



## Infections récidivantes de l'enfant : quel dépistage immunitaire ?

C.A. Siegrist\*

Centre de vaccinologie et d'immunologie néonatale, centre médical universitaire, 1, rue Michel-Servet, 1211 Genève 4, Suisse

**L**es pédiatres sont confrontés de façon quotidienne à des enfants qui sortent d'un épisode infectieux pour en commencer un autre, et dont les parents s'inquiètent et attendent du médecin une explication, à défaut d'une solution. Comment identifier l'enfant dont les infections répétées traduisent un déficit immunitaire nécessitant une prise en charge médicale spécialisée, sans multiplier les investigations chez la majorité dont le développement immunitaire se déroule normalement ? Le but de cette mise au point est de donner des points de repère pour la pratique pédiatrique, en précisant quels sont les enfants dont la clinique justifie un dépistage immunitaire, quels sont les examens les plus utiles, et comment les interpréter afin de pouvoir soit rassurer les parents, soit identifier rapidement les patients qui doivent être référés pour une prise en charge spécialisée.

### QUAND SUSPECTER UN DÉPISTAGE IMMUNITAIRE ?

Le motif d'inquiétude le plus courant est celui d'une fréquence élevée d'infections ORL (otites moyennes essentiellement), chez un enfant se développant normalement, sans écart par rapport à ses courbes statur pondérales.

*Or, la fréquence des infections ORL est un critère particulièrement peu spécifique, qui conduit rarement au diagnostic de déficit immunitaire lorsqu'il reste isolé. En effet, les anticorps sériques ne contribuent que très peu à la protection contre les otites moyennes. Ainsi, il est inutile de suspecter un déficit immunitaire chez un enfant ne présen-*

*tant que des otites moyennes aiguës, quelle que soit leur fréquence, à moins qu'elles ne soient associées à des infections bronchopulmonaires, ne deviennent chroniques ou ne persistent après l'âge de cinq ans (tableau I).*

De même, des infections respiratoires (rhinopharyngite, laryngite, trachéite, bronchiolite, bronchite) d'origine présumée virale ne suggèrent l'existence d'un déficit immunitaire sous-jacent que si elles surviennent avant l'âge de trois mois, ou si leur évolution est particulièrement sévère. En dehors de ces conditions, il est plus utile de rechercher d'autres facteurs prédisposants comme l'atopie, l'hyperréactivité bronchique, l'exposition au tabagisme, la fréquentation de nombreux jeunes enfants (crèche) ou encore des facteurs anatomiques. Parmi les infections bactériennes récidivantes, ni la pharyngite à streptoco-

**Tableau I.** Indications pour un dépistage immunitaire.

*Critères n'indiquant pas la nécessité d'un dépistage immunitaire\**

Otites moyennes aiguës récidivantes  
Infections respiratoires récidivantes d'origine virale (rhinopharyngites, laryngotrachéites, bronchiolites, bronchites)  
Pharyngites ou amygdalites à streptocoques du groupe A  
Infections urinaires

*Critères d'indication pour un dépistage immunitaire*

Pneumonie avant l'âge de trois mois, ou deuxième épisode de pneumonie quel que soit l'âge  
Complications d'infections ORL (mastôidite, abcès cérébral, méningite bactérienne)  
Association « otites – sinusites – bronchopneumonies »  
Persistance des otites après l'âge de cinq ans, sinusite chronique ou récidivante  
Mycose buccale ou digestive persistante, varicelle sévère, diarrhée réfractaire\*\*

\* En l'absence d'éléments autres que ceux indiqués ; \*\* indications pour une prise en charge d'emblée spécialisée.

\*Correspondance et tirés à part.

Adresse e-mail : Claire-Anne.Siegrist@medecine.unige.ch  
(C.A. Siegrist).



ques, ni les infections urinaires ne sont associées à des déficits immunitaires connus.

*En revanche, l'infection pulmonaire est la plus suspecte d'un déficit sous-jacent, qu'il affecte les fonctions humorales ou cellulaires [1, 2]. Ainsi, une pneumonie avant l'âge de trois mois, ou un deuxième épisode de pneumonie, quel que soit l'âge, sont des indications absolues pour rechercher un déficit immunitaire (tableau I). Il en est de même pour les complications d'infection ORL (mastoiïdite, abcès, méningite bactérienne), toujours suspects. L'association « otites – sinusites – bronchopneumonies récidivantes » est particulièrement évocatrice d'un déficit immunitaire.*

Enfin, certaines infections du nourrisson, mycose, varicelle sévère ou diarrhée réfractaire, doivent faire suspecter un déficit immunitaire combiné sévère et conduire sans délai à une prise en charge spécialisée.

### QUEL DÉFICIT IMMUNITAIRE SUSPECTER EN CAS DE SUSCEPTIBILITÉ ACCRUE AUX INFECTIONS ?

L'immunité permanente contre les infections virales, les toxines et la plupart des bactéries responsables des infections en pédiatrie dépend de la formation d'anticorps spécifiques, particulièrement de la classe IgG. Ces anticorps IgG protègent efficacement les poumons, les méninges, les organes internes, et contribuent à limiter la sévérité des infections. Les muqueuses sont essentiellement protégées par les IgA sécrétoires. Il n'est donc pas surprenant que ce soit les déficits en anticorps de type IgG ou IgA qui augmentent la susceptibilité aux infections respiratoires et digestives.

*Le but du dépistage immunitaire en pratique pédiatrique est donc de déterminer si le tableau clinique d'une susceptibilité accrue aux infections est, ou non, la conséquence d'un déficit immunitaire affectant la production d'IgA et/ou d'anticorps IgG spécifiques. Les déficits de la fonction humorale IgA/IgG sont d'ailleurs de loin les déficits immunitaires congénitaux les plus fréquents (60–70 %, [3, 4]).*

### DÉPISTAGE IMMUNITAIRE : QUELLE STRATÉGIE ?

Le but du dépistage immunitaire en pratique pédiatrique est de distinguer les enfants normaux de ceux nécessitant un complément d'investigations et donc une prise en charge spécialisée. Un prélèvement sanguin unique peut permettre ce dépistage de façon sensible et spécifique, à condition d'être utilisé pour

le dosage quantitatif des IgA et IgG, ainsi que pour la détermination des anticorps de vaccination et d'exposition aux pneumocoques.

### Dosage quantitatif des IgA et IgG sériques

Les taux d'IgA et IgG reflètent la somme de tous les anticorps produits par les lymphocytes B en réponse aux stimulations antigéniques accumulées.

#### Déficit en IgA

Le déficit le plus fréquent est le déficit isolé en IgA, un déficit sérique étant toujours associé à un déficit des IgA sécrétoires (salive, sécrétions). Un déficit en IgA est le plus souvent isolé, mais il peut être le marqueur d'un déficit plus large associé à un déficit de production d'anticorps spécifiques, qu'il convient donc de rechercher chez les enfants qui ont des infections récidivantes [5].

#### Interprétation du taux d'IgG

Le taux normal des IgG est déterminé par deux facteurs essentiels : l'âge, et l'exposition antigénique. Pendant les trois à quatre premiers mois de la vie, les taux d'IgG reflètent essentiellement les anticorps d'origine maternelle et ont donc peu d'utilité de dépistage immunitaire. Par la suite, les lymphocytes B du nourrisson prennent le relais de la production d'immunoglobulines, leur maturation nécessitant plusieurs mois, voire plusieurs années. Le taux normal d'IgG dépend donc de l'âge, particulièrement pendant la première année de vie, et doit être interprété en conséquence en choisissant des laboratoires utilisant des normes pédiatriques. Mais le taux d'IgG reflète également directement l'importance de l'exposition microbienne. Ainsi, la découverte d'un taux d'IgG à la limite inférieure de la norme chez un enfant fréquemment infecté suggère fortement un défaut de la production d'anticorps. À l'inverse, un taux élevé (hypergammaglobulinémie) témoigne généralement de réponses normales d'un système immunitaire fréquemment ou chroniquement sollicité par des agents infectieux.

#### La découverte d'un taux anormalement bas d'IgG est un signal d'alerte

Chez les nourrissons, il s'agit le plus souvent d'une hypogammaglobulinémie transitoire du nourrisson, associée à un retard de maturation du système immunitaire. Mais un taux faible d'IgG peut être le premier marqueur d'un déficit immunitaire sévère. Le dosage des anticorps de vaccination (voir ci-dessous) permet de distinguer ces deux entités cliniques.



Lorsque le taux d'IgG reste à la limite inférieure de la norme au-delà de 12 mois, suggérant un déficit modéré persistant en IgG, il est également nécessaire de déterminer la capacité de production d'anticorps spécifiques afin d'évaluer si cette hypogammaglobulinémie modérée a, ou non, des conséquences fonctionnelles. Chez les enfants plus grands et les adolescents, une hypogammaglobulinémie traduit le plus souvent un déficit immunitaire commun variable. Ce syndrome, qui regroupe vraisemblablement plusieurs origines (déficit des lymphocytes B ou T, ou de leur coopération), est caractérisé par une diminution des IgG en présence de taux normaux ou faibles d'IgM et d'IgA [6]. Il est toujours associé à un défaut de production des anticorps spécifiques – souvent aux polysaccharides – qu'il convient de rechercher.

*Le dosage quantitatif des IgA et IgG est donc très utile à la prise en charge des enfants ayant des infections récidivantes. Mais il est insuffisant, et devrait toujours être accompagné de la détermination des anticorps spécifiques. En effet, de nombreux patients ont un défaut de production d'anticorps spécifiques, directement responsable de leur susceptibilité accrue aux infections, malgré un taux d'IgG sérique normal.*

### La détermination des anticorps spécifiques, élément essentiel du dépistage

L'élément essentiel du dépistage immunitaire est la mesure de la capacité de production d'anticorps spécifiques en réponse à un pathogène viral ou bactérien. Afin d'obtenir un tableau complet de cette compétence immunitaire, il est nécessaire d'évaluer les réponses aux antigènes protéiques (T-dépendants) et aux antigènes polysaccharidiques (T-indépendants). L'anamnèse infectieuse d'un jeune enfant ne permet que rarement de déterminer avec précision à quels antigènes viraux ou bactériens il a déjà été exposé. En revanche, il est presque toujours possible de déterminer quels sont les vaccins qui ont été administrés, et à quel âge. Ainsi, la détermination des anticorps de vaccination est devenue depuis quelques années un élément essentiel de l'évaluation des enfants avec des infections récidivantes [7].

#### Détermination des anticorps chez l'enfant de moins de 24 mois

Chez un nourrisson vacciné, un taux normal d'anticorps antitétanos, diphtérie et *Haemophilus influenzae B* permet d'exclure un déficit immunitaire significatif en un seul examen (figure 1). En effet, cela affirme l'existence de lymphocytes B capables de se fixer à un antigène au moyen de leurs immunoglobulines de

#### Détermination des anticorps de vaccination

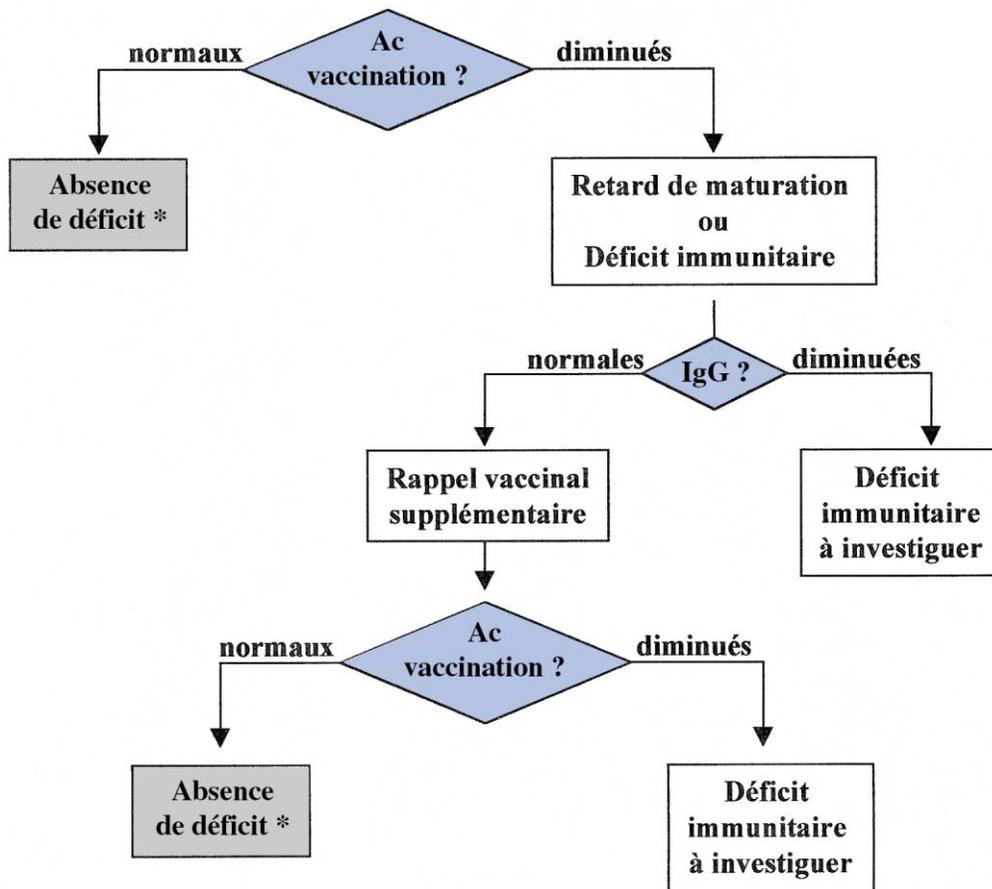
L'évaluation des anticorps antitétanos, antidiphtérie et anti-*Haemophilus influenzae B* permet de déterminer la capacité de réponse aux antigènes protéiques chez les enfants vaccinés, la détermination des anticorps antipneumocoques étant la plus utile à l'évaluation des réponses aux polysaccharides bactériens. Ces déterminations des anticorps de vaccination/d'exposition sont disponibles en routine auprès de laboratoires spécialisés, en France comme en Suisse (laboratoires bioMérieux, Lyon ; Centre de vaccinologie et d'immunologie néonatale, Genève) : il suffit de demander aux laboratoires de proximité habituels de leur envoyer les échantillons en sous-traitance. Ils sont naturellement remboursés, comme toute analyse sérologique jugée nécessaire.

surface, et de se différencier en plasmocytes producteurs d'anticorps parce qu'ayant reçu l'aide de lymphocytes CD4 spécifiques eux-mêmes activés et différenciés au contact de cet antigène. C'est donc là l'utilité maximale de ce dosage, permettant au pédiatre de rassurer les parents et de les encourager à laisser faire le temps et la maturation immunitaire.

À l'inverse, des taux faibles d'anticorps de vaccination chez un nourrisson vacciné font suspecter un déficit immunitaire. Souvent, le taux d'IgG est normal et il s'agit d'un retard de maturation immunitaire, augmentant la susceptibilité aux infections dès l'âge de quatre-cinq mois (disparition des anticorps maternels) et s'améliorant progressivement vers la fin de la deuxième année de vie. Cela peut être confirmé par la démonstration de l'augmentation des anticorps en réponse à une dose vaccinale supplémentaire (figure 1). Si le taux d'IgG est bas, l'absence d'anticorps de vaccination signe directement un déficit immunitaire souvent sévère, à investiguer sans délai. La détermination des anticorps antipneumocoques n'est pas utile avant l'âge de 20-24 mois, la non-réponse aux polysaccharides étant normale chez les nourrissons.

#### Détermination des anticorps chez l'enfant de plus de 24 mois

Dès l'âge de 24 mois, le dépistage immunitaire doit associer à la détermination de la capacité de répondre aux antigènes protéiques (diphtérie, tétanos, *Haemophilus influenzae B*) l'étude de la réponse aux

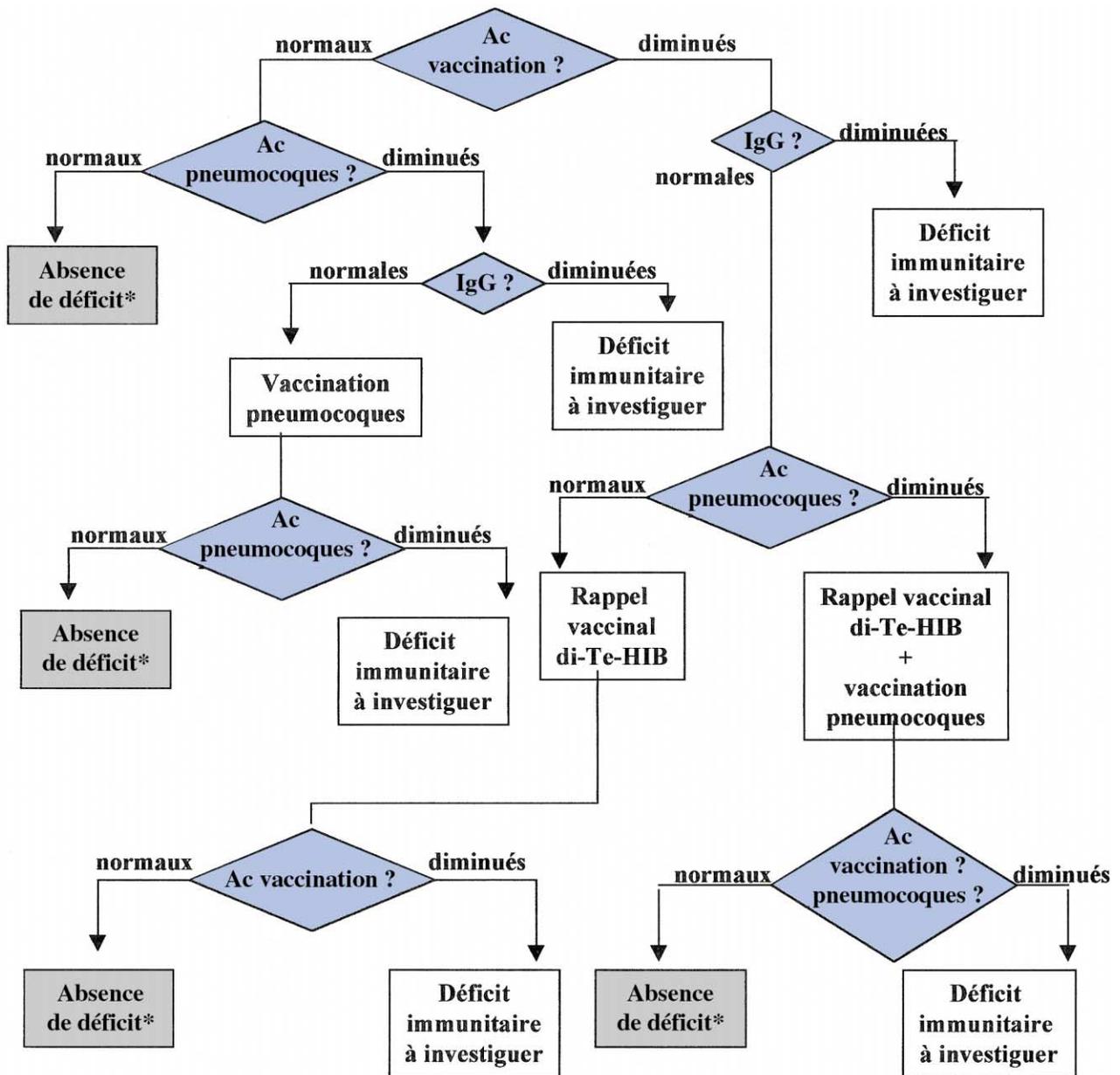


**Figure 1.** Dépistage immunitaire avant l'âge de 24 mois. \*Vérifier les IgA pour exclure un déficit isolé en IgA et contrôler les anticorps antipneumocoques à 24 mois en cas de persistance des infections. Ac vaccination : anticorps de vaccination antitétanos, diphtérie et *Haemophilus influenzae B*.

antigènes polysaccharidiques (pneumocoques) (figure 2). En effet, un défaut de réponse aux polysaccharides est le diagnostic le plus fréquemment associé à une susceptibilité accrue aux infections, et en particulier au risque de complications pulmonaires sévères (bronchiectasies).

Le plus souvent, la colonisation nasopharyngée et les épisodes infectieux ont représenté une stimulation antigénique suffisante pour induire des anticorps antipneumocoques. Lorsque ceux-ci sont absents, la mesure des réponses à une vaccination pneumococcique est la façon la plus directe de mesurer la capacité de réponse immunitaire. L'intérêt de cette mesure est double, puisque la vaccination antipneumocoques a souvent des effets cliniques bénéfiques chez les enfants qui ont une susceptibilité accrue aux infections [8].

*Quel que soit l'âge de l'enfant, la présence de taux élevés d'anticorps antitétanos, diphtérie, Haemophilus influenzae B et pneumocoques permet d'exclure un déficit immunitaire. En revanche, un taux faible d'anticorps en présence d'un taux faible d'IgG doit conduire sans tarder à un bilan immunitaire complet. À l'inverse, la découverte d'un taux faible d'anticorps en présence d'un taux normal d'IgG indique l'utilité de pratiquer une injection vaccinale supplémentaire et, le cas échéant, une vaccination contre les pneumocoques. Ces injections doivent être suivies d'une nouvelle mesure des anticorps après trois–six semaines. Si les taux d'anticorps ont clairement augmenté, cela confirme le diagnostic d'un retard de maturation immunitaire actuellement en voie de correction et ne nécessite pas d'autres investigations.*



**Figure 2.** Dépistage immunitaire après l'âge de 24 mois. \*Vérifier les IgA pour exclure un déficit isolé en IgA. Ac vaccination : anticorps de vaccination antitétanos, diphtérie et *Haemophilus influenzae B* (di-Te-HIB). Ac pneumocoques : anticorps antipneumocoques.

À l'inverse, si les taux d'anticorps restent bas, une prise en charge spécialisée est indiquée.

## CONCLUSION

La démonstration de taux normaux d'anticorps de vaccination (tétanos, diphtérie, *Haemophilus influen-*

*zae B*) et, après 24 mois, d'exposition aux pneumocoques, permet d'exclure en un seul examen qu'un déficit immunitaire soit responsable d'une susceptibilité accrue aux infections, même en présence d'un taux relativement faible d'immunoglobulines. À l'inverse, tous les enfants ayant un défaut de formation d'anticorps spécifiques méritent soit de recevoir



une dose vaccinale supplémentaire suivie d'une nouvelle vérification de leur taux d'anticorps, soit d'être directement adressés à un centre spécialisé pour compléter l'évaluation de leur déficit immunitaire. Cette stratégie de dépistage permet d'améliorer considérablement la prise en charge spécialisée des rares patients avec un déficit immunitaire, tout en permettant d'exclure rapidement un problème chez la vaste majorité des enfants « constamment infectés » qui remplissent nos salles d'attente.

## RÉFÉRENCES

- 1 Stephan JL, Vlekova V, Le Deist F, Blanche S, Donadieu J, De Saint-Basile G, et al. Severe combined immunodeficiency : a retrospective single-center study of clinical presentation and outcome in 117 patients. *J Pediatr* 1993 ; 123 : 564-72.
- 2 Deerojanawong J, Chang AB, Eng PA, Robertson CF, Kemp AS. Pulmonary diseases in children with severe combined immune deficiency and DiGeorge syndrome. *Pediatr Pulmonol* 1997 ; 24 : 324-30.
- 3 Javier FC 3rd, Moore CM, Sorensen RU. Distribution of primary immunodeficiency diseases diagnosed in a pediatric tertiary hospital. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000 ; 84 : 25-30.
- 4 Herrod HG. Follow-up of pediatric patients with recurrent infection and mild serologic immune abnormalities. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997 ; 79 : 460-4.
- 5 Carvalho Neves Forte W, Ferreira De Carvalho Junior F, Damasceno N, Vidal Perez F, Gonzales Lopes C, Mastroi RA. Evolution of IgA deficiency to IgG subclass deficiency and common variable immunodeficiency. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2000 ; 28 : 18-20.
- 6 Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency : clinical and immunological features of 248 patients. *Clin Immunol* 1999 ; 92 : 34-48.
- 7 Wasserman RL, Sorensen RU. Evaluating children with respiratory tract infections : the role of immunization with bacterial polysaccharide vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 1999 ; 18 : 157-63.
- 8 Makela PH, Sibakov M, Herva E, Henrichsen J, Luotonen J, Timonen M, et al. Pneumococcal vaccine and otitis media. *Lancet* 1980 ; ii : 547-51.

---

### déficit immunitaire / dépistage

---

#### **Summary – The child with recurrent infections: which screening for immune deficiency?**

C.A. Siegrist

*A child with recurrent infections represents a challenge to the pediatrician who must identify, among a large number of repeatedly infected but nevertheless healthy children whose parents need to be reassured, the rare cases of potentially severe immune deficiency. This can be most successfully achieved through the measurement of IgA, IgG, and antibody titers to vaccine (tetanus, diphtheria, Haemophilus influenzae B) and exposure (pneumococcus) antigens. The presence of normal antibody responses makes it possible to rule out underlying immune deficiency in a sensitive and specific manner. Conversely, abnormally weak antibody responses identify the children who have to be referred without delay for further investigation of a potential immune defect. This article indicates for which pediatric patients an immunodeficiency screening should be considered, and how to analyze its results.*

© 2001 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS

**immunologic deficiency syndromes / diagnostic techniques and procedures**