

# Mémoire DES Pédiatrie - C.Mainguy

1

## Rôle de *Mycoplasma Pneumoniae* dans le déclenchement de l'asthme de l'enfant



Directeur de mémoire: Pr G. BELLON  
Université Claude Bernard Lyon 1



# PLAN DE L'EXPOSÉ

2

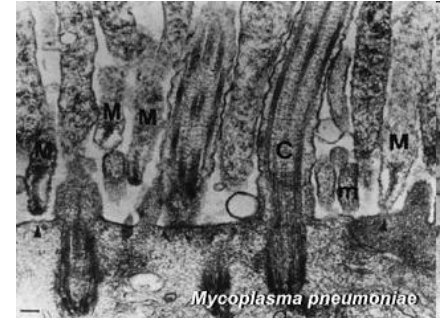
- **CONTEXTE**
- **OBJECTIFS**
- **MATÉRIELS ET MÉTHODES**
- **RÉSULTATS**
- **DISCUSSION**
- **CONCLUSION**

# CONTEXTE

3

## □ *Mycoplasma pneumoniae* (MP) :

- BG + intracellulaire
- Pouvoir pathogène au niveau des VAS et VAI
- Attachement à une organelle polarisée → lésions EP  
→ dysfonction ciliaire



## □ Infection pulmonaire par MP :

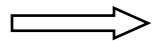
- **Prévalence :**
  - 15 à 20% des PNP communautaires tous âges confondus
  - 1<sup>ère</sup> cause de PNP communautaires enfant > 5 ans (devant SP)
  - Pic de fréquence entre 5 et 7 ans
- **Epidémiologie :**
  - État endémique
  - Poussées épidémiques / 4 à 7 ans et intra-familiales

# CONTEXTE

4

## ▣ Tableau clinique et radiologique :

- Non spécifique
- Très variable
  - Clinique : moins bruyante que SP, bon état G, toux chronique, signes ORL, sibilants...
  - Rx : syndrome interstitiel, syndrome alvéolaire, PNP ronde...
- *Mycoplasma pneumoniae* = grand simulateur !



**Diagnostic de certitude = biologique**

## ▣ Méthodes diagnostiques :

- Culture
  - croissance difficile
  - 2 à 3 semaines



# CONTEXTE

5

- PCR
  - bonne Se
  - faux positifs (à distance, portage asymptomatique)
- Sérologie
  - diagnostic positif : Ig M + ou Ig G > 1/128 ou Ig G X 4
  - 2 sérums à 15 j d'intervalle
  - Ig M : délai de 7 j, positivité parfois prolongée
- **Traitement : ATB 14 à 21 jours**
  - Résistance intrinsèque aux bêta-lactamines et aux glycopeptides
  - Macrolides et apparentés
  - Résistances acquises rares

# OBJECTIFS

6

- **Lien entre MP et asthme :**
  - ▣ Cause bien identifiée des **exacerbations de l'asthme**
  - ▣ **Infection chronique** par MP fréquente chez des asthmatiques stables
  - ▣ **Rôle de MP dans l'initiation de l'asthme : controversé**
  
- **Objectifs de l'étude :**
  - ▣ Mise en évidence d'une **augmentation du risque de développer un asthme** après une infection par MP
  - ▣ Identification des **facteurs de risque**

# MATÉRIELS ET MÉTHODES

7

- **Etude** : rétrospective monocentrique comparative
  
- **Groupe exposé** :
  - ▣ Critères d'inclusion
    - Enfant < 18 ans
    - Hospitalisé entre 2005 et 2008 dans 1 des services de pédiatrie de Lyon pour infection respiratoire associée par MP
    - Confirmée par PCR ou sérologie
    - Traitement ATB adapté
  - ▣ Critères de non inclusion
    - ATCD connu d'asthme ou équivalent
    - ATCD de pathologie broncho-pulmonaire chronique

# MATÉRIELS ET MÉTHODES

8

## □ Groupe témoin :

### □ Critères d'inclusion

- Enfant < 18 ans
- Suivi dans un cabinet de 4 pédiatres libéraux en périphérie lyonnaise
- Apparié pour le sexe et l'âge

### □ Critères de non inclusion

- ATCD de pathologie broncho-pulmonaire chronique
- ATCD d'infection antérieure documentée ou pouvant être liée à MP

## □ Questionnaire :

- À partir de celui d'ISAAC
- Envoyé aux parents des exposés
- ± Contact téléphonique



# Questionnaire 1/2

9

## QUESTIONNAIRE

Toutes les données seront utilisées de façon **anonyme** (les renseignements personnels ne sont demandés que dans l'hypothèse où nous aurions besoin de vous contacter.) Certaines réponses ont été remplies en fonction des données du dossier médical de votre enfant ; si toutefois il y avait des erreurs, merci de les corriger.

NOM :

PRENOM :

DATE DE NAISSANCE :

ADRESSE :

TELEPHONE :

### CONCERNANT LA FAMILLE (parents, frères et sœurs, oncles et tantes...)

Certaines personnes présentent-elles :

- |                          |     |     |                       |  |
|--------------------------|-----|-----|-----------------------|--|
| - de l'asthme ?          | OUI | NON | Si oui précisez qui : | Est-ce que cet asthme est de nature allergique ? :   |
| - de l'eczéma ?          | OUI | NON | Si oui précisez qui : |  |
| - un rhume des foins ?   | OUI | NON | Si oui précisez qui : |  |
| - des allergies autres ? | OUI | NON | Si oui précisez qui : | à quoi la personne est-elle allergique :<br>comment se manifeste cette allergie (éternuements, boutons sur la peau...) |

### CONCERNANT VOTRE DOMICILE :

- |  |       |          |                   |     |     |                  |
|--|-------|----------|-------------------|-----|-----|------------------|
| Lieu :                                 | Ville | Campagne | Semi-urbain       |     |     |                  |
| Mode de chauffage :                    |       |          |                   |     |     |                  |
| Literie : Synthétique ?                | OUI   | NON      | Laine ?           | OUI | NON | Plumes ? OUI NON |
| Humidité, moisissures ?                | OUI   | NON      |                   |     |     |                  |
| Animaux domestiques ?                  | OUI   | NON      | Si oui préciser : |     |     |                  |
| Tapis ou/et moquette dans la chambre ? |       |          |                   | OUI | NON |                  |

# Questionnaire 2/2

10

## TABAGISME :

Fumeurs	OUI	NON	Si oui, nombre :
Pour les adolescents, tabagisme actif ?	OUI	NON	

## CONCERNANT L'ENFANT ..... :

Depuis l'hospitalisation la guérison a été complète (aucun problème respiratoire) : OUI NON

Votre enfant a gardé des symptômes transitoires après l'hospitalisation ? OUI NON

Si oui, de quelle nature (toux, essoufflement, sifflements dans la poitrine) :  
et pendant combien de temps :

Au cours des 12 derniers mois a-t-il présenté une des manifestations respiratoires suivantes ? :

- sifflements dans la poitrine ?	OUI	NON-
- si oui, combien de fois :	1 à 3 fois	4 à 12 fois plus de 12 fois
- ces sifflements l'ont-ils réveillé ?	jamais	moins d'une nuit / semaine au moins une nuit / semaine
- une crise de sifflement a-t-elle essoufflé votre enfant au point de l'empêcher de dire deux mots à la suite?	OUI	NON
- a-t-il présenté des sifflements dans la poitrine pendant ou après un effort ?	OUI	NON
- une toux sèche la nuit alors qu'il n'avait pas de rhume ou d'infection respiratoire ?	OUI	NON
- votre médecin a-t-il parlé d'asthme ?	OUI	NON
- votre enfant prend-il régulièrement des médicaments en bouffées ?		
Bronchodilatateurs type Ventoline, Bricanyl, autre (flacons bleus ou violets) ?	OUI	NON
Corticoïdes de type Bécotide, Flixotide, Pulmicort (flacons rouges ou violets) ?	OUI	NON
Est-ce qu'après un rhume il tousse plus de deux semaines ?	OUI	NON

Est-ce qu'il a bénéficié d'examens complémentaires depuis l'hospitalisation ?

Explorations fonctionnelles respiratoires ?	OUI	NON
Radiographie du thorax ?	OUI	NON
Tests allergologiques?	OUI	NON

# MATÉRIELS ET MÉTHODES

11

- **Détermination de 2 sous-groupes parmi les exposés (ISAAC) :**
  - **Les « asthmatiques »**
    - wheezing ou sifflements dans la poitrine les 12 derniers mois
    - asthme diagnostiqué par le MT
    - consommation régulière de B2+ ou/et CI
  - **Les « non asthmatiques » = absence des critères ci-dessus**
    - toux nocturne ou prolongée isolée sans dyspnée ni wheezing
    - pas de dg d'asthme par le MT
    - pas de consommation régulière de ttt anti-asthmatique
  
- **Groupe témoin :**
  - Relevé à partir du dossier médical si asthme ou équivalent

# MATÉRIELS ET MÉTHODES

12

## □ Méthodes statistiques :

- **Analyse descriptive** des données
  
- Test de **Chi 2 de Mac Nemar** pour séries appariées
  - pour l'analyse du lien entre infection par MP et asthme
  
- Test de **Chi 2 de Pearson** ± correction de Yates ou test exact de Fisher (selon les effectifs)
  - pour les autres comparaisons de pourcentage
  
- Résultats significatifs si  **$p < 5\%$**

# RÉSULTATS

13

- **Effectif du groupe exposé :**
  - ▣ 53 enfants exposés
  - ▣ 48 réponses complètes
  
- **Caractéristiques démographiques et ATCD des 48 exposés :**
  - ▣ 26 filles, 22 garçons
  - ▣ Âge moyen : 8,5 ans (1,3 à 17 ans)
  - ▣ 9 ATCD perso d'atopie
  - ▣ 13 ATCD fam d'asthme au 1<sup>er</sup> degré
  - ▣ 14 ATCD fam d'eczéma au 1<sup>er</sup> degré
  - ▣ 12 ATCD fam de rhinite allergique 1<sup>er</sup> degré

# RÉSULTATS

14

- **Présentation clinique et paraclinique des 48 exposés :**
  - ▣ 38 PNP, 10 pleuroPNP
  - ▣ 4 co-infections
    - Adénovirus (2)
    - *Haemophilus influenzae* (1)
    - Légionnelle (1)
  - ▣ 40 PCR positives sur 42 réalisées
  - ▣ 14 sérologies positives sur 23 réalisées
  - ▣ 17 ayant à la fois PCR et sérologie
    - 6 PCR + et sérologie +
    - 2 PCR - et sérologie +
    - 9 PCR + et sérologie -

# RÉSULTATS

15

- **Environnement des 48 exposés :**
  - ▣ Situation du domicile : campagne : 16 / ville : 23 / semi-urbain : 9
  - ▣ Chauffage gaz : 26
  - ▣ Literie synthétique : 43
  - ▣ Humidité : 5
  - ▣ Tapis, moquettes dans la chambre : 9
  - ▣ Animal domestique : 17
  - ▣ Tabagisme
    - Parents fumeurs : 23
    - Patients fumeurs (ado) : 6
- **Témoins :**
  - ▣ 48 appariés pour le sexe et l'âge
  - ▣ 10 / 48 asthmatiques

# RÉSULTATS

16

## □ Critère de jugement principal :

- ▣ 18 définis « asthmatiques » dans le groupe **exposé**
- ▣ 10 asthmatiques dans le groupe **témoin**



**Augmentation significative des asthmatiques dans le groupe exposé (p= 0,04)**

## □ Critères de jugement secondaire :

- ▣ Cf tableau



# Caractéristiques des enfants exposés ayant développé un asthme versus ceux exposés n'ayant pas développé d'asthme

17

ENFANTS EXPOSES		ENFANTS AYANT DEVELOPPE UN ASTHME (n (%))	ENFANTS N'AYANT PAS DEVELOPPE D'ASTHME (n (%))	Valeur du p
<b>DEMOGRAPHIE</b>				
	n	<b>18</b> (37,5 %)	<b>30</b> (62,5 %)	
Sexe	F	<b>10</b> (55,6 %)	<b>16</b> (53,3 %)	ns
	G	<b>8</b> (44,4 %)	<b>14</b> (46,7 %)	ns
Age moyen au diagnostic (années)		8,2	8,3	ns
<b>CARACTERISTIQUES DE L'INFECTION</b>				
Tableau clinique	PNP	<b>12</b> (66,7 %)	<b>26</b> (86,7 %)	ns
	PleuroPNP	<b>6</b> (33,3 %)	<b>4</b> (13,3 %)	ns
Coinfection		<b>1</b> (5,5 %)	<b>3</b> (10 %)	ns
<b>ATOPIE</b>				
ATCD personnel d'atopie		<b>5</b> (27,7 %)	<b>4</b> (13,3 %)	ns
ATCD familiaux d'atopie		<b>9</b> (50 %)	<b>14</b> (46,7 %)	ns
	Eczéma (1er degré)	<b>5</b> (27,7 %)	<b>9</b> (30,0 %)	ns
	Rhinite allergique (1er degré)	<b>4</b> (22,2 %)	<b>8</b> (26,7 %)	ns
<b>ATCD FAMILIAUX D'ASTHME (1er degré)</b>		<b>8</b> (44,4 %)	<b>5</b> (16,7 %)	p=0,04
<b>DOMICILE</b>				
Lieu	Campagne	<b>4</b> (22,2 %)	<b>12</b> (40 %)	ns
	Semi-urbain	<b>4</b> (22,2 %)	<b>5</b> (16,7 %)	ns
	Ville	<b>10</b> (55,6 %)	<b>13</b> (43,3 %)	ns
Chauffage	Autres que le gaz	<b>6</b> (33 %)	<b>16</b> (53,3 %)	ns
	Gaz	<b>12</b> (66,7 %)	<b>14</b> (46,7 %)	ns
Literie	Laine, plumes, mixte	<b>2</b> (11,1 %)	<b>3</b> (10 %)	ns
	synthétique	<b>16</b> (88,9 %)	<b>27</b> (90 %)	ns
Humidité, moisissures		<b>3</b> (16,7 %)	<b>2</b> (6,7 %)	ns
<b>Animaux au domicile</b>		<b>3</b> (16,7 %)	<b>14</b> (46,7 %)	p=0,03
Moquettes et/ou tapis dans la chambre		<b>4</b> (22,2 %)	<b>5</b> (16,7 %)	ns
Fumeurs au domicile		<b>7</b> (38,9 %)	<b>16</b> (53,3 %)	ns
Patient fumeur (avoué)		<b>3</b> (16,7 %)	<b>3</b> (10 %)	ns

# RÉSULTATS

18

## □ Identification de FR parmi les exposés :

- **ATCD d'asthme au 1<sup>er</sup> degré** : ↗ significative dans gpe « asthmatique » ( $p= 0,04$ )
- **Animal au domicile** : ↗ significative dans gpe « non asthmatique » ( $p= 0.03$ )
- Pas de différence pour le sexe ni l'âge
- **Plus de pleuroPNP** dans gpe « asthmatique » (non significatif)
- **Plus d'ATCD perso d'atopie** dans gpe « asthmatique » (non significatif)
- Pas de différence pour ATCD fam d'eczéma et rhinite allergique
- **Logement des « asthmatiques »** : tendance
  - Ville ou semi-urbain
  - Chauffage au gaz, humide
  - Tapis et moquettes dans la chambre
- **Tabagisme** : pas de différence

# DISCUSSION

19

## □ Les résultats :

- En faveur d'un **rôle interventionnel de MP** dans le développement d'un asthme
  - Au moins dans les **4 ans post infection**
  - En accord avec une partie de la littérature
- FR principal = **ATCD d'asthme au 1<sup>er</sup> degré**
  - « **Prédisposition** » = FR bien décrit dans la littérature
  - **Tabagisme** connu non significatif ici
- **Animal au domicile** : facteur « protecteur »
  - Plus controversé

## □ Etudes discordantes :

- Méta-analyse de Johnston et al, 2005 : pas de lien identifié
- Kjaer et al, 2008 : pas d'association entre infection par MP et HRB

# DISCUSSION

20

## □ Limites de l'étude :

### □ Questionnaire

#### ■ Risque de **réponses incomplètes**

- 5 non inclus, réponses exhaustives des 48 inclus

#### ■ **Interprétation variable** des questions

- Questionnaire ISAAC
- Dg d'asthme : interrogatoire presque suffisant

### □ **Témoins non indemnes d'asthme**

#### ■ Empêche mesure des **cas incidents**

### □ **Etude rétrospective** et **effectif limité**

#### ■ **Puissance altérée**

### □ **Délai** entre date d'hospitalisation et l'étude **différent** selon les enfants

# DISCUSSION

21

- **Mécanismes physiopathologiques :**
  - ▣ **Partiellement élucidés**
  - ▣ **Probablement multifactoriels**
    - Inflammation VA
    - Hypersensibilité Ig E médiée
    - Prédisposition génétique
  - ▣ **Modèle de souris infectée par MP (BALB/c) (Hardy, Martin, Sutherland)**
    - Phase aiguë (42 j)
      - ↗ marqueurs inflammation Th1 et Th2, ↗ R en pléthysmographie
    - Phase chronique (18 m)
      - ∑ obstructif et HRB sur les EFR, lésions pulmonaire d'inflammation chronique
    - Infection par MP puis sensibilisation à l'ovalbumine
      - ↘ HRB, ↘ inflammation pulmonaire, réaction Th1 > Th2
    - Sensibilisation à l'ovalbumine puis infection par MP
      - ↗ HRB, ↗ inflammation pulmonaire, réaction Th2 > Th1

# CONCLUSION

22

- **Augmentation du risque de développer un asthme dans les suites de l'infection par MP**
- **Pas de conclusion définitive** car étude rétrospective et faible effectif
- **Suivi étroit des enfants ayant présenté une infection par MP**
  - Surtout si **ATCD d'asthme au 1<sup>er</sup> degré**
  - Pour une PEC thérapeutique rapide et adaptée

