



Infections récurrentes des voies respiratoires inférieures de l'enfant : quand et comment les investiguer ?

Rev Med Suisse 2005 ; 1 : 493-8

K. M. Pósfay Barbe
C. Barazzone-Argiroffo
C.-A. Siegrist

Dr Klara M. Pósfay Barbe
 Prs Constance Barazzone-Argiroffo et Claire-Anne Siegrist
 Département de pédiatrie
 Hôpital des enfants, Hôpitaux universitaires de Genève
 1211 Genève 14
 Klara.PosfayBarbe@hcuge.ch
 Constance.Barazzone@hcuge.ch
 Claire-Anne.Siegrist@medecine.unige.ch

Recurrent lower respiratory tract infections in children : when and how should they be investigated ?

Children with recurrent lower respiratory tract infections are often a challenge for their physicians. This article reviews the differential diagnosis of recurrent cough, bronchopneumonia and/or pneumonia in children and emphasizes on the necessity of preventing long-term complications of these infections. It also suggests a step-wise immunological work-up, which includes investigating a possible immune maturation delay or deficiency which could explain these symptoms. This work-up focuses on measuring antibody responses to pneumococci, followed by immunization when necessary, to rule out B cell dysfunction. Finally, this article also describes an upcoming study in Switzerland which will evaluate in 2005 the clinical and immunological outcome of these young patients.

Les enfants avec des infections récurrentes des voies respiratoires inférieures représentent un défi pour les médecins traitants. Cet article revoit le diagnostic différentiel des toux chroniques, bronchopneumonies et/ou pneumonies récurrentes et insiste sur la nécessité de prévenir les complications à long terme de ces infections. Il suggère également un bilan immunitaire progressif pour ces patients, à la recherche d'un retard de maturation ou d'un déficit immunitaire pouvant expliquer cette symptomatologie. Celui-ci se base essentiellement sur la mesure des réponses anticorps aux pneumocoques, suivie, si nécessaire, d'une vaccination pour écarter ou identifier une dysfonction lymphocytaire B. Enfin, cet article introduit une étude qui sera conduite en Suisse romande dès 2005 pour étudier le devenir clinique et immunologique de ces jeunes patients.

INTRODUCTION

De nombreux médecins traitants sont confrontés régulièrement à des patients présentant des infections récurrentes des voies respiratoires ou qui toussent de façon chronique.¹⁻⁴ Ces infections peuvent toucher, soit les voies respiratoires supérieures (VRS), comme par exemple les otites, les pharyngites, les rhinites, soit les voies respiratoires inférieures (VRI), comme les pneumonies, les bronchites ou les bronchopneumonies.⁵ Il est considéré «normal» pour un enfant avant l'âge de 2-3 ans de présenter jusqu'à six à huit infections des VRS par année.^{5,6} Nous ne parlerons pas dans cet article des infections récurrentes des VRS, qui ont été revues ailleurs.^{7,8}

Les infections répétées des VRI sont plus rares, mais représentent un impact de santé publique important. Dans les pays en voie de développement, elles sont la principale cause de mortalité chez les enfants, responsables d'environ cinq millions de décès par année.⁹ Dans les pays occidentaux, l'incidence des pneumonies est plus élevée à l'âge préscolaire et est estimée à 34-40 cas pour 1000 enfants de moins de 5 ans et à 7 cas pour 1000 chez les adolescents de 12 à 15 ans.¹⁰⁻¹² Environ 20% des patients pédiatriques nécessitent une hospitalisation et 8% de ces enfants hospitalisés pour une pneumonie remplissent les critères d'infections récurrentes des VRI.^{13,14} La majorité des enfants avec des infections récurrentes des VRI ou une toux chronique s'améliore spontanément dès l'âge de deux ans, reflétant la maturation progressive de leurs défenses immunitaires. Cependant, une petite proportion d'enfants continue à présenter des infections récurrentes et pose une énigme diagnostique et thérapeutique aux médecins traitants. Le propos de cet article est d'aider le clinicien à décider à quel moment un enfant bénéficierait d'un bilan plus extensif pour trouver une origine à ces infections répétées et quel bilan proposer.

QUELQUES DÉFINITIONS

Infections des voies respiratoires inférieures

Les infections des VRI sont dues à une atteinte par un virus ou une bactérie du parenchyme pulmonaire (pneumonie), des voies aériennes (bronchite) ou d'une combinaison des deux (bronchopneumonie). Les bronchopneumonies ou

les pneumonies peuvent apparaître de façon sporadique ou sous forme d'épidémies.¹⁵ Au-delà de la période néonatale, les bactéries les plus courantes responsables de ces pathologies sont les pneumocoques, l'*Haemophilus influenzae*, les mycoplasmes, les chlamydia et les staphylocoques dorés. Le diagnostic de pneumonie allée, en général, une évaluation clinique, telle que présence de tachypnée, de râles à l'auscultation ou une percussion thoracique anormale, et un examen radiologique avec des infiltrats, un foyer ou un épanchement parapneumonique.

Infektions récurrentes des voies respiratoires inférieures

Les infections des voies respiratoires inférieures sont définies comme récurrentes en présence de :

1. au moins deux épisodes de pneumonie (avec résolution intermédiaire à la radiographie) en un an, ou
2. plus de trois épisodes, quel que soit le laps de temps écoulé.^{1,16}

Une toux est considérée comme chronique si elle dure plus de trois mois par an.

POURQUOI FAUT-IL INVESTIGUER LES INFECTIONS RÉCURRENTES DES VOIES RESPIRATOIRES INFÉRIEURES ?

Jusqu'à récemment, il était recommandé d'effectuer des investigations étiologiques uniquement en cas de pneumonies récurrentes. Depuis peu cependant, de nombreux spécialistes s'accordent à dire que des conséquences à long terme peuvent apparaître suite à des infections récurrentes de toutes les VRI et mener à des problèmes chroniques importants, tels que l'apparition de bronchiectasies, dilatations irréversibles des bronches liées à la destruction de la charpente musculo-élastique et cartilagineuse du poumon, entraînant une stase, puis des infections.¹⁷ Le cas clinique (figure 1) illustre bien la difficulté à prédire le risque de bronchiectasies sur la base de la simple évolution clinique. Quel que soit le pronostic à long terme, les infections respiratoires récidivantes entraînent aussi des problèmes psychosociaux liés aux hospitalisations ou aux maladies répétées (absentéisme scolaire ou du travail des parents).

Par ailleurs, contrairement aux infections virales qui ne nécessitent, en général, qu'un traitement de soutien, les infections récurrentes des VRI sont plus souvent bactériennes et requièrent, de ce fait, des antibiotiques de façon répétée. Ceci a deux implications principales : 1) l'utilisation d'antibiotiques entraîne une potentielle sélection de germes résistant aux antibiotiques ; 2) cette antibiothérapie est plus souvent intraveineuse et requiert, de ce fait, plus fréquemment des hospitalisations. Ce dernier point est important du point de vue général, en raison de l'impact sur le coût de la santé, mais aussi sur l'individu en augmentant le risque d'infections nosocomiales, par exemple.^{18,19}

Enfin, selon certains auteurs, et dans notre propre expérience, il a été démontré qu'une investigation minutieuse des enfants avec des infections récurrentes des VRI ou une toux chronique permet d'identifier dans au moins 90%



Figure 1. Cas clinique

Garçon de 2 ans référé pour évaluation d'une toux chronique avec expectorations et tachypnée lors d'épisodes aigus. Son anamnèse indique qu'il a présenté un épisode de bronchiolite, trois épisodes de bronchite obstructive et une pneumonie du lobe moyen droit. Le CT-scan thoracique met en évidence des séquelles fibreuses pleuroparenchymateuses du lobe moyen droit dans lesquelles sont localisées les bronchiectasies.

des cas une cause sous-jacente.¹⁴ Cela permet, au moins dans certaines situations, de proposer prévention et traitement à ces enfants, et devrait encourager les cliniciens à persévérer dans les bilans étiologiques !

QUELLES SONT LES CAUSES DES INFECTIONS RÉCURRENTES DES VOIES RESPIRATOIRES INFÉRIEURES ?

Les différentes étiologies des infections récurrentes des VRI peuvent être classées en différentes catégories résumées dans le tableau 1.^{1,14}

Selon une étude rétrospective ayant revu 238 enfants avec des pneumonies récurrentes, les diagnostics sous-jacents se distribuaient ainsi : 48% avaient des pneumonies d'aspiration ; 10% des problèmes immunitaires ; 9% des maladies cardiaques congénitales ; 8% de l'asthme ; 8% des anomalies pulmonaires ; 5% un reflux gastro-œsophagien et 4% une anémie falciforme.¹⁴

Alors qu'une radiographie thoracique n'est pas toujours obligatoire pour le diagnostic et le traitement d'une pneumonie simple, il est indiqué, en cas d'épisodes récurrents ou de persistance des symptômes, de demander des examens radiologiques diagnostiques et de suivi. En effet, il faut documenter deux mois après un épisode aigu la normalisation de l'image radiologique. Il est également nécessaire de déterminer si les épisodes infectieux se situent dans la même région parenchymateuse et d'évaluer le type d'infiltrat (focal ou interstitiel). En général, les étiologies des infections récurrentes au même endroit sont, soit



Tableau I. Etiologies des infections récidivantes des voies respiratoires inférieures

Facteurs anatomiques

- Obstruction intraluminaire (corps étranger, tumeur)
- Obstruction extraluminaire (adénopathies d'origine infectieuse (tuberculose, par exemple) ou tumorale)
- Malformations de l'arbre bronchique
- Bronchectasies
- Sténose/atréisie bronchique

Facteurs immunitaires

- Hypogammaglobulinémie transitoire (retard de maturation) ou persistante
- Défaut de réponses aux polysaccharides
- Déficit immunitaire commun variable
- Déficit du complément
- Déficit de la fonction phagocytaire (maladie granulomateuse chronique, CGD)

Facteurs infectieux

- Bactéries ou mycobactéries résistantes aux antibiotiques utilisés

Facteurs environnementaux

- Tabac
- Pollution

Diagnostiques différentiels

- Broncho-aspiration (reflux gastro-œsophagien)
- Asthme
- Dysfonction mucociliaire (mucoviscidose, Kartagener)
- Maladie cardiaque congénitale

liées au pathogène (bactérie non ou insuffisamment traitée), soit liées à l'hôte (anomalies anatomiques congénitales ou acquises, lésions obstructives intra- ou extra-luminaires). Si la radiographie simple permet la localisation et la visualisation de l'apparence grossière des épisodes, le CT-scan permet d'évaluer de manière plus fine les voies aériennes, ainsi que le parenchyme pulmonaire. De plus, le CT-scan est plus fiable que la radiographie pour mettre en évidence la différence entre maladie pleurale ou parenchymateuse, la présence de nécrose, d'abcès ou de fistule bronchopleurale et de bronchectasies.²⁰

QUAND FAUT-IL INVESTIGUER LES INFECTIONS PULMONAIRES RÉCURRENTES ET LES TOUX CHRONIQUES ?

Tous les enfants qui remplissent les critères d'infections pulmonaires récurrentes ou de toux chronique indiqués ci-dessus méritent d'être investigués. En effet, en raison des complications potentielles à long terme de ces infections multiples, il est important, dans la mesure du possible, de prévenir de nouvelles infections et d'éviter l'apparition de problèmes irréversibles. Comme pour beaucoup de pathologies, la gravité des symptômes et le degré d'inquiétude du médecin traitant et/ou des parents devraient conduire à des investigations successives cherchant des étiologies des plus courantes aux plus rares. Les patients présentant des signes de pneumonie durant plus de huit semaines, malgré un traitement a priori adéquat,

nécessitent impérativement une évaluation rapide et approfondie, tout comme les enfants présentant une stagnation ou une perte pondérale importante, des doigts en baguette de tambour ou une anémie, tous signes de chronicité. Ces situations ne représentant pas la majorité des cas, la décision de poursuivre ou non des investigations est souvent délicate. Dans cet article-ci, nous assumerons que le bilan initial écartant les étiologies faciles à diagnostiquer par un examen physique ou radiologique a été effectué et nous nous concentrerons sur les étiologies immunitaires dont l'identification et la prise en charge ont considérablement progressé au cours des dernières années.

COMMENT FAUT-IL INVESTIGUER L'IMMUNITÉ EN CAS D'INFECTIONS PULMONAIRES RÉCURRENTES OU DE TOUX CHRONIQUE ?

Comme toujours, l'investigation débute avec une anamnèse personnelle et familiale détaillée. La présence de maladies récurrentes similaires chez un parent ou dans la fratrie peut donner des pistes quant à l'origine de ces infections. De façon sommaire, une anamnèse d'infections limitées au tractus respiratoire rend le diagnostic d'un déficit de l'immunité cellulaire ou phagocytaire peu probable, alors que l'association à des infections cutanées fait suspecter un problème de phagocytose. D'autre part, la présence d'éruption cutanée de type eczéma peut faire rechercher une dysgammaglobulinémie (déficit commun variable en particulier). La présence de certains germes à l'origine des infections oriente également vers certaines pathologies (bactéries produisant de la catalase et maladie granulomateuse chronique (CGD) ; *P. aeruginosa* et mucoviscidose ; *B. cepacia* et CGD ou mucoviscidose ; *Pneumocystis* et VIH ou déficit cellulaire).

Dans la plupart des cas, l'anamnèse reste cependant non contributive. Nous proposons alors d'effectuer le bilan suivant, résumé dans les figures 2 et 3, qui explorent plusieurs voies en même temps. Les problèmes liés à une dysfonction des lymphocytes T sont rares et ne sont généralement évalués que dans un second temps, hormis un dépistage éventuel pour le VIH. Ainsi, les tests de stimulation lymphocytaire ou la typisation des lymphocytes T sont rarement effectués dans le cadre d'un bilan de dépistage d'infections respiratoires récurrentes chez l'enfant, celles-ci étant essentiellement liées à un déficit éventuel de la production d'anticorps.

Les problèmes liés à un déficit de la fonction des lymphocytes B, responsables de la production des anticorps, sont évalués en effectuant une mesure des taux d'immunoglobulines sériques (IgG, IgA, IgM – le dosage des sous-classes d'IgG étant très peu contributif, nous ne le recommandons plus !) et des réponses anticorps aux expositions antigéniques antérieures. En effet, les enfants ayant été vaccinés dans la petite enfance contre des germes tels que la diphtérie, le tétanos ou l'*Haemophilus influenzae* de type B, devraient avoir des anticorps protecteurs au moment de l'évaluation. De même, bien que la majorité des enfants en Suisse ne reçoivent pas de vaccin antipneumococcique, ils sont exposés dès leur jeune âge aux pneumocoques, et en particulier ceux qui ont eu des infections récurrentes des VRI. Ils devraient donc avoir produit des

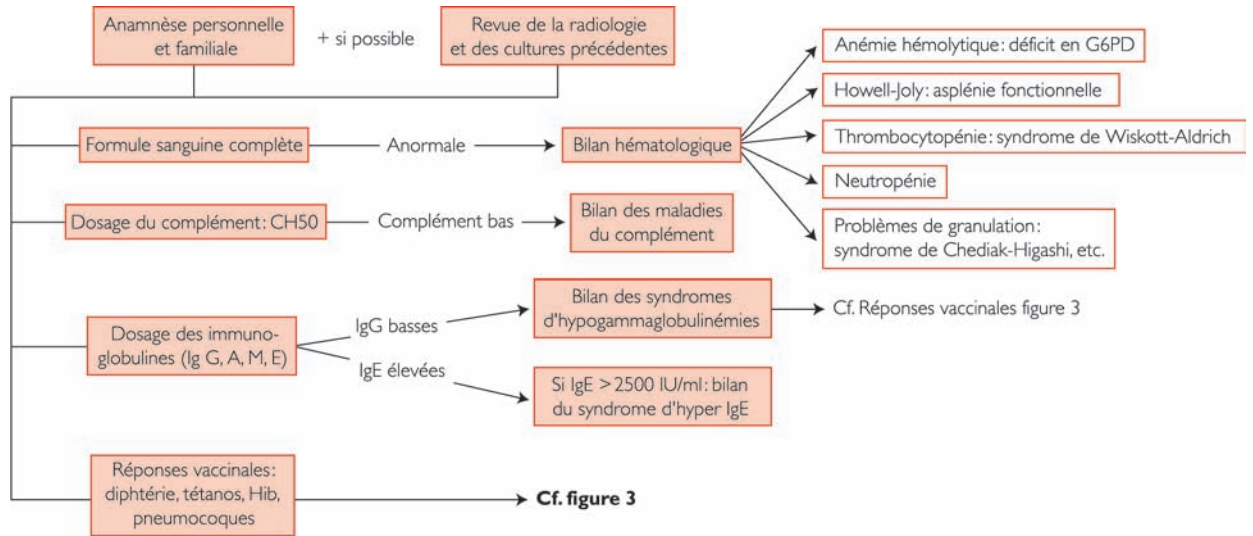


Figure 2. Bilan immunologique dans les cas d'infections récurrentes des voies respiratoires inférieures (bilan de départ)

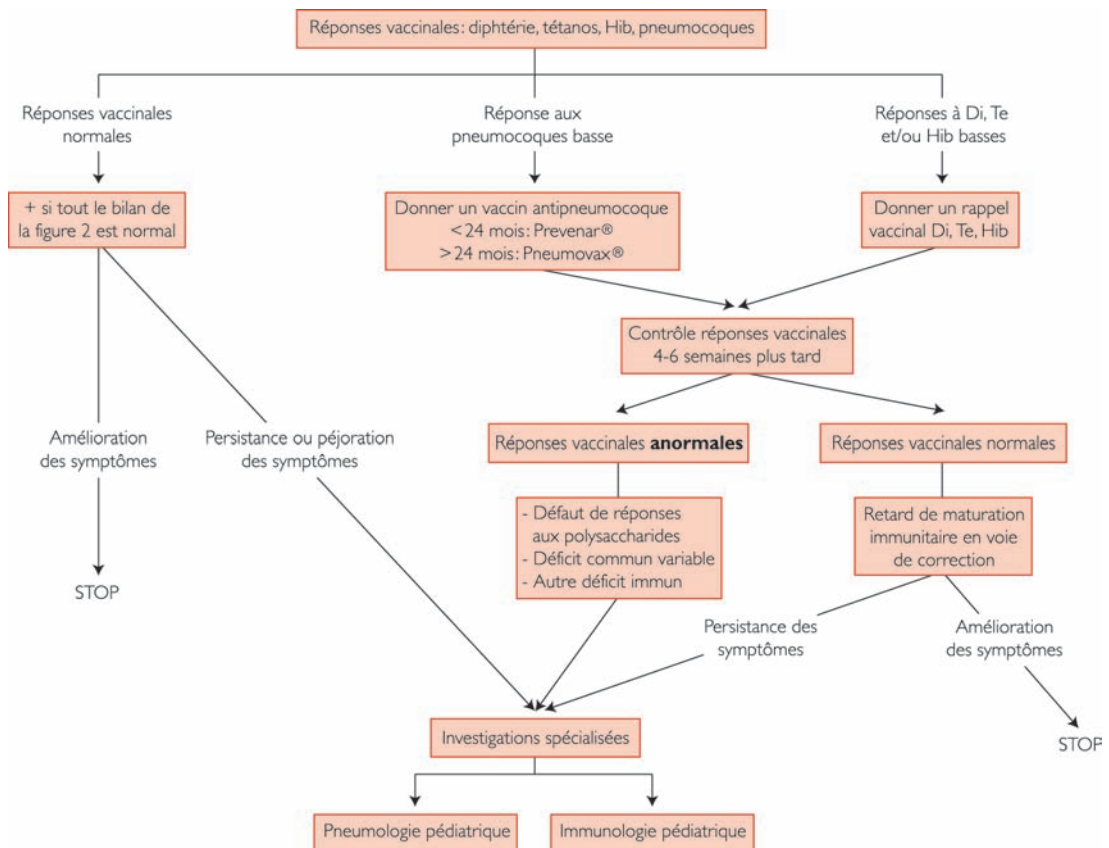


Figure 3. Bilan immunologique dans les cas d'infections récurrentes des voies respiratoires inférieures (réponses vaccinales)

anticorps contre les pneumocoques dès l'âge de 18-24 mois. L'interprétation de ces réponses n'est pas toujours simple, raison pour laquelle chaque analyse réalisée au

Laboratoire de vaccinologie des Hôpitaux universitaires de Genève (HUG) est accompagnée d'une interprétation et de propositions concrètes.



QUELS PEUVENT ÊTRE LES FACTEURS LIMITANT LES DÉFENSES ANTICORPS EN CAS D'INFECTIONS RÉCURRENTES DES VOIES RESPIRATOIRES INFÉRIEURES ?

La raison pour laquelle une certaine proportion d'enfants n'est pas capable de produire des anticorps malgré une exposition répétée à certains antigènes est encore peu claire. Une étude genevoise récente a montré que plus de 30% d'enfants âgés de 2 à 6 ans, référés en pneumologie pédiatrique pour évaluation d'infections récurrentes des VRI ou de toux chronique, avaient des réponses anticorps contre les polysaccharides des pneumocoques inexistantes ou insuffisantes pour assurer leur protection.²¹ Une des hypothèses est que certains enfants souffrent donc d'un *retard* de leur maturation immunitaire, qui se prolongerait au-delà de deux ans, âge auquel la majorité des enfants a acquis la capacité de répondre aux antigènes de type polysaccharidique. Un certain nombre d'enfants pourraient donc avoir besoin de plus de temps/de stimulations avant de former des anticorps contre certains polysaccharides ou certaines protéines bactériennes, et donc de pouvoir résister aux infections suivantes. Bien que de nature transitoire, cette notion d'un retard de maturation est importante puisque ces enfants pourraient bénéficier cliniquement d'une stimulation supplémentaire sous forme de vaccination.²² D'autres enfants restent malheureusement incapables de répondre même à des stimulations vaccinales optimales. Présentant un défaut sélectif des réponses aux polysaccharides isolé ou dans le cadre d'un déficit immunitaire commun variable, ce sont ces enfants-là qu'il faudrait parvenir à identifier le plus tôt possible et à suivre avec attention afin de prévenir la survenue de bronchectasies entraînant des épisodes d'infections à répétition.

QUEL DEVENIR CLINIQUE ET IMMUNOLOGIQUE EN CAS D'INFECTIONS PULMONAIRES RÉCURRENTES ?

Pour essayer de préciser les mécanismes immunitaires à la base des infections récurrentes des VRI chez l'enfant et de déterminer le devenir clinique de ces patients, une étude clinique spécifique va démarrer en 2005, en collaboration avec les médecins traitants et les consultations d'immunoinfectiologie et de pneumologie de l'Hôpital des enfants de Genève, ainsi que le Laboratoire de vaccinologie des HUG. Initiée à Genève, mais ouverte par la suite aux jeunes patients de Suisse romande, elle permettra à 150 enfants de 2 à 4 ans remplissant les critères d'infections récurrentes des VRI, et dont le bilan initial n'a pas mis en évidence de facteurs prédisposants pulmonaires ou cardiaques, de bénéficier gratuitement d'un bilan et d'un suivi immunologique complet. Ces enfants seront évalués une fois par an pendant trois ans, et le développement de leur immunité anti-infec-

tieuse comparé à celui de 150 enfants contrôles. Leur évolution clinique sera documentée à l'aide d'un court questionnaire rempli quatre fois par an par parents et médecins. Les médecins traitants le souhaitant bénéficieront du soutien des investigateurs pour voir les enfants à chaque épisode de toux nécessitant de distinguer une infection des voies respiratoires supérieures ou inférieures. Aux patients sans évidence de protection contre les pneumocoques, ou contre d'autres pathogènes, les vaccinations appropriées seront recommandées et la documentation de leur efficacité offerte.

Les trois questions auxquelles nous aimerions répondre par cette étude sont les suivantes :

1. Est-ce que les enfants avec des infections récurrentes des VRI ont une maturation immunitaire anormale ou ralentie ?
2. Est-ce que les enfants qui ont des réponses anticorps normales contre les polysaccharides des pneumocoques, soit spontanément, soit après vaccination, ont un meilleur devenir clinique que ceux avec des réponses restant anormales ?
3. Est-ce que les enfants avec des réponses d'anticorps anormales contre les polysaccharides ont également des réponses anormales contre les protéines des pneumocoques ?

Nos données actuelles suggèrent en effet qu'un certain nombre d'enfants avec des infections récurrentes souffrent d'un retard de maturation des anticorps contre les polysaccharides pneumococciques,²¹ parfois de façon prolongée. Nous espérons donc identifier ces enfants et pouvoir ainsi mieux les soigner. Les avantages liés à la participation de cette étude sont nombreux pour les parents, les enfants et les médecins traitants : un suivi personnel rapproché et souple, un bilan immunitaire extensif, complété de vaccinations en cas de nécessité et, potentiellement, un diagnostic expliquant les infections récurrentes. Cette étude a été acceptée par la Commission centrale d'éthique des HUG, et les auteurs de cet article sont à disposition pour toute question la concernant.

CONCLUSION

Les infections récurrentes des VRI et les toux chroniques sont relativement fréquentes chez les enfants et méritent d'être investiguées si elles se poursuivent après l'âge de deux ans, puisque dans plus de 90% des cas il est possible de trouver une cause sous-jacente. Un retard de maturation et/ou un déficit immunitaire doit toujours être suspecté. Une mesure des réponses vaccinales, suivie, si nécessaire, d'une vaccination supplémentaire, permet de proposer une prise en charge spécifique, d'identifier les enfants à risques de complications à long terme et de rassurer les parents et les médecins des enfants dont le bilan indique une maturation immunitaire en cours. En cas de doute, ces enfants devraient être référés à une consultation de pneumologie et/ou d'immunologie pédiatrique pour des examens spécialisés. ■

Bibliographie

- 1 Wald ER. Recurrent and nonresolving pneumonia in children. *Semin Respir Infect* 1993;8:46-58.
- 2 Towns S, Wong M. Assessment of the child with recurrent respiratory infections. *Aust Fam Physician* 2000; 29:741-6.
- 3 *Vaughan D, Katkin JP. Chronic and recurrent pneumonias in children. *Semin Respir Infect* 2002; 17:72-84.
- 4 Woroniecka M, Ballow M. Office evaluation of children with recurrent infection. *Pediatr Clin North Am*



2000;47:1211-24.

5 Wald ER, Dashefsky B, Byers C, Guerra N, Taylor F. Frequency and severity of infections in day care. *J Pediatr* 1988;112:540-6.

6 Gruber WC. The Epidemiology of Respiratory Infections in Children. *Semin Pediatr Infect Dis* 1995;6:49-56.

7 Wald ER, Guerra N, Byers C. Upper respiratory tract infections in young children: Duration of and frequency of complications. *Pediatrics* 1991;87:129-33.

8 Fahey T, Stocks N, Thomas T. Systematic review of the treatment of upper respiratory tract infection. *Arch Dis Child* 1998;79:225-30.

9 Baqui AH, et al. Causes of childhood deaths in Bangladesh: Results of a nationwide verbal autopsy study. *Bull World Health Organ* 1998;76:161-71.

10 McIntosh K. Community-acquired pneumonia in children. *N Engl J Med* 2002;346:429-37.

11 Gaston B. Pneumonia. *Pediatr Rev* 2002;23:132-40.

12 Boyer KM. Non bacterial pneumonia. In: Feigin RD, Cherry JD, editors. *Textbook of pediatric infectious diseases*. Philadelphia:WB Saunders Company, 1998:260-73.

13 Heffelfinger JD, Davis TE, Gebrian B, et al. Evaluation of children with recurrent pneumonia diagnosed by World Health Organization criteria. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:108-12.

14 ** Owayed AF, Campbell DM, Wang EE. Underlying causes of recurrent pneumonia in children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000;154:190-4.

15 Crum NF, Wallace MR, Lamb CR, et al. Halting a pneumococcal pneumonia outbreak among United States Marine Corps trainees. *Am J Prev Med* 2003;25:107-11.

16 ** Wald ER. Recurrent pneumonia in children. *Adv Pediatr Infect Dis* 1990;5:183-203.

17 Tournier G. Bronchopneumopathies chroniques obstructives. In: Sizonenko PC, Griscelli C, editors. *Précis de Pédiatrie*. Lausanne; Paris: Payot; Doin, 1996:478-96.

18 Bogaert D, de Groot R, Hermans P. Streptococcus pneumoniae colonisation: The key to pneumococcal disease. *Lancet Infect Dis* 2004;4:144-54.

19 Font B, Llimiana C, Fontanals D, Pineda V, Segura F. Eleven-year study of recurrent pneumococcal bacteremia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001;20:636-8.

20 Donnelly LF KLA. The yield of CT of children who have complicated pneumonia and noncontributory chest radiography. *Am J Roentgenol* 1998;170:1627-31.

21 Rochat I, Barrazone C, Siegrist CA. Infections récidivantes des voies aériennes. 2004. Ref Type: Unpublished Work.

22 * Posfay-Barbe KM, Wald ER. Pneumococcal vaccines: Do they prevent infection and how? *Curr Opin Infect Dis* 2004;17:177-84.