont tous présenté des signes pulmonaires et 13 patients (30 %) avaient des manifestations extra-respiratoires associées. La recherche de Mp était revenue positive par sérologie dans 89 %, par PCR dans 81 % et par culture dans 38 % des cas chez les adultes.

5.2 LES MANIFESTATIONS CLINIQUES DE Mp DE L'ADULTE

5.2.1 MANIFESTATIONS RESPIRATOIRES

L'infection à Mp n'est pas rare chez l'adulte et elle peut aussi être sévère. Nous avons rapporté neuf cas d'adultes (21 %) qui ont présenté une hypoxémie en rapport avec l'infection aigüe à Mp dont un cas de SDRA. Le recours à la ventilation mécanique était nécessaire chez cinq adultes (11,6 %). Dans la littérature la nécessité d'une ventilation mécanique chez les patients hospitalisés pour une infection à Mp était de 0,5 à 10,9 % chez les adultes (2, 38, 93). Le taux élevé de patients atteints d'infection respiratoire sévère dans notre étude peut s'expliquer par l'orientation des patients les plus sévèrement atteints dans un centre de référence comme le CHU.

Chan et Welsh (36) ont recensé 46 cas de pneumopathies « fulminantes » à Mp tout âge confondu de 1966 à 1991, dont 39 étaient associés à une défaillance respiratoire conduisant à 13 décès. La majorité des sujets atteints étaient jeunes avec un âge moyen de 35 ans, de sexe masculin et sans comorbidité. Les cas de SDRA liés à Mp sont rapportés sporadiquement et régulièrement dans la littérature.

5.2.2 MANIFESTATIONS EXTRA-RESPIRATOIRES

Dans notre étude, 30 % des patients avaient des manifestations extra-respiratoires, dont deux patients avec plusieurs manifestations extra-respiratoires concomitantes. Waites et Talkington (2)

ont décrit jusqu'à 25 % de manifestations extra-respiratoires dans la littérature dans des cohortes d'enfants et de jeunes adultes.

Alors que les manifestations cutanées et neurologiques sont les plus fréquemment rapportées chez les enfants et adultes jeunes, elles n'étaient que rarement présentes dans notre étude.

Parmi les atteintes extra-respiratoires les plus fréquentes dans notre étude trois cas d'AHAI ont été retrouvés. Deux étaient asymptomatiques, allant dans le sens des constatations de Murray (45) qui décrivait des stigmates d'hémolyse infra clinique chez les patients infectés par Mp, laissant supposer que les AHAJ étaient plus fréquentes que rapportées.

Alors que ces AHAJ peuvent être asymptomatiques, notre troisième cas d'AHAI à Mp dans notre étude avait un taux d'Hb à 3,9 g/dL et effectivement, de nombreux rapports de cas d'AHAI plus sévères sont retrouvés dans la littérature.

Les péricardites et myopéricardites de notre cohorte étaient de bon pronostic, mais des rapports de cas de tamponnades ont été publiés (2, 45) surtout chez l'adulte.

Le syndrome de Guillain-Barré était également de bon pronostic avec l'absence d'apparition de troubles ventilatoires ou de troubles de la déglutition, comme rapporté dans la littérature (45).

Les manifestations extra-respiratoires de Mp de l'adulte peuvent être sévères et leur prévalence aussi élevée que 30 % dans notre cohorte d'adultes montre qu'elles ne doivent pas être sous estimées.

5.2.3 PATIENTS IMMUNODÉPRIMÉS ET MANIFESTATIONS EXTRA-RESPIRATOIRES

Notre cohorte d'adultes ayant une infection aigüe à Mp comprend 30 % de patients immunodéprimés, essentiellement sous immunosuppresseurs. Il y avait de façon statistiquement significative nettement moins de patients immunodéprimés ayant développé des manifestations extra-respiratoires par rapport à ceux qui ont développé des manifestations respiratoires uniquement. La différence restait significative chez les patients sous immunosuppresseurs et chez les patients avec une immunodépression cellulaire toute cause confondue.

L'hypothèse que l'immunité cellulaire joue un rôle dans l'apparition de signes extra-respiratoires peut être soulevée. Les hypothèses physiopathologiques des manifestations extra-respiratoires sont incertaines et Narita avait proposé trois mécanismes pour les expliquer (16) comme nous l'avons repris dans la section 2.2.2.4. Après stimulation par Mp les macrophages produisent des cytokines pro-inflammatoires ou présentent les antigènes aux cellules T, entraînant alors des

phénomènes d'immunomodulation. Une immunodépression cellulaire laisse supposer que ces mécanismes peuvent être perturbés.

Mais l'utilisation d'immunosuppresseurs peut aussi être liée à l'apparition de manifestations extra-respiratoires plus sévères. O' Sullivan rapportait un cas d'infection disséminée à Mp chez un transplanté rénal sous immunosuppresseurs (23). L'hypothèse physiopathologique soulevée par Narita (16,17) est que la réponse inflammatoire au niveau de l'épithélium respiratoire (responsable de signes cliniques respiratoires) est une barrière contre la dissémination hématogène. Cette réponse inflammatoire est déclenchée par les TLR de type 2 sur les macrophages, induisant la production de cytokines telles que l'IL 8 (activateur des cellules T avec des réactions Th1 et Th2) et l'IL 18 (activateur des polynucléaires neutrophiles). Mp pourrait passer passivement à travers les cellules épithéliales des voies respiratoires faiblement lésées par une réponse immunitaire cellulaire moins puissante pour aller disséminer aux organes distants.

5.3 L'IMPACT DE L'EPIDEMIE DE Mp

L'incidence réel est sous estimée car les cas de moindre sévérité spontanément résolutifs ne sont pas diagnostiqués. La hausse d'incidence de Mp lors des épidémies touche les enfants et les adultes. Les adultes jeunes sont les plus fréquemment atteints mais, l'atteinte des sujets âgés n'est pas rare. Dans notre étude, 18,6% des adultes étaient âgés de plus de 65 ans. Miyashita (94) avait retrouvé une prévalence de pneumopathies à Mp chez 15,2 % de patients de plus de 60 ans de 1992 à 2007.

Le taux de mortalité était de 4,7 % dans notre étude chez les adultes hospitalisés, comparable aux chiffres connus de la littérature. Chan et Welsh (36) avaient retrouvé dans leur revue un taux de mortalité entre 3 % et 5 % parmi les patients hospitalisés pour une pneumopathie à Mp. Dans notre étude, les décès sont survenus suite à une décompensation des comorbidités des deux patients, même si l'infection à Mp avait été contrôlée.

Outre l'augmentation de la morbidité lors de cette épidémie, l'impact socio économique n'est pas négligeable. Pereyre (7, 8, 95) a démontré que la hausse d'incidence de Mp en 2011 était due à une prolifération polyclonale, probablement due à une prolifération clonale simultanée dans divers milieux fermés ou semi-fermés comme dans les écoles ou dans les familles. Un taux d'attaque allant jusqu'à 71 % (2) a été rapporté dans de tels milieux. Il y a inévitablement une augmentation du recours aux soins primaires. Les cas plus sévères nécessiteront une hospitalisation. La durée et le coût de l'hospitalisation augmentent considérablement en cas de manifestations extra pulmonaires, en cas d'atteintes plus sévères et lors de la prise en charge des décompensations de comorbidités.

Notre étude n'a pas retrouvé de résistance aux macrolides chez les adultes de 2010 à 2012. Même si le retard à l'instauration d'une antibiothérapie adaptée lors des pneumopathies à Mp pourrait être un

facteur de risque de pneumopathies sévères comme rapporté par Chan et Welsh (36) et Miyashita (93), l'utilisation abusive de macrolides est proscrite au risque d'une hausse de la prévalence de souches de Mp résistantes aux macrolides comme en témoigne la situation en Chine et au Japon.

5.4 ANALYSE MICROBIOLOGIQUE

5.4.1 SEROLOGIE

Dans notre étude, sur les 4 830 sérologies réalisées chez l'adulte, un résultat positif (recherche en IgM positive et/ou FC \geq 1/64) était trouvé chez 59 patients. A partir des données de la cohorte d'adulte, l'utilisation des deux tests sérologiques donnait une meilleure performance que le test de fixation de complément ou la détection d'IgM séparément. La sensibilité de l'association des deux tests sérologiques était de 88,6 % et la spécificité de 99,4 %. Pour la détection d'IgM seule, la sensibilité était de 60 % et la spécificité de 99,5 % et pour la réaction de fixation de complément, la sensibilité était de 54,3 % et la spécificité de 99,8 %.

Des données similaires sont trouvées dans la littérature quant à l'utilisation du test de fixation du complément seul ou la détection d'IgM seule. Dans une cohorte de patients de 4 à 74 ans Beersma décrivait (74) pour les réactions de fixation de complément une sensibilité de 65 % et une spécificité de 97 %. Petitjean décrivait avec quatre tests ELISA de détection d'IgM une sensibilité de 89 % à 92 % chez les enfants contre seulement 16 % à 58 % chez les adultes (96). La détection d'IgM ne varie pas seulement en fonction du kit utilisé ou de l'âge du patient mais aussi par le stade de la maladie lors de la réalisation du test. Liu a conclu que la sensibilité de la détection d'IgM était plus élevée au moins 7 à 10 j après le début de la maladie à partir d'une cohorte d'adultes et d'enfants (97).

Nous avons détecté la présence d'IgM chez 22 patients ayant une sérologie positive mais sans infection aigüe à Mp (classés dans le groupe « infection non évolutive, passée ou asymptomatique »). Cela s'explique par la persistance d'IgM après l'infection aigüe et par des probables faux positifs. Les infections par EBV, CMV, HSV, *T. pallidum*, *C. burnetti* figurent dans le groupe des patients ayant une infection non active, passée ou asymptomatique et ces agents pathogènes parmi d'autres ont été rapportés pour causer des faux positifs des kits de détection d'IgM (74, 96).

Dans notre étude, 4 830 sérologies ont été réalisées chez l'adulte sur une période de trois ans avec seulement 1,2 % de résultats positifs alors que chez l'enfant 18,7 % des demandes sont revenues positives avec seulement 686 demandes de sérologies. De façon similaire, pendant les dernières années depuis 2000 (Annexe 2), le pourcentage de sérologies positives de Mp a été moins élevé chez les adultes que chez les enfants avec toujours une recherche de Mp par

sérologie très importante chez les adultes par rapport aux enfants. Les pédiatres connaissent sûrement mieux ce type d'infection. De plus, dans notre population d'adultes, nous nous sommes aperçus que de nombreuses sérologies étaient réalisées à titre systématique dans le bilan de certaines pathologies, en l'absence de signes respiratoires, aboutissant à des sérologies positives sans infection aigüe à Mp. Ces résultats positifs n'ont pas été souvent pris en compte par les prescripteurs et sont difficiles d'interprétation.

5.4.2 PLACE DE LA PCR ET DE LA SEROLOGIE DANS LES INFECTIONS A

Mp

La sensibilité de la PCR est supérieure à celle de la culture de Mp (81,2 % contre 37,5 % dans notre étude) avec une excellente spécificité (100 % dans les deux cas dans notre étude). La sensibilité de la PCR est influencée par la localisation du prélèvement (qui peut contenir plus ou moins d'inhibiteurs de la PCR) (76), par la qualité du prélèvement (ramenant suffisamment de cellules) (76), par la performance de la méthode d'amplification d'acides nucléiques utilisée (les kits de PCR commerciaux sont moins performants que les méthodes de PCR « maisons » propres à certains laboratoires) (98) et par le délai dans laquelle la PCR est réalisée par rapport au début de la maladie.

Nilsson (76) a démontré que la sensibilité de la PCR (en temps réel ou semi-nichée) était supérieure à celle de la sérologie pendant les deux premières semaines de la maladie. Pendant cette période, la réponse sérologique par IgM était positive dans 23 % à 56 %, et la PCR a détecté 96 % à 100 % des cas. Au-delà la détection était toujours positive chez certains patients, jusqu'à 7 semaines après le début de la maladie avec passage à un état de porteur asymptomatique. La charge bactérienne diminuait progressivement avec le temps.

Plusieurs études ont décrit un taux de portage asymptomatique de 0,1 % à 2,2 % chez les enfants (99). Mais récemment Spuesens (71) a rapporté dans une étude monocentrique chez les enfants que le portage asymptomatique et la présence de Mp chez les enfants symptomatiques dans les voies aériennes supérieures ne pouvait être différencié par PCR quantitative, sérologie ou culture. En attendant que les résultats de ces derniers soient mieux étudiés, Mp reste une bactérie non commensale des voies respiratoires et sa présence est fréquemment associée à une infection.

Zhang (100) a réalisé une méta analyse de la littérature pour comparer la PCR contre la sérologie dans le diagnostic des infections à Mp. Ils concluent que la spécificité des PCR est toujours élevée, mais la sensibilité est plus basse et varie. La PCR ne peut pas remplacer totalement la sérologie et il recommande la combinaison d'une méthode sérologique et la PCR. Dans notre étude, un seul patient avait à la fois une sérologie positive en IgM, une PCR et une culture positives (en sachant que tous nos patients avec une culture positive avaient une PCR positive).

Plusieurs études chez les enfants et adultes ont montré que la combinaison d'une PCR et la détection d'IgM est la méthode la plus sensible (99). En se basant sur ces études, la « European Respiratory Society » a soumis en 2011 des recommandations pour la prise en charge des infections respiratoires basses chez l'adulte (101). Lors d'une suspicion d'infection à germe atypique, ils recommandent la réalisation d'une PCR Mp associée à une recherche d'IgM spécifique.

5.5 FORCES ET FAIBLESSES DE L'ÉTUDE

La taille de l'échantillon est un des points forts. Un nombre très élevé de prélèvements ont été analysés et une importante cohorte d'adultes atteints d'une infection à Mp et nécessitant une prise en charge hospitalière a pu être étudiée lors de cette période épidémique de 2010 à 2012.

L'étude se déroule dans un centre national de compétence de mycoplasmes. La recherche de Mp à la fois par deux méthodes sérologiques, une PCR « maison » très sensible et par culture a permis de détecter sensiblement plus de patients infectés par Mp.

Les cicatrices sérologiques ou les faux positifs parmi les adultes ont été écartés en faisant la distinction entre une « infection aiguë » et une « infection non évolutive, passée ou asymptomatique ».

Il existe un malheureusement un biais de répartition des patients dans les groupes « infection aiguë » et « infection non évolutive, passée ou asymptomatique ». Le dossier de chaque patient a été analysé, mais cela n'a pas été réalisé en aveugle. Certains patients ont pu par excès être classés en infection active aiguë. Des critères standardisés objectifs cliniques n'ont pas pu être définis devant le tableau polymorphe des infections à Mp.

L'échantillon analysé ne reflète pas la population générale, mais uniquement les patients ayant nécessité une prise en charge hospitalière. La valeur absolue de la prévalence et autres chiffres dans la population d'adulte en général n'est pas connue. L'étude est également monocentrique entraînant un biais d'interprétation des résultats par rapport à la prise en charge diagnostique et thérapeutique dans d'autres centres hospitaliers. Les patients les plus sévèrement atteints ou les plus fragiles ont pu être adressés préférentiellement au CHU, comme le montre le taux élevé de patients sous immunosuppresseurs dans notre cohorte.

6. CONCLUSION

Les pneumopathies aiguës communautaires sont une des causes majeures de morbi-mortalité à travers le monde et Mp en est grandement responsable avec des atteintes potentiellement sévères. Notre travail montre que dans un tiers des cas, des manifestations extra-respiratoires sont présentes, au moins aussi fréquemment que rapporté chez les enfants. Une étude multicentrique nous aurait donné une meilleure appréciation des manifestations cliniques chez l'adulte pendant cette période épidémique.

Lors de ces épidémies à Mp, il existe une hausse de la morbidité avec inévitablement une augmentation des dépenses de soins de santé primaire, secondaire et tertiaire. Un retard thérapeutique par une administration inappropriée de bêta-lactamines est malheureusement une situation fréquente, avec une dégradation clinique entre temps. Mais l'apparition de souches résistantes aux macrolides nécessite que ce traitement soit instauré à bon escient par les cliniciens. Un diagnostic biologique précoce est alors important.

La PCR est un examen très sensible mais ne peut pas remplacer à elle seule la sérologie. L'association d'une réaction de fixation de complément et d'une détection d'IgM permet d'avoir une sensibilité presque aussi élevée que la PCR.

La prévalence de Mp est souvent sous-estimée par les difficultés diagnostiques et ses manifestations cliniques polymorphes, de sévérité variable.

REFERENCES

1. Bébéar C, Bébéar CM. Infections humaines à mycoplasmes. Rev Francoph Lab. 2007;2007(391):63-69.
2. Waites KB, Talkington DF. *Mycoplasma pneumoniae* and its role as a human pathogen. Clin Microbiol Rev. 2004;17(4):697-728.
3. Gaillat J, Flahault A, de Barbeyrac B, Orfila J, Portier H, Ducroix JP, et al. Community epidemiology of *Chlamydia* and *Mycoplasma pneumoniae* in LRTI in France over 29 months. Eur J Epidemiol. 2005;20(7):643-651.
4. Kenri T, Okazaki N, Yamazaki T, Narita M, Izumikawa K, Matsuoka M, et al. Genotyping analysis of *Mycoplasma pneumoniae* clinical strains in Japan between 1995 and 2005: type shift phenomenon of *M. pneumoniae* clinical strains. J Med Microbiol. 2008;57(Pt 4):469-475.
5. Cousin-Allery A, Charron A, de Barbeyrac B, Fremy G, Skov Jensen J, Renaudin H, et al. Molecular typing of *Mycoplasma pneumoniae* strains by PCR-based methods and pulsed-field gel electrophoresis. Application to French and Danish isolates. Epidemiol Infect. 2000;124(1):103-111.
6. Dégrange S, Cazanave C, Charron A, Renaudin H, Bébéar C, Bébéar CM. Development of multiple-locus variable-number tandem-repeat analysis for molecular typing of *Mycoplasma pneumoniae*. J Clin Microbiol. 2009;47(4):914-923.
7. Pereyre S, Renaudin H, Charron A, Bébéar C. Clonal spread of *Mycoplasma pneumoniae* in primary school, Bordeaux, France. Emerg Infect Dis. 2012;18(2):343-345.
8. Pereyre S, Touati A, Petitjean-Lecherbonnier J, Charron A, Vabret A, Bébéar C. The increased incidence of *Mycoplasma pneumoniae* in France in 2011 was polyclonal, mainly involving *M. pneumoniae* type 1 strains. Clin Microbiol Infect. 2013;19(4):E212-217.
9. Jacobs E. *Mycoplasma pneumoniae*: now in the focus of clinicians and epidemiologists. Euro Surveill. 2012;17(6).
10. Atkinson TP, Balish MF, Waites KB. Epidemiology, clinical manifestations, pathogenesis and laboratory detection of *Mycoplasma pneumoniae* infections. FEMS Microbiol Rev. 2008;32(6):956-973.
11. Bébéar CM. Physiopathologie et diagnostic des infections à *Mycoplasma pneumoniae*. Arch Pédiatrie. 2008;15(7):1253-1256.
12. Kannan TR, Provenzano D, Wright JR, Baseman JB. Identification and characterization of human surfactant protein A binding protein of *Mycoplasma pneumoniae*. Infect Immun. 2005;73(5):2828-2834.
13. Waites KB, Balish MF, Atkinson TP. New insights into the pathogenesis and detection of *Mycoplasma pneumoniae* infections. Future Microbiol. 2008;3(6):635-648.
14. Sánchez-Vargas FM, Gómez-Duarte OG. *Mycoplasma pneumoniae* - an emerging extrapulmonary pathogen. Clin Microbiol Infect. 2008;14(2):105-117.
15. Razin S, Yogevev D, Naot Y. Molecular Biology and Pathogenicity of Mycoplasmas. Microbiol Mol Biol Rev. 1998;62(4):1094-1156.

16. Narita M. Pathogenesis of neurologic manifestations of *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Pediatr Neurol*. 2009;41(3):159-166.
17. Narita M. Pathogenesis of extrapulmonary manifestations of *Mycoplasma pneumoniae* infection with special reference to pneumonia. *J Infect Chemother*. 2010;16(3):162-169.
18. Klement E, Talkington DF, Wasserzug O, Kayouf R, Davidovitch N, Dumke R, et al. Identification of risk factors for infection in an outbreak of *Mycoplasma pneumoniae* respiratory tract disease. *Clin Infect Dis*. 2006;43(10):1239-1245.
19. Nilsson AC, Björkman P, Welinder-Olsson C, Widell A, Persson K. Clinical severity of *Mycoplasma pneumoniae* (MP) infection is associated with bacterial load in oropharyngeal secretions but not with MP genotype. *BMC Infect Dis*. 2010;10(1):39.
20. Qu J, Yu X, Liu Y, Yin Y, Gu L, Cao B, et al. Specific multilocus variable-number tandem-repeat analysis genotypes of *Mycoplasma pneumoniae* are associated with diseases severity and macrolide susceptibility. *PLoS ONE*. 2013;8(12):e82174.
21. Cimolai N, Wensley D, Seear M, Thomas ET. *Mycoplasma pneumoniae* as a cofactor in severe respiratory infections. *Clin Infect Dis*. 1995;21(5):1182-1185.
22. Chiu CY, Chen CJ, Wong KS, Tsai MH, Chiu CH, Huang YC. Impact of bacterial and viral coinfection on mycoplasmal pneumonia in childhood community-acquired pneumonia. *J Microbiol Immunol Infect*. 2013;
23. O'Sullivan MVN, Isabel NM, Johnson DW, Rencken K, Byrne S, Graham MM, et al. Disseminated pyogenic *Mycoplasma pneumoniae* infection in a renal transplant recipient, detected by broad-range polymerase chain reaction. *Clin Infect Dis*. 2004;39(9):e98-e99.
24. Roifman CM, Pandu Rao C, Lederman HM, Lavi S, Quinn P, Gelfand EW. Increased susceptibility to mycoplasma infection in patients with hypogammaglobulinemia. *Am J Med*. 1986;80(4):590-594.
25. Gelfand EW. Unique susceptibility of patients with antibody deficiency to mycoplasma infection. *Clin Infect Dis*. 1993;17 Suppl 1:S250-253.
26. Ferwerda A, Moll HA, Groot R de. Respiratory tract infections by *Mycoplasma pneumoniae* in children: a review of diagnostic and therapeutic measures. *Eur J Pediatr*. 2001;160(8):483-491.
27. Miyashita N, Sugiu T, Kawai Y, Oda K, Yamaguchi T, Ouchi K, et al. Radiographic features of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia: differential diagnosis and performance timing. *BMC Med Imaging*. 2009;9:7.
28. Reittner P, Müller NL, Heyneman L, Johkoh T, Park JS, Lee KS, et al. *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia: radiographic and high-resolution CT features in 28 patients. *AJR Am J Roentgenol*. 2000;174(1):37-41.
29. Gendrel D, Biscardi S, Marc E, Moulin F, Iniguez J-L, Raymond J. *Mycoplasma pneumoniae*, pneumonies et asthme. *Arch Pédiatrie*. 2005;12, Supplement 1:S7-S11.
30. Dorigo-Zetsma JW, Wilbrink B, van der Nat H, Bartelds AI, Heijnen ML, Dankert J. Results of molecular detection of *Mycoplasma pneumoniae* among patients with acute respiratory infection and in their household contacts reveals children as human reservoirs. *J Infect Dis*. 2001;183(4):675-678.
31. Micheau P, Llanas C, Rancé F, Puget C, Brémont F, Dutau G. Abcès du poumon à *Mycoplasma pneumoniae* chez un adolescent. *Arch Pédiatrie*. 2002;9(6):606-609.

32. Wang RS, Wang SY, Hsieh KS, Chiou YH, Huang IF, Cheng MF, et al. Necrotizing pneumonitis caused by *Mycoplasma pneumoniae* in pediatric patients: report of five cases and review of literature. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23(6):564-567.
33. Shuvy M, Rav-Acha M, Izhar U, Ron M, Nir-Paz R. Massive empyema caused by *Mycoplasma pneumoniae* in an adult: A case report. *BMC Infect Dis.* 2006;6:18.
34. Cha SI, Shin KM, Jeon KN, Yoo SS, Lee J, Lee SY, et al. Clinical relevance and characteristics of pleural effusion in patients with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. *Scand J Infect Dis.* 2012;44(10):793-797.
35. Narita M, Tanaka H. Two distinct patterns of pleural effusions caused by *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23(11):1069.
36. Chan ED, Welsh CH. Fulminant *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. *West J Med.* 1995;162(2):133-142.
37. Foy HM. Infections caused by *Mycoplasma pneumoniae* and possible carrier state in different populations of patients. *Clin Infect Dis.* 1993;17 Suppl 1:S37-46.
38. Radisic M, Torn A, Gutierrez P, Defranchi HA, Pardo P. Severe acute lung injury caused by *Mycoplasma pneumoniae*: potential role for steroid pulses in treatment. *Clin Infect Dis.* 2000;31(6):1507-1511.
39. Sutherland ER, Martin RJ. Asthma and atypical bacterial infection. *CHEST J.* 2007;132(6):1962-1966.
40. Chu HW, Honour JM, Rawlinson CA, Harbeck RJ, Martin RJ. Effects of respiratory *Mycoplasma pneumoniae* infection on allergen-induced bronchial hyperresponsiveness and lung inflammation in mice. *Infect Immun.* 2003;71(3):1520-1526.
41. Chu HW, Rino JG, Wexler RB, Campbell K, Harbeck RJ, Martin RJ. *Mycoplasma pneumoniae* infection increases airway collagen deposition in a murine model of allergic airway inflammation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2005;289(1):L125-133.
42. Blanchard E, Raheison C. [Asthma and *Mycoplasma pneumoniae*]. *Rev Mal Respir.* 2010;27(8):890-897.
43. Bébéar C, Raheison C, Nacka F, de Barbeyrac B, Pereyre S, Renaudin H, et al. Comparison of *Mycoplasma pneumoniae* infections in asthmatic children versus asthmatic adults. *Pediatr Infect Dis J.* 2014;33(3):e71-75.
44. GINA (Global Initiative for Asthma). 2014. Global strategy for asthma management and prevention.
45. Garnier J-M, Noël G, Retornaz K, Blanc P, Minodier P. [Extrapulmonary infections due to *Mycoplasma pneumoniae*]. *Arch Pédiatrie.* 2005;12 Suppl 1:S2-6.
46. Mailles A, Stahl J-P, Steering Committee and Investigators Group. Infectious encephalitis in France in 2007: a national prospective study. *Clin Infect Dis.* 2009;49(12):1838-1847.
47. Domenech C, Leveque N, Lina B, Najjioullah F, Floret D. Role of *Mycoplasma pneumoniae* in pediatric encephalitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2009;28(1):91-94.
48. Christie LJ, Honarmand S, Talkington DF, Gavali SS, Preas C, Pan C-Y, et al. Pediatric encephalitis: what is the role of *Mycoplasma pneumoniae*? *Pediatrics.* 2007;120(2):305-313.
49. Roujeau JC. Érythème polymorphe. *EMC - Dermatol.* 2008;3(2):1-9.

50. Schalock PC, Dinulos JGH, Pace N, Schwarzenberger K, Wenger JK. Erythema multiforme due to *Mycoplasma pneumoniae* infection in two children. *Pediatr Dermatol*. 2006;23(6):546-555.
51. Sendi P, Graber P, Lepère F, Schiller P, Zimmerli W. *Mycoplasma pneumoniae* infection complicated by severe mucocutaneous lesions. *Lancet Infect Dis*. 2008;8(4):268.
52. Meyer Sauter PM, Goetschel P, Lautenschlager S. *Mycoplasma pneumoniae* and mucositis – part of the Stevens-Johnson syndrome spectrum. *JDDG J Dtsch Dermatol Ges*. 2012;10(10):740-5.
53. Kunimi Y, Hirata Y, Aihara M, Yamane Y, Ikezawa Z. Statistical analysis of Stevens-Johnson syndrome caused by *Mycoplasma pneumoniae* infection in Japan. *Allergol Int*. 2011;60(4):525-532.
54. Paz A, Potasman I. *Mycoplasma*-associated carditis. Case reports and review. *Cardiology*. 2002;97(2):83-88.
55. Scapini JP, Flynn LP, Sciacaluga S, Morales L, Cadario ME. Confirmed *Mycoplasma pneumoniae* endocarditis. *Emerg Infect Dis*. 2008;14(10):1664-1665.
56. Habib G, Hoen B, Tornos P, Thuny F, Prendergast B, Vilacosta I, et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the task force on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer. *Eur Heart J*. 2009;30(19):2369-2413.
57. Khan FY, A yassin M. *Mycoplasma pneumoniae* associated with severe autoimmune hemolytic anemia: case report and literature review. *Braz J Infect Dis*. 2009;13(1):77-79.
58. Murray HW, Masur H, Senterfit LB, Roberts RB. The protean manifestations of *Mycoplasma pneumoniae* infection in adults. *Am J Med*. 1975;58(2):229-242.
59. Flateau C, Asfalou I, Deman A-L, Ficko C, Andriamanantena D, Fontan E, et al. Aortic thrombus and multiple embolisms during a *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Infection*. 2013;41(4):867-873.
60. Cunha BA. Liver involvement with *Mycoplasma pneumoniae* community-acquired pneumonia. *J Clin Microbiol*. 2003;41(7):3456-3457.
61. Grulich C, Baumert TF, Blum HE. Acute *Mycoplasma pneumoniae* infection presenting as cholestatic hepatitis. *J Clin Microbiol*. 2003;41(1):514-515.
62. Romero-Gómez M, Otero MAA, Sánchez-Muñoz D, Ramírez-Arcos M, Larraona JL, Suárez García E, et al. Acute hepatitis due to *Mycoplasma pneumoniae* infection without lung involvement in adult patients. *J Hepatol*. 2006;44(4):827-828.
63. Shin SR, Park SH, Kim J-H, Ha J-W, Kim YJ, Jung SW, et al. Clinical characteristics of patients with *Mycoplasma pneumoniae*-related acute hepatitis. *Digestion*. 2012;86(4):302-308.
64. Laso M del C, Cadario ME, Haymes L, Grimoldi I, Balbarrey Z, Casanueva E. *Mycoplasma pneumoniae* detection with PCR in renal tissue of a patient with acute glomerulonephritis. *Pediatr Nephrol*. 2006;21(10):1483-1486.
65. Godron A, Pereyre S, Monet C, Llanas B, Harambat J. Hemolytic uremic syndrome complicating *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Pediatr Nephrol*. 2013;28(10):2057-2060.

66. Khan FY, Sayed H. Rhabdomyolysis associated with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. Hong Kong Med J. 2012;18(3):247-249.
67. Bébéar CM. Physiopathologie et diagnostic des infections à *Mycoplasma pneumoniae*. Arch Pédiatrie. 2008;15(7):1253-1256.
68. Thurman KA, Walter ND, Schwartz SB, Mitchell SL, Dillon MT, Baughman AL, et al. Comparison of laboratory diagnostic procedures for detection of *Mycoplasma pneumoniae* in community outbreaks. Clin Infect Dis. 2009;48(9):1244-1249.
69. Roblot F, Bourgoin A, Godet C. Infections à *Mycoplasma pneumoniae*. EMC - Mal Infect. 2008;5(1):1-12.
70. Loens K, Goossens H, Ieven M. Acute respiratory infection due to *Mycoplasma pneumoniae*: current status of diagnostic methods. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2010;29(9):1055-1069.
71. Spuesens EBM, Fraaij PLA, Visser EG, Hoogenboezem T, Hop WCJ, van Adrichem LNA, et al. Carriage of *Mycoplasma pneumoniae* in the upper respiratory tract of symptomatic and asymptomatic children: An Observational Study. PLoS Med. 2013;10(5):e1001444.
72. Daxboeck F, Krause R, Wenisch C. Laboratory diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* infection. Clin Microbiol Infect. 2003;9(4):263-273.
73. Talkington DF, Shott S, Fallon MT, Schwartz SB, Thacker WL. Analysis of eight commercial enzyme immunoassay tests for detection of antibodies to *Mycoplasma pneumoniae* in human serum. Clin Diagn Lab Immunol. 2004;11(5):862-867.
74. Beersma MFC, Dirven K, van Dam AP, Templeton KE, Claas ECJ, Goossens H. Evaluation of 12 commercial tests and the complement fixation test for *Mycoplasma pneumoniae*-specific immunoglobulin G (IgG) and IgM antibodies, with PCR Used as the « Gold Standard ». J Clin Microbiol. 2005;43(5):2277-2285.
75. Tuuminen T, Varjo S, Ingman H, Weber T, Oksi J, Viljanen M. Prevalence of *Chlamydia pneumoniae* and *Mycoplasma pneumoniae* immunoglobulin G and A antibodies in a healthy Finnish population as analyzed by quantitative enzyme immunoassays. Clin Diagn Lab Immunol. 2000;7(5):734-738.
76. Nilsson AC, Bjorkman P, Persson K. Polymerase chain reaction is superior to serology for the diagnosis of acute *Mycoplasma pneumoniae* infection and reveals a high rate of persistent infection. BMC Microbiol. 2008;8:93.
77. Touati A, Benard A, Hassen AB, Bébéar CM, Pereyre S. Evaluation of five commercial real-time PCR assays for detection of *Mycoplasma pneumoniae* in respiratory tract specimens. J Clin Microbiol. 2009;47(7):2269-2271.
78. Loens K, Ursi D, Goossens H, Ieven M. Molecular diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* respiratory tract infections. J Clin Microbiol. 2003;41(11):4915-4923.
79. Waites K. Antimicrobial susceptibilities and treatment options for pediatric *Mycoplasma pneumoniae* infections - does macrolide resistance matter? Curr Pediatr Rev. 2013;9(4):279-288.
80. Peuchant O, Ménard A, Renaudin H, Morozumi M, Ubukata K, Bébéar CM, et al. Increased macrolide resistance of *Mycoplasma pneumoniae* in France directly detected in clinical specimens by real-time PCR and melting curve analysis. J Antimicrob Chemother. 2009;64(1):52-58.

81. Lin C, Li S, Sun H, Zhao H, Feng Y, Cao L, et al. Nested PCR-linked capillary electrophoresis and single-strand conformation polymorphisms for detection of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* in Beijing, China. *J Clin Microbiol*. 2010;48(12):4567-4572.
82. Spuesens EBM, Hoogenboezem T, Sluijter M, Hartwig NG, van Rossum AMC, Vink C. Macrolide resistance determination and molecular typing of *Mycoplasma pneumoniae* by pyrosequencing. *J Microbiol Methods*. 2010;82(3):214-222.
83. Chan KH, To KKW, Chan BWK, Li CPY, Chiu SS, Yuen KY, et al. Comparison of pyrosequencing, sanger sequencing, and melting curve analysis for detection of low-frequency macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* quasispecies in respiratory specimens. *J Clin Microbiol*. 2013;51(8):2592-2598.
84. Bébéar C, Pereyre S, Peuchant O. *Mycoplasma pneumoniae*: susceptibility and resistance to antibiotics. *Future Microbiol*. 2011;6(4):423-431.
85. Cao B, Zhao CJ, Yin YD, Zhao F, Song SF, Bai L, et al. High prevalence of macrolide resistance in *Mycoplasma pneumoniae* isolates from adult and adolescent patients with respiratory tract infection in China. *Clin Infect Dis*. 2010;51(2):189-194.
86. Xin D, Mi Z, Han X, Qin L, Li J, Wei T, et al. Molecular mechanisms of macrolide resistance in clinical isolates of *Mycoplasma pneumoniae* from China. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53(5):2158-2159.
87. Miyashita N, Kawai Y, Akaike H, Ouchi K, Hayashi T, Kurihara T, et al. Macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* in adolescents with community-acquired pneumonia. *BMC Infect Dis*. 2012;12:126.
88. Pereyre S, Charron A, Renaudin H, Bébéar C, Bébéar CM. First report of macrolide-resistant strains and description of a novel nucleotide sequence variation in the P1 adhesin gene in *Mycoplasma pneumoniae* clinical strains isolated in France over 12 Years. *J Clin Microbiol*. 2007;45(11):3534-3539.
89. Morozumi M, Takahashi T, Ubukata K. Macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae*: characteristics of isolates and clinical aspects of community-acquired pneumonia. *J Infect Chemother*. 2010;16(2):78-86.
90. CMIT. 2014. Infections broncho-pulmonaires du nourrisson, de l'enfant et de l'adulte. p. 81-88. In CMIT (Collège des Universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales), ECN. PILLY. Alinea plus, Paris.
91. AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé). 2010. Antibiothérapie par voie générale dans les infections respiratoires basses de l'adulte.
92. Guillet E, Mas C, Bauvin I, Beze Beyrie P, Mansir T, Guérin B. Atteintes extra-respiratoires dues à *Mycoplasma pneumoniae* : à propos d'un cas. *Arch Pédiatrie*. 2014;21(4):381-383.
93. Miyashita N, Obase Y, Ouchi K, Kawasaki K, Kawai Y, Kobashi Y, et al. Clinical features of severe *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in adults admitted to an intensive care unit. *J Med Microbiol*. 2007;56(12):1625-1629.
94. Miyashita N, Ouchi K, Kawasaki K, Oda K, Kawai Y, Shimizu H, et al. *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in the elderly. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res*. 2008;14(8):CR387-391.
95. Pereyre S, Charron A, Hidalgo-Grass C, Touati A, Moses AE, Nir-Paz R, et al. The spread of *Mycoplasma pneumoniae* is polyclonal in both an endemic setting in France and in an epidemic setting in Israel. *PLoS ONE*. 2012;7(6):e38585.

96. Petitjean J, Vabret A, Gouarin S, Freymuth F. [Evaluation of four commercial immunoglobulin G (IgG)- and IgM- specific enzyme immunoassays for diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* infections]. *Pathol Biol (Paris)*. 2002;50(9):530-537.
97. Liu FC, Chen PY, Huang FL, Tsai CR, Lee CY, Lin CF. Do serological tests provide adequate rapid diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* infection? *Jpn J Infect Dis*. 2008;61(5):397-399.
98. Dumke R, Jacobs E. Comparison of commercial and in-house real-time PCR assays used for detection of *Mycoplasma pneumoniae*. *J Clin Microbiol*. 2009;47(2):441-444.
99. Ieven M, Loens K. Should serology be abolished in favor of PCR for the diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* infections? *Curr Pediatr Rev*. 2013;9(4):304-313.
100. Zhang L, Zong ZY, Liu YB, Ye H, Lv XJ. PCR versus serology for diagnosing *Mycoplasma pneumoniae* infection: a systematic review and meta-analysis. *Indian J Med Res*. 2011;134:270-280.
101. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Garau J, Huchon G, Ieven M, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17 Suppl 6:E1-59.

ANNEXES

ANNEXE 1 : FICHE DE RECUEIL DES INFECTIONS A *Mycoplasma pneumoniae*

IDENTIFICATION PATIENT

Numéro Anonymat :

Sexe : M F

Date de Naissance :

Lieu de Naissance :

Age :

Code Postal de Résidence :

Service :
.....
.....

MODE DE VIE / ANTECEDENTS

Immunodépression : Oui Non
Si Oui préciser lequel Humorale Cellulaire

Traitement immunosuppresseur :

Asthme : Oui Non

Autres pathologies sous jacente :

Tabac : Actif Sevré Non

Vie récente en collectivité : Oui Non

Si Oui, préciser :

Contact avec oiseaux/volailles : Oui Non

Vaccinations : Grippe Pneumocoque

Coqueluche

MANIFESTATIONS CLINIQUES PULMONAIRES

HISTOIRE CLINIQUE :

Date de début des symptômes

Pulmonaires :/...../.....

Extra Pulmonaires :/...../.....

Début brutal : Oui Non

Traitement Antibiotique au préalable : Oui Non

Si Oui, lequel :

ASPECT RADIOLOGIQUE :

Examen Réalisé : Oui Non

Si Oui, lequel : Radio thorax Scanner

Aspect Pneumopathie : Oui Non

Epaississement Bronchique : Oui Non

Nodules Centrolobulaires : Oui Non

Verre dépoli : Oui Non

Lymphadénopathie : Oui Non

Epanchement pleural : Oui Non

Abcès Pulmonaire : Oui Non

Signes Pulmonaires : Unilatéraux Bilatéraux

SIGNES CLINIQUES BRONCHO PULMONAIRES :

Fièvre > 38°C : Oui Non

Toux : Oui Non

Si Oui, Sèche Quinteuse Productive

Sifflement : Oui Non

Dyspnée : Oui Non

Pharyngite : Oui Non

Rhinite : Oui Non

Trachéite/Laryngite : Oui Non

Bronchite : Oui Non

Hémoptysie : Oui Non

Douleur thoracique : Oui Non

BIOLOGIE :

CRP : Leucocytes :

PCT : PNN :

Lymphocytes :

Si Epanchement Pleural :

Liquide pleural prélevé : Oui Non

Si Oui, Exsudat Transsudat

Formule : Lymphocytaire PNN

PCR Mp sur :

Positive Négative Non fait

SCORE CRB65 et signes de gravité:

1. Confusion : Oui Non

2. Fréquence Respiratoire > 30/min Oui Non

3. Tension Systolique < 90 mmHg
Ou Tension Diastolique < 60 mmHg Oui Non

4. Age > 65 ans Oui Non

Score CRB65 :

Hypoxémie Oui Non

Ventilation mécanique Oui Non

MANIFESTATIONS CLINIQUES EXTRAPULMONAIRES

NEUROLOGIQUES : Oui Non

Atteinte centrale : Oui Non

Si Oui, diagnostic(s) retenu(s) :

Atteinte périphérique : Oui Non

Si Oui, diagnostic(s) retenu(s) :

Céphalées Oui Non

LCR prélevé Oui Non

Si oui :

Formule Lymphocytaire PNN Panachée

Protéinorachie Normale Elevée

Glycorachie Normale Hypoglycorachie

PCR Mp Positive Négative Non fait

HEMATOLOGIQUES: Oui Non

Anomalie NFS : Oui Non

Si Oui, Lequel :

Hémolyse Oui Non

Test de Coombs directe Positive Négative

Agglutinines Froides : Oui Non

Si Oui, Taux :

RENALES: Oui Non

Lequel :

.....

CARDIOLOGIQUES : Oui Non

Péricardite : Oui Non

Myocardite : Oui Non

Trouble ECG : Oui Non

DERMATOLOGIQUES : Oui Non

Eruption Cutané : Oui Non

Si Oui, diagnostic retenu :

Atteinte muqueuse : Oui Non

Si Oui, diagnostic retenu :

Si Complications : Oculaires Génitales

HEPATO DIGESTIFS : Oui Non

Hépatite : Oui Non

Si oui : Pic ALAT : Pic ASAT :

Délai pic transaminases après début symptômes: jours

Prédominance ALAT ASAT

Cholestase : Oui Non

Ictère cholestatique Oui Non

Pancréatite : Oui Non

Diarrhées : Oui Non

Douleurs abdominales Oui Non

AUTRE : Oui Non

Lequel :

.....

TRAITEMENT ET EVOLUTION

• Antibiothérapie : Oui Non

Lequel :

Evolution symptômes : Favorable Compliquée

.....

.....

• Corticothérapie : Oui Non

Durée :

Si compliquée, lesquelles :

.....

.....

BACTERIOLOGIE :

• Résultats de Sérologie *M. pneumoniae* :

1^{er} prélèvement : 2^{ème} prélèvement :

Date : / / / /

FC :

IgM :

• PCR *M.pneumoniae* : Positive Négative Non Fait

Si fait, quelle date : / /

Nature prélèvement :

• Autres sérologies : *C. psittacci*: Pos Neg

C. pneumoniae: Pos Neg *Légionelle*: Pos Neg

C. burnetti: Pos Neg Autres :

• Antigène soluble positif: Pneumocoque Légionelle

• Culture : Positive Négative Non fait

Site prélèvement :

• Résistance Macrolides : Oui Non

• Génotype Adhésine P1 : Type 1 Type 2

• Profil MLVA :

• Autre pathogène respiratoire isolé : Oui Non

Si Oui, Type prélèvement :

Quantité :

Espèce :

VIROLOGIE :

Recherche directe positive: Oui Non Non fait

Si Oui, virus retrouvé:

ANNEXE 2 : RECAPITULATIF DE LA DETECTION DE Mp PAR SEROLOGIE DE 2000 A 2012 AU CHU DE BORDEAUX

Tableau 19 : Nombre de sérologies positifs ^a (Fixation de complément $\geq 1/64$ et/ou détection d'IgM Mp positive) chez les adultes et enfants pris en charge au CHU de Bordeaux de 2000 à 2012

Année	Enfants < 16 ans	Adultes ≥ 16 ans	Total patients
	Sérologies Positifs n (%)	Sérologies positifs n (%)	Sérologies positifs n (%)
2000	23 / 355 (6,5)	40 / 1 736 (2,3)	63 / 2 091 (3,0)
2001	24 / 453 (5,3)	39 / 1 697 (2,3)	63 / 2 150 (2,9)
2002	22 / 360 (6,1)	6 / 1 657 (0,4)	28 / 2 017 (1,4)
2003	23 / 588 (3,9)	22 / 1 515 (1,5)	45 / 2 103 (2,1)
2004	28 / 593 (4,7)	17 / 1 632 (1,0)	45 / 2 225 (2,0)
2005 *	34 / 633 (5,4)	29 / 1 875 (1,5)	63 / 2 508 (2,5)
2006 *	32 / 234 (13,7)	14 / 1 755 (0,8)	46 / 1 989 (2,3)
2007 *	31 / 536 (5,8)	15 / 1 922 (0,8)	46 / 2 458 (1,9)
2008	27 / 525 (5,1)	10 / 2 121 (0,5)	37 / 2 646 (1,4)
2009	21 / 500 (4,2)	15 / 2 060 (0,7)	36 / 2 560 (1,4)
2010 *	28 / 202 (13,9)	7 / 1 798 (0,4)	35 / 2 000 (1,8)
2011 *	54 / 283 (19,1)	36 / 1 485 (2,4)	90 / 1 768 (5,1)
2012 *	46 / 201 (22,9)	19 / 1 547 (1,2)	65 / 1 748 (3,7)

^a Plusieurs demandes de sérologies ont été réalisés chez certains patients

* période épidémique de Mp

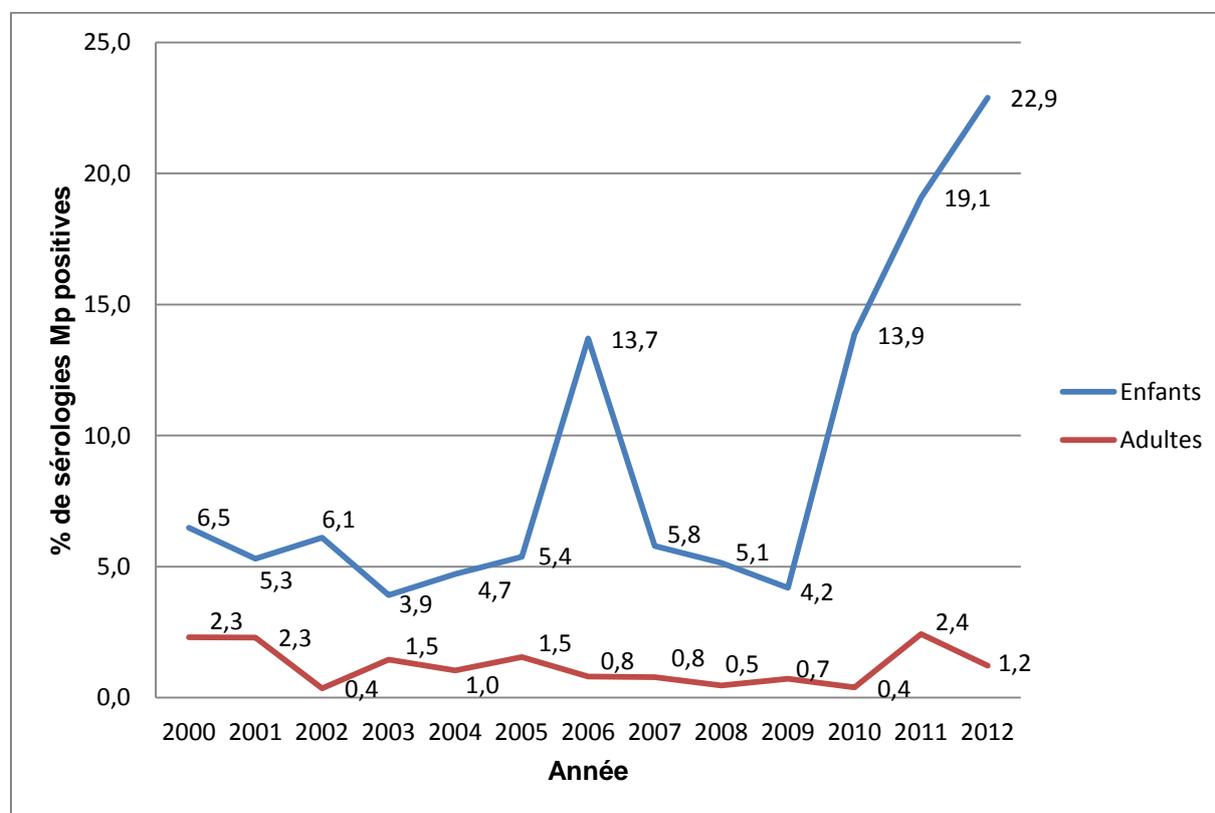


Figure 24 : Pourcentage de sérologies Mp positives (Fixation de complément $\geq 1/64$ et/ou détection d'IgM Mp positive) chez les enfants et adultes pris en charge au CHU de Bordeaux de 2000 à 2012.

ANNEXE 3 : RECAPUTILATIF DU NOMBRE DE PATIENTS AVEC UNE DETECTION DE Mp POSITIVE DE 2000 A 2012 AU CHU DE BORDEAUX

Tableau 20 : Pourcentage de patients avec un résultat biologique positif pour Mp (Culture positive et/ou PCR positive et/ou une sérologie positive ^a) pris en charge au CHU de Bordeaux de 2000 à 2012

Année	Enfants < 16 ans	Adultes ≥ 16 ans	Total
	Patients avec une sérologie et/ou PCR et/ou culture positive n (%)	Patients avec une sérologie et/ou PCR et/ou culture positive n (%)	Patients avec une sérologie et/ou PCR et/ou culture positive n (%)
2000	26 / 272 (9,6)	33 / 1 380 (2,4)	59 / 1 652 (3,6)
2001	28 / 348 (8,0)	31 / 1 366 (2,3)	59 / 1 714 (3,4)
2002	18 / 283 (6,4)	7 / 1 435 (0,5)	25 / 1 718 (1,5)
2003	29 / 370 (7,8)	21 / 1 228 (1,7)	50 / 1 598 (3,1)
2004	30 / 437 (6,9)	16 / 1 378 (1,2)	46 / 1 815 (2,5)
2005 *	43 / 490 (8,8)	25 / 1 602 (1,6)	68 / 2 092 (3,3)
2006 *	42 / 314 (13,4)	17 / 1 596 (1,1)	59 / 1 910 (3,1)
2007 *	44 / 383 (11,5)	16 / 1 652 (1,0)	60 / 2 035 (2,9)
2008	34 / 381 (8,9)	10 / 1 716 (0,6)	44 / 2 097 (2,1)
2009	24 / 366 (6,6)	15 / 1 720 (0,9)	39 / 2 086 (1,9)
2010 *	26 / 301 (8,6)	7 / 1 639 (0,4)	33 / 1 940 (1,7)
2011 *	57 / 268 (21,3)	38 / 1 363 (2,8)	95 / 1 631 (5,8)
2012 *	55 / 359 (15,3)	26 / 1 526 (1,7)	81 / 1 885 (4,3)

^a Une sérologie Mp positive correspondait à une détection d'IgM Mp positive et/ou une réaction de fixation de complément ≥ 1/64

* Période épidémique

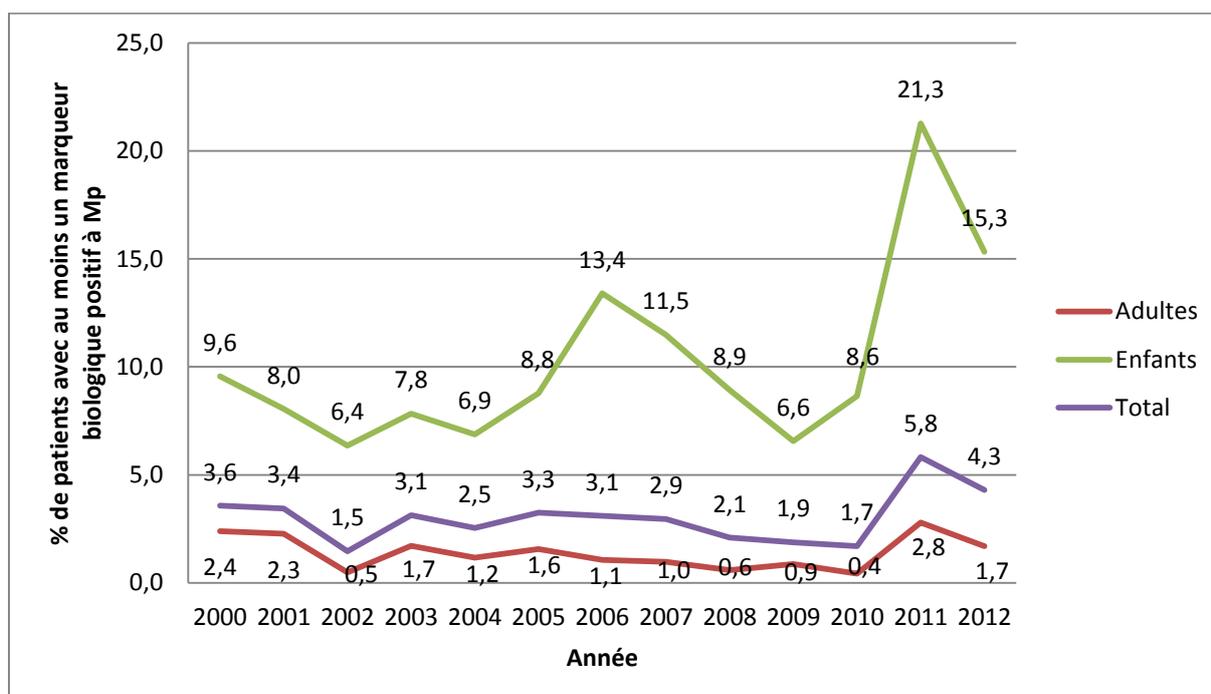


Figure 25 : Pourcentage de patients avec au moins un marqueur biologique positif pour *M. pneumoniae* chez les enfants et adultes pris en charge au CHU de Bordeaux de 2000 à 2012.

SERMENT MEDICAL

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

Résumé

Introduction-Objectifs : Les infections à *M. pneumoniae* (Mp) surviennent sur un mode endémo-épidémique surtout chez les enfants et adultes jeunes avec des manifestations respiratoires et extra-respiratoires. L'objectif de cette étude est de décrire les infections à Mp de l'adulte durant la période épidémique de 2010 à 2012.

Matériels et Méthodes : Etude rétrospective monocentrique des patients adultes (> 16 ans) infectés par Mp de 2010 à 2012. Les patients ayant un marqueur positif à Mp étaient ceux ayant une culture positive et/ou une PCR positive et/ou une sérologie Mp positive (fixation complément (FC) $\geq 1/64$ et/ou recherche d'IgM positive). Selon des critères clinico-biologiques, les patients étaient classés en « infection aiguë » ou en « infection non évolutive, passée ou asymptomatique ».

Résultats : Au total, une recherche de Mp a été réalisée chez 5456 patients. Au moins un marqueur était positif chez 209 patients et 71 (34 %) étaient des adultes. Vingt huit (39 %) adultes avaient une sérologie positive en l'absence d'infection aiguë à Mp. Quarante trois (61 %) présentaient une infection aiguë et tous avaient des signes pulmonaires. Neuf patients (21 %) présentaient une pneumopathie hypoxémiante dont 1 syndrome de détresse respiratoire aiguë. Treize patients (30 %) avaient des signes extra-pulmonaires (3 hépatites, 3 anémies hémolytiques, 3 péricardites, 3 arthromyalgies intenses, 2 rhabdomyolyses, 1 érythème polymorphe et 1 syndrome de Guillain-Barré). Deux patients ont présenté plusieurs manifestations extra-respiratoires en même temps.

Conclusion : Mp est responsable d'infections pulmonaires, potentiellement sévères, chez l'adulte, accompagnées dans un tiers des cas de manifestations extra-respiratoires.

***Mycoplasma pneumoniae* infection in adults: a retrospective study at the University Hospital of Bordeaux from 2010 to 2012**

Abstract

Introduction: *M. pneumoniae* (Mp) infection occurs endemically with epidemic peaks, mostly in children and young adults, and are responsible for respiratory and extra respiratory symptoms. The objective of this study was to describe Mp infection in adults during the 2010 to 2012 epidemic.

Materials and methods: A retrospective monocentric study included adults (>16 years old) infected by Mp from 2010 to 2012. Patients with a positive Mp marker had a positive culture and/or a positive PCR and/or a positive serology (Complement fixation test $\geq 1/64$ and/or a positive IgM detection). According to a set of clinical and biological criteria, patients were classified as having an « acute Mp infection » or « a non progressive, past or asymptomatic infection ».

Results: Mp was searched for in a total of 5456 patients. At least one positive marker was found in 209 patients and 71 (34%) were adults. Twenty eight (39%) adults had a positive serology in the absence of acute Mp infection. Forty three (61%) adults had an acute Mp infection and they all had respiratory symptoms. Nine patients (21%) had hypoxemic pneumonia including 1 acute respiratory distress syndrome. Thirteen (30%) patients had extra respiratory symptoms (3 hepatitis, 3 hemolytic anemia, 3 pericarditis, 3 intense arthromyalgias, 2 rhabdomyolysis, 1 erythema multiform and 1 Guillain Barré syndrome). Two patients had more than one extra respiratory symptom simultaneously.

Conclusion: Mp is responsible for respiratory symptoms in adults which can be potentially severe and in one third of cases, extra respiratory manifestations occur.

Discipline : Médecine Générale

Mots clés : *Mycoplasma pneumoniae*, adulte, manifestations respiratoires, manifestations extra-respiratoires, épidémie

UFR des Sciences Médicales, Université de Bordeaux
146 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux