

# Carnet de pédiatrie

Maladies infectieuses  
et  
troubles de l'immunité

Edition 2014

Professeur Oreste Battisti, ULG, Faculté de médecine

## Sommaire

<b>Introduction générale</b> .....	10
<b>Sémiologie commune aux pathologies infectieuses</b> .....	13
La perte ou l'altération d'un bon état général.....	14
Les manifestations respiratoires et hémodynamiques.....	14
<b>Rappel de physiologie appliquée: la thermorégulation</b> .....	15
1. L'équilibre thermique.....	16
1.1. Température corporelle et environnement thermique.....	16
1.1.1. Température centrale : .....	16
1.1.2. Homéothermie et hétérothermie: .....	17
1.1.3. Le système isolant corporel.....	18
1.2. Thermogenèse, thermolyse et température ambiante.....	18
1.2.1. La thermogenèse.....	18
1.2.2. La thermolyse .....	19
1.2.3. La zone de neutralité thermique:.....	20
2. Réponses physiologiques aux variations de la température ambiante .....	21
2.1. Lutte contre le froid.....	21
2.1.1. Limitation de la thermolyse.....	21
2.1.2. Augmentation de la thermogenèse.....	24
2. 2. Lutte contre la chaleur.....	25
2.2.1. Facilitation de la thermolyse sensible .....	25
Redistribution au niveau de la peau :.....	25
Redistribution sanguine au niveau des membres : .....	25
Cas particulier du cerveau : .....	25
Cas particulier du testicule : .....	26
2.2.2. Augmentation des pertes insensibles .....	27
La sudation .....	28
La polypnée thermique : .....	30
Thermolyse insensible d'origine comportementale :.....	31
2.2.3. Réduction de la thermogenèse .....	32
Réduction de la thermogenèse endogène .....	32
Réduction de la thermogenèse exogène.....	32

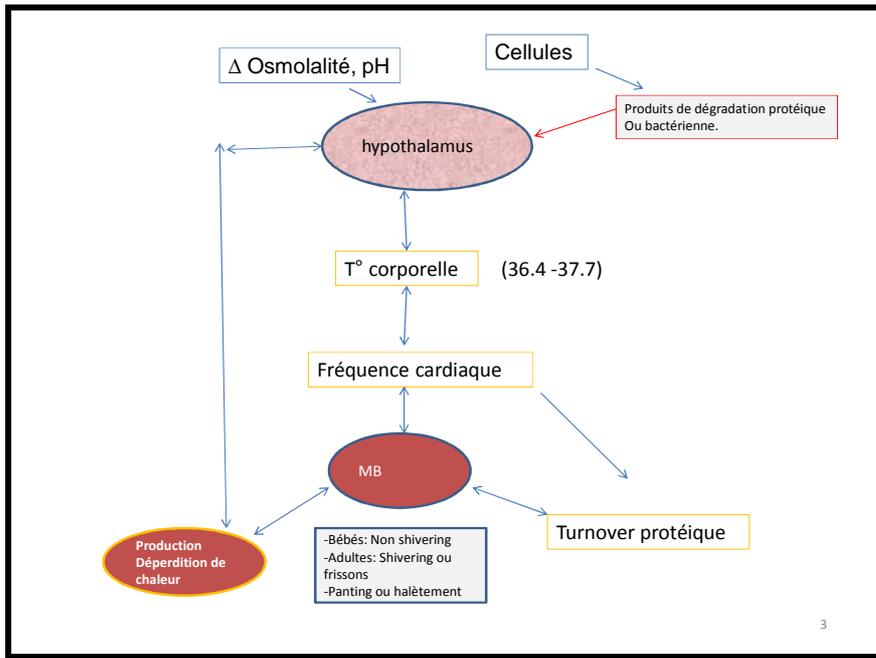
3. Mécanismes de régulation de la température corporelle.....	33
3.1. Les bases neuronales de la thermosensibilité.....	33
3.1.1. La thermosensibilité du système nerveux central .....	33
3.1.2. Les thermorécepteurs périphériques.....	35
3.2. Coordination des réponses thermorégulatrices.....	35
3.2.1. Modèle de Hammel.....	35
3.2.2. Les réponses thermorégulatrices.....	36
3.3. Mécanismes de l'hyperthermie .....	37
3.3.1. La fièvre .....	37
3.3.2. Le coup de chaleur .....	38

## La thermorégulation

- La relation entre Métabolisme de base et thermorégulation:  
 Le MB est corrélé à la FC et la QO2  
 Le **turnover protéique** est corrélé au MB  
 MB → balance entre production et perte de la chaleur
- L'Importance de l'hypothalamus A et P et des canaux sodiques
- La Production de chaleur:  
 (hypothalamus A: T4, HGH, ADR, NoA): récepteurs centraux et viscéraux  
 → Déphosphorylation au niveau des muscles squelettiques (« shivering ») et de la graisse brune (« non shivering »).  
 → Les lipopolysaccharides bactériens et certains peptides de dégradation perturbent les récepteurs hypothalamiques  
 < toutes cellules actives dont muscles (et cœur), foie, cerveau, etc..
- La Déperdition de chaleur:  
 (hypothalamus postérieur vasodilatation)  
 < environnement (conduction, évaporation, convection, radiation)  
 < peau (transpiration),  
 < voies respiratoires (« panting ») et digestives

3

..... 39



	39
<b>La fièvre</b> .....	40
Elle peut être .....	40
- Aiguë.....	40
- Prolongée .....	40
- Récurrente.....	40
La fièvre : considérations générales .....	41
<b>La fièvre aiguë chez l'enfant</b> .....	43
1.1 Caractères en fonction de l'âge.....	43

## Reconnaître une maladie infectieuse grave

### • L'hôte

- Splénectomie
- Neutropénie
- Immunosuppresseurs
- Âges extrêmes

### • Le pathogène

- Méningocoque
- *Staphylococcus aureus*
- Pneumocoque
- *Streptococcus pyogenes*
- *Plasmodium falciparum*

### **Z** La maladie

- y Infections du système nerveux central
- y Pneumopathie hypoxémiante
- y Dermo-hypodermite bactérienne nécrosante
- y Sepsis sévère / choc septique

	43
Bactériémie chez l'enfant .....	44
Les Critères de Rochester sont ceux que l'on retiendra. ....	49
1.2 Signes d'accompagnement.....	50
1.3 Conséquences et principaux signes.....	50
1.4 L'hyperthermie majeure.....	51
1.5 Traitement de la fièvre .....	51
Il faut bien avoir en tête des populations particulières: L'enfant neutropénique.....	51
L'enfant lymphopénique .....	52
La présence d'une « splénectomie » anatomique ou fonctionnelle .....	52
Des convulsions fébriles (voir plus haut).....	53
Une drepanocytose .....	53
Le nourrisson < 3 mois (voir plus haut) .....	53
1.5.2 Traitement médicamenteux : .....	54
La fièvre prolongée .....	54
2.1 Définitions et diagnostic.....	55
2.2 Etiologie.....	55
Les fièvres récurrentes .....	58
<b>Les maladies infectieuses de l'enfant</b> .....	63
<b>Le concept de la maladie infectieuse</b> .....	64
Les Manifestations cutané-muqueuses des pathologies infectieuses .....	67

La rougeole .....	67
La rubéole .....	69
La roséole .....	69
La varicelle .....	69
La scarlatine .....	70
Erythème infectieux .....	72
Tableau synthétique des principales maladies infantiles .....	72
1 Causes des érythèmes chez l'enfant.....	73
2 Erythème médicamenteux : toxidermie .....	74
3 Epidermolyse spaphylococcique aiguë .....	75
4 Erythème et maladie systémique.....	75
Les Etats infectieux du fœtus et du nouveau-né.....	76
1 Infection bactérienne par contamination anté ou perinatale.....	76
1.1 Les aspects cliniques, 4 grands tableaux :.....	76
1.2 Le diagnostic repose sur 2 éléments .....	77
1.3 Les germes responsables.....	78
1.4 Traitement :Urgent.....	78
1.5 Prévention .....	78
Les Agents habituels de l'infection périnatale .....	79
2 Contamination bactérienne postnatale.....	79
2.1 Clinique.....	80
2.2 Circonstances favorisantes.....	80
2.3 Traitement.....	80
2.4 Prévention .....	80
3 Les infections virales .....	80
3.1 La rubéole congénitale .....	80
3.2 Le cytomégalovirus.....	80
3.3 Herpès néonatal .....	81
3.7 Les parasites .....	82
La Maladie de Kawasaki .....	84
<b>(Syndrome adénocutanéomuqueux)</b> .....	84
1 Signes cliniques.....	84
1.2 Autres manifestations .....	84
2 Diagnostic .....	85

2.1	Diagnostic positif .....	85
2.2	Diagnostic différentiel .....	85
3	Etiologie .....	85
4	Prise en charge .....	85
4.1	Les médicaments .....	85
4.2	Surveillance .....	85
5	Evolution .....	86
5.1	Immédiate .....	86
5.2	A long terme .....	86
6	Pronostic.....	86
	L'infection à VIH de l'enfant .....	88
1	Définition de la maladie.....	88
2	Epidémiologie .....	89
3	Transmission materno-foetale.....	89
3.1	Mécanismes.....	89
3.2	Facteurs de risques.....	89
3.3	Prévention INFECTION HIV ET GROSSESSE :.....	90
	Manifestations cliniques .....	94
1	Forme rapidement évolutive.....	94
2	Forme lentement évolutive.....	94
6	Stratégies thérapeutiques .....	95
	Antirétrovirales.....	95
	Vis à vis des autres infections.....	97
	Autres .....	97
	Infections osseuses chez l'enfant .....	97
1	Ostéomyélite aiguë .....	97
2	L'ostéite .....	98
3	Arthrite.....	98
	Apport de l'imagerie dans l'infection ostéoarticulaire.....	99
1.	DONNÉES ANATOMO ET PHYSIO-PATHOLOGIQUES.....	99
1.1.	Données anatomiques particulières à l'enfant .....	99
1.2.	Voies de contamination. Germes responsables .....	99
1.3.	Pathogénie.....	100
2.2.	Scintigraphie.....	101

2.3. Imagerie par résonance magnétique (IRM) .....	101
2.4. Tomodensitométrie.....	101
2.5. Echographie.....	101
3.2. Ostéomyélite aiguë de l'enfant .....	102
3.3. Ostéomyélite chronique.....	103
3.4. Ostéomyélite circonscrite.....	104
3.5. Autres formes.....	105
Diagnostic d'une adénopathie périphérique.....	107
1 Diagnostic positif.....	107
2 Diagnostic différentiel .....	108
3 Diagnostic étiologique.....	108
4 Conclusion et attitudes pratiques.....	112
La borréliose .....	113
Le paludisme .....	117
Méningo-encéphalites du nourrisson et de l'enfant.....	120
La poliomyélite.....	128
La diphtérie .....	128
Le tétanos.....	129
La coqueluche .....	129
la scarlatine.....	129
La rougeole .....	130
La rubéole.....	131
Les oreillons .....	132
La roséole ou exanthème subit.....	133
La 5 <sup>o</sup> maladie ou érythème infectieux .....	133
La varicelle .....	134
Quelques formes de zona.....	135
Quelques formes syndromiques.....	136
La mononucléose infectieuse .....	137
Les staphylococcies de la peau .....	138
<b>Les Déficiences immunitaires de l'enfant.....</b>	<b>139</b>
PHYSIOLOGIE DE LA RÉPONSE IMMUNITAIRE HUMORALE .....	140
<b>LES DÉFAILLANCES DU SÉRODIAGNOSTIC .....</b>	<b>143</b>

LE SYSTEME IMMUNITAIRE : CELLULES, MOLÉCULES ET ORGANES DE L'IMMUNITÉ.....	144
LA REACTION INFLAMMATOIRE .....	198
Rappel 6 → LA REACTION IMMUNITAIRE .....	214
<b>IMMUNOPATHOLOGIE</b> .....	225
Rappel 8 → Les auto-anticorps.....	229
Rappel 9 → Lexique révisionnel.....	244
Les leucocytes sont donc responsables de l'immunité. ....	262
Déroulement de la réponse immunitaire.....	264
<b>VACCINATIONS DE L 'ENFANT et CALENDRIER VACCINAL</b> .....	269

## Introduction générale

«The more you know, the more you see ; and the more you see, the more you know» sont des paroles du Professeur Frank Oski, brillant pédiatre hématologue et pédagogue ayant produit un excellent Textbook ou traité de pédiatrie.





**Figure Prof F Oski**

L'enseignement de la pédiatrie de base comprend 2 parties : une partie globale et une partie focalisée, termes qui doivent être préférés à « pédiatrie générale » et « pédiatrie spécialisée » dit également le professeur Oski.

La situation qui se présente au clinicien fait appel à une démarche d'abord globale regroupée sur l'item « anamnèse et examen clinique ».

Les éléments recueillis construisent, chez le clinicien, avec l'intervention du savoir théorique, une hypothèse de diagnostic qui peut se présenter sous une des 4 formes (F Oski) :

1. La forme immédiate car « déjà vue et bien ancrée » : « il s'agit d'une varicelle ; voyez les lésions caractéristiques ... »
2. La forme supputative demandant quelques éléments supplémentaires pour asseoir le diagnostic : « il pourrait s'agir d'une maladie de Kawasaki ; certains des éléments sont présents, mais d'autres manquent. J'ai besoin d'examen complémentaires et un peu de recul dans le temps... »
3. La forme faisant appel à un algorithme car le point de départ ouvre plusieurs voies, à priori équivalentes ; il faut alors rechercher des indicateurs pour repérer la direction à suivre : « un bébé en dessous de 3 mois se présente avec une température rectale élevée (  $> 39^{\circ}$  ). L'examen clinique n'apporte pas d'éléments explicatifs. Comment procéder à la suite des investigations... »
4. La forme faisant appel à des interventions « essais - contrôles », soit dans le cadre d'un algorithme décisionnel, soit dans le cadre d'une étude randomisée : « cet enfant de 8 mois se présente avec de crises convulsives, une fièvre, une baisse de la diurèse, des œdèmes et un examen d'urines anormal compatible avec une atteinte glomérulaire... »

**La partie « globale »** représente 70 à 80 % des situations rencontrées.

Il est nécessaire que le médecin amené à rencontrer et soigner des enfants ait de bonnes connaissances dans ce domaine.

Elle comprend notamment les points suivants :

- l'anamnèse et l'examen clinique
- les périodes périnatale et néonatale
- le développement psycho-moteur et affectif
- la croissance et la puberté
- les soins, les investigations et les surveillances les plus courants
- la nutrition
- la génétique
- l'infection et l'immunité
- l'environnement
- les urgences
- le patient chronique
- les contraintes administratives
- les valeurs normatives

**La partie « focalisée »** représente 20 à 30 % des situations rencontrées.

Il est nécessaire que :

- d'une part chaque médecin ait des connaissances dans les différentes focalités suffisantes que pour bien gérer les phases de rencontres avec ces patients,
- et d'autre part que les médecins sous-spécialisés dans un domaine donné se rappellent constamment la base de l'enfant et aient le souci de fournir au **médecin coordinateur** les éléments afin de bien gérer la permanence de la prise-en-charge.

La partie focalisée comprend les différentes spécialités qu'elles soient liées :

- à une **fonction ou organe** ( neurologie, pneumologie, cardiologie, gastro-entérologie, ORL, néphro-urologie, ophtalmologie, dermatologie, orthopédie, chirurgies diverses, revalidation ),
- à un **aspect psycho-affectif**
- ou à **une atteinte multiple** ( infirmité motrice, mucoviscidose, anorexie, obésité, diabète, malformations multiples ).

# Sémiologie commune aux pathologies infectieuses

On peut citer les paramètres suivants :

- L'altération de l'état général
- La fièvre
- Des Manifestations respiratoires
- Des Manifestations hémodynamiques
- Des Manifestations cutané-muqueuses

L'âge du patient, son état de fragilité préalable, l'organe principalement concerné et la virulence du microorganisme peuvent amplifier et particulariser ces paramètres.

## **La perte ou l'altération d'un bon état général**

L'état général est bon si :

- l'enfant a des bons paramètres vitaux
- il peut s'alimenter normalement
- il suit une croissance normale
- il possède une bonne trajectoire psychomotrice
- interagit avec son environnement.

De manière aiguë, on peut fréquemment constater une mauvaise prise alimentaire, un changement du comportement, une perte de poids.

## **Les manifestations respiratoires et hémodynamiques**

Dans un abord physiopathologique, les manifestations de ces 2 organes reflètent soit leur propre atteinte soit la répercussion d'une atteinte systémique.

Il existe des signes communs auxquels il faut être vigilant : présence d'une tachycardie ou bradycardie, d'un temps de recoloration prolongé (> 2 secondes), d'un pouls filant ou irrégulier, d'une dyspnée respiratoire, d'une tachypnée ou bradypnée, d'une cyanose.

Sur le plan pratique, il faut écarter une détresse respiratoire, une détresse circulatoire, une détresse cérébrale. La mise-au-point déterminera s'il s'agit d'une propre atteinte de l'organe (pneumonie, myocardite, méningo-encéphalite par exemples) ou d'une répercussion d'une atteinte systémique (bactériémie, septicémie, choc par exemples).

## **Rappel de physiologie appliquée: la thermorégulation**

La **température corporelle est une variable physiologique essentielle** car la vie organique dépend des réactions au cours desquelles l'énergie chimique est transformée en chaleur et que la vitesse de ces réactions dépend de la température.

Pour cette raison, le **maintien d'une température corporelle relativement constante** est une nécessité pour le fonctionnement optimal du cerveau complexe des mammifères et des oiseaux. Ces animaux ont développé un dispositif de régulation de la chaleur qui leur permet de maintenir dans les conditions normales leur température centrale dans des limites de variation qui n'excèdent pas  $\pm 2^{\circ}\text{C}$

## 1. L'équilibre thermique

### 1.1. Température corporelle et environnement thermique

#### 1.1.1. Température centrale :

Pour comprendre l'équilibre thermique, il faut un vocabulaire. Pour cela, je vais définir certaines notions :

Par définition, on appelle :

- Température ambiante, la température radiante pour un régime de convection libre et un degré hygrométrique de 50%.

La température centrale, qui fait l'objet des mécanismes de contrôle, est le niveau moyen de l'énergie thermique de l'organisme. Elle est exprimée en degré Celsius ( $^{\circ}\text{C}$ ) et se repère à l'aide d'instruments étalonnés (thermomètre, thermocouple, thermistance).

Dans la pratique vétérinaire, l'évaluation de la température centrale est l'acte technique le plus courant et tout vétérinaire doit connaître ses caractéristiques.

Il faut savoir que l'organisme se décompose du point de vue de la thermorégulation en deux zones, le noyau et l'enveloppe (l'écorce) :

- Le noyau est la zone de production de chaleur . Il est constitué des organes perfusés par le sang artériel dont la température est maintenue constante. Il représente environ 80% de la masse corporelle. Chez l'homme, la température centrale varie de  $36,5$  à  $37^{\circ}\text{C}$
- Le reste de la masse corporelle constitue l'enveloppe qui correspond au système isolant corporel et qui inclue la peau, les tissus cutanés et la graisse des tissus sous-cutanés.. On admet que la température de l'écorce est celle du revêtement cutané sus jacent. Pour simplifier on admet que la température de la peau est la même en tout point Tcut. Elle varie avec la température extérieure  $33^{\circ}\text{C}$  à  $25^{\circ}\text{C}$ ,  $35^{\circ}\text{C}$  à  $34^{\circ}\text{C}$ . La chaleur produite par le noyau s'écoule à travers l'écorce La température de la peau doit toujours permettre le transfert de chaleur du noyau à la périphérie. La peau est le lieu de dissipation de la chaleur vers l'extérieur qui va dépendre du gradient de température entre la température de l'enveloppe et la température ambiante.

Chez les ruminants, la température intra-ruminale est supérieure à la température rectale en raison de l'**extra-chaleur** produite par les micro-organismes du rumen.

**La température rectale** (10cm de l'anus) est très voisine de la température centrale. Comme il existe un gradient de température dans le rectum, il est important d'insérer le thermomètre à une profondeur constante). Le tableau 1 donne les températures rectales normales des animaux domestiques et le rang des variations physiologiques. Un vétérinaire doit connaître la température rectale moyenne et ses fluctuations physiologiques. La température rectale peut varier avec

- L'espèce
- L'âge : la température est plus élevée en raison de la production de chaleur liée à la croissance
- Le stade physiologique : la progestérone produite par le corps jaune a une action hyperthermiante
- Le niveau de production, au cours de la lactation, la température d'une vache forte productrice de lait ( $40\text{-}50\text{Kg/j}$ ) peut atteindre  $39,5\text{-}40^{\circ}\text{C}$ )
- Et selon un rythme journalier.

Animal	Valeur moyenne (°C)	Rang
Etalon	37.6	37.2-38.1
Jument	37.8	37.3-38;2
Poulain (quelques jours)	39.3	
Chameau	37.5	34.2-40.7
Vache à viande	38.3	36.7-39.1
Vache laitière	38.6	38.0-39.3
Mouton	39.1	38.3-39.9
Chèvre	39.1	38.5-39.7
Porc	39.2	38.7-39.8
Chien	38.9	37.9-39.9
Chat	38.6	38.1-39.2
Lapin	39.5	38.6-40.1
Poulet	41.7	40.6-43.0

Tableau 1: Température rectale chez les animaux domestiques (d'après Duke's physiology of domestic animals)

### Variations diurnes de la température

Chez les animaux diurnes, la température maximale est observée en début d'après-midi alors que la température minimale est observée le matin. Ce rythme est inversé chez les animaux nocturnes. Ainsi, chez le chien, la réalisation de mesures standardisées des paramètres physiologiques a mis en évidence, chez cette espèce, un rythme nyctéméral de la température corporelle. Ces rythmes ont été reproduits chez le chien privé de nourriture pendant 60h (figure 1).

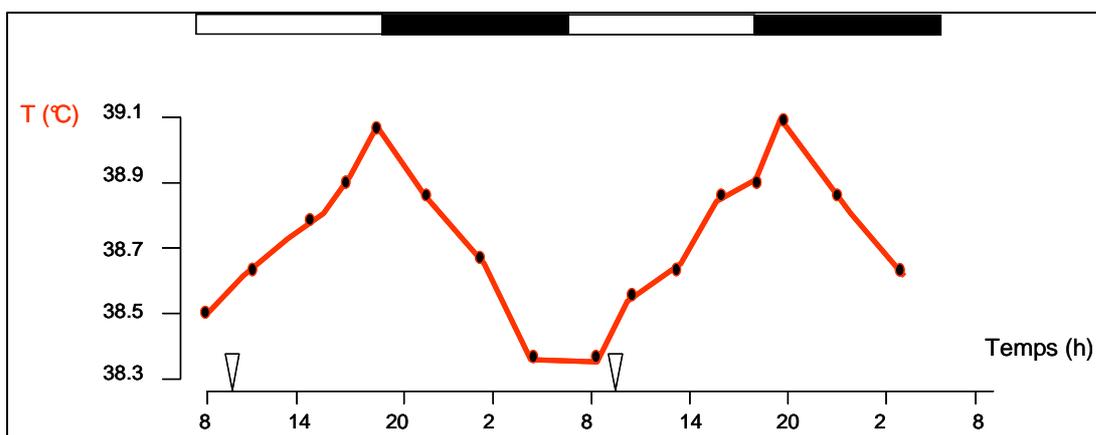


Figure 1 : Evolution temporelle de la température rectale d'un chien représentatif qui a reçu sa ration à 10h00 chaque jour (triangle). Les mesures ont été réalisées toutes les 3h. Les barres horizontales blanches et noires indiquent les durées respectives des phases de lumière et d'obscurité (d'après Piccione et al., 2005. J Vet Med A 52 :377).

L'**amplitude du rythme circadien** de la température est variable selon les espèces. Chez la brebis, des mesures de température par radiotélémétrie ont montré que les variations diurnes de la température sont de l'ordre de 1°C et qu'elle ne présente pas de variation saisonnière.

#### 1.1.2. Homéothermie et hétérothermie:

Les espèces homéothermes ont une température corporelle constante. Bien entendu, nous allons nous intéresser aux espèces endohoméothermes (mammifères, oiseaux) qui ont développé un dispositif de régulation de la chaleur qui leur permet de maintenir dans les conditions normales leur température centrale dans des limites de variation qui n'excèdent pas  $\pm 2^\circ\text{C}$ . Chez les espèces **exohoméothermes**, la constance de la température centrale est due à un habitat à température constante (ex: parasites du tube digestif). Les espèces homéothermes peuvent exercer leurs activités usuelles dans un rang important de variation de la température externe.

Les espèces **hétérothermes** dont la température centrale varie directement avec celle de l'environnement ont une activité dépendante de la température externe. Ces espèces n'ont pas les moyens énergétiques d'assurer la thermorégulation. Elles n'ont pas la capacité de production de chaleur nécessaire pour compenser les pertes dans des conditions extérieures variables. Par contre, elles ont des stratégies comportementales qui vont leur permettre de maintenir la température comme on voit ici, le lézard qui s'expose au soleil. L'autonomie énergétique est un avantage distinctif des mammifères et oiseaux.

### 1.1.3. Le système isolant corporel

La peau, les tissus cutanés et la graisse des tissus sous-cutanés sont des systèmes isolants corporels. La graisse est particulièrement importante car sa conductance de la chaleur correspond à un tiers de la conductance des autres tissus. En l'absence d'un écoulement sanguin depuis l'organe interne chauffé vers la peau, les propriétés isolantes du corps d'un homme (mâle) correspondent à environ  $\frac{3}{4}$  de celles d'un ensemble de vêtements usuel. Chez l'homme, le degré d'isolation dépend de l'épaisseur du tissu gras sous cutané.

Chez les animaux, 2 systèmes d'isolants sont systématiquement mis en œuvre par les endohoméothermes, la **fourrure ou le plumage et la graisse sous-cutanée**. La graisse peut être accumulée en épaisseurs considérables, notamment chez les animaux des régions froides. Ainsi, chez le phoque, la graisse sous cutanée représente 58% de la surface de section totale. Elle facilite par ailleurs la thermorégulation par rapport à la fourrure ou au plumage ; le sang peut en effet amener ici les calories à l'extérieur de la couche graisseuse. C'est également un isolant mieux adapté que la fourrure ou le plumage pour des animaux aquatiques. Fourrures et plumages sont isolants dans la mesure où ils retiennent une couche plus ou moins importante d'air. Ces isolants présentent sur la graisse l'avantage de la légèreté et d'un réglage d'épaisseur rapide par le contrôle d'érection de la pilosité. Nous verrons que ce réglage est un moyen important de lutte contre le froid. L'acquisition de ces couches isolantes est un élément essentiel dans l'apparition de l'homéothermie.

## 1.2. Thermogenèse, thermolyse et température ambiante

L'équilibre thermique résulte du maintien à des niveaux équivalents de la production de chaleur ou thermogenèse et des pertes de chaleur ou thermolyse. Pour qu'il y ait maintien de la température centrale, il faut qu'il y ait à tout moment égalité de ces processus. La constance de la température centrale est due à l'égalité de la thermogenèse et de la thermolyse. Ces deux processus s'évaluent selon les recommandations du SI en joule (J) ou en watt (W) avec  $1\text{W}=1\text{J/s}$ . La calorie (cal) est égale à 4.18J. Une calorie correspond à la quantité de chaleur nécessaire pour augmenter de  $1^\circ\text{C}$  la température de 1 gramme d'eau.

### 1.2.1. La thermogenèse

La thermogenèse est la résultante de l'activité métabolique des différents tissus et organes. Elle est exprimée par la **quantité de chaleur libérée au cours des réactions chimiques** car toute l'énergie utilisée par l'organisme est convertie en chaleur. Quatre vingt quinze pour cent de l'énergie dépensée par l'organisme dérive des réactions d'oxydation. La thermogenèse peut être estimée à partir de la consommation d'oxygène. Ainsi, la thermogenèse est mesurée en **calorimétrie indirecte** par l'appréciation de la consommation d'oxygène ( $\text{VO}_2$ ), le rejet de gaz carbonique ( $\text{VCO}_2$ ) et le rejet de méthane chez les ruminants ( $\text{VCH}_4$ ).

L'équation 1 permet d'estimer de façon précise la thermogenèse. L'équation 2 est généralement suffisante.

$$M=16.17 \text{ VO}_2 + 5.021 \text{ VCO}_2 - 2.167 \text{ VCH}_4 \quad \text{équation 1}$$

$$M=20.46 \text{ VO}_2 \quad \text{équation 2}$$

Avec M en KJ, et les volumes en litres.

Chez les mammifères, la **thermogenèse est fonction de la taille de l'animal**. L'équation 3 permet d'évaluer la thermogenèse pour un mammifère de poids P selon l'équation 3.

$$M=16.74 \text{ P}^{0.75} \quad \text{équation 3}$$

$\text{P}^{0.75}$  correspond au poids métabolique.

### Thermogenèse de base:

La thermogenèse de base (métabolisme de base ou métabolisme de jeûne chez les ruminants) correspond à la production thermique minimum enregistrée chez l'animal au repos, à jeun et dans des conditions de neutralité thermique (tableau 2).

Espèce	Poids (kg)	KJ. 24h <sup>-1</sup> .kg <sup>-1</sup>	Watt (W)
Homme	64	134.2	99
Vache	600	54.9	381
Mouton	46.4	112.9	61
Porc	128	79.8	118
Cheval	441	47.2	241
Chien	15	214.85	37
Chat	3.0	211.8	7.3
Rat	0.282	416.5	1.35
Souris	0.02	886.2	0.20
Cobaye	0.410	357.8	1.70
Lapin	2.98	234.2	8.0
Rhésus	4.2	206.0	10
Poule	2.0	296.8	6.9

Tableau 2: Thermogenèse de base chez différentes espèces (d'après Blaxter, 1969 et Kleiber, 1975).

### Thermogenèse facultative:

Dans les conditions normales, l'animal se déplace, se nourrit, se reproduit; cela entraîne une thermogenèse supplémentaire qualifiée d'extrachaleur. Le tableau 3 présente un bilan énergétique pour un mouton de 50kg entretenu sur un pâturage. Les facteurs qui augmentent l'activité chimique des cellules augmentent également la thermogenèse.

Activité	Thermogenèse (KJ. 24h <sup>-1</sup> )	% du total
Prise de nourriture (9h)	846.45	12.5
Rumination (8h)	50.16	0.7
Position debout (12h)	150.48	2.2
Marche (6km)	752.4	11.0
Métabolisme de base	5016	73.6
TOTAL	6815	100

Tableau 3 : Thermogenèse (KJ/24h) pour un mouton de 50kg entretenu sur un pâturage (d'après Ingram et Mount, 1975).

Chez une vache forte productrice laitière ou chez un animal en engraissement, la thermogenèse endogène peut être doublée. Dans certains organes dont le foie et le cœur, la production de chaleur est relativement constante. Les muscles squelettiques apportent quant à eux une contribution variable à la production de chaleur. Au cours du travail musculaire, plus de 80% de la chaleur corporelle est produite par les muscles squelettiques.

### 1.2.2. La thermolyse

La thermolyse correspond à l'ensemble des déperditions d'énergie calorifique. Elle se mesure par calorimétrie directe et s'exprime en Joules comme la thermogenèse. La thermolyse peut s'effectuer selon différentes modalités physiques que l'on classe en pertes sensibles et pertes insensibles.

Les pertes sensibles correspondent aux pertes que l'on perçoit, elles s'accompagnent d'une sensation de froid. Elles peuvent s'effectuer par :

- **Radiation** : perte de chaleur par les rayonnements électromagnétiques. Des rayonnements électromagnétiques sont également émis par les murs et d'autres objets vers l'organisme.

- **Conduction** : elle exige un contact matériel entre l'animal et le milieu. Ces pertes dépendent de la matière (objet, fluide) qui fait l'objet de la conduction à travers sa conductance thermique (constante k). Si l'on met la main sur une surface de métal ou une surface en bois qui sont à la même température (la température ambiante), on n'a pas la même sensation à cause de la capacité supérieure du métal à diffuser la chaleur. La perte de chaleur par conduction de la surface corporelle vers l'air représente une proportion importante des pertes de chaleurs. Les pertes par conduction vers l'air dépendent du gradient de température entre la température ambiante et la température de la surface corporelle. Ce gradient peut s'annuler ce qui conduit à l'arrêt des pertes par conduction à moins que l'air ne soit renouvelé et qu'un air non réchauffé soit continuellement apporté au contact de la peau, ce qui conduit à un phénomène qui est la « convection de l'air ».

- **La convection** : La convection correspond à une perte d'énergie calorifique par renouvellement d'un fluide (air, eau) autour de l'animal. Une faible quantité de convection a toujours lieu autour du corps en raison de la

tendance de l'air adjacent à la peau à s'élever au cours de son réchauffement. Quand l'organisme est exposé au vent, la perte de température par convection est accrue.

Le gradient thermique peut également s'inverser, ce qui va entraîner un apport d'énergie par l'environnement. A ce moment là, le seul moyen de perdre de la chaleur est l'évaporation de l'eau qui est qualifiée de pertes insensibles.

## - Evaporation de l'eau

### 1.2.3. La zone de neutralité thermique:

Ce graphique (figure 3) est essentiel pour comprendre les grands équilibres.

L'axe des x représente la température ambiante et l'axe des y, le niveau de production ou de perte de chaleur. La température centrale est représentée dans la partie supérieure de la figure. Il y a une gamme de températures ambiantes pour laquelle la température centrale ne varie pas et qui correspond à la zone d'homéothermie. La température létale inférieure est la température ambiante au dessous de laquelle l'animal meurt d'hypothermie. Bien entendu, la valeur absolue de cette température dépend de sa durée d'application. Lorsque la température ambiante devient supérieure à la température létale supérieure, il y a mort par hyperthermie ou coup de chaleur. Les zones d'hypothermie et d'hyperthermie correspondent à des zones où les capacités de régulation de la température sont dépassées.

**Dans la zone d'homéothermie, le maintien de la température centrale se fera pour des niveaux différents de la thermogénèse et de la thermolyse selon la valeur de la température ambiante** (figure 3). Dans la zone d'homéothermie, on distingue différentes zones :

-Une zone de neutralité thermique limitée par la température critique inférieure et la température critique supérieure. La zone de neutralité thermique pour un niveau de nutrition donné est définie comme étant l'intervalle des températures ambiantes pour lequel la thermogénèse est à son minimum et pour lequel la thermolyse n'est assurée ni par la sudation, ni par une augmentation de la fréquence respiratoire. La thermolyse totale correspond à la somme de la thermolyse sensible et insensible. Les courbes correspondant à la thermogénèse et à la thermolyse totale qui devraient être superposées dans la zone d'homéothermie ont été décalées pour des raisons pédagogiques.

Quand la température devient inférieure à la température critique inférieure, on constate que l'animal voit sa thermolyse sensible augmenter de façon proportionnelle à la diminution de température. Pour maintenir sa température centrale, il augmente sa thermogénèse jusqu'à l'atteinte des températures létales inférieures pour lesquelles la thermolyse est supérieure à la thermogénèse. Cette zone correspond à la zone de lutte contre le froid.

La situation se présente de façon différente au dessus de la température critique supérieure qui est la température à partir de laquelle l'animal va changer ses modalités de thermolyse. Quand la température ambiante augmente, l'animal ne peut plus maintenir le gradient de température entre la température de la surface corporelle et la température ambiante, la thermolyse sensible diminue. La thermolyse sensible peut même devenir négative quand le gradient de température s'inverse, ce qui entraîne un apport d'énergie ou thermogénèse exogène.

La seule façon de maintenir la température sera d'augmenter l'évaporation de l'eau. L'animal devra augmenter ses pertes d'eau.

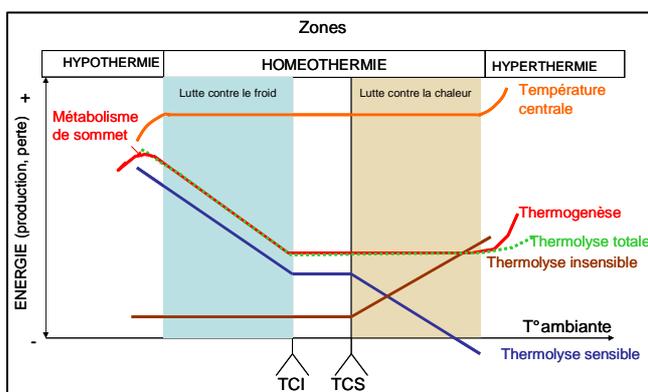


Figure 3 : Représentation schématique des relations entre thermogénèse, thermolyse et température ambiante. TCI : température critique inférieure, TCS : température critique supérieure, MS : métabolisme de sommet.

La figure 4 donne les valeurs moyennes des températures critiques et précise l'étendue de la zone de neutralité thermique pour les différentes espèces animales. Il est important de connaître les valeurs des températures critiques inférieures et supérieures.

La température critique inférieure est généralement basse à l'exception de celle du porcelet et du poussin qui en raison de leur taille ont un rapport surface sur volume favorable aux déperditions calorifiques et qui n'ont pas d'isolant corporel (plumes, tissu adipeux). Elle varie en fonction des conditions nutritionnelles, environnementales et en fonction de l'âge. Ainsi, la température critique inférieure du veau est de 13°C, celle de la vache tarie est de 5°C alors que celle d'une vache en lactation (30L/j) est de -34°C. Chez le mouton, elle diminue avec l'épaisseur de la toison et est bien supérieure à jeun qu'au cours d'un régime d'entretien. La température critique supérieure ne varie pas. Dans les élevages, il n'y a en général pas de problèmes liés à la lutte contre le froid. Par contre le problème le plus important est la lutte contre la chaleur lors des canicules qui a pour conséquence la mort d'animaux, en particulier de volailles.

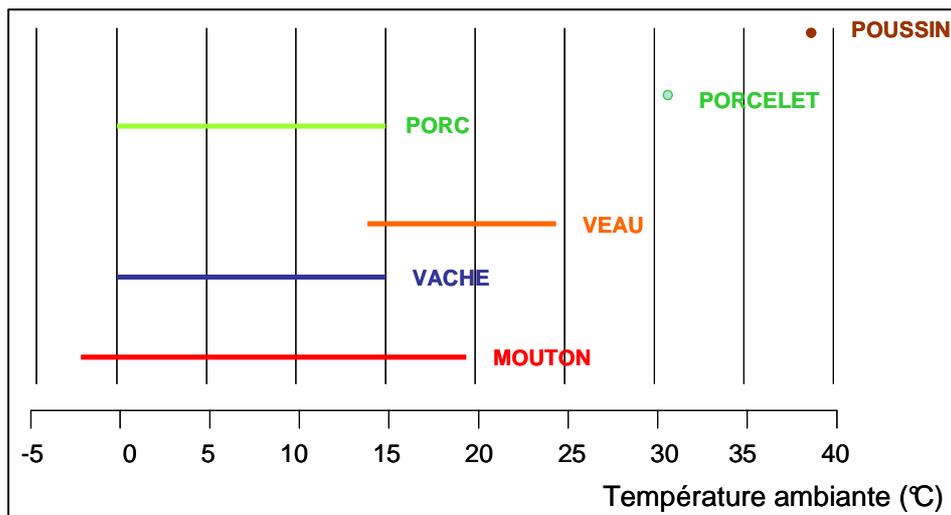


Figure 4 : Zone de neutralité thermique et températures critiques usuelles adaptées d'après Bianca (1976).

## 2. Réponses physiologiques aux variations de la température ambiante

### 2.1. Lutte contre le froid

Quand la température de l'environnement chute, des moyens sont mis en œuvre pour empêcher une chute de la température corporelle. Cette régulation contre le froid résulte d'une diminution de la perte de chaleur (**régulation physique**). Si cette régulation ne permet pas le maintien de la température corporelle, la production de chaleur doit être accrue, ce qui correspond à une **régulation chimique**.

#### 2.1.1. Limitation de la thermolyse

Dans la zone de lutte contre le froid, la thermolyse est augmentée. Cette augmentation est freinée par les adaptations physiologiques, anatomiques et comportementales.

##### - Adaptation physiologique

Le contrôle des pertes de chaleur implique la **réduction des apports calorifiques aux surfaces d'échanges** (téguments extérieurs) et la limitation de la déperdition de chaleur par évaporation d'eau. Dans la zone de lutte contre le froid, les pertes par évaporation d'eau sont minimales et constantes quelle que soit la température. Chez la vache, les pertes sont de 16W soit 2% de la thermolyse totale. Les calories produites par l'activité métabolique sont distribuées dans l'organisme via la circulation sanguine. Le contrôle de l'apport des calories aux surfaces d'échange (téguments externes) va impliquer des processus de vasodilatation et vasoconstriction des capillaires cutanés ainsi que l'organisation d'échangeurs de chaleurs entre artères et veines.

- **Réduction du débit sanguin** dans les différentes structures jouant le rôle de radiateur (cornes, queue, oreilles...). Chez le bovin placé à 5°C, la température de la queue est de 11°C et celle des oreilles de 7°C. Ces températures s'élèvent à 36-38°C en ambiance thermique chaude. Chez le mouton placé à 0°C, la température de l'extrémité des cornes est 1°C alors qu'à 33°C de température ambiante, elle s'élève à 33-34°C. Afin d'éviter les gelures, le débit sanguin augmente de façon épisodique (réaction de chasse, figure 5).

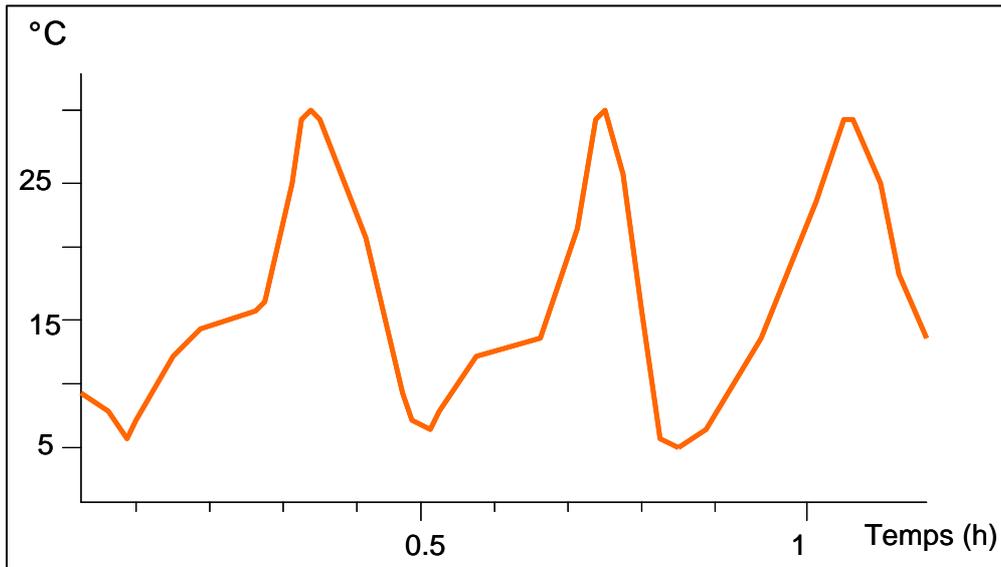


Figure 5 : Réaction de chasse au niveau de l'oreille du porc placé à une température de 5°C. Chaque 20-+23mm, le sang irrigue l'oreille et en augmente la température

- **Redistribution sanguine au niveau des membres** : Au niveau des membres, le débit sanguin total ne peut pas être réduit car l'apport d'oxygène aux muscles doit être assuré. En revanche, le retour veineux se fait par les veines profondes dans la zone de lutte contre le froid alors qu'il emprunte les veines périphériques dans la zone de lutte contre la chaleur. Dans la lutte contre le froid, le sang veineux montant se réchauffe au contact du sang artériel qui se refroidit en descendant. Cela permet la récupération de chaleur par contre courant ; de plus, la diminution de la température au niveau des extrémités réduit le gradient thermique ce qui limite la thermolyse sensible (figure \*). Les déperditions de chaleur sont particulièrement importantes au niveau des extrémités qui ont un rapport surface/volume favorisant les échanges. On voit donc apparaître à leurs niveaux des échangeurs de chaleur consistant la plupart du temps en un arrangement de veines entourant une artère ventrale. Cet arrangement permet le réchauffement du sang veineux venant de la peau par le sang artériel et donc le refroidissement de celui-ci avant qu'il n'atteigne la peau, évitant ainsi une déperdition de chaleur. La présence de ces échangeurs rend compte de ce que l'on appelle l'hétérothermie périphérique dans laquelle la température de l'extrémité des membres peut être très inférieure à la température centrale (figure 6). On retrouve ce système dans les nageoires des mammifères marins, les membres des oiseaux et des mammifères.

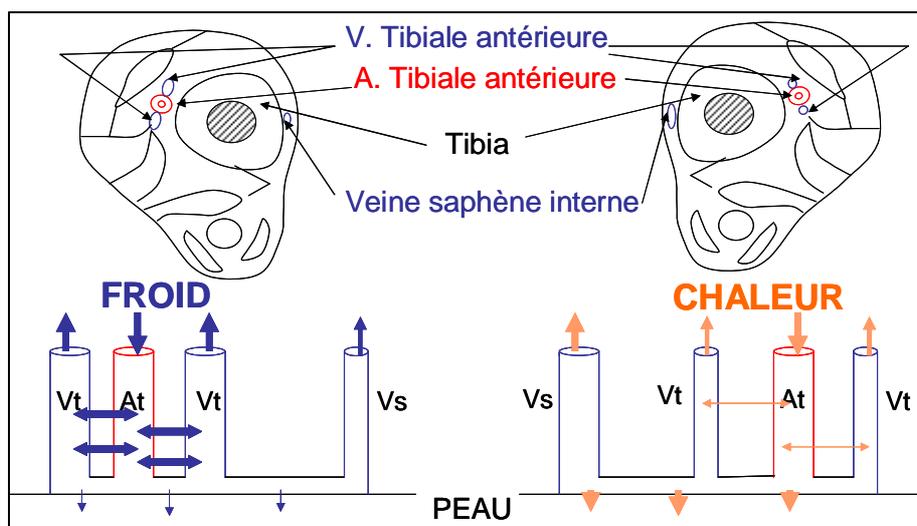


Figure 6 : Circulation sanguine veineuse dans les membres en fonction de la température ambiante et échange de chaleur. Dans la lutte contre le froid, la majeure partie du sang veineux remonte par les veines

profondes, ce qui assure une récupération de chaleur à partir du sang artériel. Dans la lutte contre la chaleur, le sang veineux remonte par les veines superficielles. Il en résulte que le sang artériel arrivant au niveau de la peau est plus chaud, ce qui facilite les pertes sensibles. VT : veine tibiale, At : artère tibiale, VS : Veine saphène.

- **Redistribution au niveau de la peau** : La présence de réseaux capillaires sous-cutanés (profond et superficiel) séparés par du tissu adipeux permet de modifier les qualités isolantes de la peau par une redistribution du sang entre les réseaux capillaires (Figure 7).

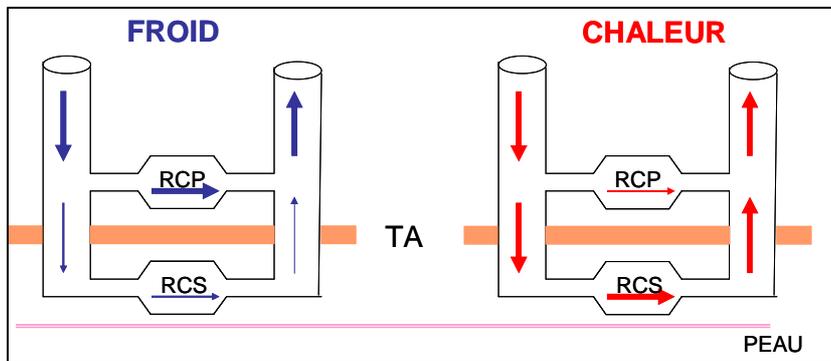


Figure 7 : Conductance thermique de la peau. Dans la lutte contre le froid, le sang passe dans le réseau capillaire profond (RCP). Cela augmente l'isolation thermique sous réserve qu'un pannicule adipeux (TA) sépare le réseau capillaire profond de la peau. Dans la lutte contre la chaleur, le sang passe dans le réseau capillaire superficiel (RCS), ce qui facilite les pertes sensibles.

#### - Adaptation anatomiques

Deux paramètres influencent le passage des calories à travers les surfaces d'échange : l'isolation et le rapport surface/volume. Deux systèmes d'isolants sont mis en œuvre par les endothermes : la fourrure ou le plumage et la graisse sous cutanée. Fourrures et plumages sont isolants dans la mesure où ils retiennent une couche plus ou moins importante d'air. Les qualités isolantes du pelage ou de la toison sont fonctions de ses caractéristiques : densité, longueur, structure des poils. La piloérection (contrôle d'érection de la pilosité) permet un réglage rapide de l'épaisseur du pelage. Le tableau 4 précise la valeur de la conductance thermique du pelage et de la toison des mammifères. La forte valeur observée chez le porcelet est due à la faible densité de la pilosité. Chez le mouton, l'isolation thermique augmente avec la longueur de la laine jusqu'à 10cm. Les espèces de petit format n'ont pas la possibilité d'avoir une forte isolation thermique par leur pelage car la longueur du poil doit rester proportionnelle à la taille du sujet. Les poils fins et sans canaux médullaires sont de meilleure qualité isolante (poils d'hiver).

Espèces	Conductance ( $W.m^{-2}.C^{-1}$ )
Vache	10.5
Mouton Merinos	4-4.8
Mouton Cheviot	8.2
Porcelet	40.3

Tableau 4 : Conductance thermique ( $W.m^{-2}.C^{-1}$ ) du pelage des mammifères (d'après Blaxter, 1969).

La graisse sous cutanée présente l'avantage d'être très isolante. Elle peut par ailleurs être accumulée en épaisseurs considérables, notamment chez les animaux des régions froides (phoque), c'est un isolant adapté au milieu aquatique.

A plus long terme, la morphologie de l'animal peut être modifiée afin de limiter la thermolyse, ce qui se traduit par une diminution du rapport surface/volume. En effet, les pertes seront d'autant moins importantes que le volume est grand par rapport à la surface. Dans ce cadre, les animaux polaires sont en général de forme massive, trapue alors que les animaux des pays chauds présentent des formes plus élancées. Les espèces massives des régions chaudes sont inféodées au milieu aquatique comme par exemple l'hippopotame ou présentent des structures externes ayant un rapport surface/volume favorisant largement les pertes (oreilles des éléphants d'Afrique).

- **Adaptation comportementale**

Des mécanismes comportementaux thermorégulateurs existent chez les poïkilothermes, ce qui représente une première forme de contrôle de la température centrale. Chez les oiseaux, les migrations saisonnières sont une bonne solution à la lutte contre le froid. Pour les mammifères, les possibilités de déplacement sont limitées ; en revanche, on observe le regroupement en colonies importantes. Chez le porc, ce phénomène est très net (figure 8). Au niveau de l'individu, une réduction des pertes sensibles est permise par l'adoption d'une posture qui limite la surface exposée au froid comme la curled-up position.

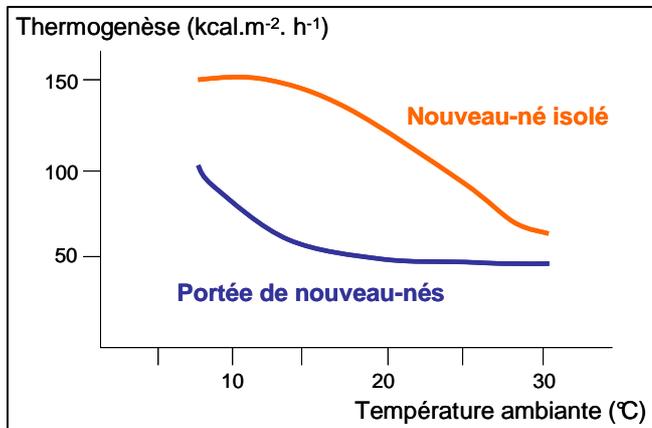


Figure 8: Thermorégulation comportementale chez le porcelet. Evolution de la thermogénèse chez le porcelet isolé ou en groupe selon la température ambiante, d'après Mount, 1965.

**2.1.2. Augmentation de la thermogénèse**

Dans la zone de lutte contre le froid, l'animal augmente sa thermogénèse jusqu'à atteindre un maximum qualifié de métabolisme de sommet (figure 2). Le rapport métabolisme de sommet sur métabolisme de base est fonction de l'espèce (tableau 5).

Espèce	Rapport métabolisme de sommet/métabolisme de base
Homme	5
Mouton adulte	7
Agneau 5kg	5
Porcelet	3
Chien	3.5
Chaton	2
Rat	5
Souris	7.4
Lapin	3.5
Canard	4.9

Tableau 5 : Rapport entre le métabolisme de base et le métabolisme de sommet

L'augmentation de la thermogénèse est soit d'origine mécanique (frisson thermique) soit d'origine métabolique (augmentation de la thermogénèse des tissus). En zone de neutralité thermique, la thermogénèse mécanique (tonus musculaire) représente 20% de la thermogénèse totale. Dans la lutte contre le froid, ce pourcentage peut s'élever à 80%. Le frisson est une fonction involontaire du corps, il consiste en une trémulation musculaire avec une fréquence de 10 par seconde. Les oscillations musculaires sont précédées par une augmentation du tonus musculaire. D'un point de vue thermodynamique, le frisson thermique est beaucoup plus efficace que les contractions musculaires volontaires.

La thermogénèse « métabolique » est obtenue par augmentation du métabolisme général et met en œuvre des hormones à effets métaboliques (adrénaline, thyroxine). La thermogénèse métabolique est particulièrement importante au niveau du tissu adipeux brun (nouveau-né, hibernants). Le tissu adipeux brun est un tissu adipeux spécialisé dans la production de chaleur ; ce tissu est spécifique des mammifères. Il est développé chez les hibernants, les nouveau-nés (sauf le porcelet) et chez certaines espèces, lors de l'acclimatation au froid (chien, rat, chat, lapin).

Chez les hibernants, le rat, le chat..., il est localisé entre les 2 scapula où il entoure les gros vaisseaux partant et arrivant au cœur. Il en résulte que l'énergie thermique réchauffera en priorité le cerveau. Chez les ruminants, la totalité du tissu adipeux à la naissance est brun (3% du poids corporel). Il est situé autour des reins et dans le mésentère. Sa couleur brune est due à la richesse de l'irrigation, jusqu'à 20% du débit cardiaque) et à une grande richesse des adipocytes en mitochondries (en particulier en cytochromes présents dans ces organites). Il est innervé par le système nerveux sympathique. La lipolyse est assurée par la libération de noradrénaline par le système sympathique sous l'action d'une baisse de la température. L'oxydation se fait sur place et dégage de la chaleur. Contrairement aux autres tissus adipeux, le tissu adipeux brun possède les enzymes qui lui permettent de consommer ses propres réserves de triglycérides après hydrolyse alors que le tissu adipeux blanc qui en est dépourvu ne peut que délivrer les acides gras et le glycérol dans la circulation. Les mitochondries paraissent particulières car elles peuvent fonctionner de manière découplée, produisant peu d'ATP mais beaucoup de chaleur. L'activation du métabolisme du tissu adipeux brun joue un rôle important dans les processus de réchauffement intervenant chez les hibernants au sortir du sommeil

## 2. 2. Lutte contre la chaleur

### 2.2.1. Facilitation de la thermolyse sensible

Redistribution au niveau de la peau :

La présence de réseaux capillaires sous-cutanés (profond et superficiel) séparés par du tissu adipeux permet de modifier les qualités isolantes de la peau par une redistribution du sang entre les réseaux capillaires (Figure 7). Pour certains endroits du corps, comme les oreilles de l'éléphant, du lapin, on observe une augmentation du débit sanguin qui facilite les pertes sensibles. Ces zones jouent le rôle de radiateurs (oreilles, queue, cornes, jabot). Pour ces zones, le rapport volume/surface est favorable aux déperditions caloriques et, généralement, les poils y sont courts et peu denses. Quand il fait froid, il n'y a pratiquement pas de sang qui circule dans ces zones.

### Redistribution sanguine au niveau des membres :

Les déperditions de chaleur sont particulièrement importantes au niveau des extrémités qui ont un rapport surface/volume favorisant les échanges. Au niveau des membres, le débit sanguin total ne peut pas être réduit car l'apport d'oxygène aux muscles doit être assuré. Par contre, on observe une redistribution sanguine au niveau des membres que l'on va illustrer à partir d'un membre du cheval. Tout le monde a remarqué que sur un cheval qui a chaud, on voit les veines sous la peau. Ceci résulte du fait que dans la zone de lutte contre la chaleur, le retour veineux emprunte **la veine saphène qui est une** veine périphérique. Il en résulte que le sang artériel arrivant au niveau de la peau qui n'a pas été refroidi par des échanges de chaleur à contre courant avec le sang veineux est plus chaud (37°C), ce qui facilite les pertes sensibles en augmentant le gradient thermique.

En revanche, le retour veineux se fait par les veines tibiales profondes dans la zone de lutte contre le froid. Le sang veineux montant se réchauffe au contact du sang artériel qui se refroidit en descendant. Cela permet la récupération de chaleur par contre courant ; de plus, la diminution de la température au niveau des extrémités réduit le gradient thermique ce qui limite la thermolyse sensible (figure 6). On voit donc apparaître à leurs niveaux des échangeurs de chaleur consistant la plupart du temps en un arrangement de veines entourant une artère ventrale. Cet arrangement permet le réchauffement du sang veineux venant de la peau par le sang artériel et donc le refroidissement de celui-ci avant qu'il n'atteigne la peau, évitant ainsi une déperdition de chaleur. La présence de ces échangeurs rend compte de ce que l'on appelle l'hétérothermie périphérique dans laquelle la température de l'extrémité des membres peut être très inférieure à la température centrale.

### Cas particulier du cerveau :

Le problème posé est celui de la température du cerveau qui doit être finement régulée car la température du cerveau ne doit pas augmenter de 1°C. Or chez certaines espèces comme les antilopes pourchassées par un prédateur, la température centrale peut atteindre 43°C. Il existe chez cette espèce un dispositif qui permet de réguler la température du cerveau. Ainsi, chez les ongulés et les carnivores, la température du cerveau est contrôlée grâce à une irrigation spéciale permettant une dissociation entre les température cérébrale et corporelle (figure 9).

Chez le mouton, le sang artériel irriguant l'encéphale part du polygone de Willis. Ce réseau est largement alimenté à partir du sang carotidien, ce dernier passant par un amas de vaisseaux formant un réseau admirable. Ce réseau baigne dans le sang veineux du sinus caverneux. Le sang arrivant au sinus provient des premières voies respiratoires où il a pu se refroidir (espèces à log nez, surface importante des cornets, polygnée thermique). Il en résulte que ce sang veineux va refroidir le sang artériel. En conséquence, la température cérébrale sera inférieure à celle du sang quittant le cœur. Un tel système existe également chez certains oiseaux. Chez l'homme, le cheval et le lapin qui n'ont pas de rete carotidien, l'artère carotidienne interne traverse le sinus cranial caverneux, ce qui permet un échange de chaleur à contre courant et une thermorégulation du système nerveux central. En raison du caractère athlétique du cheval et de la forte demande de thermorégulation au cours de l'exercice, un autre mécanisme est requis, il est assuré par la paire de poches gutturales remplies d'air qui enveloppent les artères carotidiennes internes.

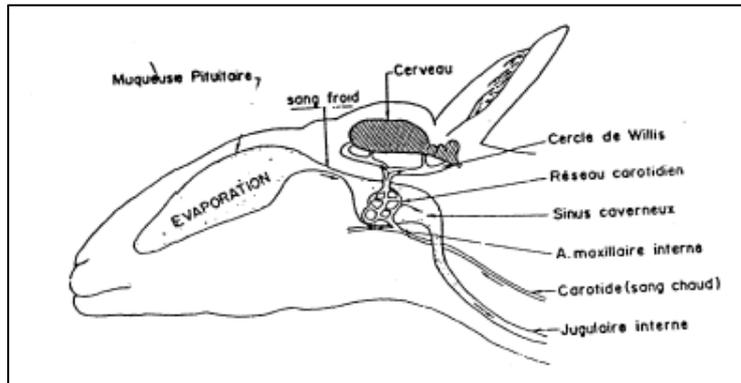


Figure 9: Thermorégulation du cerveau. La température du sang carotidien est diminuée au niveau d'un réseau admirable par le sang du sinus caverneux provenant des premières voies respiratoires

### Cas particulier du testicule :

Le développement du scrotum n'est pas universel chez les mammifères. Un tiers des animaux maintiennent leurs testicules en position intra-abdominale dont l'éléphant, le rhinocéros et les mammifères. Les oiseaux n'ont pas de scrotum. Ainsi, la nécessité d'une température testiculaire inférieure à la température corporelle n'est pas universelle et représente une adaptation évolutive de certains mammifères. Chez ces espèces, la spermatogenèse exige une température testiculaire inférieure à la température corporelle (stérilité du cryptorchide). Il existe 5 dispositifs anatomiques qui permettent de réduire la température testiculaire 1) le muscle dartos 2) et le muscle crémaster qui en se relâchant quand la température ambiante augmente éloignent les testicules du corps qui est une source de chaleur, 3) le système d'échange de chaleur à contre courant. Le sang chaud de l'artère testiculaire est refroidi par des échanges à contre-courant au niveau du **plexus pampiniforme** formé par les veines testiculaires (figure 10) 4) l'absence de tissu adipeux, et 5) des glandes sudoripares abondantes qui contribuent aux pertes de chaleur par évaporation d'eau. Un échauffement du scrotum chez le bélier déclenche une polygnée thermique.

On entend par *vaisseaux pampiniformes*, les veines & les artères spermatiques, contenues dans une enveloppe commune; on leur a donné ce nom, parce qu'elles forment un grand nombre de circonvolutions qui paraissent entortillées comme les tendrons de la vigne

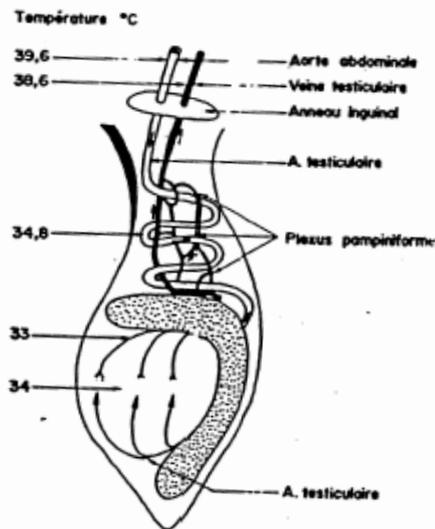


Figure 10 : Thermorégulation du testicule chez le bélier, adapté d'après Waites et Moule (1961).

Quand la température ambiante augmente, l'animal ne peut plus maintenir le gradient de température entre la température de la surface corporelle et la température ambiante, la thermolyse sensible diminue. La thermolyse sensible peut même devenir négative quand le gradient de température s'inverse, ce qui entraîne un apport d'énergie ou thermogenèse exogène. La seule façon de maintenir la température sera d'augmenter l'évaporation de l'eau. L'animal devra augmenter ses pertes d'eau.

### 2.2.2. Augmentation des pertes insensibles

L'évaporation de l'eau est un processus efficace de refroidissement du corps, l'évaporation d'un gramme d'eau emporte 2400J. Dans des conditions normales de température et d'humidité, environ 25% de la chaleur produite chez l'animal au repos est perdue par évaporation de l'eau à partir de la peau et de l'épithélium respiratoire. Cette perte insensible d'eau cutanée et respiratoire est relativement constante dans les conditions basales.

Une augmentation du débit sanguin au niveau de la peau augmente cette perte mais **les mécanismes de sudation et de polypnée thermique sont plus efficaces pour augmenter la perte de chaleur par évaporation**. En particulier seuls ces mécanismes sont efficaces lorsque la température ambiante est supérieure à la température cutanée

Chez toutes les espèces placées à une température ambiante supérieure à la température rectale, l'échauffement sera d'autant plus rapide que la surface corporelle est grande par rapport au volume. Il en résulte que les espèces de petit format devront évaporer, relativement à leur poids une quantité d'eau plus importante que les espèces de grand format (figure 11). Les réserves d'eau ne sont pas comparables selon les espèces. Cela explique également que les 2 modalités d'évaporation de l'eau (sudation et polypnée thermique) ne revêtent pas la même importance chez les espèces animales (figure 12). La sudation est prédominante chez les espèces de grande taille alors que la polypnée thermique se voit dans les espèces de taille plus réduite. La polypnée présente un avantage par rapport à la sudation : en conservant le gradient thermique au niveau de la peau, elle limite les apports exogènes d'énergie et donc les pertes d'eau alors que dans la sudation, la peau peut être refroidie à une température inférieure à la température ambiante, ce qui entraîne un apport exogène d'énergie. Chez l'homme, la polypnée thermique est incompatible avec la vocalisation. Seule la sueur évaporée est efficace.

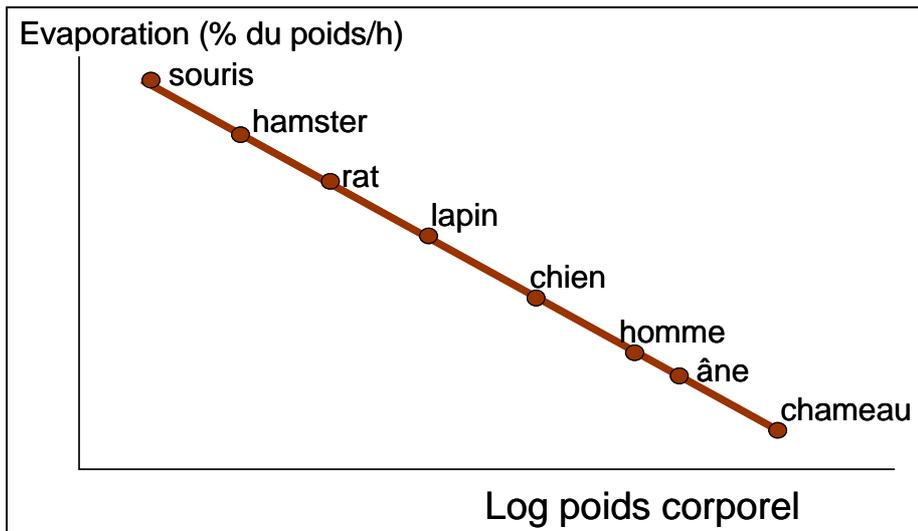


Figure 11: Quantité d'eau (% du poids corporel) nécessaire pour maintenir la température centrale constante lorsque la température ambiante est de 40°C (double échelle logarithmique) d'après Folk (1966).

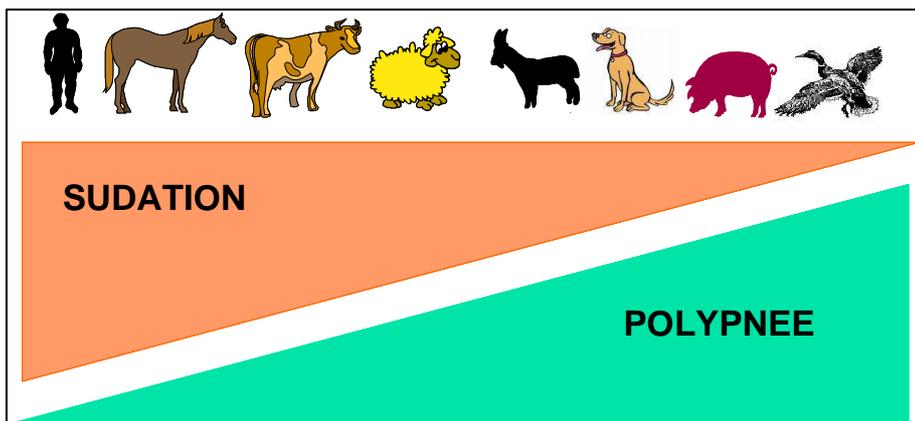


Figure 12 : Importance respective de la sudation et de la polypnée thermique chez les différentes espèces animales (adapté d'après Bianca, 1968).

### La sudation

La sudation s'effectue par une élimination de l'eau par les glandes sudoripares. Elle se distingue de la **perspiration qui correspond à une perte d'eau par diffusion à travers la peau**. Sur le plan histologique, on distingue deux types de glandes sudoripares : les **glandes eccrines et apocrines**. Les glandes eccrines assurent la sudation chez les espèces domestiques. Les glandes apocrines se développent à partir des follicules pileux, elles sont situées au niveau des aisselles chez l'homme.

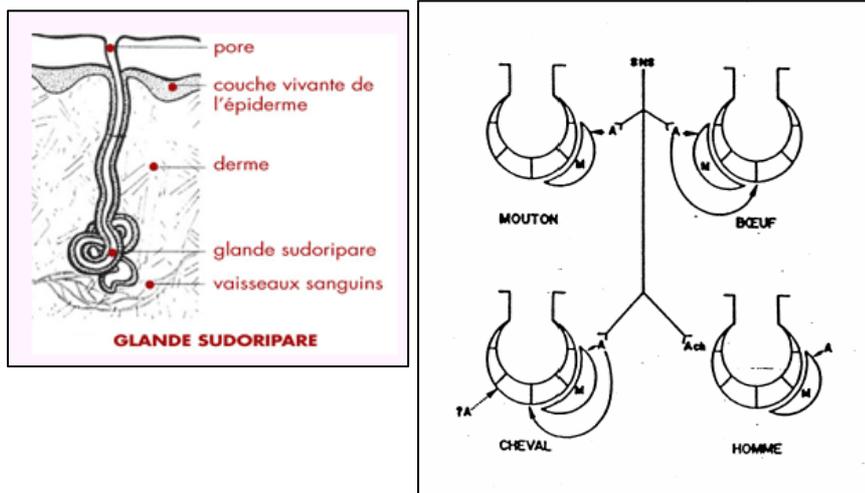


Figure 13 : Glandes sudoripares chez différentes espèces de mammifères. SNS : système nerveux sympathique, A : adrénaline, Ach : acétylcholine, M : cellules myoépithéliales, adapté d'après Whittow (1973).

Une glande sudoripare qui est une structure tubulaire constituée de 2 parties : (1) une portion contournée qui sécrète la sueur et (2) un canal qui passe à travers le derme et l'épiderme de la peau. La composition de la sécrétion primaire est très proche de celle du plasma, à l'exception des protéines plasmatiques. La réabsorption ionique a lieu le long du canal, le degré de réabsorption dépend du niveau de sudation. Quand la stimulation est faible, le passage du fluide dans le canal est lent, tous les ions Na et Cl sont réabsorbés. La plupart de l'eau est également réabsorbée en raison de la diminution de la pression osmotique du fluide, cela va conduire à une concentration des autres constituants : urée, acide lactique, ions K. Alternativement, quand la stimulation est importante, la réabsorption est limitée et la réabsorption de l'eau est réduite.

La sueur est un liquide riche en eau et généralement hypotonique par rapport au plasma en raison du processus de réabsorption. La sueur du cheval contient des glycoprotéines qui vont favoriser la dispersion de la sueur sur le pelage et donc augmenter l'évaporation. Cette glycoprotéine est responsable de l'écume que l'on retrouve au niveau des zones de frottement (propriétés moussantes).

Les glandes eccrines (primates, coussinets plantaires du chat) sont innervées mais les cellules épithéliales qui les entourent répondent aux catécholamines (adrénaline, noradrénaline, figure 13). Cette sécrétion est stimulée par les fibres nerveuses cholinergiques du système nerveux sympathique qui se terminent près des cellules glandulaires. Les glandes apocrines sont mises en jeu par des stimuli psychologiques (émotion...). Cependant ces glandes peuvent également être stimulées par la noradrénaline et l'adrénaline circulantes en l'absence d'innervation noradrénergique. Il est possible que chez l'homme, les glandes sudoripares des pieds et des mains reçoivent une innervation noradrénergique et cholinergique. En effet, des états émotionnels qui activent le système nerveux sympathique entraînent une sudation locale dans ces zones. De même, au cours de l'exercice qui active le système nerveux sympathique, une sudation localisée des mains et des pieds est observée, l'humidification de ces surfaces pourrait permettre l'assèchement de ces surfaces de la peau.

La densité des glandes sudoripares est importante chez l'homme, la vache et le cheval (tableau 4). Elle est faible chez les carnivores. Chez le porc, il existe des glandes sudoripares mais elles ne répondent qu'à des stimulations pharmacologiques. Le mouton ne sue pas en raison de la présence d'une toison qui ne permet pas l'évaporation optimale de la sueur. Chez cette espèce, la thermolyse insensible est faible, le taux maximum de sécrétion de sueur d'un mouton soumis à un stress thermique est de  $63\text{g/m}^2\text{h}^{-1}$ , ce qui signifie qu'une brebis peut dissiper environ 40kcal par heure via la sudation. Chez cette espèce, l'évaporation de l'eau via les mouvements respiratoires est plus importante que chez la vache.

Espèce	Densité par cm <sup>2</sup>	Thermolyse insensible	
		Température ambiante (°C)	g.m <sup>-2</sup> h <sup>-1</sup>
Homme	Face : 200-350 Main : 2000 Tronc : 200	Condition maximale	1000-3000 g in toto
Bovins	Tronc : 2000 Encolure : 2500 Membre : 1000	40	145
Chèvre		40	50
Ovins	Tronc : 250 Scrotum : 2000	30	63
Chameau		57	240
Porc		35	24
Cheval		40	100
Ane		40	166

Tableau 6 : Densité des glandes sudoripares et perte d'eau par sudation (d'éprèrs Whithow, 1971 ; Ingram et Mount, 1975).

### La polypnée thermique :

Une des fonctions du système respiratoire est la thermorégulation. Comme les échanges gazeux respiratoires nécessitent l'humidification de l'air inspiré, une augmentation du débit de ventilation respiratoire va également élever l'évaporation de l'eau.

La polypnée thermique se traduit par une brusque accélération des mouvements respiratoires. La fréquence obtenue correspond à la **fréquence de résonance** de la cage thoracique, ce qui explique qu'elle inversement proportionnelle à la taille de l'animal. Cette fréquence optimale (tableau 7) permet d'entretenir les mouvements respiratoires sans augmentation excessive de la thermogénèse. Il faut que la cage thoracique soit petite pour que cela aille vite.

Idéalement, l'augmentation de la ventilation doit être confinée aux espaces morts où à lieu l'humidification et ne doit pas compromettre les échanges gazeux, une exigence qui est atteinte par une **augmentation de la fréquence respiratoire et une diminution proportionnelle du volume courant**, qui correspond à la définition de la polypnée (figure 14). La polypnée thermique n'est pas une tachypnée respiratoire. La polypnée se fait dans des endroits stratégiques : nez.

Chez le chien, la fréquence respiratoire peut ainsi passer de 30-40 inspirations par minutes à 300-400. Le halètement vise à augmenter le flux d'air essentiellement dans les conduits où s'effectue l'essentiel des recondensations d'eau et non au niveau des surfaces alvéolaires. En cas d'halètement important, la ventilation alvéolaire augmente cependant significativement. Dès lors l'alcalose s'installe et peut devenir un élément limitant du processus, l'animal tire la langue et meurt.

Les mouvements de l'air sur une surface humide (muqueuse nasale, trachéale) assurent une perte importante d'eau et partant d'énergie.

Espèces	Poids (kg)	Fréquence respiratoire (min <sup>-1</sup> )	Débit (l.min <sup>-1</sup> )
Chien	1-17	420	54
Porc	20-26	390	31
Mouton	32-37	294	85
Chèvre	50-60	265	48
Bœuf	122-172	163	255

Tableau 7 : Polypnée thermique, fréquence respiratoire maximale. La fréquence respiratoire maximale est inversement proportionnelle au poids (d'après Wittow, 1973).

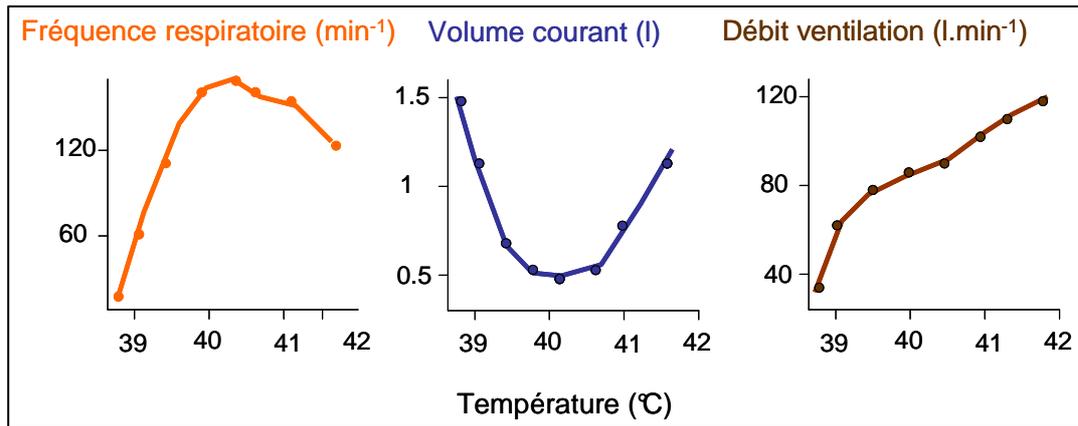


Figure 14 : Paramètres respiratoires en fonction de la température ambiante (s'après Bianca et Findlay, 1962).

La polypnée est généralement accompagnée d'une augmentation de la production salivaire et peut permettre une augmentation considérable de la thermolyse insensible si l'humidité de l'air inspiré n'est pas trop élevée.

Les oiseaux qui n'ont pas de glandes sudoripares augmentent l'évaporation non seulement via la polypnée thermique mais également par un mécanisme appelé « gular flutter » qui consiste en des oscillations rapides du plancher fin du bec et de la partie supérieure du gosier.

Les mammifères terrestres qui ne présentent pas de polypnée thermique sont l'éléphant et l'homme. L'éléphant n'a pas de mécanismes de pertes de chaleur par évaporation identifiés. L'éléphant stocke la chaleur au cours de la journée et la dissipe au cours de la nuit.

Chez le chien, l'inspiration se fait essentiellement par le nez alors que l'expiration se fait par la bouche (Schmidt-Nielsen et al., 1970, Science 169 : 1102). Ce circuit permet de d'utiliser au mieux l'évaporateur nasal au refroidissement des muqueuses. L'air chaud inspiré est refroidi par les muqueuses en se chargeant d'humidité. L'eau contenue dans l'air provenant de cet échangeur et des poumons peut en effet se condenser sur les muqueuses buccales et surtout sur la langue qui pend à l'extérieur ; l'évaporation de cette eau va également servir au refroidissement (l'air frais expiré cède son humidité aux muqueuses "asséchées"). Comme nous l'avons signalé précédemment, l'évaporateur nasal est couplé chez différentes espèces à un échangeur (rete carotidien) se trouvant sous le cerveau (figure 7). Cet ensemble va contribuer largement au maintien de la balance thermique cérébrale.

**Thermolyse insensible d'origine comportementale :**

Chez le porc, les glandes sudoripares ne sont pas mises en jeu dans la lutte contre la chaleur et le porc ne présente pas de polypnée respiratoire. Toutefois, le porc en se couvrant de boue humide peut assurer une thermolyse sensible très importante (figure 15). L'évaporation d'eau dure plus longtemps si l'animal se couvre de boue car l'eau est ainsi maintenue plus longtemps sur le corps.

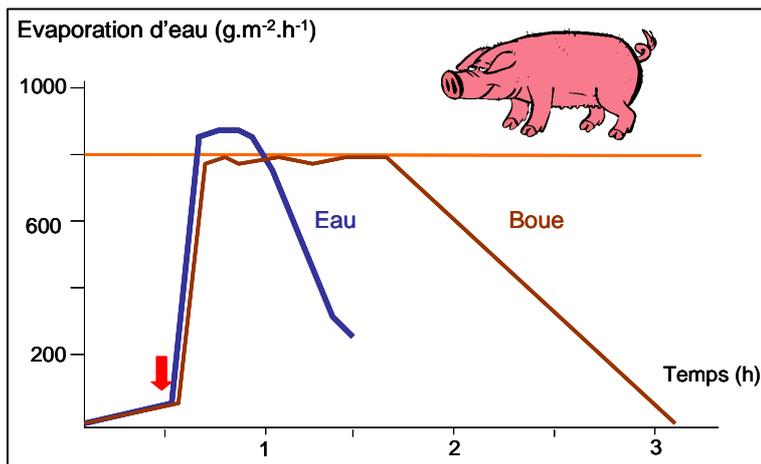


Figure 15 : Thermolyse insensible d'origine comportementale chez le porc. Chez l'animal couvert de boue, la thermolyse par évaporation atteint des valeurs similaires à celle d'une sudation importante. L'eau a une action plus courte. La flèche indique le moment de l'application de l'eau ou de la boue (Ingram, 1965).

### 2.2.3. Réduction de la thermogénèse

#### Réduction de la thermogénèse endogène

Dans la lutte contre la chaleur, l'animal peut réduire sa thermogénèse facultative (extrachaleur). Chez les ruminants, la prise de nourriture est réduite ; il en résulte une chute de la production de lait (figure 16). La prise de nourriture est déplacée, la consommation alimentaire se faisant de préférence la nuit. Les vaches des pays chauds sont acclimatées, elles produisent moins de lait en résultat d'un mécanisme endocrinien d'adaptation.

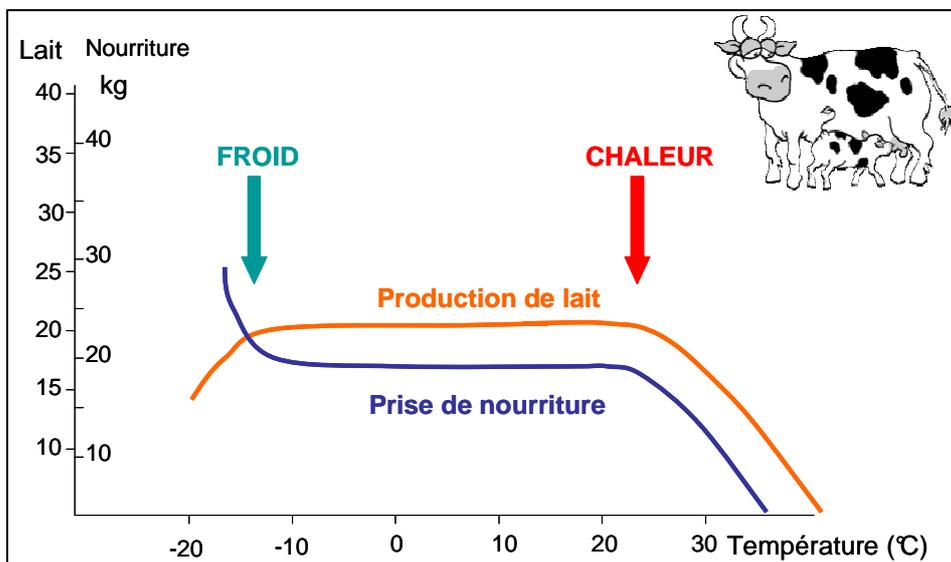


Figure 16 : Représentation schématique des effets de la température environnante sur la prise de nourriture et la lactation chez la vache, adapté d'après Hafez, 1968.

#### Réduction de la thermogénèse exogène

Le milieu environnant peut apporter de l'énergie à l'animal, notamment par rayonnement. Sous les tropiques, l'apport par les radiations peut atteindre  $1000\text{Wm}^{-2}$ , soit 4 fois la thermogénèse endogène. Cet apport est limité par la présence d'une toison ou du pelage (figure 17). Chez le mouton tondu placé en plein soleil, la consommation d'eau peut être 4 fois supérieure à celle d'un mouton en laine, cela est dû au fait que l'énergie radiante chauffe la laine dont la température peut s'élever à  $85^{\circ}\text{C}$ . La laine ainsi échauffée remet cette énergie

sous forme de radiation. En revanche si l'animale est tondu, la peau sera échauffée, d'où un apport exogène d'énergie important.

L'apport exogène d'énergie peut être limité par l'adoption d'une position vis-à-vis du soleil minimisant la surface exposée. De même, les bovins peuvent se regrouper pour former un cercle d'ombre dans lequel ils placent leur tête.

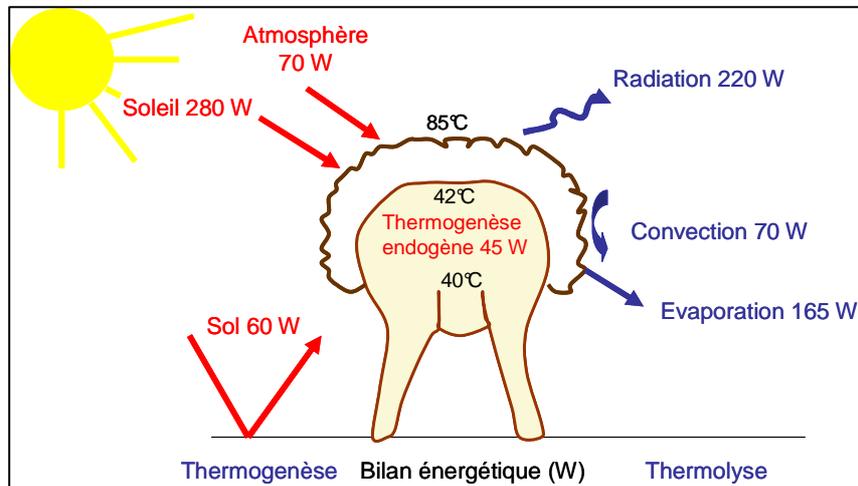


Figure 17 : Bilan en énergie thermique chez un mouton Mérinos enlainé placé en plein soleil à 40°C. Les rayonnements solaires apportent une grande quantité d'énergie (thermogenèse exogène). Cela échauffe la toison à 85°C. la toison réémet cette énergie sous forme de radiation à grande longueur d'onde. En l'absence de toison, l'énergie solaire arriverait à la peau, ce qui obligerait l'animal à augmenter de façon très importante sa thermolyse par évaporation (d'après Mac Farlan, 1964).

### 3. Mécanismes de régulation de la température corporelle

La température corporelle est régulée presque entièrement via des mécanismes nerveux de rétrocontrôle, et pratiquement tous opèrent à travers des centres de régulation de la température localisés dans l'hypothalamus. L'existence de ces mécanismes implique celle de détecteurs de température qui déterminent si la température corporelle est trop élevée ou trop basse.

#### 3.1. Les bases neuronales de la thermosensibilité

##### 3.1.1. La thermosensibilité du système nerveux central

Des études expérimentales basées sur l'application locale de hautes températures ou de basses températures à l'aide d'une thermode ont montré que la principale région du cerveau où la chaleur appliquée via une thermode est capable d'influencer le contrôle de la température est l'aire préoptique de l'hypothalamus et à un degré moindre, les régions adjacentes de l'hypothalamus antérieur.

Ainsi, chez le chat, le début de l'application d'une température élevée au niveau de l'hypothalamus (43°C) est suivie au bout de 1-2 minutes d'une augmentation du taux des pertes d'eau par évaporation (figure 18). Ce taux reste élevé tant que la température est maintenue et diminue lentement après l'arrêt de l'application du thermocouple.

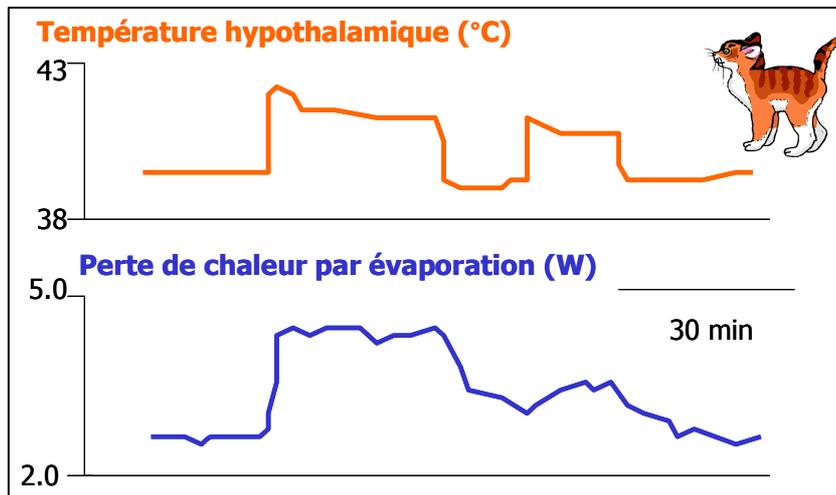


Figure 18 : Réponse en termes de pertes d'eau par évaporation à l'application de températures élevées au niveau de l'hypothalamus à l'aide d'un thermocouple (d'après J Physiol, 1982, 322 : 457). Température ambiante de 38°C.

Des réponses thermorégulatrices sont également induites par des altérations de la température de la moelle épinière chez les mammifères et les oiseaux. Chez les mammifères, l'aire préoptique joue un rôle majeur dans la régulation de la température alors que chez les oiseaux, la sensibilité de la moelle épinière jouerait un rôle prédominant.

**L'aire préoptique contient un grand nombre de neurones sensibles à la chaleur**, ces neurones sont activés lorsque la température augmente (10 fois pour une augmentation de température de 10°C). Parallèlement, des neurones sensibles au froid sont retrouvés dans l'hypothalamus, le septum et la substance réticulée du mésencéphale.

D'autres neurones sont activés en réponse à des signaux transmis au cerveau via des thermorécepteurs situés au niveau de la peau et des tissus profonds du corps. Ces signaux interagiraient avec ceux en provenance des neurones thermosensibles pour constituer un système efficace de contrôle de la température corporelle.

**L'hypothalamus est le principal centre d'intégration de la thermorégulation : rôle de « thermostat ».** Les neurones de l'hypothalamus doivent être capables de percevoir les variations de la température centrale et d'initier les ajustements physiologiques qui vont permettre de maintenir la température centrale à un niveau caractéristique de l'espèce, 37.2°C chez l'homme. Cette température est appelée « température de consigne des mécanismes de contrôle de la température ».

- **Concept de température de consigne hypothalamique**

La figure 19 montre le niveau extrêmement critique de la température à partir de laquelle débute la perte de chaleur et à laquelle s'interrompt l'augmentation de la production de chaleur qui est de 37.1 °C chez l'homme . Quand la température augmente au dessus de ce niveau, le taux de perte de chaleur devient supérieur au taux de production de chaleur et la température se rapproche de 37.1°C . Cette température est appelée température de consigne des mécanismes de contrôle de la température.

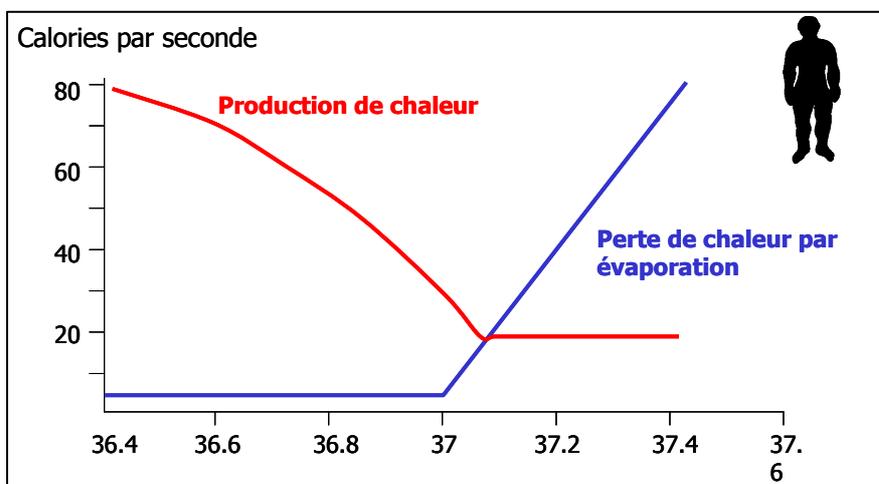


Figure 19 : Effet de la température hypothalamique sur (1) la perte de chaleur par évaporation et (2) la production de chaleur causée par l'activité musculaire et les frissons thermiques.

### 3.1.2. Les thermorécepteurs périphériques

La peau est dotée à la fois de récepteurs sensibles à la chaleur et de récepteurs sensibles au froid. Comme les récepteurs somesthésiques, les thermorécepteurs sont **des terminaisons nerveuses libres**. Chez l'homme, il y aurait beaucoup plus de récepteurs sensibles au froid (10 fois plus environ) que de récepteurs sensibles à la chaleur. La détection périphérique de la température est essentiellement la détection des basses températures. Chez l'animal, on ne sait pas si les perceptions du froid et de la chaleur sont équivalentes. Les données expérimentales ont cependant été obtenues chez l'animal par des techniques d'électrophysiologie. Ainsi, il a été montré qu'à température constante, les thermorécepteurs ont une activité d'équilibre (réponse statique) dont la fréquence dépend de la température absolue. Quand la température augmente brusquement, les récepteurs sensibles à la chaleur ont une fréquence d'activité augmentée de façon transitoire (réponse phasique). Les récepteurs sensibles au froid se comportent de façon opposée, avec une augmentation de l'activité (fréquence) quand la température chute brutalement (figure 20). Certaines régions jouent un rôle plus important que d'autres dans le contrôle de la température corporelle. Par exemple, le chauffage local de la peau du scrotum chez le bélier induit une polypnée thermique plus aisément que le chauffage d'autres régions de la peau.

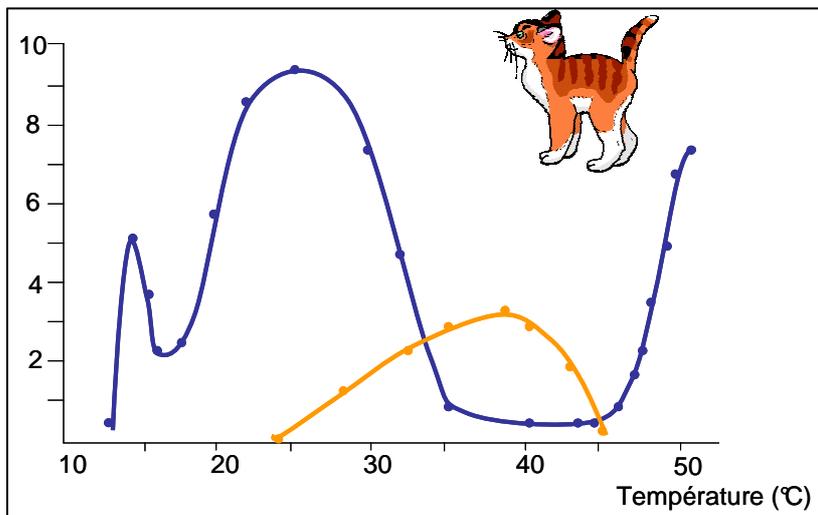


Figure 20: Fréquence de décharge d'une simple fibre nerveuse sensible au froid (en bleu) et d'une simple fibre sensible au chaud (en orange) obtenues quand les récepteurs de la patte sont exposés à une température comprise entre 10 et 50°C.

Des **récepteurs thermosensibles sont** également présents dans certaines parties du corps (moelle épinière, viscères abdominaux et autour des grandes veines). Ils détecteraient les diminutions de température plutôt que leur augmentation. L'ensemble des récepteurs périphériques jouerait un rôle essentiel dans la prévention de l'hypothermie.

### 3.2. Coordination des réponses thermorégulatrices

#### 3.2.1. Modèle de Hammel

En 1965, Hammel a décrit un modèle dans lequel de simples connexions synaptiques de neurones régulent la température corporelle autour d'une température de consigne. La plupart des composants de ce modèle sont représentés dans la figure 21.

La plupart des récentes études électrophysiologiques confortent ce modèle. L'hypothalamus est une importante région thermosensible qui contrôle les réponses physiologiques et comportementales. Le côté droit de la figure montre l'amplitude de la thermolyse et de la thermogenèse induites par un changement de la température de l'aire préoptique de l'hypothalamus. Quand la température de l'aire préoptique est augmentée au-delà de la température de consigne, la thermolyse est augmentée proportionnellement à l'augmentation de température. Le refroidissement de l'aire préoptique induit une réaction de thermogenèse proportionnelle à l'amplitude des variations de la température. La majorité des neurones montrent peu de variation de leur activité en fonction de la température hypothalamique. Ces neurones sont qualifiés de neurones insensibles à la température (notés I). Environ, 20% des neurones sont sensibles à la chaleur et répondent de façon intense à une augmentation de la température (notés W). Ces 2 types de neurones forment un réseau synaptique avec des neurones effecteurs qui contrôlent les réponses thermorégulatrices spécifiques. Il y a deux types différents de neurones effecteurs : ceux qui contrôlent une réponse de type thermolyse et ceux qui contrôlent une réponse

de type thermogénèse. Si l'on considère les neurones effecteurs de la thermolyse, le modèle de Hammel suggère que ces neurones sont ou bien des neurones spontanément activés ou bien des neurones silencieux activés par les neurones sensibles à la chaleur et inhibés par les neurones insensibles.

Dans la figure 18, les lignes en pointillés du graphique au dessus du neurone effecteur de la thermolyse représentent les 2 influences synaptiques antagonistes où la fréquence des potentiels d'action activateurs a le même profil que celle des neurones sensibles à la chaleur et où la fréquence des potentiels d'action inhibiteurs a le même profil que celle des neurones insensibles à la chaleur. On peut noter que les 2 courbes se croisent à une température proche de 37°C, suggérant que ces 2 effets s'annulent à 37°C. Le concept de Hammel est que la sommation des 2 effets synaptiques antagonistes détermine la fréquence des potentiels d'action du neurone effecteur. La courbe au trait plein montre la fréquence des potentiels d'action du neurone effecteur basée sur ces 2 influences antagonistes. A 37°C, l'activité des neurones effecteurs de la thermolyse est nulle (annulation des influences). Au dessous de 37°C, l'activité est minimale (influence inhibitrice). Au dessus de 37°C, la fréquence des potentiels d'action augmente car elle est augmentée de façon proportionnelle à la température par l'influence des neurones sensibles à la chaleur alors que l'inhibition de l'activité est constante. C'est le phénomène inverse qui est observé pour les neurones effecteurs de la thermogénèse dont la fréquence des potentiels d'action augmente de façon proportionnelle à la diminution de la température au dessous de la température de consigne et est minimale à partir de 37°C.

Hammel a ainsi identifié les composants neuronaux d'un système de rétrocontrôle négatif, la température de consigne est la température à laquelle les actions synaptiques inhibitrices et activatrices s'annulent.

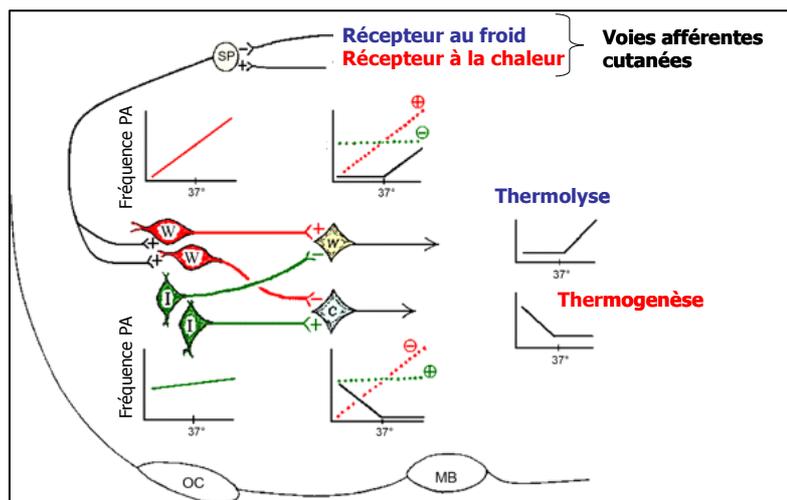


Figure 21 : Adaptation du modèle de Hammel HT (1965) pour expliquer la régulation de la température autour d'une valeur de consigne par un réseau synaptique et neurones hypothalamiques. SP: neurone de la corne dorsale de la moelle épinière. OC: chiasma optique. MB: corps mamillaires

Les nombreux signaux de détection de température en provenance des récepteurs périphériques aident au contrôle de la température à travers l'hypothalamus. Ces signaux sont combinés avec ceux qui ont pour origine les récepteurs périphériques pour induire des réactions de pertes ou de production de chaleur du corps.

Lorsque la température hypothalamique augmente et devient supérieure à la température de consigne, il y a activation des systèmes neuronaux effecteurs de la thermolyse et inhibition de l'activité des systèmes neuronaux effecteurs de la thermogénèse.

### 3.2.2. Les réponses thermorégulatrices

Les réponses thermorégulatrices sont les suivantes :

- Réponse viscéro-motrice: ajustement de l'activité du SN autonome
  - o Contrôle de la circulation sanguine. La vasodilatation des vaisseaux sanguins de la peau. Elle résulte de l'inhibition des centres sympathiques de l'hypothalamus postérieur impliqués dans la vasoconstriction.

- Contrôle de la sudation. Les signaux en provenance de l'hypothalamus qui induisent la sudation sont transmis via les voies nerveuses du système nerveux autonome de la moelle jusqu'à la peau.
- Contrôle de la thermogenèse chimique. Les mécanismes qui entraînent une augmentation de la production de chaleur, comme la thermogenèse chimique, sont inhibés.
- Centre nerveux respiratoire (pons)
  - Contrôle de la polypnée thermique. Un centre nerveux localisé au niveau du pons contrôle la polypnée. Ce centre modifie le profil normal de respiration pour permettre une respiration rapide et superficielle.
- Réponse motrice somatique
  - Contrôle de l'activité musculaire. Les tremblements (frissons thermiques) qui visent à augmenter la production de chaleur sont inhibés.
- Réponse humorale: hormones thyroïdiennes.

Dans la lutte contre le froid ou le chaud, les organismes ont tendance à enclencher d'abord les réactions les moins coûteuses ; réactions comportementales, vasoconstriction ou vasodilatation et réponses pilomotrices (érection ou affaissement du plumage ou des poils) arriveront avant les frissons, la sudation ou le halètement.

### 3.3. Mécanismes de l'hyperthermie

L'hyperthermie qui signifie une température corporelle supérieure au rang normal de la température, peut résulter de :

- Modifications de la température de consigne
  - Effet de la déshydratation : Plus les écarts de température qui peuvent être supportés sont grands, plus les économies qui peuvent être réalisées par l'organisme sont grandes. Le cas du chameau est très illustratif à ce propos. On remarque en effet que les écarts de température corporelle qu'il peut supporter sont fonction de son degré d'hydratation. Un chameau déshydraté laissera fluctuer sa température corporelle journalièrement beaucoup plus largement par rapport à la valeur de consigne qu'un autre bien hydraté (jusqu'à 7°C). Cette stratégie va lui permettre de diminuer significativement les pertes d'eau liées au refroidissement par sudation
  - La fièvre : Il faut parler de la fièvre, car il est fondamental pour un vétérinaire de comprendre les mécanismes de la fièvre. La fièvre résulte de l'effet des substances pyrogènes.
- Perte de thermorégulation
  - Dépassement des capacités de dissipation de la chaleur: coup de chaleur
  - Perturbation des systèmes de régulation (pathologique, pharmacologique)

#### 3.3.1. La fièvre

Je n'expliquerai que l'hyperthermie fébrile. L'augmentation de la température est favorable pour lutter contre les infections, elle permet à l'animal de mieux résister aux infections.

#### – Modification de la température de consigne hypothalamique dans les maladies fébriles, effets des pyrogènes

La plupart des protéines, des produits de dégradation des protéines et d'autres substances, en particulier les toxines liposaccharides sécrétées par les bactéries peuvent induire une augmentation de la température de consigne hypothalamique. Ces substances sont qualifiées de pyrogènes. Ce sont les pyrogènes sécrétés par les bactéries pathogènes ou libérées par les tissus corporels lésés qui sont responsables de la fièvre dans les conditions pathologiques.

Cependant, beaucoup de pyrogènes bactériens en particulier les endotoxines des bactéries gram -, peuvent entraîner de la fièvre très sévère en agissant de manière indirecte.

Les bactéries ou leurs produits de dégradation sont présents dans le sang sont phagocytés par les leucocytes circulants et les macrophages tissulaires. Ces 2 types cellulaires digèrent à leur tour les produits bactériens et libèrent dans les fluides corporels une substance pyrogène endogène (interleukines). Ces pyrogènes passe la barrière hémato-encéphalique atteint l'hypothalamus et produit de la fièvre, augmentant la température en 8-10 minutes. Les pyrogènes induisent la production de prostaglandines E2 par les cellules de l'hypothalamus, les prostaglandines induisent à leur tour la réaction de fièvre en augmentant la température de consigne.

Quand les valeurs de la température de consigne sont augmentées au-dessus de la normale, tous les mécanismes qui augmentent la température sont mis en jeu : conservation et augmentation de la production de chaleur. Quelques heures après que la température de consigne ait atteint une valeur supérieure, la température corporelle a atteint ce niveau (figure 22).

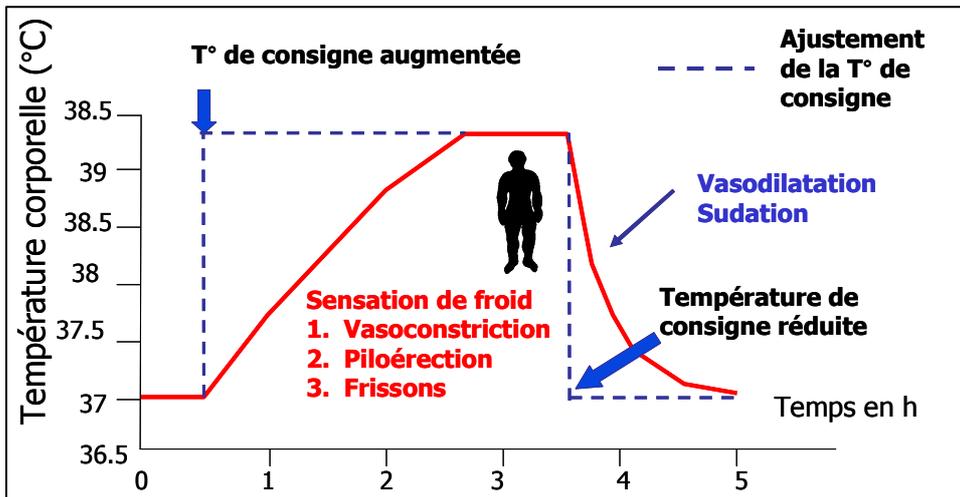


Figure 22 : Effet d'un changement de la température de consigne hypothalamique

L'aspirine réduit la fièvre en inhibant la production de prostaglandines, ceci explique l'absence d'effet de l'aspirine chez une personne normale qui ne produit pas de substances pyrogènes. Les substances qui réduisent la fièvre sont dites antipyrétiques.

Quand la valeur de la température de consigne est augmentée par des substances pyrogènes, une déshydratation, la température met quelques heures à atteindre la nouvelle température de consigne. Comme la température du sang est inférieure à la température de consigne, les mécanismes d'augmentation de la température sont activés. Le patient a une sensation de froid alors que sa température est normale. La peau devient froide en raison de la vasoconstriction et le patient frissonne (frissons thermiques activés). Les frissons continuent jusqu'à ce que la température atteigne la nouvelle valeur de la température de consigne. A cette valeur, il n'y a plus de sensation de froid ou de chaleur. La température est régulée à cette nouvelle valeur tant que le facteur responsable de l'augmentation de la température de consigne poursuit ses effets. Si ce facteur est supprimé, la température de consigne est réduite et retrouve son niveau normal. La température élevée induit les mécanismes de lutte contre la chaleur : sudation, vasodilatation cutanée, on parle de deffervescence\* .

### 3.3.2. Le coup de chaleur

Lorsque la température extérieure est très élevée, si l'air est sec et que les courants de convection de l'air sont suffisants pour permettre une évaporation rapide, une personne peut rester plusieurs heures à une température ambiante très élevée (60°C) sans effets délétères.. Par contre si l'humidité de l'air est de 100% ou si le corps est dans l'eau, la température augmente même si la température ambiante est sensiblement supérieure à 34°C. Si une personne a une activité physique intense, cette température critique peut atteindre 29-32°C. Les mécanismes de lutte contre la chaleur peuvent être également compromise lors d'un exercice intense (ex : cheval de course).

Il a cependant une limite du taux maximal de perte de chaleur même avec une sudation maximale. De plus, quand la température de l'hypothalamus devient excessive, sa capacité de régulation diminue. Quand la température augmente et atteint 41-42°C, la personne développe un coup de chaleur dont les symptômes sont le vertige, perte de conscience si la température ne diminue pas. Les effets des très hautes températures corporelles sont les atteintes des parenchymes des cellules, cellules nerveuses en particulier. Une étude rétrospective chez le chien réalisée en Israël à partir de 54 cas de chiens présentant un coup de chaleur a mis en évidence une thrombopénie. La température élevée induit une atteinte des cellules endothéliales et la libération de thromboplastine et une coagulation intravasculaire disséminée qui consomme les plaquettes sanguines. Le taux de mortalité a été de 50% malgré la mise en place d'un traitement approprié (J Vet Intern Med, 2006, 20 : 38).

L'acclimatation à la chaleur est fondamentale, elle permet une augmentation du taux maximal de sudation et une réduction des pertes de sels dans les urines et la transpiration.

### Conclusion

La thermorégulation fait intervenir un très grand nombre de fonctions physiologiques et comportementales ajustées pour permettre le maintien de la température corporelle relativement constante et indépendante des fluctuations temporelles et climatiques. Ces ajustements physiologiques et comportementaux sont coordonnés par une région de l'hypothalamus qui est thermosensible et qui contrôle l'activité de systèmes neuronaux effecteurs des mécanismes de régulation de la température. Les anomalies ou le dépassement de ces mécanismes de contrôle ont des conséquences physiopathologiques.

## La thermorégulation

- La relation entre Métabolisme de base et thermorégulation:

Le MB est corrélé à la FC et la QO<sub>2</sub>

Le turnover protéique est corrélé au MB

MB → balance entre production et perte de la chaleur

- L'Importance de l'hypothalamus A et P et des canaux sodiques

- La Production de chaleur:

(hypothalamus A: T<sub>4</sub>, HGH, Adr, NoA): récepteurs centraux et viscéraux

→ Déphosphorylation au niveau des muscles squelettiques (« shivering ») et de la graisse brune (« non shivering »).

→ Les lipopolysaccharides bactériens et certains peptides de dégradation perturbent les récepteurs hypothalamiques

< toutes cellules actives dont muscles (et cœur), foie, cerveau, etc..

- La Déperdition de chaleur:

(hypothalamus postérieur vasodilatation)

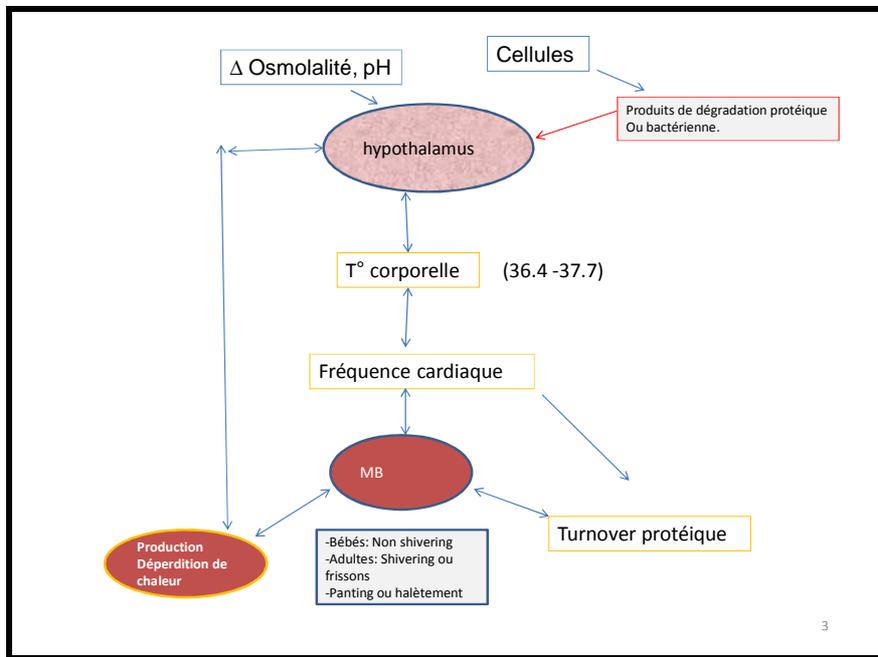
< environnement (conduction, évaporation, convection, radiation)

< peau (transpiration),

< voies respiratoires (« panting ») et digestives

3

La thermoregulation a une place importante dans le métabolisme, qui est corrélé avec la fréquence cardiaque et la consommation d'oxygène. L'hypothalamus est sensible à des médiateurs circulants et aux variations de l'osmolalité et du pH sanguin. Il faut assurer un équilibre entre la production et la déperdition de chaleur.



## **La fièvre**

**Elle peut être**

- **Aiguë**
- **Prolongée**
- **Récurrente**

## La fièvre : considérations générales

L'enfant peut développer de la fièvre pour diverses raisons :

- Les pathologies infectieuses, qui sont le plus fréquemment virales mais parfois bactériennes, fongiques ou parasitaires selon le contexte
- Les réactions immuno-allergiques,
- Les maladies inflammatoires et auto-immunes,
- Les pathologies oncologiques,
- Les fièvres médicamenteuses.

Lors de l'anamnèse, il faut prendre en compte l'âge de l'enfant, son statut vaccinal, le contage, s'il a voyagé (ou s'il est immigré ou adopté) et également la notion de contact avec des animaux. Le clinicien doit impérativement reconnaître les situations qui nécessitent une prise en charge spécifique et urgente. Le risque d'infection bactérienne sévère est plus important chez les enfants âgés de moins de 3 mois.

La physiopathologie de la fièvre et son intégration est reprise dans la reproduction des 2 diapositives suivantes.

La température corporelle est corrélée au métabolisme cellulaire et à la production de chaleur. Des mécanismes centraux et périphériques nous permettent d'être homéotherme, malgré les conditions internes et externes

La température corporelle est normalement comprise entre 36°2 et 37°8

A partir de 37°9, on parlera de subfébrilité, à partir de 38°4 de fièvre franche, à partir de 39°2 de fièvre élevée.

De toute évidence, tous les appareils offerts sur le marché pour mesurer la température chez les enfants comportent des forces et des faiblesses, mais le choix des parents peut être influencé par la commodité d'utilisation, le coût et la publicité.

Pour les professionnels, les méthodes plus anciennes consacrées par l'usage peuvent être privilégiées parce qu'elles s'inscrivent profondément dans les publications médicales et que rien de majeur ne justifie un changement.

Cependant, étant donné les préoccupations environnementales, les thermomètres au mercure ne devraient plus être utilisés.

D'après les données disponibles, la commodité relative, la vitesse, la précision et l'innocuité du thermomètre tympanique à rayonnement infrarouge en motivent l'inclusion dans le groupe d'appareils offerts pour mesurer la température des enfants plus âgés.

Néanmoins, **il faudrait continuer de prendre la température des enfants de moins de deux ans par voie rectale** jusqu'à ce qu'un embout convenable soit fabriqué pour les thermomètres tympaniques ou qu'on ait démontré la précision et la fiabilité d'autres modes de mesure, dans le cadre d'études à grande échelle.

Les bornes des valeurs normales de la température corporelle suivant les sites de mesure sont les suivantes :

- Rectale 36,6 °C à 38,0 °C
- Tympanique 35,8 °C à 38,0 °C

- Buccale 35,5 °C à 37,5 °C
- Axillaire 34,7 °C à 37,3 °C

- Suivant le climat, on estime qu'un enfant en bas-âge ( < 5 ans ) fait 5 à 10 épisodes fébriles/an
- Favorisés par la vie en communauté, la présence d'une fratrie, un environnement défavorable ( tabagisme passif et autres ...)
- L'infection est souvent aiguë et modérée, n'entrave pas la croissance, guérit sans séquelles, localisée anatomiquement
- Les voies respiratoires et ou digestives sont les plus concernées

Foyers les plus fréquents :

- Orl, poumons, urines, peau, abdomen, abcès, sinusite, otite et méningite si le motif de recours est une céphalée fébrile, péritonite et pneumocoque.
- Confusion d'étage : thoracique, abdominal.
- Les érysipèles débutants (hyperthermies très importantes sans lésion cutanée au départ)
- Attention aux patients pauci-symptomatiques : tétraplégiques, déments, autistes...
- Attention aux patients ayant une fragilité préalable.
- Attention aux patients < 3 mois.

# La fièvre aiguë chez l'enfant

Symptôme très fréquent chez le nourrisson et l'enfant, la fièvre exige une double démarche : **diagnostique** impérativement guidée par un examen clinique (et O.R.L) complet qui orientera éventuellement les investigations complémentaires (biologiques et/ou radiologiques), **thérapeutique**, parfois urgente, car le symptôme fièvre peut avoir des conséquences graves chez le nourrisson. Il n'existe pas de parallélisme obligatoire entre l'importance de la fièvre et la gravité de l'affection causale, notamment en période néonatale. Si son étiologie la plus fréquente demeure l'infection, grave ou bénigne, bactérienne ou virale, la fièvre n'est pas toujours d'origine infectieuse : il est aussi en pédiatrie des fièvre métaboliques, inflammatoires ou néoplasiques.

## 1.1 Caractères en fonction de l'âge

- Chez le **nouveau-né**, la fièvre peut faire défaut dans les infections graves au cours desquelles on peut observer au contraire une hypothermie.

- Chez le **nourrisson**, l'hyperthermie peut constituer un risque neurologique et vital, quelle que soit son étiologie. Il faut être particulièrement prudent < 3 mois, et très prudent < 1 mois.

C'est pour cette raison que des critères de risque sont établis (critères de Rochester) et des algorithmes de prise en charge sont établis.

### Reconnaître une maladie infectieuse grave

#### • L'hôte

- Splénectomie
- Neutropénie
- Immunosuppresseurs
- Âges extrêmes

#### • Le pathogène

- Méningocoque
- *Staphylococcus aureus*
- Pneumocoque
- *Streptococcus pyogenes*
- *Plasmodium falciparum*

#### **Z** La maladie

- y Infections du système nerveux central
- y Pneumopathie hypoxémiante
- y Dermo-hypodermite bactérienne nécrosante
- y Sepsis sévère / choc septique

## Bactériémie chez l'enfant

Définition : Une bactériémie signifie le passage de bactéries dans le sang du patient.

Les germes responsables sont différents selon l'âge de l'enfant. Nous allons classer les bactériémies en deux sous-groupes :

- les bactériémies en-dessous de l'âge de 3 mois,
- les bactériémies au-dessus de l'âge de 3 mois.

Bactériémie en-dessous de 3 mois

Germes incriminés

Les germes les plus fréquemment rencontrés dans les bactériémies touchant les enfants en-dessous de 3 mois sont :

- Streptococcus  $\beta$ -hémolytique du groupe B (Streptococcus agalactiae),
- Neisseria meningitidis (méningocoque),
- Listéria,
- bacilles à Gram négatifs (Escherichia coli).

Chez les jeunes enfants, Escherichia coli donne facilement des bactériémies à partir d'infections urinaires. Il faut donc se méfier des nourrissons toxiques présentant une clinique de pyélonéphrite.

Bactériémie chez les enfants au-dessus de 3 mois

Lorsque la fièvre se déclare chez un plus grand enfant (au-dessus de 3 mois) et que l'on n'objective pas de foyer infectieux, il faut toujours évoquer la présence d'une bactériémie, d'un foyer infectieux profond ou d'une infection urinaire.

L'enfant le plus fragile est celui en-dessous de 3 mois et en particulier en-dessous d'1 mois. Pour cette raison, différentes études ont essayé d'établir des critères permettant de mieux les repérer. A partir des données cliniques et paracliniques, on peut mieux repérer le patient à risque faible d'une infection grave.

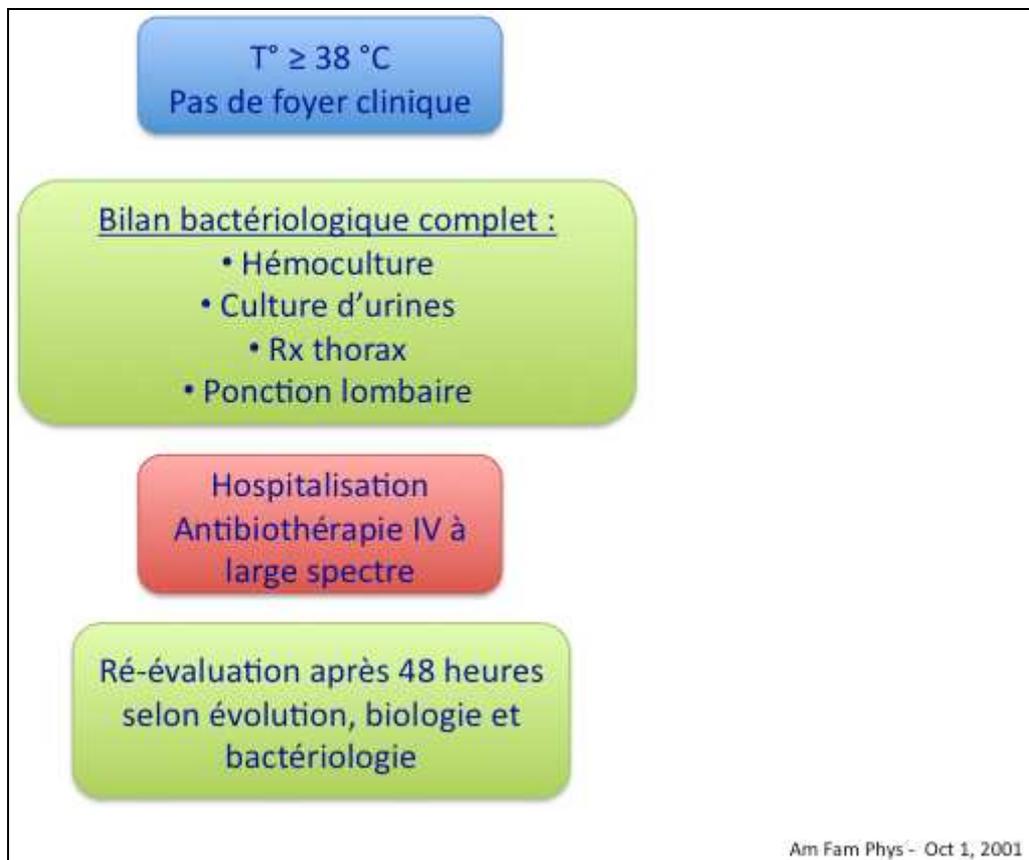
Les CRITERES DE RISQUE FAIBLE chez un enfant fébrile

<u>Rochester</u>	<u>Philadelphie</u>	<u>Boston</u>
<p>≤ 60 j, t° ≥ 38°C antécédents + GB, PNN GB urines, selles</p>	<p>29-60 j, t° ≥ 38,2 °C antécédents - GB, PNN GB + ED urines, et LCR GB + GR selles radio thorax</p>	<p>28-89 j, t° ≥ 38°C antécédents + GB GB urines et LCR  radio thorax</p>
<p>Se 92 %, Sp 50 % VPP 12,3 %, VPN 98,9 %</p>	<p>Se 98 %, Sp 42 % VPP 14 %, VPN 99,7 %</p>	<p>Se ?, Sp 94,6 % VPP ? VPN ?</p>

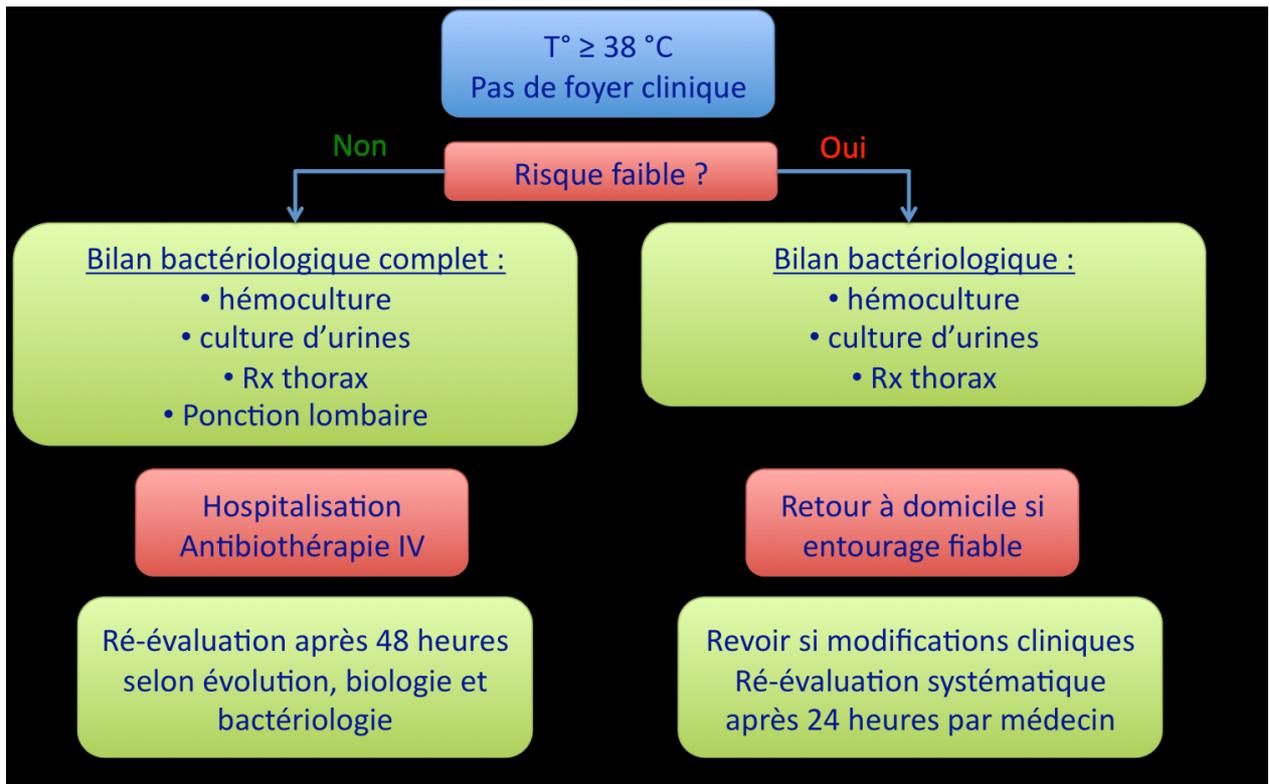
Ce qui permet également de mieux comprendre les algorithmes proposés dans cette population à risque :

1° encadré = les enfants < 1 mois

2° encadré = les enfants entre 1 et 3 mois.

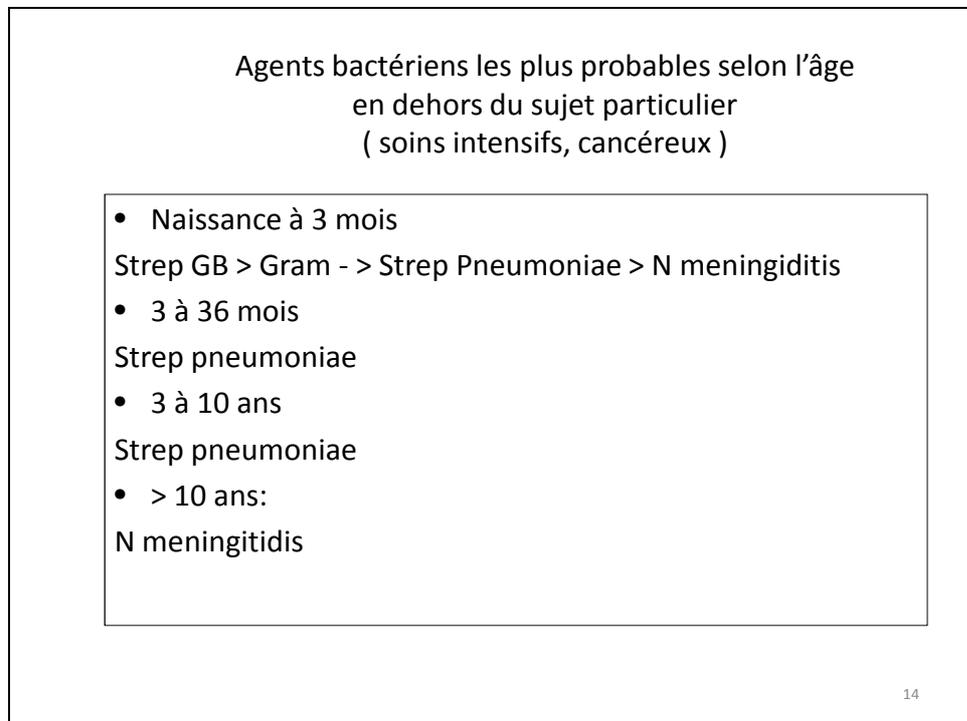


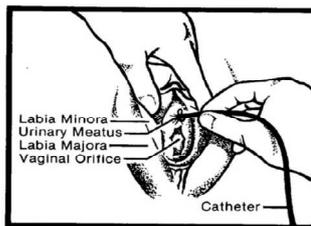
Am Fam Phys - Oct 1, 2001



Suivant l'âge, probabilité de la bactérie incriminable.

Comme on peut le voir, le pneumocoque est le plus fréquent. La recherche d'un foyer se fera par imagerie (RX thorax, échographie des voies urinaires) et des prélèvements bactériologiques (frottis nasal, hémoculture, culture du LCR et des urines).





LCR

	Globules blancs	Neutrophiles	Protéinorachie (g/L)	Glycorachie (mg glucose/liquor)
Nouveau-né	0-20	0-4	20-130	>60
> 1 mois	0-5	0	0-40	60-70

## Penser à un déficit immunitaire

<p><b>Déficit de l'immunité cellulaire</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ lymphopénie T globale et/ou CD4 (VIH)</li> <li>■ dysfonction lymphocytaire</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ infection par le VIH</li> <li>■ corticothérapie</li> <li>■ immunosuppresseurs, anticorps anti-TNF</li> <li>■ lupus, vascularite</li> <li>■ post-transplantation (moelle osseuse, organes solides)</li> <li>■ lymphome de Hodgkin et non hodgkinien</li> <li>■ déficits congénitaux (syndrome de Di George, déficits immunitaires combinés sévères)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ poumon</li> <li>■ SNC</li> <li>■ tube digestif</li> <li>■ voies urinaires</li> <li>■ œil</li> <li>■ peau</li> <li>■ foie, rate, ganglions</li> <li>■ moelle osseuse</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ bactéries : <i>Listeria</i>, <i>Salmonella</i>, mycobactéries, pneumocoque, <i>Nocardia</i>, légionelle</li> <li>■ champignons : <i>Pneumocystis jirovecii</i>, <i>Cryptococcus neoformans</i>, <i>Histoplasma capsulatum</i>, <i>Coccidioides</i></li> <li>■ parasites : <i>Toxoplasma gondii</i>, anguillule, leishmanie</li> <li>■ virus : CMV, HSV, VZV, EBV</li> </ul>
<p><b>Déficit de l'immunité humorale</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ asplénie</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>■ post-chirurgicale</li> <li>■ fonctionnelle : drépanocytose, irradiation corporelle totale, lupus, amylose</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ hypo-<math>\gamma</math>-globulinémie</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>■ congénitale : liée à l'X (maladie de Bruton), déficit immunitaire commun variable,</li> </ul>	
		<p>déficits sélectifs en IgA ou IgG</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ acquise : myélome, maladie de Waldenström, leucémie lymphoïde chronique, lymphome non hodgkinien, chimiothérapie, syndrome néphrotique</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ déficit du complément</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>■ congénitaux</li> <li>■ lupus</li> </ul>	

## Les Critères de Rochester sont ceux que l'on retiendra.

L'enfant apparaît bien et non « toxique »

Absence d'antécédent médical

Né à terme et sorti de la maternité en même temps que la maman

Pas d'antibiothérapie préalable (anténatale, périnatale ou post-natale)

Pas de jaunisse sévère ou prolongée

Pas d'hospitalisation antérieure

Pas d'évidence pour un foyer bactérien (peau, tissu mou, ostéo-articulaire, otique).

---

Le clinicien doit impérativement reconnaître les situations qui nécessitent une prise en charge

Spécifique et urgente. Le risque d'infection bactérienne sévère est plus important chez les enfants âgés de moins de 3 mois. Si le petit patient est âgé de moins d'1 mois de vie, l'hospitalisation de l'enfant est absolument indiquée et un bilan septique complet est réalisé. Ce bilan comprendra des hémocultures, une analyse et culture d'urines ainsi qu'une analyse et culture du liquide céphalorachidien (LCR). Voir algorithmes ci-dessous. La radio de thorax sera réalisée en fonction de l'examen clinique et d'une symptomatologie respiratoire. A noter que l'examen clinique n'est pas toujours sensible chez le nourrisson et une radiographie de thorax sera dès lors indiquée lors d'un bilan septique complet chez le tout-petit. Entre 1 mois et 3 mois, une anamnèse et un examen clinique détaillés sont soigneusement réalisés. Un bilan sanguin, une analyse et culture d'urines ainsi qu'une hémoculture seront réalisés d'office. La ponction lombaire sera réalisée en cas de signes méningés et/ou si l'enfant montre des signes cliniques d'infection sévère. Au plus l'enfant grandit, au plus les signes méningés apparaissent proches de ceux de l'adulte et sont facilement reconnus.

La prise de sang peut aider à orienter le diagnostic mais tant la CRP (C-reactive protein) que

la formule sanguine peuvent être normales en début d'infection sévère. Une hyperleucocytose

ou une leucopénie ainsi qu'une CRP élevée peuvent plaider pour une infection d'origine bactérienne.

La recherche d'un foyer bactérien est capitale. Si aucun foyer n'a pu être identifié, l'infection

urinaire et la présence d'un foyer infectieux profond sont à prendre en considération dans le

diagnostic différentiel.

- Mieux supportée par **l'enfant**, la fièvre aiguë pourra affecter différents types : accès brefs ou fièvre prolongée épousant des allures variables : simple fébricule, fièvre en

plateau, oscillante, ondulante, intermittente, rémittente, palustre ou pseudopalustre, désarticulée, voire hectique.

Outre son niveau, sa durée et son allure, on en précisera le mode d'installation (brutal ou progressif) et sa tolérance.

## 1.2 Signes d'accompagnement

Ils seront pris en considération : **frissons** traduisant des décharges bactériémiques ou une suppuration profonde, **douleurs** (rachialgies ou myalgies), **sueurs**, altération de l'état général, amaigrissement, asthénie,...

La symptomatologie fonctionnelle pourra orienter vers une localisation : dysphagie, toux et/ou dyspnée, troubles digestifs, arthralgies, syndrome méningé, signes fonctionnels urinaires,...

L'examen complet, appareil par appareil, devra s'attacher à rechercher les signes d'une localisation infectieuse (O.R.L notamment).

## 1.3 Conséquences et principaux signes

La gravité de l'hyperthermie réside dans le risque de voir survenir, surtout chez le nourrisson, des complications : la bactériémie, la septicémie, la déshydratation et/ou les convulsions.

### 1.3.1 La déshydratation

Elle peut survenir en dehors de toute perte par vomissements et/ou diarrhée. On estime la perte d'eau liée à l'hyperthermie de l'ordre de 80 ml/m<sup>2</sup>/degré au-dessus de 37°. Cette perte sera souvent aggravée par un défaut d'hydratation (manque d'apport, refus de boire). Le plus souvent, les troubles digestifs associés aggravent rapidement cette déshydratation.

### 1.3.2 Les convulsions hyperthermiques (6 à 7% des enfants)

La brutalité du décalage thermique en est responsable chez les nourrissons prédisposés ; elle réclame un traitement symptomatique d'urgence et ultérieurement une thérapeutique préventive.

Voici pour rappel quelques notions sur les convulsions :

- ▶ Crises « fébriles »  
Le diagnostic repose sur la coexistence d'une crise convulsive et d'une fièvre élevée, souvent supérieure à 39°C, en dehors de toute infection du système nerveux central (méningite, méningo-encéphalite).  
Convulsion hyperthermique complexe : 10% des cas
- Les signes de gravité sont :
- 1. Age de survenue : < à 9 mois ou > à 5 ans
- 2. Durée de la crise > à 15 minutes
- 3. Caractère focal de la crise, touchant un hémicorps ou accompagnée d'un déficit moteur post critique
- 4. Retard psychomoteur antérieur à la crise convulsive ou examen neurologique anormal
- 5. Antécédents familiaux d'épilepsie  
Convulsion hyperthermique simple : 90% des cas
- Les caractéristiques cliniques de la convulsion sont :

- 1. Age de survenue : entre 9 mois et 5 ans
  - 2. Durée brève (inférieure à 10 minutes)
  - 3. Crise généralisée, absence de déficit moteur post-critique
  - 4. Absence de pathologie neurologique sous jacente
- ▶ Infections :
    - ▶ méningite bactérienne, abcès
    - ▶ encéphalite,
    - ▶ paludisme
    - ▶ Accident vasculaire ischémique, hémorragie
  - ▶ Traumatisme crânien
  - ▶ Troubles ioniques (sodium, calcium, magnésium)
  - ▶ Hypoglycémie
  - ▶ Intoxication

#### **1.4 L'hyperthermie majeure**

Elle réalise un tableau gravissime survenant surtout chez un nourrisson de moins de six mois, aussi bien en hiver qu'en été. A l'occasion d'une infection banale (rhinopharyngite,...), le nourrisson est retrouvé, le plus souvent le matin, en état de mal convulsif, inconscient ; sa température atteint 41° voire 42°. L'état de collapsus est attesté par une chute de la tension artérielle, une abolition des pouls périphériques, une lenteur à la recoloration des extrémités, une oligurie,. Un syndrome hémorragique, traduisant une « C.I.V.D » (coagulation intravasculaire disséminée) et/ou une atteinte hépatique, peut compliquer ce tableau. Malgré la mise en oeuvre de moyens de réanimation, l'issue fatale est à redouter, précédée par un syndrome de décérébration ; la survie n'est le plus souvent observée qu'au prix de lourdes séquelles neurologiques. C'est dire l'importance des mesures préventives visant à éviter ces hyperthermies chez le nourrisson et la nécessité de réduire au maximum la durée de toute hyperthermie à cet âge.

#### **1.5 Traitement de la fièvre**

### **Il faut bien avoir en tête des populations particulières:**

#### **L'enfant neutropénique.**

- Une antibiothérapie empirique en urgence doit être réalisée quand le taux de PNN réel ou attendu est < 0,5 Giga/l ; l'antibiothérapie étant adaptée aux résultats microbiologiques et/ou à l'émergence de foyers infectieux.
- L'anticorps peut également toucher les PNN médullaires voire les métamyélocytes. Ceci explique l'aspect du myélogramme des neutropénies immunologiques où est parfois observé une difficulté de maturation après le myélocyte.
- Il n'existe pas de modification de l'examen clinique des organes hématopoïétiques. La neutropénie est habituellement prononcée (< 0,2 Giga/l), sans splénomégalie, strictement isolée car les autres lignées sanguines sont normales à l'hémogramme et il n'existe pas d'anomalie morphologique du frottis érythrocytaire. Le VGM est normal.
- La détection d'anticorps anti-polynucléaires n'est pas toujours facile du fait de la neutropénie extrême. Plusieurs techniques sont utilisables pour affirmer leur présence : la granello-agglutination ou test de Coombs anti-polynucléaire qui nécessite des PNN frais ; et la détection de l'anticorps circulant par

immunofluorescence indirecte. La démonstration d'une spécificité de l'anticorps est un élément important de la nature immunologique de la neutropénie : anti-NA1, -NA2, anti-NB1. La spécificité la plus fréquente est anti-NA1.

- Il existe des lymphocytoses chroniques à LGL avec neutropénie. Dans la lymphocytose chronique à LGL T CD3+, il s'agit de patients présentant une prolifération chronique LGL T oligo voire monoclonale, sans aucun critère d'agressivité clinique ni signes d'envahissement viscéral. Des complications immunohématologiques peuvent néanmoins survenir. Dans la lymphocytose chronique LGL de type NK, il existe des manifestations auto-immunes et des vascularites. La sévérité de la neutropénie est moindre.
- Il n'y a pas de parallélisme entre la profondeur de la neutropénie et l'envahissement médullaire. Un arrêt de la maturation myéloïde au stade de myélocyte est observé. Il pourrait exister un effet inhibiteur de la population lymphoïde LGL sur les progéniteurs granulo-monocytaires CFU-GM. Il existe probablement un effet immunologique inhibiteur expliquant dans certains cas l'efficacité de la cyclosporine sur la réparation de la neutropénie. Il pourrait aussi exister une sécrétion accrue de Fas ligand soluble responsable de l'apoptose des PNN.
- Une neutropénie est fréquente lors de la phase initiale d'infections septicémiques par diapédèse tissulaire excessive.

Traitement empirique en cas de neutropénie sévère

- **NEUTROPENIE < (500 -) 1000 / mm<sup>3</sup> et Fièvre > 38°**
- → Hospitalisation pour 1<sup>er</sup> épisode de fièvre
- 1) MERONEM : 100 mg/kg/j en 4x, IV5'
- 2) AMUKIN : 22 mg/kg 1x/j, IV1h
- 3) DIFLUCAN : 5 mg/kg 1x/j, p.os ou IV1h
- Si mucite + ZOVIRAX : 10 mg/kg 3x/j IV1h
- Réponse en 48 heures
- OUI continuer
- NON mettre
- TARGOCID : 10 mg/kg 2x/j IVD J1,
- FUNGIZONE : 0,25 mg/kg 1x/j IV4h
- + G-CSF (NEUPOGEN°) 5 γ/kg 1x/j S.C.

## L'enfant lymphopénique

= Lymphocytes < 1500/mm<sup>3</sup>, CD4 < 200/mm<sup>3</sup>

→ Risque infectieux surtout si durée prolongée

• Etiologies:

VIH +++, hémopathies,

chimiothérapie, prolongée, greffe de moelle, immunosuppresseurs, corticothérapie

→ Antibioprophylaxie (cotrimoxazole)

• Traitement anti-infectieux en général moins urgent, après bilan étiologique selon clinique (Ag CMV et cryptocoque, hémocultures et isolator, imagerie)

## La présence d'une « splénectomie » anatomique ou fonctionnelle

- **Congénitales** (isolées, ou polymalformative -> sd d'Ivemark)
- **Chirurgicales**
  - Hémostase (35%), curatives (50%) ou diagnostiques (15%)
- **Fonctionnelles**

- Hémoglobinopathies
- Pathologies gastro-intestinales (MICI, maladie coeliaque)
- Pathologies autoimmunes (lupus, polyarthrite, vascularites)
- Hépatopathies chroniques avec hypertension portale
- Pathologies hématologiques (lymphomes, leucémies, irradiations)
- Pathologies vasculaires (thrombose veine ou artère splénique)
- Pathologies infectieuses (paludisme, leishmaniose viscérale)

Traitement en cas de « splénectomie »

- En phase aiguë: Claforan, Rocéphine
- Prophylaxie:
  - Vaccination
  - Antibio prophylaxie
  - efficace chez l'enfant drépanocytaire (Diminution du portage du pneumocoque et de 84% de l'incidence des infections à pneumocoque)

Pénicilline V orale 50 000 UI/Kg en 2 doses à distance des repas

Alternative (allergie) = macrolide 15mg/kg /j en 1 dose

## Des convulsions fébriles (voir plus haut)

### Une drepanocytose

**Indications :** Crise vaso-occlusive. Séquestration splénique. Acute chest syndrome. AVC. ...

**Principes de base :** Hydrater. Eviter l'acidose. Oxygéner.

Traiter la douleur. Traiter l'infection. Eviter l'hypothermie.

**En pratique :**

**Hyperhydratation alcaline =**

Perfusion G5% - LP  $\frac{3}{4}$  -  $\frac{1}{4}$  2 l / m<sup>2</sup> / 24 h + Bicar.Na<sup>+</sup> 3 mEq / kg / 24 h ( NaHCO<sub>3</sub> 8.4 % : 1 mEq = 1 ml ) →  
pH urinaire doit > 7

**Antibiotiques =** Augmentin° ou Claforan° IV

**Antidouleurs =** Paracétamol → Tramadol → Morphinés si nécessaire

**! Pas d'aspirine !**

**O<sub>2</sub>** si acute chest syndrome ou insuffisance respiratoire

**Transfusion**

si chute de l'Hb < 8 gr., séquestration splénique, AVC, ou acute chest syndrome

Culot globulaire déleucocyté irradié

## Le nourrisson < 3 mois (voir plus haut)

### 1.5.1 Mesure d'hygiène et moyens physiques :

- déshabillage : enfant dévêtu et si possible dans une pièce qui ne dépasse pas 20°C.
- bain tiède à une température initiale inférieure à 2°C à celle de la température de l'enfant. Les cheveux de l'enfant doivent être mouillés.
- hydratation suffisante : apport supplémentaire de boissons, en particulier nocturne.

### 1.5.2 Traitement médicamenteux :

- Antipyrétiques

**L'ANAES recommande le paracétamol en première intention et à bonnes doses (60 à 80 mg/kg/j, 1ère prise de 20 mg/kg)**

- paracetamol: Charge: 15-20 mg/kg puis 10 mg/kg/6h
- Ibuprofène: Charge: 10 mg/kg Puis 5 mg/kg/8h
- Acide acétylsalicylique Charge: 20 mg/kg Puis 5-10 mg/kg/6 h
- Attention aux déficits hydrique et énergétique
- Attention aux convulsions
- Traitement étiologique

**le Diazépam** (Valium®) : 0,5 mg/kg en intra-rectal lors d'une convulsion fébrile.

## La fièvre prolongée

La façon d'aborder une fièvre prolongée chez l'enfant est assez proche de celle de l'adulte et cette matière sera vue en détail dans le cours d'infectiologie adulte. Nous allons donc juste nous concentrer sur quelques particularités pédiatriques. Ces enfants doivent être référés en milieu spécialisé (pédiatrie) pour bilan complémentaire.

On définit une fièvre prolongée quand elle dure depuis 3 semaines (>38.3°C) avec une absence de diagnostic malgré l'observation durant une semaine à l'hôpital. A nouveau il est important d'obtenir une histoire détaillée, sans oublier de détailler la fièvre, le rythme, la courbe et il est impératif de prendre le temps de réaliser un examen clinique minutieux. Avant toute investigation, ne pas oublier les « fausses fièvres », assurez-vous que la température a été prise correctement avec un thermomètre fiable. Il faut éviter l'approche « bazooka » et imposer de multiples examens invasifs à l'enfant mais privilégier l'approche par étapes successives. Il faut interroger sur la notion de voyage en pays exotique, la présence d'animaux à la maison, la profession des parents (ex : chasseur, consommation de viande de chasse), la notion de baignade en eaux naturelles (ex : leptospirose), la notion de contagion (ex : tuberculose). Les investigations initiales comprennent au minimum un complet formule sanguine (cofo), des marqueurs de l'inflammation (CRP et/ou VS), un buffy-coat, des hémocultures et une analyse et culture d'urines. Si l'on suspecte une malaria on doit absolument réaliser une goutte épaisse et un frottis sanguin. Très souvent on réalisera des sérologies, EBV (mononucléose, cytomégalovirus) et d'autres dépendant des symptômes présentés et de l'histoire clinique. Des auto-anticorps seront dosés si l'on suspecte une maladie de système (voir cours spécifique sur ces maladies). Une radiographie de thorax et une intra-dermo réaction seront réalisées si l'on suspecte une tuberculose. Une échographie abdominale peut être utile pour exclure un foyer

profond surtout s'il y a un point d'appel abdominal. Les autres investigations invasives, CT-scan, RMN, médecine nucléaire (scintigraphies, Pet-scan), ponction de moëlle seront parfois réalisées en dernier recours notamment pour exclure une cause oncologique. Il faut savoir que dans 15% des cas on ne trouve jamais la cause de la fièvre et tout rentre dans l'ordre spontanément.

## 2.1 Définitions et diagnostic

Définie par la constatation d'une température centrale supérieure à 37°5 le matin et/ou 37°8 le soir (dans les conditions basales de repos), évoluant depuis au moins une semaine, la fièvre prolongée chez l'enfant exige :

- **un interrogatoire** très rigoureux : mode de prise de température (par les parents ou non), type de fièvre, régime alimentaire s'il s'agit d'un nourrisson, retentissement sur l'état général, symptomatologie fonctionnelle d'accompagnement, contagé possible dans l'entourage, traitements éventuellement institués, vaccination BCG et état de l'allergie tuberculinique...

- **un examen clinique complet** et minutieux comportant obligatoirement un examen O.R.L et un toucher rectal.

- **des examens complémentaires minimum** : VS, hémogramme, culot urinaire, radiographie du thorax, réactions tuberculiques, et d'autres guidés par la clinique (hémoculture, tests inflammatoires, séro-diagnostics,...).

A ce stade, il faudra se poser deux questions :

- **La fièvre est-elle authentique ?** C'est-à-dire éliminer une thermopathomimie : exclusivement observée chez l'enfant d'âge scolaire, plus souvent fille que garçon, en s'aidant du contrôle des prises thermiques, du caractère normal des examens complémentaires et en sachant qu'un tel diagnostic débouchera le plus souvent sur une investigation et/ou une prise en charge psychothérapique.

- **La fièvre est-elle organique ?**

- l'exercice musculaire peut être responsable de fièvre par augmentation de la thermogénèse (nécessité de prendre la température dans les conditions de repos).
- la thermolyse est parfois débordée (chauffage excessif) ou congénitalement déficiente (dysplasie anhidrotique),
- enfin, il est des fièvres iatrogènes (pénicilline, anticomitiaux,...).

## 2.2 Etiologie

La démarche étiologique d'une fièvre prolongée se pose différemment selon qu'il s'agit :

### 2.2.1 d'un nourrisson

#### 2.2.1.1 L'infection

est de loin la cause la plus fréquente : respiratoire, virale ou bactérienne : rhinopharyngite, adénoïdite compliquée ou non d'otite moyenne voire d'antrite. Toute fièvre inexpliquée du nourrisson implique la recherche d'une infection urinaire (cf. cours). Plus rarement, il s'agira d'une primo infection tuberculeuse ou d'une fièvre typhoïde.

#### 2.2.1.2 Les fièvres métaboliques

Elles ne sont pas exceptionnelles à cet âge : déshydratation au cours d'une gastro-entérite (virale ou bactérienne), d'un coup de chaleur, d'une mucoviscidose, d'un exceptionnel diabète insipide. Mais aussi fièvre du lait sec, observée avec le lait concentré sucré ou les laits en poudre, lorsque la concentration est excessive : la simple correction de la ration hydrique entraîne la normalisation de la température. Fièvre carencielle : l'hyperthermie fait partie du tableau du scorbut infantile et à un moindre degré de la carence martiale. Enfin, l'hypervitaminose D au cours de laquelle s'associent anorexie, soif et vomissements.

### 2.2.1.3 Les fièvres d'origine neurologique

Elles sont relativement rares chez le nourrisson : dérèglement thermique chez certains encéphalopathes ou chez des nourrissons porteurs de malformations cérébrales. En fait, c'est surtout l'hématome sous-dural chronique qu'il faut savoir évoquer (cf. cours) ; le diagnostic sera étayé par l'augmentation de volume du crâne, l'hémorragie au fond d'oeil, la ponction à l'angle externe de la fontanelle et/ou l'examen scanographique.

### 2.2.1.4 Le syndrome de Kawasaki

D'étiologie inconnue, mais très proche du tableau de périartérite noueuse du nourrisson, associe une hyperthermie prolongée, un exanthème avec glossite et chéilite, une adénomégalie : son pronostic est conditionné par le risque de complications cardiovasculaires (anévrismes coronariens et mort subite).

## 2.2.2 Chez l'enfant

L'éventail étiologique est beaucoup plus vaste et toujours dominé par :

### 2.2.2.1 l'infection

Malgré la régression de l'endémie bacillaire, toujours penser à une **primo-infection** tuberculeuse (contage - radios poumons - intradermoréaction). Les **infections O.R.L** demeurent fréquentes à cet âge et les sinusites surtout maxillaires doivent être systématiquement recherchées (radiographie). Les **pneumopathies**, bactériennes ou virales, peuvent être muettes ou pauvres dans leur symptomatologie fonctionnelle et physique : nécessité d'un cliché pulmonaire. La **typhoïde** (du retour de vacances...), la **brucellose** (rare chez l'enfant) : suspectées sur des arguments cliniques, trouveront leur confirmation, suivant le stade évolutif, dans les hémocultures et/ou le séro-diagnostic. Le R.A.A (voir cours) est une infection inflammatoire (VS, fibrinémie, tests inflammatoires) post-streptococcique (ASL) susceptible d'entraîner des complications cardiaques (auscultation - ECG) nécessitant un traitement curatif (Prednisone + Pénicilline) suivi d'une prophylaxie des rechutes (PENICILLINE). L'**endocardite** dont le diagnostic repose sur les hémocultures chez un enfant porteur d'une cardiopathie congénitale ou d'une valvulopathie rhumatismale. L'**abcès cérébral**, succédant à une infection ORL ou favorisé par une cardiopathie congénitale cyanogène, dont le diagnostic repose sur la clinique, les signes biologiques, le fond d'oeil, l'E.E.G et l'examen scanographique cérébral.

Parmi les **infections virales**, les plus courantes, responsables de fièvre prolongée chez l'enfant, on pensera à l'**hépatite** (surtout à virus A), le diagnostic est facile s'il existe un ictère et/ou une cholalurie ; les formes anictériques étant dépistées par l'élévation du taux des transaminases. La **mononucléose infectieuse**, due au virus d'Epstein-Barr, associe à la fièvre, dans sa forme habituelle, une angine avec polyadénopathie et splénomégalie ; le diagnostic évoqué par la formule sanguine (syndrome mononucléosique) repose sur la M.N.I test et la réaction de Paul-Bunnell et Davidsohn. La **maladie des inclusions cytomégaliqes**, le plus souvent asymptomatique, peut

déterminer un syndrome fébrile avec infection respiratoire haute et polyadénopathie également responsable d'un syndrome mononucléosique ; le sérodiagnostic en fera la preuve.

### 2.2.2.2 Les parasitoses

Responsables de fièvre prolongée chez l'enfant : la **toxoplasmose** acquise peut déterminer une polyadénopathie fébrile avec asthénie et parfois exanthème ; l'atteinte biologique hépatique est fréquente, le syndrome mononucléosique inconstant ; la sérologie en assure le diagnostic. Le **paludisme** (cf. C-V) sera suspecté de parti pris chez tout sujet fébricitant, venant d'une zone impaludée (voyage, migrant,...) et on demandera une recherche de l'hématozoaire (frottis sanguin ou goutte épaisse). La **distomatose hépatique**, le syndrome de **Viscéral larva migrans** (toxocarose) seront évoqués sur la constatation d'une hyperéosinophilie et confirmé par l'immunodiagnostic parasitaire correspondant. Le **Kala-Azar** (leishmaniose viscérale) associe chez un nourrisson ou un jeune enfant ayant séjourné en zone d'endémie (sud de la France, pourtour du bassin méditerranéen, Portugal.), une altération fébrile de l'état général avec importante splénomégalie et hépato-adénomégalie ; anémie, leucopénie, thrombopénie, hyperprotidémie et hypergammaglobulinémie. La certitude diagnostique est apportée par la mise en évidence des leishmanies au myélogramme ; des anticorps peuvent être recherchés par méthode immunologique. En l'absence de diagnostic et de traitement l'évolution est constamment mortelle en quelques mois.

### 2.2.2.3 Les affections malignes

- la **leucose aiguë lymphoblastique** peut évoluer initialement sous le masque d'une fièvre isolée sans modification importante de l'hémogramme ; il est donc important de rechercher des manifestations osseuses (cliniques et/ou radiologiques), une pâleur, une splénomégalie et/ou une intumescence ganglionnaire même modérée ; au moindre doute, toujours demander un myélogramme qu'il faut parfois répéter.

- Plus rare chez l'enfant, la **maladie d'Hodgkin** associe une fièvre au long cours, des adénopathies superficielles et profondes, médiastinales. Le diagnostic repose, comme pour les lymphomes non hodgkiniens, sur l'examen anatomopathologique d'un ganglion périphérique.

- Les **tumeurs malignes** peuvent être responsables de fièvre prolongée. Après l'âge d'un an, le neuroblastome est métastatique dans la moitié des cas et se révèle souvent par une fièvre et une altération de l'état général.

### 2.2.2.4 Les collagénoses

Constamment fébriles, elles sont d'inégale fréquence chez l'enfant :

- Le **L.E.A.D.** est rare, associant une altération fébrile de l'état général, un syndrome polyarticulaire et des signes cutanés ainsi que des localisations viscérales diverses, rénales notamment, qui règlent le pronostic. On recherchera les cellules L.E., les anticorps antinucléaires, anti-DNA...

- La **périartérite noueuse**, affection aux masques multiples, d'observation peu fréquente en pédiatrie, associe également une altération fébrile de l'état général et des atteintes viscérales (nerveuses, cardiovasculaires, rénales) ; l'importante accélération de la VS, une hyperleucocytose avec polynucléose majeure, hypergammaglobulinémie orienteront le diagnostic qui ne pourra être affirmé que par la découverte de lésions de

nécrose fibrinoïde au niveau des artérioles à la biopsie musculo-cutanée. Rappelons les similitudes existant entre la forme du nourrisson et le syndrome de Kawasaki.

- La **dermatomyosite** de l'enfant, modérément et inconstamment fébrile, associe surtout un syndrome cutanéomuqueux et des signes musculaires très évocateurs du diagnostic qui trouvera sa confirmation dans les signes électromyographiques et les données de la biopsie musculocutanée.

- moins exceptionnels, les **rhumatismes chroniques** de l'enfant peuvent débiter par un tableau fébrile important et réaliser une forme clinique très systémique (maladie de STILL) associant à l'hyperthermie prolongée et à l'atteinte articulaire, une hépatosplénomégalie, des adénopathies, parfois des rashes. L'atteinte cardiaque est possible ; le diagnostic repose sur la positivité des tests inflammatoires et immunologiques ; le recours à la ponction articulaire et/ou à la biopsie synoviale peut être requis dans les formes de diagnostic difficile.

- Le **syndrome de WISSLER-FANCONI** se caractérise par des poussées fébriles élevées et intermittentes, généralement bien supportées chez un enfant de 2 à 10 ans, associées à des rashes cutanés et à des manifestations articulaires fugaces (arthralgies), une splénomégalie et des adénomégalies peuvent se voir. Les poussées fébriles s'accompagnent d'accélération de la VS et d'hyperleucocytose importante. L'évolution se fait par poussées, parfois marquée par l'apparition ultérieure d'un rhumatisme chronique.

## Les fièvres récurrentes

La fièvre récurrente est définie par des épisodes de fièvre de durée variable selon les étiologies et survenant de façon récurrente, parfois cyclique (rythme de métronome), parfois sans cycle particulier. En pédiatrie, des épisodes répétés de fièvre sont fréquents surtout durant les 2 premières années de vie et l'origine est souvent virale. Ces infections sont souvent acquises en communauté (crèche). On peut donc le plus souvent rassurer les parents après une bonne anamnèse et un examen clinique rassurant sans se lancer d'emblée dans des investigations dans un premier temps. Il est important de pouvoir évaluer l'enfant lors d'un épisode fébrile qui pourrait orienter vers la cause de cette fièvre. Au moindre doute ces enfants doivent être référés pour avis spécialisé en pédiatrie afin d'exclure d'abord une cause de fièvre récidivante infectieuse (ORL, endocardite, foyer profond), des infections liées à un terrain de déficit immunitaire, une maladie oncologique ou une maladie de système (ex : Still). Une fois ces pathologies exclues, un bilan des fièvres récurrentes génétiques doit être fait en milieu spécialisé. Ci-dessus un tableau qui résume les principales maladies qui sont citées dans ce cours à titre informatif

Les fièvres récurrentes constituent un symptôme fréquent et banal durant la petite enfance. L'essentiel de ces fièvre trouve une explication infectieuse du fait d'un examen clinique contributif parfois aidé d'examens paracliniques simples et peu nombreux. Ces infections restent « physiologiques » si elles sont peu sévères, guérissent de façon simple et restent dues à des germes banals. De plus l'examen clinique rassurant de l'enfant entre ces épisodes fébriles (croissance staturo pondérale normale notamment) est un élément critique pour écarter un déficit immunitaire.

Au cas où ces fièvres restent inexpliquées et après un bilan biologique minimal (NFS, CRP, VS, BU, dosage pondéral des immunoglobulines) un interrogatoire orienté permettra de s'orienter vers une MAI (fièvre récurrente héréditaire): âge de début des crises, facteurs déclenchant, prodromes, caractère stéréotypé (même signes d'accompagnements), régression apparemment spontanée et enfant asymptomatique entre les crises. L'origine ethnique et les ATCD familiaux (fièvre récurrente, surdité, amylose) seront utiles pour orienter vers un type ou un autre de MAI. La réalisation d'une NFS + CRP en crise et hors crise est capitale car au cours des MAI, celles ci se modifient (leucocytose, élévation de la CRP) lors des crises et se normalisent en phase asymptomatique.

	PFAPA	Hyper IgD	TRAPS	FMF
Age au début	< 5 ans	< 5 ans	> 5 ans	> 5 ans
Durée des crises	4 jours	4 jours	variable	2 jours
Intervalle	2-9 semaines	non périodique	non périodique	non périodique
Ethnie	-	caucasienne	-	Méditerranéenne
Biologie	-	+ en crise: hyper Ig D, acide mévalonique urinaire + génétique	génétique	génétique (mais pas toujours +)
Evolution	amélioration spontanée	amélioration spontanée	amylose	amylose

**Des fièvres récurrentes, irrégulières et stéréotypées doivent faire penser à des pathologies rhumatismales.**

La fièvre est le maître symptôme des MAI. La montée est rapide et brutale, souvent élevée (39-40°C) et s'accompagne de frissons (pseudo palustre). Sa durée au cours de la FMF est typiquement de 48-72 heures mais elle varie selon les MAI de quelques heures à plusieurs semaines.

**Les signes accompagnant ces crises ont une bonne valeur d'orientation**

- Les douleurs abdominales, très intenses, avec abdomen tendu parfois pseudo-chirurgical
- Les douleurs thoraciques, à type de serrement, de pointe ou de gêne respiratoire
- Les éruptions cutanées, plaque éryspélatoïde de la cheville (typique de FMF), urticaire chronique fixe (évoqueurs de déficits en cryopyrine), ou autres rash maculeux
- Les signes muqueux : aphtes buccaux ou aphtose bipolaire
- Les signes articulaires, arthralgies, arthrites et musculaires, myalgies

- Les signes oculaires, yeux rouges, oedèmes périorbitaires
- Les signes neurologiques, céphalées chroniques notamment traduisant une méningite chronique ou une hypertension intracrânienne
- L'hypertrophie ganglionnaire

*Certains de ces signes peuvent aussi apparaître en dehors des crises (ex : oedèmes et myalgies d'effort de la FMF)*

*L'examen clinique est souvent peu contributif, le patient étant souvent vu hors d'un accès aigu. Il peut retrouver :*

- Une dysmorphie caractéristique pour les déficits en mévalonate kinase ou le syndrome CINCA
- Une splénomégalie
- Des anomalies sensorielles, en particulier une surdité

### **La clinique est essentielle**

Même s'il existe des moyens de confirmation génétique, le diagnostic clinique reste essentiel avec l'étape clé de l'interrogatoire du patient. Quelques pistes sont données ci-dessous, permettant d'orienter vers l'une ou l'autre des quatre principales MAI, quand elles sont typiques :

- FMF : origine méditerranéenne, juive séfarade, arménienne, ATCD familiaux, fièvre 48-72h, plaque érysipélateuse, efficacité de la colchicine
- Déficit en mévalonate kinase (3): dysmorphie, crises déclenchées par les vaccins, fièvre durée 5-7 jours, infections bactériennes, hypertrophie ganglionnaire, céphalées, aphtose
- Déficit en cryopyrine : urticaire fixe déclenché par le froid et les émotions ou permanent, peau marbrée, hippocratisme digital, conjonctivite, céphalées, fièvre souvent quelques heures, surdité progressive, ATCD familiaux++
- Syndrome de déficit en TNFR (TRAPS) : myalgies localisées intenses avec plaque érythémateuse en regard, érythème périorbitaire, ATCD familiaux++, fièvre durant parfois plusieurs semaines

Le syndrome de Marshall (PFAPA) (4) est une MAI non clairement héréditaire (gène en cause indéterminé), fièvre très régulière prévisible par les parents, durée 5-7 jours, intervalles de 2-8 semaines, pharyngite exsudative ou non, aphtose, adénopathies cervicales douloureuses

### **La biologie**

Confirme la présence d'un syndrome inflammatoire non spécifique lors des accès fébriles : Polynucléose et élévation de la CRP  
Permet d'identifier l'excrétion acide mévalonique dans les urines lors des poussées fébriles des déficits en mévalonate kinase

### **Quand et où demander un test génétique ?**

Dans une situation claire, par exemple des signes typiques de FMF, dans une population à risque, le test génétique peut être demandé pour confirmation (Figure 1). Il sera contributif si deux mutations sont retrouvées, une sur chaque chromosome, ce qui est le cas dans 70% des formes typiques (5). Dans les autres cas, une seule ou aucune mutation retrouvée, c'est le diagnostic clinique qui prévaut, et il est recommandé d'effectuer un test thérapeutique par la colchicine.

Dans les situations moins claires, ces examens restant coûteux et délicats d'interprétation, il est recommandé de prendre un avis d'expert pour guider la demande vers le gène le plus probablement en cause. Trois laboratoires publics de génétique, effectuent ces recherches en France, un à Montpellier, Arnaud de Villeneuve (I Touitou), un à Paris-Cochin (L Cuisset, C Dodé), un à Paris-Trousseau (S Amsellem). Ces 3 laboratoires exigent des prérequis avant d'effectuer des test génétiques. Patient ayant présenté au moins 3 crises et ayant une CRP élevée pendant une crise., un age des symptômes <10 ans pour MKD, <20 ans pour CAPS et <30 ans pour FMF et TRAPS. Les résultats sont remis sous pli confidentiel au médecin demandeur qui doit les rendre aux familles avec leur interprétation, de préférence avec l'avis d'un expert.

### **Traitements des Maladies Auto-immunitaires (pour information car ces traitement relèvent du spécialiste).**

Le traitement de la FMF, maladie la plus fréquente reste la colchicine donnée quotidiennement (cf chapitre FMF). Le blocage de l'interleukine-1 est l'option qui devient majoritaire pour la plupart des MAI mais leur prescription relève des centres de référence (6). L'efficacité des anti-IL-1 est constante dans les syndromes CAPS avec une AMM pour le canakinumab (anticorps monoclonal anti-IL-1). Les déficits en mévalonate kinase (MKD) sont aussi de bons candidats dans la mesure où les traitements proposés (AINS et corticoïdes) pour traiter les crises ne donnent de bons résultats que dans 25% des cas. Dans les données du registre hollandais, 80% des patients MKD ayant reçu une biothérapie anti -IL-1 (ou anti-TNF) ont répondu de manière satisfaisante. La revue de la littérature sur le traitement des patients atteints de formes sévères de syndrome de déficit en TNFR (TRAPS), montre un effet des anti-IL-1 dans 65% des cas et aussi des anti-TNF (Etanercept exclusivement) dans 65% des

cas. Le médecin de famille a un rôle essentiel dans la détection de fièvres récurrentes évocatrices de MAI car leur traitement précoce permet d'améliorer significativement la qualité de vie des patients et de limiter les risques d'amylose rénale secondaire. La tâche n'est pas toujours aisée car à l'âge pédiatrique, les diagnostics différentiels des MAI sont nombreux. Devant ces symptômes, le recours à un médecin expert est souvent indispensable.

# **Les maladies infectieuses de l'enfant**

## Le concept de la maladie infectieuse

On peut être infecté sans être malade. La maladie infectieuse survient au cours d'une infection et se caractérise par une situation anormale du sujet hôte.

Les agents infectieux sont :

■ des bactéries

■ des virus

■ des parasites

■ des champignons inférieurs

■ des levures

### Relations entre organisme-hôte et microbe

Avant Pasteur, l'existence de microbes était connue mais leur relation avec la maladie n'était pas soupçonnée : "la maladie est en nous". Pourtant, Semmelweis, médecin accoucheur autrichien, et Lister, chirurgien anglais, avaient démontré les bienfaits de l'asepsie et laissé supposer que l'infection était causée par les microbes.

Pasteur s'oppose à la notion alors en vogue de "génération spontanée" des microbes et Koch, médecin allemand, apporte la preuve directe de la nature microbienne de la maladie par ses études sur la maladie "du charbon". Dès lors, on considère qu'un microbe particulier est directement responsable d'une maladie - "la maladie est hors de nous" - et Koch édicte des postulats :

1. le microbe est présent dans tous les cas de la maladie
2. le microbe doit être isolé du malade et cultivé au laboratoire
3. le microbe en culture doit reproduire la maladie quand il est inoculé à un animal sain et sensible
4. le microbe doit être isolé de l'animal ainsi infecté.

Actuellement, on considère que la maladie dépend à la fois du microbe et de l'hôte, de l'agent infectieux et du "terrain".

Les microbes nous habitent, notre organisme fait de  $10^{13}$  cellules héberge  $10^{14}$  bactéries et les relations entre hôte et microbe sont des relations normalement équilibrées et contrôlées : toute rupture de cet équilibre est source de désordres ou cause de maladie.

La maladie infectieuse suppose une participation de l'organisme : ne fait pas une infection qui veut ! L'organisme réagit habituellement en produisant cellules et anticorps spécifiques : c'est la réaction immunitaire. Le **sérodiagnostic** met à profit cette réaction : la mise en évidence des anticorps et le suivi de leur cinétique permet de diagnostiquer l'infection.

Le tableau ci-dessous résume les relations qui peuvent s'établir entre une bactérie (cellule procaryote) et une cellule animale (eucaryote)

Type de relations	bactérie	cellule animale
indifférence	0	0
symbiose	☐	☐
commensalisme	☐	0
exploitation	☐	☐
<b>0 = sans effet    ☐ = effet favorable    ☐ = effet défavorable</b>		

### l'indifférence

les bactéries vivent chez l'hôte sans lui apporter ni gêne ni avantage. Elles sont, par exemple apportées par l'alimentation (la tolérance pour la viande hachée se situe à 500.000 bactéries par gramme et l'eau d'Evian en contient 20.000 par ml). Elles ne trouvent pas les conditions favorables pour s'implanter dans le tube digestif et sont donc de simples transitaires.

### la symbiose

Étymologiquement : vivre ensemble. La cohabitation est salutaire pour les deux types de cellules. Des bactéries implantées dans l'intestin participent à la synthèse de la vitamine K qui est utile dans les processus de coagulation du sang.

### le commensalisme

La bactérie vit chez l'hôte et tire profit de cette situation mais n'apporte aucune gêne. Les frontières entre commensalisme et symbiose sont toutefois assez imprécises :

#### ▣ du commensalisme à la symbiose :

la flore dite commensale s'oppose à l'implantation de bactéries à potentiel pathogène : c'est l'effet barrière qui protège contre certaines infections.

#### ▣ du commensalisme à l'exploitation :

certaines membres de la flore dite commensale peuvent occasionner des infections chez les sujets fragiles aux défenses amoindries : ce sont des **pathogènes opportunistes**.

### l'exploitation

situation relativement exceptionnelle qui conduit à l'infection. L'hôte est gêné par la présence de la bactérie.

#### Synonymes :

- ▣ neutralisme pour indifférence
- ▣ mutualisme pour symbiose
- ▣ saprophytisme pour commensalisme (en fait saprophyte se dit d'une bactérie qui vit dans la nature aux dépens de débris végétaux : sapos = pourriture et phyte = plante). Ce terme est souvent utilisé pour désigner des bactéries non pathogènes (non génératrices de maladies) ou commensales, ce qui constitue un abus de langage.
- ▣ parasitisme pour exploitation : c'est le cas des bactéries dites "pathogènes".

### → INTERPRÉTATION DES SÉRODIAGNOSTICS

Le diagnostic biologique des maladies infectieuses se fonde sur deux types d'investigations :

- la recherche de l'agent pathogène responsable, dans les humeurs ou les tissus du malade ; *c'est le diagnostic direct.*

- la recherche de la réponse immunitaire spécifique de l'organisme à l'agent pathogène ; *c'est le diagnostic indirect.*

On peut identifier l'agent pathogène en pratiquant un examen microscopique le plus souvent suivi d'une mise en culture. On peut également rechercher certaines structures propres à l'agent infectieux, comme des antigènes fixés ou mis en circulation, grâce à des techniques immunologiques ou son matériel génétique, grâce à des techniques de biologie moléculaire.

On peut aussi révéler la réaction immunitaire développée par l'hôte, en recherchant et en titrant des anticorps spécifiques apparus dans les humeurs, en particulier le sérum. Cette étude est, pour cette raison, souvent désignée sous le vocable de "sérologie".

## Les Manifestations cutanéomuqueuses des pathologies

### infectieuses

Les fièvres éruptives sont des motifs très fréquents de consultation. Le diagnostic est principalement clinique. Le diagnostic se passe en 2 temps. Tout d'abord il faut exclure une infection grave invasive (eg : purpura fulminans) qui nécessite une prise en charge immédiate. Une fois un sepsis exclu, on peut se pencher sur le diagnostic différentiel de ces fièvres éruptives. Tout purpura fébrile est une méningococcémie jusqu'à preuve du contraire. L'éruption initiale d'une méningococcémie peut être maculo-papuleuse !

Historiquement, les médecins parlaient des « six maladies » :

- première maladie : rougeole,
- deuxième maladie : scarlatine,
- troisième maladie : rubéole,
- (quatrième maladie : syndrome de la peau ébouillantée staphylococcique),
- cinquième maladie : érythème infectieux,
- sixième maladie : roséole.

Pour approcher une fièvre éruptive, tout commence par une bonne anamnèse. Il faut veiller à bien documenter la chronologie des événements, si l'enfant a été vacciné récemment, la prise éventuelle de médication, le type de fièvre (courbe, chronologie par rapport à l'éruption). Ensuite il s'agit d'examiner attentivement l'enfant en essayant de définir quelles sont les lésions dermatologiques visibles et de les décrire précisément. Les macules sont des lésions qui se caractérisent par un changement de couleur de peau, sans soulèvement épidermique. L'érythème n'est rien d'autre qu'une vasodilatation des vaisseaux sanguins cutanés superficiels. L'exanthème traduit un érythème localisé à la peau alors qu'un énanthème traduit un érythème présent sur les muqueuses. Les papules sont des lésions qui traduisent un soulèvement épidermique. La lésion est alors en relief et palpable. Elle n'est cependant pas indurée et ne présente pas de contenu liquidien. Les nodules comportent toutes les caractéristiques des papules hormis le fait qu'ils soient indurés.

Les vésicules sont des lésions se caractérisant par un soulèvement épidermique de 1 à 2mm, translucide, comprenant un contenu liquidien. Elles sont susceptibles d'évoluer vers un aspect de bulles ou de pustules et peuvent même se percer, formant alors des croûtes. Les bulles sont des lésions qui se traduisent par un soulèvement épidermique translucide de plus de 5mm. Elles peuvent également évoluer vers l'aspect de pustules et former des croûtes après rupture.

Enfin, les pustules définissent une lésion vésiculaire ou bulleuse contenant un liquide purulent.

### La rougeole

Cette pathologie est causée par un Morbillivirus (à ARN) de la famille des Paramyxoviridae.

Elle est malheureusement en recrudescence suite à la non-compliance vaccinale de

certaines individus qui induit alors une couverture vaccinale insuffisante dans la population. L'enfant nouveau-né est partiellement protégé par les anticorps maternels jusqu'à l'âge de 6 mois. La rougeole peut toucher tous les âges mais est particulièrement grave chez les enfants mal-nourris et chez les enfants immunodéficients. Les complications restent un facteur majeur de mortalité dans les pays en voie de développement. Cette pathologie est surtout rencontrée en hiver et au printemps. Son temps d'incubation se situe entre 8 et 12 jours.

D'un point de vue clinique, cette pathologie débute par les prodromes suivants :

- fièvre,
- une rhinite franche,
- une conjonctivite,
- une toux sèche.

L'inspection de la face interne des joues peut révéler un signe pathognomonique de la rougeole : les taches de Köplik. Ces taches sont caractérisées par un aspect de grains de sel posés sur les joues, chacun entouré d'un halo inflammatoire. L'état général de l'enfant est très entrecoupé par la maladie. On parle même d'enfant misérable. La toux laryngée peut parfois donner des stridors. L'enfant peut également présenter des difficultés respiratoires qui amènent le médecin à le placer sous oxygène. L'éruption n'arrive que 3 à 5 jours après le début des prodromes. Elle débute derrière les oreilles puis sur le visage pour s'étendre sur le tronc en 24 heures. En 3 jours, l'éruption arrive aux membres inférieurs. L'éruption se caractérise par des macules et devient rapidement maculo-papuleuse. Sa caractéristique principale est la confluence des éruptions formant alors des cartes géographiques en alternance avec des plages de peau saine. La rougeole doit être déclarée dès qu'elle est diagnostiquée. La confirmation du diagnostic à l'aide d'examen complémentaires est donc obligatoire (sérologie, PCR).

Les complications de la rougeole sont bien réelles pour les enfants sans problème de santé particulier. Cependant, les enfants dénutris et immunodéficients sont plus enclins à développer. L'encéphalite aiguë survient 2 à 5 jours après l'éruption et touche environ 1 à 2 cas sur 1000. Sa mortalité est de 3/1000. La leuco-encéphalopathie sclérosante subaiguë peut arriver 7 à 10 ans plus tard et entraîner un grave handicap, des troubles de l'apprentissage ainsi que des convulsions. D'autres complications comme la bronchopneumonie, l'otite moyenne aiguë et le croup sont à redouter.

Le traitement est essentiellement symptomatique.

Il existe peu de traitements contre la rougeole. La vitamine A semble diminuer la mortalité chez les enfants malnourris comme par exemple dans des camps de réfugiés.

Le meilleur acte médical reste la prévention. En effet, il existe un vaccin contenant des virus vivants atténués : le RRO (rougeole-rubéole-oreillon). Une dose est délivrée à 12 mois, complétée par une deuxième dose entre 10 et 12 ans. Dans certains pays, la première dose est donnée à 9 mois. Cependant si l'enfant reçoit une dose avant l'âge d'un an, il est important de donner 2 doses après l'âge de 1 an (une vers 12-15 mois et une vers 10-12 ans).

Il existe cependant une complication du vaccin retrouvée chez 5 à 15% des enfants : une fièvre d'environ 39°C se présentant 6 à 12 jours après la vaccination.

Si donné dans les 72h après l'exposition au cas-index, la vaccination peut amener une certaine protection chez l'enfant exposé non-vacciné. Les patients immunodéprimés ne peuvent pas recevoir le vaccin rougeole car c'est un vaccin vivant. Si ces petits patients fragiles sont exposés à la rougeole on pourra leur administrer des immunoglobulines

## La rubéole

La « troisième maladie » passe souvent inaperçue et guérit toute seule. Elle est donnée par un Rubivirus (à ARN) de la famille des Togaviridae. Le nouveau-né est protégé par les anticorps maternels jusqu'à l'âge de 6 mois.

Noter que les cas de rubéole congénitale excrètent le virus pendant des mois après la naissance et sont donc, à ce titre, de véritables bombes contagieuses. La période à risque se trouve durant l'hiver et le printemps.

Les prodromes ne comprennent qu'une rhinite très modérée passant souvent inaperçue.

On peut rechercher des adénopathies cervicales postérieures, rétro auriculaires et occipitales.

Il peut y avoir des arthralgies. Un énanthème survient discrètement sur la muqueuse buccale dans 20% des cas. Ensuite, l'exanthème débute sur le visage et s'étend rapidement au reste du corps sous forme d'une éruption discrète maculo-papuleuse. Le patient souffre d'une fièvre modérée et ne présente pas de catarrhe.

Les complications sont exceptionnelles. Environ 1 cas sur 6000 présente une encéphalite, cas sur 3000 présente un purpura thrombopénique immun, et quelques cas risquent des arthralgies ou des arthrites réactionnelles. La rubéole congénitale est redoutable. Elle se présente sous la forme d'une éruption purpurique « en muffin », une hépato-splénomégalie et un retard de croissance intra-utérin (RCIU). Le nourrisson risque de payer un lourd tribut de malformations : cataracte, surdité, cardiopathie ou encore une encéphalite pouvant engendrer un retard psychomoteur.

## La roséole

La roséole, encore appelée exanthème subit, est due à l'HHV 6 (accessoirement HHV 7) faisant partie de la famille des Herpesviridae. On la nomme également la « sixième maladie ».

La particularité de cette sixième maladie repose dans la tranche d'âge qu'elle touche. En effet, 95% des roséoles se retrouvent avant 3 ans, avec un pic entre 6 et 24 mois.

L'incubation dure 5 à 15 jours et la contagion est possible durant la phase fébrile, avant l'éruption.

Le plus souvent aucun prodrome n'est décrit. Parfois, une rhinite ou une conjonctivite est objectivée. Le symptôme principal est une fièvre élevée durant 3 à 5 jours. La fièvre chute brutalement pour laisser apparaître une éruption maculaire rosée et discrète d'abord présente sur le tronc puis s'étendant sur le visage et les membres. La différence de l'exanthème subit avec la rougeole ou la rubéole réside dans le fait que l'éruption commence sur le tronc et non sur le visage. La complication majeure est le risque de convulsion hyperthermique. Deux autres complications, plus rares, sont l'hépatite et l'encéphalite. En général, l'enfant en bonne santé subit la roséole sans problème particulier.

## La varicelle

Cette pathologie bien connue est donnée par Varicella Zoster Virus (VZV à ADN) de la famille des Herpesviridae. La varicelle traduit la primo-infection par ce virus. VZV

présente une incubation de 10 à 21 jours.

La contagion survient 48 heures avant l'éruption jusqu'à ce que toutes les lésions arrivent au stade de croûtes. Dès lors, il n'y a plus de virémie et la contagion n'est donc plus possible.

La maladie induit une immunité durable chez le patient. Cependant, VZV peut se réactiver. L'expression clinique d'une réactivation se traduit par un zona.

Le nouveau-né est généralement protégé jusqu'à l'âge de 6 mois grâce aux anticorps maternels.

Le diagnostic est clinique. Par contre, il est obligatoire que l'enfant n'ait pas souffert d'une varicelle précédemment. Les prodromes sont aspécifiques : fièvre modérée, malaise, céphalées. Par contre, les symptômes sont très caractéristiques. La fièvre persiste encore 3 à 4 jours durant le début de l'éruption maculaire. Celle-ci s'étend, depuis le scalp, sur le visage puis le tronc. Les macules vont évoluer en papules, ensuite en vésicules et pour finir en croûtes. L'évolution d'une lésion vers le stade de croûte dure 24 à 48 heures. Il existe 2 à 3 poussées successives de vésicules, ce qui explique les différents stades coexistant durant la varicelle. Dès lors, pour la diagnostiquer, l'enfant doit présenter tous les stades simultanément

1. macules,
2. papules,
3. vésicules présentant un aspect de gouttes d'eau déposées sur une peau saine.

4. croûtes qui chutent toutes vers le 10<sup>e</sup> jour.

Des complications sont possibles. Celles qu'il faut craindre, et qui se trouvent être les plus fréquentes, sont les surinfections des lésions par *Streptococcus*  $\beta$ -hémolytique du groupe A (le plus invasif) ou par *Staphylococcus aureus*. Les complications à craindre sont la pneumonie à VZV et la cérébellite. Les groupes à risque sont les femmes enceintes ainsi que les patients immunodéprimés. Ces derniers risquent de graves lésions cutanées associées dans 40% des cas à des lésions viscérales importantes couplées à une CIVD.

Le traitement est symptomatique et consiste à désinfecter les lésions, parfois un antihistaminique peut soulager le prurit. On peut également conseiller aux parents de couper les ongles de leur enfant pour réduire le risque de surinfection.

Si la surinfection survient malgré un effort d'hygiène, un traitement local (fucidin) peut être appliqué sur les lésions surinfectées. En cas de surinfection plus sérieuse, une antibiothérapie est indiquée par voie générale visant le streptococoque du groupe A et le staphylocoque doré

Un traitement par l'acyclovir n'est indiqué qu'en cas de :

- varicelle néonatale
- patients immunodéprimés (ex corticoïdes)
- formes graves
- à considérer chez patients qui prennent de l'aspirine

Au plus tôt le traitement est débuté (dans les 24h qui suivent l'apparition des lésions), au plus l'acyclovir sera efficace.

Chez les groupes à risque des immunoglobulines pourraient également être administrées mais les immunoglobulines spécifiques ne sont plus disponibles en Belgique.

## La scarlatine

La cause de la scarlatine n'est rien d'autre qu'une bactérie coque à Gram positif : Streptococcus  $\beta$ -hémolytique du groupe A (Streptococcus pyogenes).

Le temps d'incubation des bactéries est en général plus court que celui des virus. Dans le cas de la scarlatine, l'incubation est de l'ordre de 2 à 5 jours. La contagion se réalise par les gouttelettes de salive et l'enfant reste contagieux jusqu'à 24 heures post-antibiothérapie.

Le diagnostic est clinique. Le patient se plaint des symptômes suivants :

- d'une fièvre,
- de vomissements,
- de céphalées,
- de frissons.

Une pharyngite ou une angine peut être objectivée à l'examen clinique.

L'éruption apparaît dès que la fièvre atteint un pic de 39 à 40°C. Dès lors, deux signes cliniques peuvent être mis en évidence : une pâleur péribuccale ainsi qu'une langue couverte d'un enduit blanchâtre. La langue devient rouge framboise au sixième jour de la pathologie. L'éruption se présente en coup de soleil et/ou en chair de poule. Elle prédomine au niveau des plis axillaires et inguinaux. Une semaine plus tard, la peau des mains et des pieds desquame et le clinicien peut alors évoquer la maladie de Kawasaki dans le diagnostic différentiel.

### Complications de la scarlatine

Adénite cervicale ou bien l'abcès péri-amygdalien.

Par contre, d'autres complications peuvent survenir comme phénomènes post-infectieux, une glomérulonéphrite aiguë ou un rhumatisme articulaire aigu (qui n'est plus retrouvé en Belgique mais est toujours d'actualité dans les pays en voie de développement).

Il faut toujours redouter le choc toxique streptococcique. Ce choc est secondaire à la sécrétion d'une toxine sécrétée à partir d'un foyer bactérien. Les éléments qui font penser au diagnostic sont : une éruption scarlatiniforme, des signes généraux de type toxinique, choc, fièvre élevée, insuffisance rénale, hépatique et cardiaque (dans les cas les plus sévères).

Il est important de détecter rapidement les petits patients qui présentent ce choc toxique car le traitement consiste en une prise en charge intensive (remplissage, immunoglobulines ainsi que l'adjonction de clindamycine pour son action anti-toxine).

### Traitement de la scarlatine

Le traitement de la scarlatine non compliquée repose sur la prise d'amoxicilline ou de pénicilline. La clindamycine est prescrite en cas d'allergie à la pénicilline.

### Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel comprend la rougeole, l'adénovirus et la maladie de Kawasaki.

## **Erythème infectieux**

Le Parvovirus B19 (à ADN) de la famille des Parvoviridae est la cause de cette cinquième maladie, aussi appelée érythème figuré ou encore mégalérythème épidémique.

L'incubation prend 4 à 21 jours. La contagion, quant à elle, est possible 1 à 5 jours avant l'éruption et se réalise par voie respiratoire ou par le sang. L'érythème infectieux s'attrape surtout durant la fin de l'hiver ou pendant le printemps.

Les prodromes consistent en une fièvre modérée, des céphalées et une infection des voies respiratoires supérieures. Trois phases ont été décrites concernant cette pathologie :

1. un flush du visage très caractéristique, comme si l'enfant avait pris une gifle ;
2. une extension maculaire discrète sur le tronc et les extrémités ;
3. l'apparition d'une éruption réticulée avec une accentuation variant selon la chaleur et le stress.
4. Certains enfants présentent un tableau articulaire (arthralgie ou arthrite).

Des complications hématologiques comme une crise aplastique mais touchent surtout les groupes à risque (hémoglobinopathies).

D'autres complications plus rares ont été décrites : méningo-encéphalite, myocardite.

Chez les femmes enceintes, l'apparition d'un hydrops fœtal (anasarque fœtoplacentaire) est possible.

Chez l'adulte comme chez l'enfant, le parvovirus B19 peut être la cause du syndrome « gant-chaussette ». Le patient souffre alors d'un gonflement érythémateux douloureux des mains et des pieds.

## **Tableau synthétique des principales maladies infantiles**

<b>Rougeole</b> <b>Incubation</b> <b>10-12 j</b>	<b>Rubéole</b> <b>Incubation</b> <b>14-21 j</b>	<b>Oreillons</b> <b>Incubation</b> <b>14-24</b>	<b>Roséole ou exanthème subit</b> <b>Incubation</b> <b>10-15 j</b>	<b>5° maladie ou érythème infectieux</b> <b>6-28</b>	<b>Scarlatine</b> <b>Incubation</b> <b>1-7 j</b>	<b>Varicelle</b> <b>Incubation</b> <b>10-21</b>
<b>3-4j: toux, conjonctivite</b>  <b>Taches de Koplik</b>	« rien »	« rien »	« rien »	rhume	<b>Mal de gorge ou rien</b>	« rien »
<b>Du visage → le tronc: rouge à brun</b>	<b>Du visage vers le bas</b>	<b>Parotidite:</b> - <b>Uni ou</b> - <b>bilatérale</b>	<b>Très variable</b>	<b>Joues puis sur les membres</b>	<b>Très variable</b>	<b>vésicules</b>
<b>Altération de l'état général</b>	<b>Altération de l'état général</b>	<b>Altération de l'état général;</b> <b>Pancréatite</b>  <b>orchite</b>	<b>Pas d'altération de l'état général</b>	<b>Tabelaou grippal ou presque rien</b>	<b>Altération de l'état général</b>	<b>Altération de l'état général, toux, douleurs abdominales</b>
<b>Pneumonie</b>  <b>Atteinte neurologique</b>	- <b>Ganglions Occipitaux</b>  - <b>arthrite</b>		« rien »	« rien »	<b>Syndrome post streptococcique</b>	

### Analyse sémiologique :

C'est l'analyse de la lésion élémentaire : érythème pur ou associé (bulles - papules - vésicules, purpura).

- Erythème généralisé ou localisé. Caractères évolutifs.
- Signes d'accompagnement : prurit, fièvre, altération de l'état général.

### Examens complémentaires :

Souvent peu utiles pour le **diagnostic** (NFS - critères d'inflammation). Ils peuvent préciser l'**étiologie** (recherches bactériennes ou virales - sérologies).

### 1 Causes des érythèmes chez l'enfant

Nous rappellerons brièvement les symptômes des classiques "**Fièvres éruptives de l'enfant**".

- **Scarlatine** : due à l'action d'exotoxines érythrogènes secrétées par les Streptocoques A à partir d'un foyer cutané ou oropharyngé. Début brutal avec fièvre, céphalées, maux de gorge, vomissements. **Exanthème** se généralisant progressivement plus marqué aux plis de flexion, durant environ huit jours et pouvant se terminer par une desquamation. **Enanthème** constant oro-pharyngé-lingual. Le Streptocoque A peut être retrouvé dans le prélèvement oro-pharyngé. Le traitement est la Pénicilline durant 10 jours. La recherche d'une protéinurie s'impose. La glomérulonéphrite étant la principale complication.

- **Rougeole** : **l'exanthème** est fait de maculo-papules érythémateuses séparées par des intervalles de peau saine. Il apparaît derrière les oreilles et a une évolution descendante en quelques jours. **L'énanthème** contemporain correspond au **Signe de Köplick** (petits points blancs bleutés sur la muqueuse buccale érythémateuse). Les autres signes sont : la fièvre, la toux, le **catarrhe oculo-nasal**.

La rougeole peut avoir des complications : surinfection des voies aériennes, encéphalites aiguës ou sub-aiguës (leuco-encéphalites sclérosantes subaiguës). L'incidence de la rougeole a décliné grâce à la vaccination (voir cours).

- **Rubéole** : **l'exanthème** est peu différent de celui de la rougeole (morbilliforme). Il n'y a pas **d'énanthème**. La fièvre est peu intense. Il existe souvent des micropolyadénopathies et parfois des arthralgies.

Beaucoup de virus (écho - coxsackie) peuvent donner des éruptions identiques. Si nécessaire, la preuve sérologique vient confirmer le diagnostic de rubéole (séro-conversion avec IgM).

**Les complications peuvent être** : le purpura thrombopénique et l'embryofoetopathie rubéolique, si la rubéole primo-infection survient chez la femme enceinte (voir cours). La vaccination devrait entraîner l'éradication (voir cours).

- **Roséole infantile - Exanthème subit**.

Maladie éruptive de l'enfant entre 3 mois et 4 ans, dont l'agent causal principal est **l'herpès virus type 6**.

**La triade diagnostique associe** : une fièvre élevée souvent bien tolérée. **Une défervescence brutale** et l'apparition au 3ème-5ème jour d'un **exanthème** maculo-papuleux rose pâle et d'un **énanthème** sur le voile du palais. La durée de l'éruption est brève. Il existe souvent une neutropénie transitoire.

**Les complications** sont surtout celles de la fièvre (convulsions).

- **Mégalérythème épidémique**, c'est une maladie éruptive, surtout de l'enfant d'âge scolaire, dont l'agent causal est le **Parvovirus B19**. La fièvre s'associe rapidement à un **exanthème du visage** qui devient très rouge et parfois prurigineux. L'extension se fait **aux membres et au tronc**. Eruption maculo-papulaire ou réticulaire pouvant durer plusieurs semaines.

**Il n'y a pas d'énanthème**.

**Les complications sont dues au terrain particulier :**

- érythroblastopénie chez les sujets atteints d'anémie hémolytique.
- anasarque fœto-placentaire en cas d'infection en cours de grossesse.

**2 Erythème médicamenteux : toxidermie**

Les toxidermies sont **les effets cutanés secondaires** des **médicaments**. Il existe des formes bénignes souvent localisées : érythème polymorphe, urticaire.

**Il existe une forme grave d'érythème généralisé avec épidermolyse aiguë (syndrome de Lyell).**

L'érythème s'étend rapidement et le décollement bulleux donne un aspect fripé. Le moindre frottement accentue le décollement (syndrome de Nikolsky). Il y a une **atteinte muqueuse** et notamment conjonctivale. L'état général est altéré. Les séquelles (notamment oculaires) peuvent être graves.

**Les médicaments** le plus souvent en cause sont : **les anti-inflammatoires, les sulfamides, les anticonvulsivants.**

### **3 Epidermolyse staphylococcique aiguë**

**Nécrolyse épidermique staphylococcique** (ne pas l'appeler Syndrome de Lyell staphylococcique, ce qui entraîne une confusion avec la toxidermie). C'est un **exanthème fébrile** d'allure morbilliforme ou scarlatiniforme, **se couvrant de bulles fragiles** particulièrement péri-orificielles ou dans les zones de frottement. La rupture des bulles laisse de **grandes érosions superficielles** (décollement intra-épidermique). L'étude bactériologique permet de retrouver un **staphylocoque lysogène producteur de l'exfoliatine**. Le traitement comporte des soins : l'antiseptie locale et un traitement antistaphylococcique. La corticothérapie est contre-indiquée. L'évolution est habituellement favorable sans séquelles.

### **4 Erythème et maladie systémique**

Sans vouloir être complet, nous **citerons** quelques maladies qui s'accompagnent volontiers d'un érythème. Certaines sont développées dans d'autres chapitres.

- **Syndrome de Kawasaki : vascularite** d'origine inconnue avec un syndrome inflammatoire. Atteintes adéno-cutanéomuqueuses. **Exanthème** morbilliforme ou scarlatiniforme, suivie d'une desquamation tardive des extrémités. **Enanthème buccal**. Complications cardio-vasculaires. Indication formelle des immunoglobulines.

- **Maladie de Still** : forme systémique d'arthrite chronique juvénile. Initialement, c'est souvent un état fébrile prolongé accompagné de **rash cutané morbilliforme fugace**.

- **Erythème noueux** : son aspect clinique est évocateur.

Apparition de **nodules érythémateux dermo-hypodermiques**, siégeant sur les crêtes tibiales ou cubitales. Evolution semblable à celle d'une ecchymose (dermite contusiforme). Il y a souvent de la fièvre. L'origine peut être inflammatoire (Maladie de Crohn) infectieuse (Streptocoque) ou médicamenteuse.

- **Dermatomyosite** : l'atteinte cutanée de cette maladie systémique est souvent un érythème localisé du visage d'évolution chronique.

- **Lupus érythémateux** : maladie auto-immune polyviscérale. L'exanthème est un **rash érythémateux du visage en aile de papillon**. C'est un des signes cardinaux. Le diagnostic sera confirmé par la recherche d'auto-anticorps.

## Les Etats infectieux du fœtus et du nouveau-né

**La pathologie infectieuse concerne 1% des nouveau-nés, qui constituent une cible privilégiée car :**

- La peau est fragile et son pouvoir bactéricide est faible du fait de son pH alcalin,
- La muqueuse digestive est perméable,
- La phagocytose est moins efficace,
- L'immunité cellulaire ne s'installe que progressivement.

**3 grands modes de contamination :**

**- Anténatale materno-fœtale**

- **Précoce :**
  - transplacentaire.  
Elle peut entraîner un avortement, un accouchement prématuré, une embryopathie ou une foetopathie.
- **Tardive : (>5mois)**
  - hématogène : bactériémie et/ou septicémie chez la femme,
  - amniotique.

**- Pernatale :**

- par le liquide amniotique,
- si la poche des eaux est rompue,
- par la filière génitale.

**- Postnatale :** germes provenant de la mère ou de l'environnement

**1 Infection bactérienne par contamination anté ou perinatale**

**1.1 Les aspects cliniques, 4 grands tableaux :**

**1.1.1 La septicémie**

- Altération majeure de l'état général
- Teint gris
- Collapsus
- Oedèmes
- Hypo ou hyperthermie
- Hépatosplénomégalie
- Ictère, purpura,
- Troubles du rythme respiratoire (polypnée, apnée)
- Hypotonie

**1.1.2 La méningite**

Isolée ou associée à la septicémie.

Les signes d'appels sont différents de ceux que l'on retrouve chez l'adulte ou le grand enfant :

- Convulsions
- Fontanelle bombée
- Geignement
- Coma
- Refus de boire et /ou vomissement

### **1.1.3 Tableau focalisé**

- Infection urinaire (souvent accompagnée d'un ictère)
- Entérocolite
- Ostéo-arthrite
- Conjonctivite
- Infection pulmonaire

**Ces différents tableaux peuvent être isolés ou ajoutés à la septicémie.**

### **1.1.4 Tableaux localisés**

**= Porte d'entrée**

- Cutanée
- Infection ombilicale ou mammaire
- Diarrhée

**Qui favorisent l'entrée du germe dans l'organisme.**

## **1.2 Le diagnostic repose sur 2 éléments**

### **1.2.1 L'interrogatoire : à la recherche d'un contexte infectieux maternel récent :**

- Fièvre maternelle récente (quelques heures ou quelques jours avant l'accouchement)
- Infection urinaire
- Infection vaginale
- Durée d'ouverture de la poche des eaux (risque de colonisation après 12 heures)
- Liquide amniotique teinté ou fétide
- Manoeuvres obstétricales

### **1.2.2 Les examens paracliniques :**

- Numération et formule sanguine :
  - Anémie
  - Hyperleucocytose >30 000
  - Leucopénie <5000
  - Myélémie
  - Thrombopénie
  - CRP à 24 heures de vie (car elle ne s'élève que secondairement)
  - Fibrinogène >3
- Prélèvements bactériologiques :
  - Centraux : liquide céphalo-rachidien, hémoculture, culot urinaire)

- Périphériques : gastrique et méconial.

L'examen direct a une bonne valeur d'orientation.

La découverte d'un germe à la culture dans le sang ou le LCR impose le diagnostic.

En ce qui concerne les prélèvements périphériques, sont considérés comme significatifs :

- des prélèvements positifs au même germe sur plusieurs sites
- des prélèvements positifs au même germe chez la mère et chez l'enfant

### **1.3 Les germes responsables**

#### **1.3.1 Contamination anténatale :**

##### **- Streptocoque B le plus souvent**

- Colibacille
- Listéria
- Staphylocoque

#### **1.3.2 Contamination postnatale :**

- Bacilles G -
- Staphylocoques

### **1.4 Traitement :Urgent**

#### **1.4.1 Antibiothérapie :**

Association bactéricide à spectre étendu et bonne diffusion méningée.

- Pénicilline G ou Amoxicilline + Aminosides si Streptocoque B.
- Cefuroxime + Aminosides si G -.
- Amoxicilline ou céphalosporine ou Pénicilline G + Aminosides en l'absence d'orientation étiologique et en attendant les résultats des prélèvements bactériologiques.

Par voie intraveineuse, pendant :

- 7 à 10 j pour une septicémie.
- 14 à 21 j pour une méningite.

#### **1.4.2 Maintien des grandes fonctions vitales**

Température, équilibre hydro-électrolytique, hémodynamique, respiration.

### **1.5 Prévention**

- Dépistage du portage maternel pendant le 3<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse.
- Hémo-culture et traitement antibiotique de la mère en cas de fièvre.
- Traitement d'une infection urinaire ou vaginale.

### Les Agents habituels de l'infection périnatale

GERMES	ANTENATALE Transplacentaire	PERNATALE		POSTNATALE
		Amnios	Pelvis	
<b>Cocci :</b> Entérocoque - <i>Streptocoque B</i> Staphylocoque Gonocoque			+	
		++	++	++
		+	++	++
			++	
<b>Bacilles G+</b> Listéria	++	++	++	+
<b>Bacilles G-</b> Entérobactéries : - <i>Colibacille</i> Klebsielle Proteus Serratia Pseudomonas		++	++	+++
		+	+	+++
		+	+	+
				++
		+	+	+++
Syphilis	+++		+	
Candida		+	+	+++
<b>Virus</b> Rubéole Cytomégalovirus Herpès I Herpès II Hépatite B Hépatite C HIV	+			
	+			+
	+			
	+		+	
	+			+
	+			
	+			
<b>Parasites</b> Toxoplasmose	+			

### 2 Contamination bactérienne postnatale

## **2.1 Clinique**

- Septicémie
- Méningite
- Suppuration localisée : ombilicale, oculaire, ostéo-articulaire ...

## **2.2 Circonstances favorisantes**

- Prématurité
- Porte d'entrée : rupture prolongée des membranes, malformation urinaire ...
- Thérapeutique invasive : cathéter, drainage pleural, intubation trachéale ...

## **2.3 Traitement**

- Guidé par les données bactériologiques.

## **2.4 Prévention**

- Lavage des mains.
- Réalisation des gestes " agressifs " (pose de cathéter) selon les règles de l'asepsie.
- Matériel à usage unique.
- Propreté et stérilité des divers objets nécessaires aux soins.
- Limitation de l'antibiothérapie à des situations où le risque infectieux est avéré.

## **3 Les infections virales**

### **3.1 La rubéole congénitale**

Elle est consécutive à une infection maternelle primaire par le virus de la rubéole, transmis au fœtus par voie hématogène placentaire.

Les formes les plus graves (malformations cardiaques, oculaires, cérébrales, surdité) se voient dans les contaminations des 2 premiers mois de la grossesse. Les atteintes plus tardives (RCIU, atteinte hématologique, anomalies osseuses, hépatosplénomégalie) sont liées au mode d'action du virus (cytolytique et inhibiteur de mitoses).

Le diagnostic repose sur les sérologies. Une séroconversion avant la 18<sup>ème</sup> semaine de grossesse pose le problème d'une décision d'interruption de grossesse.

L'étude des anticorps par prélèvement de sang fœtal au cordon permet de préciser cette indication.

### **3.2 Le cytomegalovirus**

La transmission se fait par voie hématogène transplacentaire.

Qu'il s'agisse d'une primo-infection ou d'une atteinte récurrente chez une femme enceinte, le risque d'atteinte fœtale est d'environ 50%.

La forme grave associe aux signes habituels de l'infection généralisée (ictère, hépatosplénomégalie, purpura, thrombopénie, pneumonie, des anomalies du développement céphalique (microcéphalie, calcifications périventriculaires, surdité, retard psychomoteur et hypotrophie).

Les formes plus discrètes ne dispensent pas d'un suivi prolongé ( retard psychomoteur, surdité).

Le diagnostic d'infection fœtale se fait par la recherche de virus dans le liquide amniotique, par prélèvement de sang fœtal (culture de virus et recherche d'IgM spécifiques).

Le diagnostic d'atteinte fœtale nécessite des examens échographiques répétés qui

cherchent à mettre en évidence des signes de foetopathie.

A la naissance, sont nécessaires :

- une échographie transfontanellaire
- un isolement du virus sur urines fraîches
- une recherche d'Igm spécifiques

Le nouveau-né doit être isolé car il est contagieux.

Il n'existe pas de traitement curatif.

### **3.3 Herpès néonatal**

L'infection herpétique néonatale touche 1 à 3 nouveau-nés pour 10 000 naissances. Elle est le plus souvent due au virus Herpès Simplex de type 2 (prédominant dans le tractus génital).

Le risque pour le nouveau-né est neurologique et ophtalmique. Le pronostic vital peut être mis en jeu si l'atteinte est disséminée.

3 modes de contamination sont possibles :

- anténatal, par voie transplacentaire, en cas de primo-infection chez la mère, ou par voie ascendante si la poche des eaux est rompue.
- pernatal, par contact avec des lésions génitales actives.
- postnatal : à partir de lésions labiales.

Le mode d'accouchement découle de l'histoire clinique de la patiente dans les mois précédents et de l'examen gynécologique très soigneux en début de travail.

La présence de lésions herpétiques génitales en début de travail peut conduire à une césarienne avant rupture des membranes.

En l'absence de lésions cliniques, un accouchement par voie basse peut être possible (sous couvert d'un badigeonnage de la muqueuse vaginale avec une solution iodée).

A la naissance, le nouveau-né recevra un bain à la Bétadine diluée suivi d'un rinçage soigneux. Un collyre antiviral est instillé pendant plusieurs jours.

Le diagnostic de l'infection chez le nouveau-né requiert un isolement du virus dans les sécrétions, la recherche d'IgM spécifiques, le dosage d'interféron dans le LCR.

Un traitement par Aciclovir est mis en route en attendant les résultats.

Les sujets ci-après encadrés sont traités plus en détails ultérieurement.

### 3.4 Hépatite B

La contamination du nouveau-né est possible :

si l'hépatite est survenue pendant le troisième trimestre de la grossesse.

si la mère est porteuse de l'antigène HBS au cours du 3<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse, avec ou sans antigène Hbe.

si la mère est porteuse chronique d'HBS.

Le portage chronique survient chez 40% des enfants de mères porteuses chroniques pour le virus B. Il peut être asymptomatique, ou s'accompagner d'une élévation des transaminases et évoluer vers une hépatite chronique, une cirrhose ou un hépatome.

A la naissance le nouveau-né reçoit dans les 24 premières heures une séro-vaccination (Immunoglobulines spécifiques par voie intra musculaire, vaccination par une première dose de vaccin qui sera renouvelée à 1 et 2 mois .

### 3.5 L'hépatite C

La contamination du nouveau-né se fait in utero ou en post partum.

Une infection associée par le VIH augmente le risque de transmission materno-fœtale.

Le diagnostic passe par la détection de l'ARN viral par PCR en anténatal et / ou la persistance d'anticorps anti-VHC au delà de 6 mois de vie.

### 3.6 Le VIH

Le risque de transmission materno-fœtale est lié à la charge virale maternelle (qui doit donc être traitée avant et pendant l'accouchement. Parallèlement le nouveau-né doit être traité par Azt pendant 6 semaines. Voir plus loin.

## 3.7 Les parasites

### 3.7.1 La toxoplasmose

Liée à une coccidie dont l'hôte spécifique est le Chat.

80% des femmes en âge de procréer sont immunisées.

- La toxoplasmose acquise frappe 7% des non-immunisés.
- La toxoplasmose congénitale concerne 3/1000 naissances.
- La toxoplasmose oculaire est responsable de 90% des chorioretinites de l'enfant, et 25% des chorioretinites de l'adulte (par l'intermédiaire d'une atteinte fœtale).

### 3.7.2 Clinique :

La révélation peut être parfois tardive (choriorétinite)

Dans ¼ des cas, la symptomatologie est :

- neurologique : encéphalomyélite
- ophtamologique
- septicémique

### 3.7.3 Le diagnostic

Il repose sur la mise en évidence du parasite dans le placenta, le sang du cordon et le liquide céphalo-rachidien par inoculation intrapéritonéale à la Souris (résultats en 4 à 6 semaines), la recherche par PCR dans le liquide amniotique et la mise en évidence d'anticorps spécifiques chez la mère et le nouveau-né :

- chez la mère, une séroconversion , la présence d'anticorps de type IgM spécifiques, ou un taux d'anticorps supérieurs à 300 rendent très probable une infection récente (les anticorps apparaissent en 10 à 15 jours et atteignent leur maximum en 2 mois). Une interruption thérapeutique de grossesse est indiquée en cas d'atteinte fœtale sévère et en cas d'infection précoce et certaine.
- chez l'enfant : il faut doser les IgM spécifiques (seuls 25% des nouveau-nés atteints sont porteurs de ces anticorps , qui sont transitoires), suivre l'évolution des anticorps (qui diminuent de moitié tous les mois quand il s'agit d'anticorps transmis).

#### **3.7.4 Surveillance ultérieure et traitement :**

Si le nouveau-né présente des signes d'infection : Traitement d'urgence par pyriméthamine et sulfadiazine, et acide folinique en traitement continu, sous couvert d'une surveillance hématologique :

- pendant un an dans les formes sévères,
- 6 mois puis un mois sur 2 jusqu'à 12 mois dans les formes patentées,
- 3 cures de 2 mois dans la 1<sup>ère</sup> année pour les formes latentes.

# La Maladie de Kawasaki

## (Syndrome adénocutanéomuqueux)

### 1 Signes cliniques

#### 1.1 Signes majeurs

##### 1.1.1 Fièvre

Récurrente, inexplicée. Elle dure en moyenne 10 jours en l'absence de traitement.

##### 1.1.2 Conjonctivite

Elle survient la première semaine. La conjonctivite bulbaire est plus importante que la conjonctivite palpébrale. Il n'existe pas d'ulcération de la cornée, ce qui la différencie du syndrome de Stevens-Johnson.

##### 1.1.3 Exanthème polymorphe

Il peut prendre divers aspects : scarlatiforme, multiforme, maculeux, papuleux. Il n'est jamais vésiculeux, ni bulleux. Il varie en caractère selon les endroits du corps. Il accompagne généralement la fièvre.

##### 1.1.4 Enanthème (lésions de la bouche)

- lèvres sèches, rouges, avec une évolution vers la fissuration,
- langue framboisée,
- érythème diffus de la muqueuse oropharyngée.

##### 1.1.5 Lésions des extrémités

- érythème de la paume des mains et de la plante des pieds de façon diffuse,
- oedème induré des mains et des pieds, douloureux,
- desquamation du bout des doigts, durant 1 à 2 semaines.

##### 1.1.6 Adénopathies

- dans la moitié des cas,
- surtout cervicales, parfois unilatérales,
- disparaissent après l'épisode fébrile.

### 1.2 Autres manifestations

Elles traduisent le caractère systémique de l'affection.

- infection O.R.L.
- arthrite (25% des cas) : elle peut apparaître la première semaine de la maladie impliquant les petites et les grosses articulations. L'arthrocentèse durant cette phase ramène un liquide épais, d'aspect purulent contenant de nombreux leucocytes et sans germe. Lorsque l'arthrite survient au-delà de 10 jours, elle concerne surtout les grosses articulations.
- troubles digestifs (douleurs, diarrhée sévère et vomissements) et parfois ictère.
- atteinte neurologique avec méningite aseptique, uvéite.
- **atteinte cardiaque dans 25 % des cas ++**. Il s'agit le plus souvent : d'une péricardite, d'une myocardiopathie transitoire avec insuffisance cardiaque et arythmie, d'anévrismes coronaires ou d'autres artères de survenue parfois précoce. Des infarctus

du myocarde sont décrits dans 2 % des cas. A la phase initiale, les enfants doivent être hospitalisés. La surveillance cardiaque est échographique.

## 2 Diagnostic

### 2.1 Diagnostic positif

- Il repose essentiellement sur les données cliniques : 5 des 6 critères majeurs sont demandés pour affirmer ce diagnostic. Ce syndrome survient surtout chez le petit enfant : 50 % ont moins de 2 ans et 80 % moins de 4 ans. Il est rare après 12 ans. Toutefois, ce diagnostic peut être évoqué si des critères manquent alors qu'il existe un syndrome inflammatoire et une élévation des plaquettes après une semaine ou un anévrysme des coronaires à l'échographie. En fait, il faut évoquer le diagnostic devant une fièvre qui dure plus de 5 jours sans étiologie infectieuse.

- Absence de signes biologiques spécifiques : hyperleucocytose à neutrophiles, augmentation de la V.S. et de la C.R.P., élévation des plaquettes au bout d'une semaine et pouvant le rester 3 mois. Le syndrome de Kawasaki peut pratiquement être exclu si le taux des plaquettes et la V.S. sont normales après une semaine.

### 2.2 Diagnostic différentiel

- devant la fièvre : maladie de Still  
- devant l'éruption : érythème polymorphe (absence de lésions muqueuses), scarlatine, rougeole, mononucléose infectieuse, maladie sérique (allergie type III), oedème aigu hémorragique.

## 3 Etiologie

C'est une maladie de l'enfant surtout de moins de 5 ans qui touche plus souvent les garçons que les filles. Elle est fréquente au Japon et en Corée (40 à 150 cas / 100.000 enfants de moins de 5 ans) tandis que chez les Caucasiens, hors du Japon, l'incidence est de 6 à 10 / 100.000 enfants de moins de 5 ans. Une étude anglaise l'estime à 1,5. A partir de cette donnée, on peut estimer que pour la Bretagne, l'incidence est de 6 cas par an.

L'étiologie reste inconnue. Une cause infectieuse est supposée en raison au début, du tableau clinique. On peut supposer que l'agent infectieux est immunisant car il y a peu de manifestations après l'âge de 12 ans et qu'il existe des formes asymptomatiques.

## 4 Prise en charge

Ceci concerne les malades dont le diagnostic est certain ou supposé.

### 4.1 Les médicaments

- **Gammaglobulines I.V.** : Le schéma de perfusion est variable mais la dose recommandée est de 1g/kg/j durant 2 jours ou 2g/kg en une fois.  
- **Aspirine** : 60 à 100 mg/kg/jour jusqu'à la disparition de la fièvre ou au maximum à J14 (action anti inflammatoire) puis de 5 à 10 mg/kg/jour (action anti aggrégante) jusqu'à la normalisation des plaquettes et de la V.S., soit environ 3 mois.  
- **traitement d'une thrombose coronaire ou d'une insuffisance cardiaque.**

### 4.2 Surveillance

Les patients doivent être hospitalisés pour recevoir leurs gammaglobulines et être surveillés au moins jusqu'à la chute de la fièvre, en particulier à la recherche d'une complication cardiaque. Les anomalies coronaires sont surtout détectées 3 à 4 semaines après le début.

## 5 Evolution

### 5.1 Immédiate

Elle est triphasique :

- **phase aiguë** fébrile qui dure 8 à 15 jours en l'absence de traitement.
- phase **subaiguë** entre 2 et 3 semaines, marquée par la thrombocytose et la desquamation. Il y a risque d'arthrite et d'atteinte cardiaque.
- convalescence précoce, 3 à 4 semaines, risque de mort brutale par thrombose coronaire.

### 5.2 A long terme

- **Absence d'anomalie des coronaires** : arrêt des salicylés au-delà de 3 mois.
- **Anévrysmes des coronaires de petite taille ou transitoires** :
  - Maintien de l'aspirine à la dose de 3 à 5 mg/kg une fois par jour jusqu'à disparition de l'anévrysme et peut-être toujours.
  - Surveillance cardiaque annuelle.
- **Anévrysme géant supérieur à 8 mm** :
  - Traitement indéfini par l'aspirine à la dose de 3 à 5 mg/kg une fois par jour.
  - Certains proposent des anticoagulants durant 2 ans.
  - Surveillance cardiaque rigoureuse.

## 6 Pronostic

Le risque de cette maladie est essentiellement lié à une atteinte cardiaque. Cette atteinte peut apparaître tôt après le début de la maladie ou des années plus tard.

20 % des malades non traités développent un anévrysme des coronaires entre 7 jours et 6 semaines après le début. Ce risque est abaissé à 3 % si les gammaglobulines sont données dans les 10 jours, mais il est un peu plus élevé chez l'enfant de moins d'un an.

Les patients avec un anévrysme des coronaires sont à risque d'infarctus du myocarde, de mort brutale et d'ischémie myocardique pendant au moins 5 ans. 2/3 des anévrysmes présents à 8 semaines ont régressé au bout d'un an. Les patients à anévrysme géant sont à haut risque de développer une sténose avec ischémie myocardique.

Les rechutes sont rares.

**KAWASAKI EN BREF :**

CRITERES DIAGNOSTICS :

5 des 6 critères suivants (4 si anévrisme)

1. **T°** <sup>3</sup> **5 jours** 100% = Critère absolu
2. Conjonctivite 85%
3. Adénite cervicale <sup>3</sup> 1.5 cm 70%
4. Rash 80%
5. Atteinte des muqueuses (lèvres, langue, oropharynx) 90%
6. Desquamation des extrémités 70%

EVOLUTION EN 3 PHASES

1. *AIGUE* : +/- 10 jours

T° <sup>3</sup> 40

Conjonctivite bulbaire bilatérale, non purulente

Chéilite, érythème des lèvres ou du pharynx, langue framboisée

Lymphadénopathie cervicale antérieure, uni- ou bilatérale, durant la 2ème semaine

Rash polymorphe, tronc, parfois durant la 3ème semaine

2. *SUBAIGUE* : 2-4 sem.

Desquamation peri-ungéale s'étendant vers les paumes et plantes

+ érythème des mains et des pieds

+ desquamation périnéale

Parfois arthrite des grosses articulations

/+ cholécystite, méningite, diarrhée, douleurs abdo., infiltrat pulmonaire,

3. *CONVALESCENCE* : **ATTEINTE CARDIO-VASCULAIRE**

Dans les 10 premiers jours : myocardite, péricardite, arythmie (50-70%)

Dans les 2-4 semaines : anévrysmes coronaires (5-20%)

Dans les 3-12 mois : sténose artérielle, thrombose artérielle, phlébite

LABORATOIRE

GB >>, CRP – fibri. – VS >>

Plaq. parfois < en phase aiguë, >> durant 2ème et 3ème semaine

IgE >, C > ou NI

TRAITEMENT

Hospitalisation. Repos au lit 2 – 3 semaines après début de la T°

Equilibrer T°, troubles électrolytiques, ...

ASPIRINE : 100mg / kg / j en 4 – 6 x durant la phase aiguë (taux sanguins 150 – 250 mg/l)

puis 5 – 10 mg / kg / j en 1 x (jusqu'à normalisation du s. inflammatoire et des plaquettes)

IMMUNOGLOBULINES IV : à faire dans les 10 premiers jours

1 gr. / kg / j, 2 jours de suite

/+ DIPYRIDAMOLE = PERSANTINE° : 3 mg / kg / j

Si anévrisme : Héparinothérapie, ...

## L'infection à VIH de l'enfant

### 1 Définition de la maladie

La définition actuelle de l'infection VIH de l'enfant, retenue en 1987 et révisée en 1994, par le Centre pour le contrôle des maladies (C.D.C) d'Atlanta tient compte des difficultés du diagnostic chez le nourrisson et de l'évolution de la maladie avec des formes asymptomatiques et symptomatiques. L'infection à VIH s'étend d'enfants apparemment en bonne santé à des enfants diversement atteints ; la forme la plus sévère correspond au syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA). La classe E souligne la prudence actuelle qui s'impose avant d'affirmer l'infection chez un nourrisson de moins de 15 mois, en l'absence d'une preuve virale, en raison de la persistance prolongée des anticorps transmis. Le système de classification adopté pour les enfants de moins de 13 ans est divisé en 4 catégories, mutuellement exclusives selon 3 critères : le statut sérologique, le statut clinique et le statut immunologique.

Catégories immunologiques	Catégories cliniques			
	N	A	B	C
Sans preuve d'immunodépression (CD4 + >25%)	N1	A1	B1	C1
Immunodépression modérée (15 % <CD4 + <24%)	N2	A2	B2	C2
Immunodépression sévère (CD4 + <14%)	N3	A3	B3	C3

**Préfixe E** : statut VIH indéterminé.

**Catégorie N** : asymptomatique.

**Catégorie A** : symptomatologie mineure (au moins 2 signes et aucun de B et C). Adénopathies, HSM, dermatite, parotidite, infections ORL ou respiratoires récidivantes ou persistantes...

**Catégorie B** : symptomatologie modérée. Fièvre > 1 mois, diarrhée, LIP, troubles hématologiques, infections bactériennes sévères, toxoplasmose, zona, herpès, candidose > 2 mois...

**Catégorie C** : SIDA. Infections sévères récidivantes, cachexie, encéphalopathie, Kaposi, lymphome, pneumocystose, toxoplasmose cérébrale...

Un enfant âgé de moins de 18 mois (séropositif connu ou né de mère séropositive) sera déclaré infecté par le VIH, s'il a 2 résultats positifs à 2 prélèvements différents pour au moins l'un des examens suivants : culture virale, PCR, Antigénémie P24.

Pour un enfant de plus de 18 mois, des sérologies positives en ELISA confirmées en Western Blot (ou répondant aux critères ci-dessus) permettent de poser le diagnostic d'infection à VIH.

## 2 Epidémiologie

La prévalence de l'infection au virus de l'immunodéficience humaine (VIH) chez les enfants est actuellement étroitement liée à la séroprévalence du VIH chez les femmes enceintes. Depuis le dépistage systématique des donneurs de sang et le traitement des fractions anti-hémophiliques, la transmission materno-foetale du VIH constitue le mode de contamination quasi exclusif des enfants infectés.<sup>5</sup>

Chaque année, des femmes atteintes d'infection par le VIH débutent une grossesse. Environ 75% d'entre elles décident de poursuivre leur grossesse. Ces mères ont pour 50 % d'entre elles plus de 500/mm<sup>3</sup> CD4, pour 35 % entre 200/mm<sup>3</sup> et 500/mm<sup>3</sup> CD4 et 15 % ont des CD4 au dessous de 200/mm<sup>3</sup>. Près de 85 % sont représentées par des mères contaminées par voie hétérosexuelle. Seules 12 % d'entre elles sont à l'heure actuelle des usagées de drogue intraveineuse. Le mode de contamination est pour les autres d'origine transfusionnelle ou indéterminée (<5%).<sup>6</sup>

Le nombre cumulatif d'enfants infectés est de l'ordre de 10.000 en Europe, 20.000 aux Etats-Unis mais plus de 500.000 en Afrique sub-saharienne. Seuls les cas de SIDA font l'objet d'une déclaration obligatoire. Pourtant il existe une sous déclaration, particulièrement nette, en pédiatrie.

## 3 Transmission materno-foetale

### 3.1 Mécanismes

Les différents mécanismes de transmission (la transmission virale n'étant pas la même selon le moment où le virus est transmis) ne sont pas élucidés à ce jour.<sup>15</sup> Plusieurs hypothèses coexistent faisant intervenir soit le virus libre soit le virus associé aux cellules soit une infection du placenta. Le rôle des anticorps neutralisants maternels et des cellules T cytotoxiques présentes chez la mère est aussi à préciser.

La contamination peut se faire précocement (2<sup>ème</sup> trimestre de grossesse) in utero. Mais elle survient dans 2/3 des cas en fin de 3<sup>ème</sup> trimestre de grossesse et en perpartum du fait des échanges maternofoetaux et du contact avec les sécrétions cervico-vaginales de la mère. La contamination (5 à 14% selon les études) peut survenir aussi lors de l'allaitement maternel, qui est donc formellement contre-indiqué dès lors qu'une alimentation artificielle est accessible et réalisable dans de bonnes conditions.

### 3.2 Facteurs de risques

La taux de transmission maternofoetale du VIHse situait autour de 18 % avant la généralisation du traitement par zidovudine chez les femmes enceintes.

En fait le risque de transmission dépend de **facteurs maternels, viraux, ainsi que d'événements obstétricaux.**

Le mode de contamination de la mère, son origine géographique ou la toxicomanie ne semblent pas influencer le risque de transmission. Les éléments décrits comme associés à une transmission accrue comprennent : l'existence de signes cliniques maternels, un déficit immunitaire important, une charge virale élevée (transmission x 2 si >10000 copies/ml), une antigénémie p24 positive, un âge maternel > 35 ans, l'absence d'anticorps neutralisants, des souches virales à réplication rapide, des infections associées (maladies sexuellement transmissibles ou virus tels cytomégalovirus,

hépatites, herpès virus), la prématurité, l'infection placentaire, la rupture prématurée des membranes de plus de 4 heures ou des conditions d'accouchement sanglantes.

Par ailleurs, la réalisation d'une épisiotomie ou de manoeuvres instrumentales pendant l'accouchement n'augmentent pas le risque de transmission maternofoetale (TMF). Malgré des résultats longtemps discordants, une méta-analyse rétrospective publiée en avril 1999 renforce les études d'observation suggérant que les césariennes réalisées avant le travail diminuent la transmission maternofoetale du VIH. Une étude européenne prospective sur 408 patientes infectées par le VIH ( 60% prenaient un traitement antirétroviral) suggère que la césarienne programmée est une composante légitime en obstétrique pour les femmes enceintes VIH (TMF=10,2% si VB et 3,5% si césarienne). Sur les 119 qui prenaient à la fois un traitement antirétroviral et ont eu une césarienne programmée, 1 seule adonné naissance à un enfant infecté ce qui représente une TMF < 1%.

### 3.3 Prévention INFECTION HIV ET GROSSESSE :

#### → MAMAN

Suivi attentif de la charge virale chez la maman

- Suivi du traitement de la maman à discuter avec l'infectiologue traitant
- **Césarienne** élective programmée SAUF si mère traitée, suivie, et avec une charge virale indétectable, contrôlée à la 36ème semaine de grossesse
- Si pas de césarienne :
  - Rupture de la poche des eaux la plus tardive possible (max. 4h avant l'accouchement)
  - Eviter les mesures invasives (électrodes au scalp, épisiotomie, ...)
  - Lavage vaginal à la Chlorhexidine
  - Lavage du bébé à la Chlorhexidine
- **AZT (Rétrovir) à la maman pendant le travail ou en cas de césarienne :**
  1. Si la maman a été traitée pendant la grossesse (protocole ACTG 076, ou multithérapie) :
    - **AZT IV 2 mg/kg IV1h en début de travail (ou dès la préparation à la césarienne), à poursuivre à 1 mg/kg/h jusqu'à la fin de l'accouchement**
  2. Découverte après 36 semaines de gestation, ou RPPE avant l'instauration d'un traitement antirétroviral à la maman :
    - **Quadrithérapie** à la maman (AZT + Lamivudine + 1 PI + Nevirapine)
    - Césarienne d'office
    - **+ AZT** intrapart et au bébé (cfr ci-dessous)
  3. Si la charge virale de la maman est élevée (pas de traitement ou traitement insuffisant) :
    - Césarienne
    - **Névirapine** (Viramune) 200 mg per os 1x, pendant le travail ou la préparation à la césarienne
    - **+ AZT** intrapart et trithérapie au bébé (cfr ci-dessous)
  4. Si la maman n'a pas été traitée :
    - Traitement intrapart et de l'enfant à discuter quand même ® doit être débuté dans les 24 premières heures de vie pour être efficace.

#### → NOUVEAU-NE DE MERE HIV +

### **Bilan « de base » à la naissance**

- Sang complet – Typage lymphocytaire (CD2-CD4-CD8) ® EDTA
  - IgA-G-M ® Coagulé
  - Sérologies CMV – Toxo – HBV – HCV – Syphilis ® Coagulé
  - Urée, Créat. – TGO, TGP, gGT, Bili. – Amylase, Lipase – CPK – Glycémie – CRP ® Coagulé
  - HIV : Sérologie ® Coagulé
- Antigénémie ® Coagulé 1ml  
PCR (DNA – RNA) ® EDTA 2-5 ml  
+ 1 tube de sérum de la mère  
Envois HIV ® Labo. centre de référence SIDA - CHU Sart Tilman  
Dans les 48 h max.. A garder à T° ambiante.  
\_ 2 tubes coagulés + 1 tube EDTA pour le labo.  
1 tube coagulé + 2-5 ml EDTA + 1 tube sérum mère pour le labo. référence SIDA  
N.B. : en cas de prélèvement difficile, le bilan minimal à obtenir est :  
Sang complet (micro-méthode possible)  
PCR HIV (1 ml EDTA)  
Sérologies CMV-Toxo-HBV-HCV-Syphlis (1 ml coagulé)
  - Bactériologie périphérique + selles + urines
  - Si enfant symptomatique : Rx thorax

Echo. abdo.  
Echo. cardio.

  - Si signes neurologiques : EEG

Discuter CT-scan SNC  
PL avec cellularité + glyco. – protéino. + bactério.  
+ culture virale + PCR HIV + Antigénémie HIV

### **→ NOUVEAU-NE DE MERE HIV +**

#### **Traitement par AZT (Rétrovir) :**

- AZT 2 mg/kg/6h (= 4x/j) per os, pendant 6 semaines
  - Sirop Rétrovir® 10 mg/ml \_ = 0.2 ml/kg/6 h
  - Suivre : sang complet – TGO-P - gGT – CPK 1x/15 jours
- Si neutro. < 1000/mm<sup>3</sup> ou Hb < 9 gr : diminuer la dose de ½  
Si neutro. < 500/mm<sup>3</sup> ou Hb < 7.5 gr : interrompre le traitement

#### **Pour les prématurés :**

< 30 semaines AG :

1.5 mg/kg /12h IV ou 2 mg/kg/12h per os (= 2x/j) pendant 2 semaines,  
puis /8h (= 3x/j) pendant 2 semaines.

³ 30 semaines AG :

1.5 mg/kg /12h IV ou 2 mg/kg/12h per os (= 2x/j) pendant 2 semaines,  
puis /8h (= 3x/j) pendant 4 semaines.

³ 36 semaines AG :

1.5 mg/kg/6h IV ou ou 2 mg/kg/6h per os (= 4x/j) pendant 6 semaines.

**Si la charge virale de la maman est élevée (pas de traitement ou traitement insuffisant) :**

Trithérapie 1 semaine :

AZT (Rétrovir<sup>®</sup>) 4 mg/kg/12h (= 2x/j) per os

+ Lamivudine = 3TC (Epivir<sup>®</sup> solution 10 mg/ml) 2 mg/kg/12h (= 2x/j) pendant 1 semaine

+ Nevirapine (Viramune<sup>®</sup> sirop 50 mg/5 ml) 1 dose de 2 mg/kg per os entre la 48ème et la 72ème heure de vie,

puis AZT (Rétrovir) seul 2 mg/kg x 4/j per os, pendant 5 semaines

—

**Suivi de l'enfant** (infection ou non)

Bilan sanguin « minimal » à 1 mois et 6 mois (+ éventuellement à 3 mois) :

- Sang complet – Typage lymphocytaire – IgA-G-M – TGO-P
- Sérologie Toxo.
- Sérologie HIV + Antigénémie HIV + PCR HIV

Poids – Taille

Protéinurie

Rx thorax

1x/3 mois jusqu'à 24 mois, puis 2x/an

Si infecté : poursuivre le suivi

+ FO – Echo. cardio – Examen neurologique !

### Diagnostic et pronostic

Les nouveaux-nés de mères VIH positives possèdent des anticorps IgG transmis passivement et qui peuvent persister au-delà de 15 mois. La recherche d'IgM n'est pas fiable. Un diagnostic précoce de certitude repose ainsi sur la mise en évidence du virus au moyen de techniques de diagnostic direct chez le nouveau-né et se fait par *culture virale sur lymphocytes* ou *mise en évidence de l'ADN viral par PCR (Tableau)*.

De 35 à 50 % à la naissance, la sensibilité de ces tests atteint 75 à 90 % à 1 mois et près de 100 % à 3 mois. La pratique de ces tests est justifiée en période néonatale malgré leur sensibilité médiocre car le potentiel évolutif et le risque d'encéphalopathie d'un enfant dont la culture/PCR-ADN VIH est positive dès la naissance est plus élevé que chez celui dont l'isolement viral ne sera possible qu'après quelques semaines de vie. Ceci est encore plus net lorsqu'une antigénémie p24 peut être détectée dès la naissance (risque x 3). En revanche, chez l'enfant plus grand, le diagnostic sera indirect comme chez l'adulte, et mettra en évidence les anticorps sériques dirigés contre les divers constituants du VIH par méthode Elisa ou Western Blot.

**Tableau 2 :** Méthodes de diagnostic précoce de l'infection par le VIH

<b>Naissance</b>	Contrôle sérologie Elisa et Western Blot Culture virale et/ou PCR-ADN VIH Antigénémie p24
<b>1 mois</b>	Culture virale et/ou PCR-ADN VIH
<b>3 mois</b>	Culture virale et/ou PCR-ADN VIH

**12/18 mois**

Sérologie VIH Elisa

### **Tolérance**

Une numération formule sanguine et un bilan hépatique (transaminases et bilirubine) seront pratiqués afin de dépister les effets secondaires liés au traitement antirétroviral .

### **Coinfections**

Une éventuelle transmission de la mère à l'enfant d'autres micro-organismes tels cytomégalovirus, toxoplasme, virus des hépatites B (HBV) et C doit être évaluée. Une sérovaccination anti HBV sera réalisée en fonction du statut maternel vis à vis de l'HBV.

Dans le cas où ces tests sont d'emblée positifs (**Figure**) , l'enfant a un grand risque d'appartenir à une forme rapidement évolutive qui se caractérise par des symptômes d'infection virale (adénopathies, hépatomégalie, splénomégalie), des complications infectieuses car ces enfants sont en règle très immunodéprimés et par des manifestations neurologiques liées au VIH (encéphalopathie). Le traitement antirétroviral sera alors poursuivi voire renforcé et une prophylaxie vis à vis du pneumocystis carinii sera entreprise si elle n'avait pas été déjà mise en place.

Dans le cas où ces tests sont négatifs, ils seront répétés à 1 et 3 mois de vie . Le traitement antirétroviral pourra être arrêté lors de la première consultation car l'enfant a toutes les chances, s'il s'avère finalement contaminé, d'appartenir à une forme lentement évolutive (charge virale faible ou indécelable et taux de CD4 normal). Si la PCR ou la co-culture sont finalement positives, une reprise du traitement sera discutée en fonction de la charge virale. Le suivi sera de toutes façons prolongé pour tous ; la déclaration de non-infection pour un enfant né de mère séropositive, nécessite une sérologie VIH négative (soit 2 Elisa <18 mois ou 1 Elisa >18 mois) sans autre preuve biologique d'infection (détection directe du virus négative) ni critère clinique définissant le SIDA.

Le suivi doit être mensuel durant la première année de vie compte tenu de la rapidité évolutive de la maladie de certains enfants, puis pourra être tri- ou quadrimestriel par la suite si l'état de l'enfant le permet.

**L'évaluation clinique** visera à dépister une infection intercurrente, à rechercher les signes d'une encéphalopathie débutante ou d'autres dysfonctions d'organe (rein, myocarde notamment) et à apprécier l'état nutritionnel.

Comme chez l'adulte, **le suivi biologique à visée pronostique** repose sur *l'évaluation du statut immunitaire* (numération formule sanguine et plaquettes, nombre de lymphocytes CD4 circulants) et sur *la quantification de la réplication virale*. Les examens biochimiques et en particulier les transaminases et les enzymes pancréatiques seront réalisés régulièrement en fonction du contexte et des thérapeutiques instituées.

Une radiographie de thorax, un examen ophtalmologique, une analyse d'urines ou encore une échocardiographie ou un test tuberculinique seront réalisés une fois par an.

La vaccination par le BCG est contre-indiquée en raison des risques de bécérite localisée ou diffuse lors de l'installation du déficit immunitaire. Les vaccinations antipoliomyélitiques par vaccin inactivé, antidiphtérique, antitétanique et anticoqueluche antihémophilus influenzae type B et antihépatite B sont sans danger et doivent être faites

normalement. Le vaccin ROR (souche atténuée) peut être proposé chez les enfants asymptomatiques mais il est déconseillé chez les enfants présentant un déficit immunitaire sévère.

### **Manifestations cliniques**

Il existe deux formes au profil évolutif très différent :

#### **1 Forme rapidement évolutive**

Elle touche 20 à 30 % des nouveau-nés de mère séropositive. Les premiers symptômes se manifestent chez ces enfants entre 1 et 6 mois. Il s'agit d'adénopathies, de splénomégalie, d'hépatomégalie, de complications infectieuses (pneumopathies, diarrhées, candidoses pharyngées...) voire d'une encéphalopathie à VIH. Le décès survient en règle avant 5 ans car ces enfants sont d'emblée très immunodéprimés.

**L'encéphalopathie à VIH** survient essentiellement dans cette forme évolutive et est caractérisée par :

- des troubles du maintien postural et une spasticité avec hypertonie pyramidale
- une atteinte des fonctions cognitives
- une dyspraxie buccolinguale.

Elle évolue par paliers vers une aggravation progressive avec microcéphalie. Elle représente un facteur pronostic corrélé au risque d'infection opportuniste.

L'analyse du liquide céphalo-rachidien peut être normal ou montrer une pléiocytose avec élévation de la protéinorachie sans germes. On trouve des IgG anti VIH et parfois un antigène P24 dans les encéphalopathies progressives. La tomодensitométrie peut être normale ou montrer une atteinte corticale et des calcifications des noyaux gris centraux. Les images en RMN mettent en évidence une démyélinisation de la substance blanche de façon diffuse ou en foyers. L'étude anatomique confirme les lésions vues en RMN et objective une prolifération de cellules géantes multinucléées.

Cette encéphalopathie peut aussi survenir dans la forme lentement évolutive mais il s'agira alors d'un diagnostic différentiel après avoir éliminé une infection opportuniste (toxo cérébrale, CMV...) un lymphome ou des lésions vasculaires.

Les nouveau-nés chez qui la culture VIH est positive (cf ci-dessus) à la naissance, d'autant plus que leur antigénémie P24 est aussi positive et ceux qui présentent des signes de foetopathie (hépatosplénomégalie, IgM totales augmentées) sont particulièrement menacés par cette forme.

#### **2 Forme lentement évolutive**

Elle touche 70 à 80 % des enfants qui sont alors tous vivants à 5 ans. L'évolution est comparable au SIDA de l'adulte marquée par des complications infectieuses et des manifestations plus ou moins spécifiques.

##### **2.1 Complications infectieuses non nécessairement liées au déficit cellulaire = infections bactériennes**

Il s'agit tout d'abord d'infections pédiatriques courantes, récidivantes, d'évolution atypique : otites chroniques moyennes, pneumopathies, gastro-entérites, infections cutanées ou urinaires. Puis, des manifestations plus sévères apparaissent : septicémies, méningites, cellulites, abcès et arthrites. Les agents pathogènes sont : Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis, Salmonella enteritidis et

Staphylococcus aureus. Les antibiothérapies prolongées ou répétées favorisent l'émergence de germes gram négatifs. L'éradication des bactériémies à Salmonelles non typhoïdes est difficile.

## **2.2 Complications infectieuses liées au déficit de l'immunité cellulaire dites infections opportunistes**

Les agents pathogènes opportunistes les plus fréquents sont : Pneumocystis carinii, Candida, Aspergillus, mycobactérium tuberculosis et avium intracellulaire, CMV.

- **La pneumonie à Pneumocystis Carinii** mérite d'être individualisée car elle est inaugurale dans 17 % des cas. Elle se manifeste par une détresse respiratoire fébrile rapidement progressive. La radiographie pulmonaire peut être subnormale ou montrer une atteinte interstitielle. Il existe une hypoxie avec parfois un bloc alvéolocapillaire. Un lavage bronchoalvéolaire, en urgence, permet souvent de retrouver le Pneumocystis et d'adapter le traitement.
- **Diverses infections opportunistes** par des champignons, des mycobactéries, des parasites ou des virus surviennent avec une fréquence moindre. Elles touchent préférentiellement la peau, le tube digestif, les poumons et le système nerveux central. Des surinfections par le virus respiratoire syncytial, la rougeole ou la varicelle peuvent être graves.

## **2.3 Autres manifestations**

- **La pneumonie interstitielle lymphoïde (LIP)** est spécifique de l'enfant et ne représente pas un facteur pronostique de SIDA. Elle atteint 20 à 30 % des enfants de plus de 2 ou 3 ans. Cette affection a une évolution respiratoire. Le tableau associe souvent des adénopathies superficielles et une hépatosplénomégalie. Il existe un infiltrat pulmonaire réticulonodulaire avec des adénopathies hilaires et médiastinales. Le taux sérique de la lacticodehydrogénase est normal ou peu élevé. L'étude du liquide de lavage bronchoalvéolaire montre une hyperlymphocytose sans agents pathogènes. Ces lésions correspondent à des hyperplasies lymphoïdes. La pathogénie est inconnue. On a incriminé une infection chronique par le virus d'Epstein Barr en raison de la découverte du génome viral dans des échantillons pulmonaires et de l'existence de désordres lymphoprolifératifs polyclonaux B. Elle impose une prévention systématique des infections bactériennes. La corticothérapie peut être indiquée.
- **Tous les organes peuvent être touchés**, soit par le virus lui-même, soit par une infection : hépatite cytolytique, pancréatite, glomérulopathie, cardiomyopathie, atteinte oculaire.
- **Une atteinte hématologique est fréquente** : cytopénie auto-immune à moelle riche ou hypoplasie médullaire (toxique ou infectieuse).
- **Les lésions malignes** sont de moins en moins exceptionnelles avec le prolongement de la durée de vie: sarcome de Kaposi, lymphomes non hodgkiniens ou hodgkiniens, léiomyosarcome.

## **6 Stratégies thérapeutiques**

### **Antirétrovirales**

Le suivi biologique et clinique guident la prescription des antirétroviraux (**Tableau**).

Six analogues nucléosidiques sont disponibles chez l'enfant : l'AZT (zidovudine), la ddi (didanosine), le 3TC (lamivudine), la ddc (zalcitabine), la d4t (stavudine) et l'Abacavir (Ziagen\*). Néanmoins leur forme galénique n'est pas toujours adaptée à l'enfant. La pharmacocinétique et la tolérance des analogues nucléosidiques semblent peu différentes chez l'enfant et chez l'adulte mais seuls l'AZT et le 3TC ont fait l'objet d'études détaillées de pharmacocinétiques chez le nouveau-né et le nourrisson. Des analogues non nucléosidiques peuvent aussi être employés. Les antiprotéases ont aussi fait leur apparition dans la pharmacopée pédiatrique avec les mêmes limites que chez l'adulte.

L'efficacité de ces différents types de molécules est identique à ce qui est observé chez l'adulte : réduction de la réplication virale, élévation du taux de CD4 et émergence de souches virales résistantes après administration d'une mono- ou bithérapie d'analogues nucléosidiques. Les résultats obtenus avec les trithérapies chez l'enfant (2 analogues nucléosidiques et 1 antiprotéase) montrent un effet transitoire chez 30 % des enfants ; une résistance complète au traitement dans 30 % des cas et un effet transitoire chez 30% (>1an) mais le recul est encore faible (<2 ans). Ces enfants doivent bénéficier d'un suivi très étroit, clinique, biologique et psychologique car l'observance est fondamentale pour éviter l'émergence rapide de souches résistantes mais l'adhérence difficile en raison des effets secondaires et des contraintes liées à la prise des médicaments.

**Tableau:** Stratégies antirétrovirales chez l'enfant

<p><b>Indications du traitement antirétroviral</b></p> <p>→ Nouveau-né infecté par le VIH à haut risque d'évolution précoce et sévère (Ag p24 + dès la naissance et ARN VIH plasmatique élevée à la naissance)                  ® multithérapie avec antiprotéase</p> <p>Grands enfants présentant des symptômes cliniques du groupe B ou C (CDC) et/ou baisse des CD4 au dessous de 25% et/ou ARN VIH plasmatique élevée &gt;20.000 copies/ml                  ® trithérapie</p>
<p><b>Modifications du traitement</b></p> <p>Si aggravation clinique et/ou charge virale élevée et/ou décroissance des CD4 après un traitement bien conduit                  ® changement thérapeutique par adjonction d'une antiprotéase si bithérapie ou multithérapie sans antiprotéase, ou changement de l'antiprotéase si multithérapie avec antiprotéase ou association 2 inhibiteurs nucléosidiques + 1 non nucléosidique</p>
<p><b>En évaluation</b></p> <p>Choix de la multithérapie initiale                  Thérapie séquentielle de principe                  Traitement de tout nouveau-né infecté asymptomatique</p>

Place des antiprotéases : précoce d'emblée ou tardive après échec d'une autre trithérapie

### Vis à vis des autres infections

- **Infections bactériennes** : une antibiothérapie doit être adaptée afin d'éviter une sélection de la flore bactérienne. Les perfusions d'immunoglobulines toutes les trois semaines diminuent l'incidence des infections graves même s'il existe une hypergammaglobulinémie. Elles sont de plus en plus abandonnées à l'heure actuelle au profit d'un traitement par BACTRIM quotidien.
- **Infections opportunistes** : beaucoup d'infections opportunistes nécessitent un traitement initial puis un traitement préventif des rechutes. Les traitements les plus efficaces sont contre le *Pneumocystis carinii*, contre les champignons, contre le cytomégalovirus, l'herpès, le virus respiratoire syncytial . Ces traitements sont parfois mal tolérés. Un contage de varicelle-zona justifie des perfusions d'immunoglobulines et la prescription de Zovirax.

### Autres

Le mauvais état nutritionnel nécessite parfois une nutrition entérale ou parentérale. Il est préférable d'utiliser des produits sanguins irradiés.

## Infections osseuses chez l'enfant

### 1 Ostéomyélite aiguë

Il s'agit de l'infection d'une métaphyse, presque toujours d'un os long, par un microbe venu par voie hématogène. Ce microbe est dans 60% des cas un staphylocoque doré, mais fréquence du staphylocoque B et d'*Haemophilus influenzae* chez l'enfant de moins de 3 ans.

Le tableau clinique est presque toujours caractéristique. C'est un enfant de 6 à 12 ans qui brutalement présente une impotence absolue du membre atteint et qui s'associe à une fièvre brutale à 39-40°. A l'examen, la douleur est extrêmement intense, l'atteinte préférentielle est l'extrémité inférieure du fémur ou l'extrémité supérieure du tibia.

Le diagnostic est clinique, en effet les radios sont normales. Le germe doit être recherché par une hémoculture et une ponction systématique de la métaphyse atteinte à la recherche d'un abcès sous-périosté ou intra osseux. La scintigraphie au technétium, ou éventuellement une IRM peuvent être demandés en urgence dans les cas difficiles.

Le traitement doit être fait **en urgence** associant une immobilisation par un plâtre à des antibiotiques par voie intraveineuse. Si le traitement est mis en route en urgence, la guérison se fait en trois semaines.

Par contre, si le diagnostic est fait avec retard ou si le traitement est insuffisant, l'évolution va se faire vers une ostéomyélite chronique qui associe un tableau avec de la fièvre à 38°, le membre atteint est douloureux, rouge, chaud et parfois il existe un

abcès. Sur le plan radiographique : atteinte de la métaphyse avec ostéolyse, épaissement ou décollement du périoste avec une ossification sous-périostée, apparition d'un séquestre.

Le traitement de ces formes qui deviennent subaiguës ou chroniques est complexe, six mois à un an de traitement médical, gestes chirurgicaux à répétition pour évacuer les abcès intra osseux ou sous-périostés, enlever les séquestres. Les séquelles sont importantes : fragilité osseuse avec risque de fracture et troubles de consolidation, troubles de croissance en longueur ou avec déviation.

## 2 L'ostéite

Il s'agit d'une infection osseuse, presque toujours subaiguë, presque toujours aussi avec un staphylocoque doré, mais qui ne s'est jamais accompagnée de signes généraux : pas d'atteinte de l'état général, un léger fébricule. Les signes sont donc essentiellement locaux. L'ostéite entraîne une douleur, parfois peu importante. Lorsqu'elle atteint un membre inférieur, elle entraîne une boiterie et cela se traduit à l'examen clinique par une amyotrophie en regard du squelette intéressé.

Sur le plan biologique, il y a tous les signes d'une infection (NFS, VS, C.R.P) et la radiologie va montrer une ostéolyse en général uni ou polycyclique finement cerclée d'os dense (abcès de Brodie). Scintigraphie et IRM sont utiles dans les cas difficiles.

**Le traitement** est obligatoirement chirurgical. Il faut faire une trépanation osseuse pour décompresser cette infection interne tout ceci sous couvert d'antibiotiques par voie intraveineuse au départ, puis par voie orale si tout va bien. La durée du traitement est au minimum de trois semaines. Si tout ne se normalise pas rapidement, les antibiotiques par voie orale sont nécessaires pendant plusieurs mois.

## 3 Arthrite

Il s'agit d'une infection avec présence de pus en intra-articulaire.

L'arthrite se traduit par une **impotence**, un gonflement de la région articulaire (si l'articulation est superficielle, par exemple le genou) et des **douleurs**.

Le traitement est **urgent** : ponction de l'articulation (pour confirmer le diagnostic et pour typer le germe en cause) et lavage de l'articulation associé à un traitement antibiotique (par voie IV 10 jours puis orale si l'évolution clinique et biologique se normalise rapidement) et une immobilisation.

Ce qui est spécifique au nourrisson, c'est l'**ostéoarthrite**. C'est en réalité d'abord une infection osseuse métaphysaire avec propagation du microbe vers l'articulation voisine. Les enfants qui sont dans des soins intensifs par exemple avec des multiples portes d'entrée de microbes potentiels représentent un terrain "idéal". Le meilleur signe de diagnostic de l'ostéoarthrite chez le nourrisson, est l'impotence ; il ne peut pas bouger un segment de membre. Il n'y a pas de fièvre, il peut y avoir un oedème au niveau de la région atteinte mais il s'agit souvent de l'articulation de la hanche et l'oedème est tardif.

**Le traitement** est le même que celui de l'ostéomyélite aiguë.

Par contre, les **séquelles** sont souvent très importantes. Cette infection survient chez un enfant très fragile avec des structures de croissance qui vont être détruites. Les séquelles vont aller du plus simple (plus grosse épiphyse du coté atteint par rapport au coté opposé), aux troubles orthopédiques plus sévères : inégalité de longueur des membres

inférieurs, troubles de croissance des axes, destruction plus ou moins totale de l'articulation avec luxation de traitement très difficile.

## **Apport de l'imagerie dans l'infection ostéoarticulaire**

*L'infection osseuse et ostéo-articulaire de l'enfant et du nourrisson diffère de celle de l'adulte par des aspects anatomiques particuliers et par la possibilité de graves séquelles fonctionnelles. Le diagnostic précoce de l'infection osseuse ou ostéoarticulaire est indispensable car le traitement doit être institué en urgence. Il existe de nombreuses formes cliniques selon l'âge, la localisation (os long, os plat, rachis), le mode évolutif, le germe responsable.*

Certains termes doivent être explicités. L'*ostéomyélite* est une infection de l'os et de la moelle osseuse. L'*ostéite* est une infection de l'os cortical, elle est le plus souvent associée à une ostéomyélite. L'arthrite septique peut survenir de façon primitive (atteinte de la synoviale) et s'étendre ensuite à l'os adjacent ou, inversement, être secondaire à une ostéomyélite: il s'agit dans les deux cas d'une *ostéo-arthrite*. Seront envisagés les données anatomo et physiopathologiques, les moyens de diagnostic, les formes cliniques et le diagnostic.

### **1. DONNÉES ANATOMO ET PHYSIO-PATHOLOGIQUES**

#### **1.1. Données anatomiques particulières à l'enfant**

##### **1.1.1. Vascularisation métaphyso-épiphysaire**

Les vaisseaux métaphysaires réalisent des boucles sinusoïdales où le flux sanguin subit un ralentissement qui favorise une greffe bactérienne en cas de septicémie. En effet, le foyer infectieux métaphysaire initial est le mécanisme le plus souvent rencontré. La vascularisation de la métaphyse est assurée par des artères d'origine diaphysaire et par des vaisseaux traversant directement le périoste et l'os cortical. De plus, des anastomoses existent avec le réseau vasculaire épiphysaire jusqu'à l'âge de 12-18 mois (selon les articulations). Cette communication permet une diffusion facile du processus infectieux vers l'épiphyse et l'articulation.

##### **1.1.2. Situation intra-articulaire de la métaphyse**

Chez le jeune enfant, la situation intra-articulaire de certaines métaphyses (hanche, épaule, coude) est un autre élément de dissémination articulaire du processus infectieux.

##### **1.1.3. Périoste**

Le relativement faible attachement du périoste à l'os cortical est responsable d'un décollement rapide et expansif en cas de collection sous-périostée.

### **1.2. Voies de contamination. Germes responsables**

- La voie de contamination est le plus souvent hématogène, l'infection osseuse étant la conséquence d'une septicémie. Plus rarement, il s'agit de l'extension d'une infection des parties molles adjacentes ou d'une inoculation directe (ponction, chirurgie).
- Le staphylocoque doré est le germe le plus souvent en cause. Mais d'autres agents peuvent se rencontrer: streptocoque B chez le nouveau-né, hémophilus, méningocoque, etc, chez le nourrisson. Chez le drépanocytaire, les ostéomyélites à salmonelle et à pneumocoque sont classiques. Une atteinte fongique ou à mycobactérie peut survenir, particulièrement chez l'immuno-déprimé. A part, les infections osseuses transplacentaires: rubéole, cytomégalovirose, syphilis.

### 1.3. Pathogénie

La présence dans la métaphyse de l'agent pathogène, conduit par voie hématogène, induit une inflammation locale avec œdème, thrombophlébite extensive puis formation de pus. Le processus peut être contenu au foyer initial en cas de traitement précoce ou de germe peu agressif ou s'étendre rapidement. L'extension peut se faire alors dans plusieurs directions:

- vers le périoste à travers l'os cortical donnant un abcès sous-périosté,
- vers les parties molles à travers le périoste,
- vers la diaphyse à travers l'os spongieux métaphysaire,
- vers l'épiphyse à travers le cartilage de conjugaison,
- vers l'articulation, soit directement, soit après atteinte épiphysaire.

La survenue d'un abcès sous-périosté induit des phénomènes ischémiques causant une nécrose corticale et la formation d'un fragment osseux séquestré; il en est de même de l'atteinte diaphysaire.

L'évolution des lésions associe plusieurs phénomènes. L'os adjacent réagit dans un premier temps par une déminéralisation puis une condensation osseuse est possible en périphérie des lésions. L'os nécrosé se résorbe progressivement; une résorption incomplète conduit à la formation d'un séquestre. Le décollement périosté induit la production d'un os néoformé ou involucrum qui peut être séparé de l'os cortical plus ou moins nécrosé.

L'atteinte du cartilage épiphysaire peut induire la destruction de la maquette épiphysaire. Une reconstruction désordonnée est possible pouvant conduire à une incongruence articulaire.

L'atteinte focale ou diffuse du cartilage de croissance conduit à la formation de ponts osseux (épiphysiodèse) qui peuvent engendrer des troubles de croissance à type de raccourcissement si le pont est central ou diffus, ou de désaxation si le pont est périphérique ou asymétrique.

## 2. MOYENS D'IMAGERIE

### 2.1. Clichés simples

Ils sont indiqués dans tous les cas. Les modifications de la structure osseuse et l'apparition d'une apposition périostée sont retardés d'une quinzaine de jours après le

début du processus. Leur caractère normal peut constituer un argument dans les formes de début.

## **2.2. Scintigraphie**

Plusieurs marqueurs peuvent être utilisés en matière d'infection ostéo-articulaire de l'enfant.

- Scintigraphie au HMDP ou au MDP (hydroxy- ou méthyl-diphosphonate) marqué au Technétium 99m. C'est l'examen de première intention. Elle est peu irradiante. Sa sensibilité est grande mais il existe des faux négatifs en cas de thrombose vasculaire étendue, ce qui reste une éventualité exceptionnelle. Par contre, elle ne présente aucun caractère de spécificité. Le foyer infectieux se traduit par une hyperfixation.
- Scintigraphie au citrate de Gallium 67. Ce marqueur se fixe sur les polynucléaires et les bactéries, et permet ainsi de détecter les processus infectieux. Son irradiation est cependant plus importante (facteur 10) que la scintigraphie au 99m Tc-HMDP.
- Scintigraphie aux leucocytes marqués à l'Indium 111. Cette technique est très sensible et spécifique mais sa mise en application est difficile.

## **2.3. Imagerie par résonance magnétique (IRM)**

C'est une exploration très sensible mais peu spécifique; elle apporte des renseignements anatomiques précis sur la topographie et l'étendue des lésions. Les séquences employées sont les séquences classiques d'examen ostéo-articulaire: séquences pondérées T1, T2, séquences avec effet de suppression de graisse, séquences avec injection de Gadolinium.

## **2.4. Tomodensitométrie**

Le seul intérêt de la tomodensitométrie (TDM) réside à l'heure actuelle dans la recherche de séquestres osseux dans les formes chroniques d'ostéomyélite.

## **2.5. Echographie**

Elle est utile pour apprécier l'existence d'un épanchement intra-articulaire, d'un abcès sous-périosté et pour guider éventuellement une ponction. Elle n'a de valeur que positive.

## **3. FORMES CLINIQUES ET DIAGNOSTIC**

### **3.1. Ostéomyélite et ostéoarthrite du nouveau-né et du nourrisson**

#### **3.1.1. Généralités**

L'ostéomyélite isolée est exceptionnelle dans cette tranche d'âge: il s'agit, en effet, d'une ostéoarthrite. Le caractère multifocal (plus de 50% des cas) et la fréquence des séquelles orthopédiques en sont des particularités. L'articulation de la hanche, de l'épaule sont les plus fréquemment touchées. Le milieu de réanimation est un facteur favorisant.

#### **3.1.2. Signes cliniques**

Les signes cliniques d'appel sont pauvres, le tableau infectieux peu marqué et il faut systématiquement penser au diagnostic devant une douleur à la mobilisation, une diminution de la mobilité spontanée, une attitude vicieuse, une tuméfaction.

La ponction de l'articulation est une urgence diagnostique et thérapeutique.

### **3.1.3. Imagerie**

La ponction sera précédée d'une radiographie simple et d'une échographie.

Au début, les seuls signes radiologiques sont ceux d'un épanchement intra-articulaire:

- déplacement des liserés graisseux (hanche),
- excentration du noyau épiphysaire (aspect de luxation avec toit du cotyle normal pour l'articulation de la hanche, donnée plus difficile à apprécier pour l'articulation de l'épaule).

A un stade plus tardif, les lésions osseuses deviennent visibles radiologiquement: lacunes métaphysaires, géode épiphysaire si le noyau est ossifié (épaule), appositions périostées métaphyso-diaphysaires.

L'échographie est plus sensible que les clichés simples pour détecter un épanchement intra-articulaire.

La scintigraphie est très utile pour détecter d'autres localisations.

### **3.1.4. Evolution**

Si le germe responsable a pu être identifié par ponction ou par hémoculture, l'évolution est en règle favorable sous traitement antibiotique adapté. L'effet décompressif de la ponction articulaire est aussi un facteur de réussite thérapeutique. Cependant, un risque de séquelles orthopédiques persiste: déformation épiphysaire, luxation, épiphysiodèse. Dans ce cadre, l'IRM peut apporter des informations indispensables.

## **3.2. Ostéomyélite aiguë de l'enfant**

### **3.2.1. Généralités**

Cette forme se rencontre plus souvent que l'ostéoarthrite du nourrisson. Le pic maximal de fréquence se situe vers 6-7 ans. Il existe une nette prédominance masculine. Le germe responsable est dans la plupart des cas le staphylocoque doré. La localisation initiale est ici encore la métaphyse fertile des os longs (genou +++). C'est une urgence thérapeutique.

### **3.2.2. Clinique**

Le tableau clinique est très évocateur: début brutal, douleur intense responsable d'une impotence fonctionnelle, syndrome fébrile et tableau biologique infectieux (leucocytose avec polynucléose, augmentation de la VS, hyperfibrinémie, augmentation de la protéine C réactive). Des hémocultures peuvent être positives. Ce tableau clinique est

suffisamment typique pour que le traitement (immobilisation et antibiothérapie anti-staphylococcique) soit instauré sans retard.

### **3.2.3. Imagerie**

Les clichés simples sont en règle normaux, ce caractère normal étant un argument diagnostique supplémentaire. Parfois, les clichés initiaux peuvent mettre en évidence une apposition périostée unilamellaire et/ou une zone lacunaire métaphysaire floue. La scintigraphie (HMDP- 99mTc) confirme le diagnostic.

L'IRM paraît très utile lors du bilan initial et apprécie l'étendue des lésions. La lésion infectieuse se présente sous la forme d'un hyposignal médullaire en séquences pondérées T1, d'un hypersignal en séquences pondérées T2 et en séquences avec effet de suppression de graisse. La prise de produit de contraste est hétérogène. Dès le bilan initial, un abcès sous-périosté voire une extension dans les parties molles peuvent être découverts; il en est de même d'un franchissement éventuel du cartilage de croissance. Ainsi, l'IRM a permis de mettre en question l'effet-barrière du cartilage de croissance après l'âge de 12-18 mois sur la progression de l'infection.

### **3.2.4. Evolution**

L'évolution peut se faire de trois façons: guérison sans apparition de signes radiologiques, amélioration clinique et biologique mais apparition de signes radiologiques ou évolution défavorable avec extension des lésions.

Les deux premières situations sont actuellement les plus courantes. Il n'existe pas de corrélation stricte entre la clinique et la biologie, d'une part, et les signes radiologiques, d'autre part: c'est pour cela qu'une ostéolyse de type variable (géographique, mitée ou ponctuée) peut apparaître sans que le processus infectieux poursuive son évolution. Il en est de même des appositions périostées, unilamellaires plus ou moins épaisses, qui peuvent ne témoigner que d'un processus de reconstruction et non de la présence d'une collection sous-périostée.

Dans la situation d'évolution défavorable, il est important de rechercher la constitution d'abcès sous-périostés ou dans les parties molles adjacentes et d'apprécier l'extension diaphysaire du processus (constitution d'une pandiaphysite). Si l'échographie peut être suffisante pour répondre à la première question, il est certain que l'IRM réalise un bilan plus précis afin de guider un éventuel drainage chirurgical.

### **3.2.5. Diagnostic**

La circonstance qui pose le plus de problèmes diagnostiques est celle où le début ne revêt pas un caractère brutal et lorsqu'existent des signes radiologiques sur le premier bilan. Il faut alors discuter la tumeur d'Ewing, le granulome éosinophile, une localisation d'hémopathie (leucémie ou lymphome), une métastase ou une . Au moindre doute, une biopsie doit être pratiquée.

## **3.3. Ostéomyélite chronique**

### **3.3.1. Généralités**

Il s'agit le plus souvent de l'évolution défavorable d'une ostéomyélite aiguë; l'affection est exceptionnellement découverte à ce stade.

### **3.3.2. Clinique**

Les signes cliniques sont parfois discrets ou, au contraire, le membre atteint peut être tuméfié, douloureux; un ou plusieurs orifices fistuleux peuvent apparaître. Le tableau biologique est celui d'une infection chronique.

### **3.3.3. Imagerie**

Les clichés simples sont très évocateurs:

- réaction cortico-périostée épaisse, irrégulière et étendue (constitution d'un involucrem);
- alternance de zones lytiques et ostéo-condensantes;
- une fracture pathologique est possible.

La TDM présente ici l'intérêt de rechercher des fragments osseux séquestrés: zones très denses, de taille variable, séparées de l'os adjacent, pouvant occuper la cavité médullaire.

Les fistules peuvent être opacifiées mais les anomalies des parties molles (abcès) seront mieux précisées par IRM.

### **3.3.4. Evolution**

L'évolution est longue. Plusieurs interventions chirurgicales sont souvent nécessaires pour faire disparaître les fragments osseux nécrosés et les foyers d'infection. La scintigraphie au gallium ou aux leucocytes marqués est ici utile pour apprécier la persistance de foyers infectieux encore actifs.

### **3.3.5. Diagnostic**

Le diagnostic ne pose pas de problème dans la plupart des cas. Cependant, la découverte de l'affection à ce stade peut faire discuter certaines formes d'ostéosarcome.

## **3.4. Ostéomyélite circonscrite**

### **3.4.1. Généralités**

Il s'agit d'une forme particulière d'ostéomyélite, évoluant sur un mode subaigu, d'extension très limitée, en relation avec un germe peu virulent ou avec une infection décapitée par un antibiotique mal adapté. Cette forme serait plus fréquente à l'heure actuelle. Le germe en cause n'est pas toujours retrouvé. L'atteinte fémorale ou tibiale représente 80% des cas.

### **3.4.2. Clinique**

Le tableau clinique est plus fruste: douleur insidieuse, impotence fonctionnelle peu marquée, signes biologiques d'infection discrets.

### 3.4.3. Imagerie

Des anomalies sont visibles dès le premier bilan: zone d'ostéolyse souvent géographique, parfois cernée d'un liseré d'ostéocondensation, de taille variable mais souvent petite, de topographie métaphysaire mais parfois diaphysaire ou épiphysaire; la réaction périostée n'est pas constante. C'est l'aspect du classique "*abc s de Brodie*". La scintigraphie est positive. La TDM et l'IRM sont peu contributives; quelquefois un œdème des parties molles et un œdème médullaire sont retrouvés. La présence d'un chenal serpiginieux reliant la lésion au cartilage de croissance adjacent serait très évocatrice du diagnostic.

### 3.4.4. Diagnostic différentiel

Le diagnostic se pose avec le granulome éosinophile et parfois l'ostéome ostéoïde; la localisation épiphysaire peut faire discuter en plus le chondroblastome.

### 3.4.5. Forme particulière

On peut en rapprocher l'*ostéomyélite sclérosante de Garré*. Les clichés simples mettent en évidence un épaississement cortical localisé avec possibles appositions périostées pluri-lamellaires. Au sein de cette ostéocondensation une ou plusieurs lacunes peuvent être visibles. Le diagnostic peut se poser avec l'ostéome ostéoïde, la tumeur d'Ewing, le granulome éosinophile voire la dysplasie fibreuse ou l'ostéofibrodysplasie.

## 3.5. Autres formes

### 3.5.1. Ostéoarthrite de l'enfant

Il s'agit d'une affection moins fréquente que l'atteinte du nouveau-né et du nourrisson. La hanche est l'articulation la plus touchée. On retrouve ici la coexistence d'une arthrite septique et d'un foyer infectieux métaphysaire ou épiphysaire (selon la localisation) avec éventuelle prédominance d'un des éléments. Le germe en cause est usuellement le staphylocoque doré. L'échographie retrouve un épanchement intra-articulaire. Les lésions osseuses peuvent être discrètes (scintigraphie et IRM ++). Après ponction voire arthrotomie et traitement antibiotique, les séquelles sont devenues rares. Le diagnostic différentiel se pose avec d'autres atteintes articulaires: synovite aiguë transitoire de hanche, ostéochondrite, arthrite chronique juvénile, arthrite tuberculeuse, leucémie, synovite villonodulaire pigmentée, ostéome ostéoïde à présentation pseudo-arthritique.

### 3.5.2. Ostéomyélite chronique récidivante multifocale

Cette entité, d'étiologie inconnue et de survenue exceptionnelle, présente une atteinte métaphysaire des os longs et de certains os plats (clavicule ++); la tranche d'âge touchée est 7-14 ans. Faits particuliers: ce sont le caractère bilatéral voire symétrique, la constance de rechutes et l'association à une pustulose palmo-plantaire. L'aspect radiologique est celui de lacunes métaphysaires associées à une ostéocondensation périphérique. L'aspect histologique est celui d'une ostéomyélite chronique avec prédominance de plasmocytes mais aucun germe n'est retrouvé.

### 3.5.3. Formes particulières selon la localisation

L'atteinte préférentielle de l'infection osseuse est la métaphyse des os longs; il existe cependant de multiples autres localisations.

Sur les os longs, l'épiphyse et la diaphyse peuvent être touchées de façon isolée, essentiellement sous la forme d'une ostéomyélite circonscrite.

Une atteinte particulière est celle des zones "métaphysaires - équivalent": bassin, calcanéum, grand trochanter, tubérosité tibiale antérieure, omoplate. La séméiologie et les problèmes de diagnostic sont aussi ceux de l'ostéomyélite circonscrite.

L'*atteinte disco-vertébrale* mérite un développement particulier. Elle survient de façon préférentielle à l'étage cervico-thoracique chez le nourrisson et à l'étage lombaire chez l'enfant plus grand. Le germe en cause est le plus souvent le staphylocoque doré, la possibilité d'atteinte tuberculeuse ne doit pas être méconnue. La clinique est souvent trompeuse: douleurs abdominales, dorsolombaires, attitude guindée, déformation rachidienne de survenue rapide chez le nourrisson. Les signes radiologiques sont souvent retardés par rapport au début de l'affection: pincement discal, atteinte vertébrale uni ou bipolaire, tassement vertébral. L'IRM mieux que la scintigraphie montre bien les modifications de signal (hypo-T1, hyper-T2) du ou des corps vertébraux, le pincement et la modification du signal discal (hypo-T1, hyper-T2 mais, contrairement à ce que l'on observe chez l'adulte, l'hypersignal T2 du disque atteint est inférieur à l'hypersignal normal des disques sains), l'abcès para-vertébral et l'extension intra-canaulaire éventuelle. Chez le nourrisson, des séquelles sont possibles.

#### **3.5.4. Formes particulières selon le terrain**

- Chez l'enfant drépanocytaire, la fréquence des infections osseuses est élevée (classiquement à salmonelle). Cependant, les infarctus osseux sont la complication essentielle de cette affection. La différenciation infarctus-infection est très difficile à établir. L'IRM est décevante. Seule la scintigraphie aux leucocytes marqués ou au gallium peut apporter des informations.
- Chez l'enfant immuno-déprimé, les lésions osseuses se rencontrent surtout dans la *granulomatosse septique* (dysfonctionnement congénital des polynucléaires). Dans cette affection, les infections osseuses moins fréquentes que les anomalies cutanées, respiratoires ou digestives, présentent des caractères particuliers: début insidieux avec signes radiologiques présents dès le premier bilan, germes de faible virulence, atteinte fréquente des petits os et de la paroi thoracique, destruction osseuse extensive avec ostéocondensation discrète, survenue de nouveaux foyers sous traitement, réponse thérapeutique cependant bonne à long terme.

#### **3.5.5. Infections osseuses transplacentaires**

##### **3.5.5.1. Syphilis congénitale**

Cette affection s'accompagne de manifestations générales néonatales variables: rhinorrhée, hépato-splénomégalie, anémie, douleurs, impotence fonctionnelle ("pseudo-paralysie" de Parrot). L'atteinte osseuse est présente dans 75 à 100% des cas non traités, avec lésions multiples, bilatérales et classiquement symétriques (15% de formes asymétriques): os longs, côtes, voûte du crâne, face, os plats. L'aspect radiologique est particulier sur les os longs. La lésion est initialement métaphysaire avec bandes claires ou denses, fragmentation et aspect frangé des bordures métaphysaires; le signe de Wimberger (atteinte bilatérale tibiale supérieure interne) n'est pas spécifique, il est possible dans la fibromatose, l'ostéomyélite et l'hyperparathyroïdie; des fractures à

travers les lésions métaphysaires sont possibles, avec calcs exubérants, posant le problème du syndrome des enfants battus. Les lésions diaphysaires apparaissent peu après les lésions métaphysaires, parfois avant: appositions périostées et lésions lytiques extensives, en continuité avec les lésions métaphysaires. Sous traitement spécifique, les lésions guérissent avec peu de séquelles.

### **3.5.5.2. Rubéole congénitale**

Cette affection virale présente des signes évocateurs: retard de croissance intra-utérin, purpura thrombocytopénique, lésions oculaires, cardiopathie, anémie, hépatosplénomégalie. Les atteintes osseuses sont présentes dans 25 à 50% des cas, avec localisation élective au genou; elles s'accompagnent d'un retard global de maturation osseuse. Au niveau des os longs, il existe une augmentation diffuse de la densité, avec irrégularités métaphysaires, stries verticales radio-claires, parfois véritables destructions avec risque de fracture pathologique; les appositions périostées sont rares.

### **3.5.5.3. Infection à cytomégalovirus**

Les lésions osseuses sont inconstantes: déminéralisation métaphysaire, avec remaniement comme dans la rubéole mais absence de retard d'âge osseux. Il peut exister une ostéomalacie et des fractures pathologiques.

## **Diagnostic d'une adénopathie périphérique**

### **1 Diagnostic positif**

Si une adénopathie peut être le motif d'une consultation médicale, très souvent il s'agit d'une découverte fortuite lors d'un examen systématique des aires ganglionnaires. La démarche diagnostique sera toujours la même : caractère de l'adénopathie, examen du territoire drainé par cette adénopathie et examen somatique général.

#### **Les caractères de l'adénopathie :**

Il faudra tout d'abord apprécier le siège (cervical, axillaire, inguinal), mais également les autres aires ganglionnaires en se rappelant que des ganglions pré-auriculaires, épitrochléens, sus-claviculaires, poplités sont toujours pathologiques. Il faudra également apprécier le nombre d'adénopathies, leur appartenance à une même chaîne ou à des chaînes ganglionnaires différentes. La taille est très importante, avec des mesures précises permettant des comparaisons aux différents examens. La notion d'adénopathies bilatérales et symétriques est importante à souligner. La consistance du ganglion est également à décrire : dur ou tendant à se ramollir, adhérent ou non au plan profond, présence ou non d'une périadénite. Il faut rechercher par une palpation plus franche, l'existence ou non d'adénopathies profondes.

- **L'examen du territoire drainé par l'adénopathie** recherche ou non la présence d'une lésion récente ou ancienne, s'étant infectée ou non. Le territoire drainé peut être cutané, mais également buccopharyngé et ORL quand il s'agit d'une adénopathie cervicale.
- **L'examen somatique** précise l'état général (fièvre, asthénie, anorexie et amaigrissement) et recherche la présence d'une hépatosplénomégalie. Bien entendu, l'interrogatoire a précisé le mode de survenue et la date de début de cette ou ces adénopathies.
- **Certains examens complémentaires** enfin, permettent de compléter le bilan : une radiographie permet parfois de déceler une extension des adénopathies, en particulier au niveau du médiastin. L'échographie abdominale permet chez l'enfant, de rechercher des adénopathies profondes, en particulier de la région coeliaque. L'examen tomodensitométrique semble moins performant du fait de l'absence de graisse chez l'enfant. Enfin, la lymphographie dans certains cas permet de révéler et de préciser des adénopathies iliaques et lombo-aortiques.

## 2 Diagnostic différentiel

Au niveau cervical, il est facile d'éliminer les tumeurs superficielles sous-cutanées : kystes sébacés, lipomes, pseudo-tumeurs inflammatoires à corps étranger. Dans la région latérale du cou, les tumeurs embryonnaires ou kystes épidermoïdes peuvent poser de difficiles problèmes diagnostiques. Elles sont faciles à reconnaître quand elles s'accompagnent d'une fistule congénitale du cou, mais le plus souvent, elles sont isolées et se présentent comme des kystes à contenu plus ou moins liquidien. Ce sont des reliquats embryonnaires de la 2<sup>ème</sup> fente branchiale. Les autres tumeurs sont rares, s'agissant soit d'un neurinome (maladie de Recklinghausen) ou de tumeurs vasculaires ou de lymphangiomes kystiques. Dans la région cervicale médiane, il faut écarter le kyste du tractus thyro-glosse (tumeur arrondie, lisse, élastique) et les hypertrophies thyroïdiennes quel qu'en soit la nature. Enfin, dans la région sus-hyoïdienne latérale, il faut éliminer les intumescences ou les tumeurs des glandes salivaires, les kystes dermoïdes du plancher de la bouche.

Au niveau des aires inguinales, on écarte facilement un abcès chaud ou un érysipèle, mais également un fibrome, un lipome, ou une hernie.

## 3 Diagnostic étiologique

Nous séparerons les étiologies en adénopathies généralisées ou adénopathies localisées.

### 3.1 Adénopathies généralisées

Elles sont caractérisées par une augmentation de volume des ganglions dans plusieurs territoires non contigus pouvant parfois être associées à une hépatosplénomégalie.

#### 3.1.1 Infections virales

- **Mononucléose infectieuse** : les adénopathies sont un signe majeur et précoce de l'infection quand elles sont fermes, mobiles, sensibles au palper et presque toujours diffuses, mais prédominantes aux régions cervicales. Leur volume est parfois très important, mais ces adénopathies n'évoluent jamais vers la suppuration. Elles disparaissent assez lentement en plusieurs semaines. Le diagnostic est facilement posé si les autres symptômes sont présents : splénomégalie, angine, fièvre... et dans les formes pauci-symptomatiques, le diagnostic s'aidera de la formule sanguine avec les grands lymphocytes à cytoplasme bleuté, du MNI test, de la réaction de Paul-Bunnell-Davidsohn qui est positive à partir du 7<sup>ème</sup> jour et surtout d'une sérologie positive vis-à-vis du virus

d'Epstein-Barr.

- **Maladies des inclusions cytomégaliqes** : le tableau peut évoquer une mononucléose, mais les adénopathies sont plus modérées et les lymphocytes hyperbasophiles moins nombreux. Les adénopathies sont un peu plus fréquentes dans les formes de survenue précoce chez le nourrisson de moins d'un an.
- **Rubéole** : les adénopathies sont précoces, présentes à la période d'invasion et s'observant dans tous les territoires, mais certains sièges sont plus caractéristiques : région cervicale postérieure, rétro-auriculaire et occipitale à chercher dans la racine du cuir chevelu. Il s'agit de petits ganglions de la taille d'une noisette, sensibles à la pression. La confirmation se fait par la sérologie.
- **Rougeole** : les ganglions périphériques sont de petit volume, présents dès la période d'invasion s'associant au catarrhe oculo-nasal et aux signes de Köplik. Des adénopathies intra-abdominales plus volumineuses peuvent simuler parfois des tableaux appendiculaires.
- **Autres viroses : varicelle, adénovirus** sont parfois responsables d'adénopathies de petit volume dissimulé.
- **Virus de l'immuno-déficience humaine (VIH)** : les adénopathies peuvent faire partie du tableau de l'infection à VIH chez l'enfant. Du fait de l'immunodéficience, les adénopathies peuvent être en rapport avec une surinfection bactérienne, virale ou parasitaire. La présence de ces adénopathies qui sont bien souvent non inflammatoires, volumineuses, nombreuses, cervicales, classe l'enfant en P2 (infection symptomatique) sous classe A (découverte non spécifique). Il faut actuellement savoir y penser, devant des parents éventuellement sujets à risque, ou chez un enfant ayant été transfusé.

### 3.1.2 Infections parasitaires ou mycosiques

- **Toxoplasmose acquise** : les adénopathies constituent un symptôme présent dans 60 à 80 % des formes à expression clinique. Elles sont généralement diffuses bien que l'atteinte des divers territoires se fasse progressivement et successivement. Les chaînes lymphatiques le plus souvent intéressées sont celles de la nuque, de la région sous maxillaire, de la jugulaire. De volume modéré, ces ganglions sont fermes, mobiles, peu ou pas douloureux, ils ne suppurent jamais et persistent plusieurs mois. Le diagnostic repose sur la sérologie avec un taux élevé d'anticorps anti-toxoplasmes de nature IgM. Le parasite en cause est *Toxoplasma gondii*.
- **Leishmaniose viscérale** (Kala-Azar) : elle est plus fréquente sur le pourtour du bassin méditerranéen, et touche le plus souvent des enfants âgés de 2 à 3 ans. La forme typique associe un syndrome général : fièvre, pâleur, et un syndrome splénohépatoganglionnaire. Les adénopathies sont fermes, mobiles, indolores, il peut exister des adénopathies profondes, médiastinales notamment qui n'auront aucune traduction fonctionnelle, mais seront de découverte radiographique. Le diagnostic est porté devant la mise en évidence des leishamies dans les cellules réticulo-histiocytaires (myélogramme).
- **Trypanosomiase** : les adénopathies intéressent surtout les chaînes cervicales et

sous claviculaires et plus rarement les chaînes axillaires ou inguinales. Les adénopathies sont modérément hypertrophiées, mobiles, indolores, élastiques. Elles ne suppurent jamais.

### 3.1.3 Adénopathies réactionnelles à une prise médicamenteuse

Les manifestations apparaissent après une exposition médicamenteuse brève, 4 mois au plus, mais parfois quelques jours seulement, et en particulier pour les **hydantoïnes**, la **carbamazépine**, ou le **primidone**. Certains antibiotiques comme l'amoxicilline ou la pénicilline peuvent également donner une hyperplasie ganglionnaire, simulant parfois à l'histologie un lymphome, faisant alors parler de "pseudo-lymphome". Les adénopathies apparaissent d'abord au niveau des aires cervicales et s'étendent ensuite pour envahir toutes les aires ganglionnaires. Elles sont habituellement fermes, indolores, sans périadénite. Ceci permet de souligner l'importance de l'interrogatoire à la recherche d'une prise médicamenteuse. Ces adénopathies peuvent également s'accompagner de fièvre, d'éruptions morbilleuses, d'une hépatosplénomégalie et d'une éosinophilie, faisant évoquer alors une réaction d'hypersensibilité.

### 3.1.4 Adénopathies au cours des maladies auto-immunes et des proliférations bénignes

L'**anémie hémolytique auto-immune** peut quelquefois être associée à de volumineuses adénopathies régressant spontanément avec les rémissions de l'anémie. Il faut chez ces patients rechercher systématiquement un déficit immunitaire sous-jacent. Au cours du **lupus érythémateux disséminé**, les adénopathies sont plus fréquentes chez l'enfant que chez l'adulte, mais restent souvent modérées et rarement au premier plan d'un tableau clinique riche et polymorphe. Les **polyarthrites rhumatoïdes** où les adénopathies sont avant tout le fait de formes systémiques.

La **sarcoïdose** : les adénopathies périphériques surviennent dans 30% des cas et siègent dans n'importe quel territoire. Les ganglions sont peu volumineux, indolores, durs et ne suppurent pas.

Le **syndrome d'activation du macrophage** : maladie rare, mais qu'il faut savoir évoquer devant une poussée d'adénopathies disséminées associées à une splénomégalie chez un enfant pouvant présenter une altération importante de l'état général, de la fièvre, des anomalies de numération. Cette activation s'accompagne d'une hypofibrinémie et d'une hépatophagie retrouvées au myélogramme.

### 3.1.5 Adénopathies au cours des hémopathies malignes

- **Les leucémies aiguës** : les adénopathies s'observent dans 75 % des leucémies aiguës lymphoblastiques de l'enfant et leur évolution est assez parallèle à celle de l'hépatosplénomégalie. Elles sont diffuses, symétriques, fermes, indolores. Très volumineuses, tumorales elles représentent un élément de mauvais pronostic. La ponction au moindre doute, montre un envahissement massif par des lymphoblastes. Le diagnostic est confirmé par le myélogramme. Les adénopathies sont moins fréquentes dans les leucémies aiguës myéloblastiques et monoblastiques et absentes dans les formes promyélocytaire. Par contre, ces adénopathies peuvent se trouver dans les leucémies myélomonocytaires chroniques du petit enfant.
- **Le lymphome malin hodgkinien** : c'est une maladie qui touche le jeune adolescent entre 10 et 14 ans. Parfois, polyadénopathies fébriles avec

splénomégalie et prurit, mais le plus souvent la maladie est révélée sous la forme d'une adénopathie localisée ou apparemment localisée dans la région cervicale basse ou sus-claviculaire. Le ganglion hodgkinien est ferme, augmentant de volume pouvant réaliser des masses tumorales importantes et qui peuvent parfois régresser spontanément et ré-évoluer ultérieurement. Le diagnostic repose sur la ponction et la biopsie.

- **Les lymphomes non hodgkiniens** : les adénopathies révèlent la maladie et ont la particularité d'augmenter extrêmement rapidement de volume. Ces adénopathies quand elles sont profondes sont rapidement compressives. La présence d'une adénopathie cervicale suspecte doit faire pratiquer une radiographie pulmonaire à la recherche d'un envahissement médiastinal en particulier antérieur. De la même façon, le diagnostic ici repose sur la ponction et la biopsie. Les lymphomes malins non hodgkiniens touchent des enfants entre 7 et 10 ans.
- **Les métastases ganglionnaires** : elles donnent classiquement des adénopathies très dures, mobiles, parfois volumineuses. Ces adénopathies doivent faire évoquer chez le tout petit enfant, le neuroblastome et chez l'enfant un peu plus grand le cancer du corps thyroïde, ou un carcinome indifférencié du nasopharynx chez l'enfant entre 10 et 20 ans.

### 3.1.6 Adénopathies des maladies de surcharge et de l'histiocytose X

Dans les formes disséminées de l'histiocytose X chez le petit enfant, les adénopathies sont particulièrement fréquentes, généralisées, de volume modéré avec hépatosplénomégalie, éruption cutanée et lésions osseuses. C'est l'ensemble de tous ces signes qui font évoquer le diagnostic qui sera confirmé sur les prélèvements ganglionnaires et en particulier la microscopie électronique et les marqueurs immunologiques. Enfin, les adénopathies existent dans certaines maladies de surcharge (maladie de Gaucher, maladie de Niemann-Pick). Elles sont très modérées à côté de l'énorme splénomégalie. Le diagnostic est fait devant la découverte de cellules de surcharge retrouvées dans la moëlle hématopoïétique.

### 3.2 Adénopathies localisées

Il s'agit le plus souvent d'une étiologie infectieuse. Toutefois une adénopathie isolée peut être révélatrice d'un lymphome ou être une métastase d'un cancer.

#### 3.2.1 Adénopathies cervicales

- **Les adénopathies microbiennes** à germes banals, accompagnent une infection souvent rhinopharyngée ou sont en apparence primitives. Ces adénopathies sont sensibles, noyées dans une périadénite modérée et recouverte d'une peau normale. L'évolution se fait vers un adénophlegmon dont la ponction retire un liquide riche en polynucléaires ou un pus franc, dont la culture permet l'identification du germe et guide ainsi l'antibiothérapie. Il est bien entendu essentiel de rechercher la porte d'entrée dans le territoire de cette adénopathie : cutané, dentaire, bucco-pharyngé.
- **Les adénopathies tuberculeuses** : l'adénopathie constitue en général une masse importante, visible sur les téguments, peu ou pas douloureuse, ferme au début et entourée de ganglions plus petits. La ponction peut être blanche au début, ou ramener ultérieurement du pus qui sur milieu de Lowenstein permettra

la mise en évidence du bacille en cause, de Koch pour ce qui est de la tuberculose, mais également parfois des micobactéries atypiques (bovis...). Ces étiologies restent parfaitement d'actualité encore en 1990. Les mycobactéries atypiques seront recherchées en particulier sur un terrain immunodéficient.

- **Adénopathie maligne** : soit ganglionnaire (maladie de Hodgkin ou un lymphome malin non hodgkinien non localisé), soit une métastase d'un cancer loco-régional (thyroïde, sphère ORL).
- **Le syndrome de Kawasaki** : vascularite qui associe des atteintes cutanées muqueuses, mais également la présence d'adénopathies cervicales. L'ensemble de la clinique permet d'évoquer le diagnostic.
- **La maladie des griffes du chat** : elle est liée à l'inoculation d'une chlamydia par la griffure de chat, mais également de chien, et entraîne une adénopathie satellite du territoire inoculé et révélatrice sous l'aspect de l'augmentation de volume d'un seul ganglion ou de plusieurs ganglions du même groupe. Il faut rechercher cette notion de griffure et pratiquer une sérologie. Au moindre doute : ponction du ganglion ou biopsie.

### 3.2.2 Adénopathies occipitales

Il faut systématiquement rechercher une cause locale au niveau des cheveux, pédiculose, teigne, impétigo-dermato-sébum.

### 3.2.3 Adénopathies pré-auriculaires

Nombre d'infections chroniques des yeux ou des paupières s'accompagnent d'augmentation de volume de ces ganglions, réalisant un syndrome occulo-ganglionnaire. Toutes les conjonctivites virales peuvent s'accompagner d'une adénopathie pré-auriculaire.

### 3.2.4 Adénopathies axillaire

Une infection de la main ou des doigts représente la cause la plus fréquente des adénopathies de ce siège. La vaccination par le BCG, surtout effectuée par voie intradermique, entraîne fréquemment une adénite inflammatoire qui peut évoluer vers la suppuration. Enfin, la maladie des griffes du chat peut être évoquée et recherchée en cas de notion de griffure.

### 3.2.5 Adénopathies inguinales

Les adénopathies inguinales sont secondaires le plus souvent à une infection bactérienne des membres inférieurs. Chez le nourrisson les dermatoses fessières, pubiennes, la maladie de Leiner-Moussous s'accompagnent d'adénopathies inguinales bilatérales. Les tumeurs osseuses, musculaires, des membres inférieurs ou de la région comportent parfois un ganglion inguinal. Il faudra dans cette région écarter un kyste du cordon chez le garçon et une hernie de l'ovaire chez la petite fille, petite masse de la taille d'une fève située au-dessus du pli inguinal.

## 4 Conclusion et attitudes pratiques

Lorsque l'on est confronté à une adénopathie chez l'enfant, le problème est de savoir si ce ganglion est pathologique, et faut-il le ponctionner ou le biopsier ? Toutes les maladies infectieuses de l'enfant, ou presque, entraînent une majoration des adénopathies. Le plus souvent ces ganglions ne dépassent pas un centimètre de diamètre et l'état de l'enfant

est satisfaisant. Une numération, une V.S normales et une ou deux sérologies permettront de rassurer la famille.

La conduite à tenir devant une adénopathie dépend de la taille, le siège, l'évolutivité, son caractère isolé ou non, une inflammation et une zone ramollie.

### **1. Une adénopathie isolée :**

- une adénopathie inférieure ou égale à 1 cm de diamètre justifie une simple surveillance,

- une adénopathie supérieure à 1 cm :

- si douloureuse, inflammatoire, rénitente : ponction ramenant souvent du pus. Mettre en culture, antibiotique + anti-inflammatoires.
- si indolore : selon la taille on peut faire une ponction montrant soit une adénite d'aspect inflammatoire, soit des cellules malignes. Une étude cytologique ne doit pas retarder une biopsie si le ganglion augmente. Schématiquement, une adénopathie isolée supérieure à 3 cm doit être biopsiée d'emblée, en demandant des appositions.

**2. Adénopathies généralisées :** une N.F.S permet souvent d'orienter.



## **La borreliose**

### **1 - Introduction**

Les Borrelia sont des bactéries spiralées de la famille des Spirochètes (du radical spire) comprenant diverses espèces, de l'ordre d'une vingtaine, responsables d'infections différentes (borrélioses) classées en:

- Maladie de Lyme liée en Europe à trois espèces: *B. burgdorferi*, *B. garinii* et *B. afzelii*
- Fièvres récurrentes dont celle à *Borrelia recurrentis*
- Maladies animales liées à d'autres espèces

Ces bactéries de culture très difficile sont transmises par des insectes vecteurs hématophages tels le poux (*Pediculus humanus corporis*) pour *B. recurrentis* ou encore tiques (*Ixodes scapularis* aux USA et *Ixodes ricinus* en France) pour *B. burgdorferi*.....

## 2 - Maladie de Lyme

### 2 - 1 - Historique

La maladie de Lyme a été "redécouverte" (*Erythema migrans* pour la vieille Europe) en 1975 lors d'une épidémie d'arthrites inflammatoires infantiles à Old Lyme, au Connecticut (USA).

Cette infection est liée à la présence d'une bactérie de culture difficile dénommée *Borrelia burgdorferi*.

Au début des années 80, un entomologiste, W. Burgdorfer, cherchant sur la côte nord-est des États-Unis la présence de rickettsies dans des tiques, découvrit, en fait, des spirochètes dans leur tube digestif. Enfin, il établit en 1982 que ces spirochètes étaient à l'origine de la maladie observée à Old Lyme.

### 2 -2 - Habitat - Epidémiologie

Cette maladie est principalement transmise par les piqûres de tiques contaminées. Ainsi en Europe, *Ixodes ricinus*, petit acarien dont la taille varie de la larve à l'adulte femelle givée qui pique. Cette borréliose montre une répartition limitée à l'hémisphère nord et à une altitude inférieure à 1000 m. Des foyers endémiques existent dans plusieurs régions françaises dont l'Alsace (où l'incidence annuelle, 30-60/100 000 habitants, est 2-4 fois supérieure à la moyenne française), la Sarthe, ou encore la Bretagne.

Les individus les plus exposés sont ceux travaillant à l'extérieur tels jardiniers, campeurs, marcheurs, chasseurs. On notera le rôle de la forêt broussailleuse ou la présence d'herbes hautes. Les tiques se positionnent à l'extrémité des herbes dans l'attente d'une proie: mammifères dont les cervidés, les canidés, voire l'homme, les rongeurs. Elles peuvent redescendre au sol pour se réhydrater.

Les mammifères peuvent ainsi contracter la borréliose de Lyme ou encore être porteurs de tiques susceptibles de vous piquer.

### 2 -3 - Pouvoir pathogène

Les symptômes les plus habituels sont ceux évoquant un état grippal s'accompagnant de frissons, de fièvre, de maux de tête, ou encore d'arthralgies. Le signe le plus pathognomonique est la présence d'une tâche cutanée ronde, érythémateuse à l'endroit de la piqûre de tique.

Cette éruption indolore, assez fréquente, apparaît dans les trois jours à 4 mois suivant la piqûre ou morsure, la moyenne étant de 15-21 jours. Leur localisation est variable: bras, aisselle, cuisse, aine, ou encore tronc. La tâche forme un anneau à évolution centrifuge, dont le centre devient normal au fur et à mesure que celle-ci progresse se répand (érythème chronique migrant).

En l'absence de traitement, la maladie évolue par une arthrite (douleur et inflammation, souvent au niveau du genou), par des signes neurologiques tels engourdissement, douleurs insomniantes, paralysie des muscles faciaux ou des membres. Parmi les autres atteintes, sont rapportées des cas de méningites plus rarement rythme cardiaque

irrégulier ou encore atteintes hépatiques ou oculaires. Cette maladie est rarement mortelle.

Il existe une spécificité d'impact :

- B. burgdorferi dans les manifestations arthritiques
- B. garinii dans les manifestations neurologiques
- B. afzelii dans les manifestations cutanées tardives (acrodermatite chronique atrophique).

#### 2 - 4 - Physiopathologie

Après la morsure (indolore) de la tique infectée, le spirochète va diffuser à travers la peau et quelquefois se retrouve dans le sang et les tissus grâce la salive de la tique et va entraîner une maladie protéiforme qui doit être rapidement traitée par certains antibiotiques.

#### 2 - 5 - Diagnostic biologique

Le diagnostic est habituellement évoqué chez un patient piqué par une tique en région d'endémie s'accompagnant de.....

lésions cutanées (érythème chronique migrant) ou d'acrodermite atrophiante, mais aussi lors de signes neurologiques (méningite lymphocytaire, méningoencéphalite ou névrite), ou encore troubles de la conduction cardiaque. Le diagnostic direct est presque impossible en raison des difficultés de culture. même sur milieu spécifique (BSKII).

Le diagnostic sérologique est obtenu soit par immunofluorescence indirecte (IFI) soit par ELISA . Ces réactions ont une spécificité médiocre, en particulier à la phase initiale.

La technique par Western-blot permet de caractériser une réponse anticorps à divers antigènes (OspC, flagelline....) de taille différente: 18 à 93 kDa (IgM, IgG). Cette dernière technique est plus sensible et spécifique que l'IFI ou l'ELISA, donc indiquée lors d'un faux-négatif, ou pour la confirmation d'un positif.

L'amplification génique (PCR) suivie ou non d'un séquençage est possible mais encore peu appliquée s'appuiera sur des amorces spécifiques de gènes: ospA (outer specific protein), ospB, fla (flagelline), ssr (ribosomes), enfin rpoB directement dans les prélèvements cliniques tels biopsie cutanée (cf photo), LCR, liquide articulaire, biopsie synoviale.

#### 2 -6 - Sensibilité aux antibiotiques

Le traitement est simple, à base de tétracyclines telle la doxycycline (200 mg/j pendant 2 semaines). Chez l'enfant, une pénicilline sera préférée comme l'amoxicilline (50mg/kg/j pdt 3 j). Devant une forme sévère, une céphalosporine de troisième génération (ceftriaxone) à raison de 2g/j durant 3 semaines sera privilégiée. Enfin parmi les macrolides, l'azithromycine peut être prescrite.

#### 2 -7 - Prophylaxie

- La première prévention est d'éviter les morsures de tiques à partir de l'herbe ou des broussailles, en particulier dans son jardin lors de débroussaillage estival.

La protection est aisément obtenue par le port de vêtements protecteurs (manches longues, pantalons...) ou encore chaussures montantes..... Ce type de protection sera similaire pour ceux allant en forêt, professionnels ou non, plus particulièrement en période estivale. Le choix de vêtements clairs permettront de visualiser les tiques.

L'usage d'un insectifuge par vaporisation soit pour la peau, soit pour les tissus sera utile.

Pour les campeurs ou encore jardiniers du dimanche, examiner soigneusement son corps dès la fin d'une ballade dans les herbes ou broussailles. Enlevez la tique avec une pince

en l'empoignant le plus près possible de la peau et tirer lentement avec force sans l'écraser. Enfin désinfecter soigneusement (<http://www.lawestvector.org/LymeDisease.htm>)  
Protéger votre animal familier contre les tiques.

### 3- Fièvres récurrentes (FR)

- Généralités: Les Fièvres récurrentes (FR) sont des infections bactériennes dues à plusieurs espèces de spirochètes du genre *Borrelia*, transmises à l'homme par des arthropodes vecteurs et caractérisées par des épisodes fébriles récurrents. La FR à poux est connue depuis l'antiquité, la première FR à tiques a été décrite par Dutton en Afrique de l'Est en 1905.

#### - Epidémiologie

FR à poux : maladie cosmopolite due à *Borrelia recurrentis* ; le vecteur est *Pediculus humanus* ou poux du corps (cf photo). Elle est transmise à l'homme par l'écrasement du poux. C'est une maladie des climats froids, liée au manque d'hygiène, et apparaissant lors de regroupements de population (camp de réfugiés). Les foyers endémiques se situent actuellement en Afrique de l'Est (Ethiopie, Erythrée, Soudan, Somalie avec plusieurs milliers de cas/an), et en Chine du Nord.

FR à tiques : maladies géographiquement limitées aux biotopes des tiques vectrices. Une quinzaine de FR à tiques ont été décrites, dont les plus sévères sont *B. duttonii* en Afrique orientale et centrale, *B. caucasica* en Asie centrale et *B. venezuelensis* en Amérique centrale. Les tiques du genre *Ornithodoros* vivent dans les terriers des rongeurs, certaines dans les habitations domestiques ("tiques domestiques"), comme *O. moubata* (cf photo) vecteur de *B. duttonii*. Les FR sont transmises à l'homme par la salive des tiques lors d'un repas sanguin et par les sécrétions coxales.

#### - Aspects cliniques

Incubation de 7 jours (2 à 18), début brutal par fièvre à 40-41°C, avec frissons, douleurs diffuses, signes digestifs, obnubilation, photophobie. Raideur méningée et hépatosplénomégalie sont des signes majeurs.

Après 3 à 5 jours, la fièvre chute brutalement avec sueurs, abattement. La rate diminue de volume (rate "accordéon").

Intervalles de 7 à 9 jours, puis accès fébriles de 2 à 3 jours chacun, suivis de phases d'apyrexie. 1 à 5 récurrences fébriles dans le FR à poux, et de 9 à 13 dans les FR à tiques.

Formes cliniques: neurologiques (*B. duttonii*), pulmonaires, hémorragiques. Avortements.

Mortalité : FR à poux : 10 à 40% sans traitement, 2 à 4% avec traitement.  
FR à tiques : 2 à 5%.

Décès par myocardite, hémorragie cérébrale ou collapsus cardio-vasculaire.

- Le diagnostic est surtout clinique. L'examen direct d'un frottis de sang ou LCR après coloration (MGG) est quelquefois positif pendant la période fébrile: il s'agit d'un spirochète mince et long (de 8 à 30  $\mu\text{m}$  x 0,2 à 0,5  $\mu\text{m}$ )(cf photo). La sensibilité peut être augmentée en utilisant des techniques de fluorescence à l'acridine orange et en concentrant les globules rouges.

- L'inoculation au souriceau est réservée à des laboratoires spécialisés. Le diagnostic indirect ou sérologique est peu performant. Enfin, plus récemment, le diagnostic par PCR est possible chez l'hôte et dans les poux.

- Le traitement est efficace, à base de pénicilline, macrolides ou tétracyclines. La prévention contre la FR à puce reposera sur l'hygiène corporelle, sur l'épouillage ou encore sur l'hygiène vestimentaire.

Contre la FR à tiques : permettre la protection contre les piqûres de tiques à l'aide de moustiquaires, répellents, ou encore pulvérisations domiciliaires.

## Le paludisme

### Qu'est-ce que c'est ?

Le paludisme est la plus fréquente des infections parasitaires observées dans le monde. La transmission du parasite se fait par piqûre d'un moustique, l'anophèle femelle. De façon exceptionnelle, elle peut se faire par transfusion sanguine.

Les manifestations cliniques graves observées dans certains cas sont liées à la multiplication rapide de *Plasmodium falciparum* dans les capillaires (petits vaisseaux sanguins) du cerveau avec anoxie (diminution importante de l'apport d'oxygène).

### Causes et facteurs de risque

L'agent infectieux responsable est un parasite du genre *Plasmodium*. Plusieurs espèces de *Plasmodium* peuvent infecter l'homme :

*Plasmodium falciparum* : représente l'espèce la plus fréquente et surtout la plus dangereuse ;

*Plasmodium ovale* : n'est retrouvé qu'en Afrique noire ;

*Plasmodium vivax* : n'est pas retrouvé en Afrique noire ;

*Plasmodium malariae* : plus rare que les espèces précédentes.

Le parasite est présent dans toutes les régions intertropicales chaudes et humides, à l'exception des Antilles françaises, de Tahiti, de la Réunion et de la Nouvelle-Calédonie.

L'anophèle est absente des agglomérations urbaines d'Amérique du Sud et d'Asie du Sud-Est ainsi que des zones traversées par les circuits touristiques en Extrême-Orient.

Enfin, il a été décrit des cas de paludismes dits d' "aéroports" (moustique transporté dans la soute à bagage d'un avion en provenance d'un pays tropical, cas observé dans des pays à climat tempéré notamment en France).

### Les signes de la maladie

Accès de primo-invasion :

Il survient 8 à 20 jours après la piqûre du moustique.

Il se manifeste par une fièvre élevée accompagnée de douleurs diffuses (maux de tête, courbatures) et de troubles digestifs (nausées, diarrhées).

Des signes de gravité peuvent être présents à ce stade :

Troubles de la conscience ;

Ictère (teint jaune de la peau et des muqueuses) précoce et marqué ;

Atteinte de la fonction rénale.

Accès rythmés (récidivants) :

Ils correspondent à l'évolution d'un accès de primo-invasion qui n' a pas été traité.

Ils peuvent survenir plusieurs mois ou plusieurs années après la primo-invasion

## Principes de traitement

### 1. Prophylaxie :

#### • Protection contre les moustiques:

- Moustiquaires : aux fenêtres et bouches d'aération.  
autour des lits , berceaux et relax des enfants.

- Répulsifs : produits que l'on applique toutes les 5 heures sur la peau des parties découvertes si l'on est exposé aux piqûres de moustiques (du coucher au lever du soleil).  
= Z-STOP, AUTAN, JAICO ( lait anti-moustiques)  
Ne pas mettre ces produits en contact avec les yeux.

- Insecticides : à répandre dans la pièce ou l'on se trouve.  
Ex. : spirales anti-moustiques au pyrèthre.

#### • Médicaments :

- A tenir hors de portée des enfants.( poison )

- Il faut prendre les deux médicaments 8 jours avant le départ jusqu'à 6 semaines après le retour.

- Les femmes enceintes doivent les prendre également.

#### **CHLOROQUININE (= Nivaquine ) 100 mg; PROGUANIL ( =Paludrine ) 100 mg**

	1 Foix / Semaine	1 Foix / Jour
Moins de 10Kg	1/2 comp.	1/4 comp.
10 à 20 Kg	1 comp.	1/2 comp.
20 à 30 Kg	1 1/2 comp.	1 comp.
30 à 40 Kg	2 comp.	1 1/4 comp.
40 à 50 Kg	2 1/2 comp.	1 1/2 comp.
Plus de 50 Kg	3 comp.	2 comp.

Chez les nourissons incapables d'avaler des comprimés écrasés, ces deux médicaments peuvent être remplacés par la solution suivante à faire préparer par le pharmacien :

**Rp. Bichlorhydrate de Quinine 6 gr.**

**Métabisulfite de Sodium 15 mg.**

**Aqua ad 30 cc.**

**En flacon brun - à renouveler deux fois**

**1 compte-gouttes de 20 gouttes par cc.**

**Dose : 1 goutte par kilo de poids et par jour.**

NB : Tout flacon ouvert doit être utilisé en 3 mois.

Un flacon fermé peut être conservé 1 an.

**2. Traitement :**

• examens préalables :

- Bio : SC, CRP, Fer sérique, Sérologie Malaria, TGO, Bili, Haptoglobine

Goutte épaisse ( ® typage de la malaria ? )

- RU SU CU

• **Traitement :**

**P.O. :**

- Fansidar pas si allergie aux sulfamidés

pas aux enfants en dessous de 6 mois

- Lariam (méfloquine)

- Quinine : - sulfate de quinine = comp. à 500 mg.

- Quinimax = comp à 100 mg.

\* Adulte : - Sulfate de quinine (comp. à 500 mg) : 1 comp. toutes les 8H pendant 4 jours

- Quinimax ( comp. à 10 mg) : 5 comp. toutes les 8H pendant 4 jours

Le troisième jour : ajouter 3 comp. de Fansidar en une seule fois.

Si la fièvre continue au 4<sup>o</sup> jour, poursuivre le traitement pendant quelques jours

\* Enfant : - Même traitement mais aux doses suivantes :

- Sulfate de quinine ou quinimax : 10mg/kg toutes les 8H

- Fansidar : moins de 10Kg : ½ comp.

de 10 à 20Kg : 1 comp.

de 20 à 30 Kg : 1 ½ comp

de 30 à 50 Kg : 2 comp.

plus de 50 Kg : 3 comp.

\* Nourrissons : solution de Bichlorhydrate de quinine

Dose : 1 goutte / Kg toutes les 8H pendant 7 Jours.

**I.V. :**

**Remarques :**

- Si le malade vomit, les médicaments doivent être administrés en injections .

- Si l'accès n'est pas grave et qu'il ne s'agit pas d'un nourrisson, on peut ne donner que le

Fansidar aux doses mentionnées ci-dessus.

- Autre possibilité de traitement si le schéma précédent n'est pas applicable :

Lariam ( comp. à 250 mg.) :

\* adulte : 3 comp. en une fois,

2 comp. 8H plus tard,

1 comp. 8H plus tard.

\* enfant : 12,5 mg. / Kg en une fois

7,5 mg. / Kg 8H plus tard,

5 mg . / Kg 8H plus tard.

( nausées, vomissements, vertiges fréquents avec ce médicament ).

## Méningo-encéphalites du nourrisson et de l'enfant

Les méningites bactériennes sont des affections fréquentes en pédiatrie. Elles touchent particulièrement l'enfant de moins de 5 ans. Malgré les antibiotiques, elles restent grevées d'une mortalité et d'une morbidité importante, surtout chez le petit nourrisson. L'amélioration des résultats repose sur 1) la précocité du diagnostic, 2) l'identification du germe en cause, 3) la mise en route rapide d'un traitement adapté.

### 1 Diagnostic clinique

**Le diagnostic est d'autant plus délicat que l'enfant est plus jeune.**

#### 1.1 Chez l'enfant

Le syndrome méningé associe des céphalées intenses, diffuses, des rachialgies, des nausées ou des vomissements. La constipation est un signe classique mais tardif qu'il ne faut pas attendre pour évoquer le diagnostic. Le syndrome méningé est associé à une hyperthermie dépassant souvent 38°5 C et à une altération de l'état général.

A l'examen, l'enfant est hyperalgique, couché en chien de fusil, évitant le bruit et la lumière. La nuque est raide, douloureuse. Le signe de Kernig (l'enfant fléchit les genoux si on le fait asseoir sur le lit) est fréquemment retrouvé. Le signe de Brudzinski (la flexion passive de la nuque fait plier les genoux) est plus rare. Les troubles vasomoteurs tels qu'une alternance de pâleur et de rougeur du visage, une raie vasomotrice sont inconstants. Des signes pouvant orienter vers une étiologie particulière comme un purpura ou une otite sont systématiquement recherchés lors de l'examen général de l'enfant.

#### 1.2 Chez le nourrisson

Le tableau est polymorphe et donc trompeur. La méningite est facilement évoquée devant un accident neurologique aigu fébrile: convulsions fébriles, troubles de la conscience, parfois même hémiplégie ou paralysie oculo-motrice. Le diagnostic est plus difficile lorsque la symptomatologie digestive, la fièvre ou les troubles vaso-moteurs sont au premier plan. Les accès de cyanose, de pâleur, l'existence d'une raie méningitique sont des signes importants chez le nourrisson. L'état de l'enfant, bien que rarement

spectaculaire, est différent de son état habituel. La somnolence, les cris ou les gémissements traduisent la céphalée et l'hyperesthésie cutanée. La raideur de la nuque est souvent remplacée par une hypotonie. La fontanelle est anormalement tendue y compris en dehors des cris et en position assise. L'examen général recherche, là aussi, des signes ORL ou cutanés associés.

## 2 Les examens complémentaires

**C'est une urgence diagnostique. La ponction lombaire, en milieu hospitalier, s'impose devant toute suspicion de méningite.**

**2.1 L'examen préalable du fond d'œil** n'est pas nécessaire sauf s'il existe un doute sur un processus expansif intracérébral avec hypertension intracrânienne surtout chez l'enfant ayant une fontanelle fermée. Ce doute incitera d'ailleurs plus à pratiquer un scanner crânien qu'un fond d'œil.

**2.2 La ponction lombaire** ramène un liquide hypertendu, trouble ou franchement purulent qui sera rapidement acheminé au laboratoire.

Hypercytose importante : 102 à 103 cellules par mm<sup>3</sup> avec une nette prédominance de polynucléaires altérés [normale < 5 cellules/mm<sup>3</sup>].

Hyperprotéinorachie > 1 g/l [normale < 0,5 g/l]

Hypoglycorachie qui doit toujours être interprétée en fonction de la glycémie prélevée au même moment (< 33% de la glycémie)

Taux de chlorures bas

L'analyse bactériologique permet de faire le diagnostic dans la majorité des cas, parfois dès l'examen direct mais le plus souvent après la culture. Un antibiogramme de la souche isolée est réalisé systématiquement afin de détecter une résistance due notamment à la sécrétion de b-lactamases. La mise en évidence du germe peut être difficile à cause de sa fragilité (c'est le cas du méningocoque) mais un traitement antibiotique préalable n'est qu'exceptionnellement la cause de la négativité de la culture. La détection des antigènes solubles dans le liquide céphalo-rachidien permet habituellement de confirmer la nature bactérienne de la méningite. La recherche d'antigènes solubles est possible pour le méningocoque A et C (les résultats sont moins bons avec le groupe B), le pneumocoque, l'hémophilus influenzae, le streptocoque B et le coli K1.

2.3 D'autres examens complémentaires sont effectués systématiquement :

Hémocultures prélevées au moment des pics fébriles et/ou des frissons. Elles peuvent permettre d'isoler le germe responsable de la méningite.

Hémogramme : hyperleucocytose à polynucléaires, plus rarement leucopénie, thrombopénie.

C réactive protéine élevée

Hémostase

Ionogramme sanguin pour évaluer l'importance d'un syndrome d'antidiurèse.

2.4 Recherche d'une porte d'entrée :

Examen et prélèvements bactériologiques ORL, éventuellement des radiographies des sinus et du thorax.

## 3 Germes en cause

La nature du germe causal peut être envisagée sur des arguments épidémiologiques : âge (Table 1), contexte épidémique, ou sur des arguments cliniques.

En faveur du **méningocoque**, plaident les signes cutanés : purpura non thrombopénique, pétéchial ou nécrotique, herpès naso-labial, la notion d'arthralgie et l'existence d'un contagé.

La méningite à **pneumocoque**, survient parfois sur un terrain débilisé : enfant splénectomisé, drépanocytaire homozygote ou immunodéprimé. Une porte d'entrée ORL, pulmonaire ou ostéo-méningée est souvent retrouvée. Un coma profond, des signes neurologiques initiaux sont fréquents.

La méningite à **hémophilus** est fréquemment accompagnée ou précédée d'otite, le début est souvent insidieux.

Les méningites à **Listéria** peuvent se rencontrer chez l'enfant en dehors de la période néo-natale. Elles associent des signes du tronc cérébral et un liquide céphalo-rachidien particulier : hyperlymphocytose, hyperprotéinorachie et hypoglycorachie.

L'isolement d'un germe inhabituel doit faire rechercher un foyer septique profond ou une brèche méningée.

**Table 1 : Etiologie des méningites bactériennes en fonction de l'âge de l'enfant.**

Nouveau-né ( $\leq$ 2 mois)		Enfant ( $>$ 3 mois)	
- Entérobactéries à Gram négatif (E. Coli est le plus fréquent)	<b>52 %</b>	- Méningocoque	
- Streptocoque B	<b>12 %</b>	- Pneumocoque	
- Listéria monocytogenes	<b>8 %</b>	- Haemophilus influenzae de type B (HI)	

Les pourcentages respectifs concernant la fréquence des méningites à méningocoque, pneumocoque et HI chez l'enfant, sont en cours de détermination. Grâce au vaccin anti-hémophilus, ce germe a perdu la première place dans l'étiologie des méningites bactériennes à cette tranche d'âge.

#### 4 Diagnostic différentiel

**4.1 La méningite virale** se présente souvent comme un tableau infectieux peu marqué et bien supporté cliniquement. La méningite ourlienne peut, cependant, donner lieu à des signes méningés sévères. Le liquide céphalo-rachidien est clair, l'hypercytose dépasse rarement 300 éléments par mm<sup>3</sup> avec une prédominance de lymphocytes. La protéinorachie est normale ou modérément élevée ( $<$  1g/l), la glycorachie et le taux de chlorures sont normaux. L'immunoélectrophorèse comparative du sang et du LCR montre une sécrétion intrathécale d'immunoglobulines.

**4.2 Les encéphalites virales ou post infectieuses** se distinguent par le contraste entre l'intensité des troubles de la conscience et l'aspect peu perturbé du liquide céphalo-rachidien (hyperlymphocytose modérée, protéinorachie normale ou peu augmentée, glycorachie normale)

**4.3 La maladie de Lyme**, chez l'enfant, se manifeste volontiers par une méningite lymphocytaire sans radiculalgies.

**4.4 La méningite tuberculeuse**, la méningite à **cryptococque**, à **candida albicans** et les autres méningites mycotiques sont rares. Elles surviennent sur un terrain débilisé et l'analyse du liquide céphalo-rachidien permet là encore d'affirmer le diagnostic.

**4.5 L'hémorragie méningée est à évoquer** devant un syndrome méningé pas ou peu fébrile. L'aspect du liquide céphalo-rachidien affirme le diagnostic.

**4.6 Un processus expansif intracérébral** peut parfois être discuté à la période initiale mais le contexte et les signes de localisation neurologique sont habituellement évocateurs. Le scanner crânien ou l'échographie trans-fontanelle sera fait au moindre doute avant la ponction lombaire.

## 5 Evolution

**5.1 L'évolution sous traitement est, en règle générale, favorable** lorsque le délai de prise en charge n'excède pas 24 heures. L'analyse des données des premières 48 heures permet de dégager des éléments de bon ou mauvais pronostic ( Table 2). La persistance d'une fièvre modérée sous traitement n'a pas de caractère péjoratif et n'empêche pas l'arrêt du traitement si le LCR à 48 heures est stérile. Une ponction lombaire est effectuée après 48h de traitement. Elle ne sera pas renouvelée à l'arrêt de celui-ci si l'évolution clinique est simple et la culture à 48h stérile. La normalisation de la CRP est un bon indice de guérison.

L'électroencéphalogramme et le scanner crânien ne sont à prévoir qu'en cas de complications neurologiques. Un audiogramme est programmé systématiquement 3 semaines après la guérison de la méningite à cause du risque de surdité post-méningitique (en dehors de la méningite à méningocoque).

**Table 2 : Facteurs cliniques et biologiques de mauvais pronostic dans la méningite bactérienne de l'enfant.**

<b>Clinique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Retard au diagnostic et à la mise en route d'un traitement efficace +++.</li> <li>- Jeune âge de l'enfant</li> <li>- Terrain débilisé (immuno déprimé, splénectomisé, drépanocytaire homozygote)</li> <li>- Signes neurologiques (coma profond = G &lt; 7), convulsions, déficit neurologique.</li> <li>- Purpura fulminans</li> <li>- Défaillance cardio-respiratoire</li> </ul>
<b>Biologie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Germe en cause : pneumocoque, listéria, BG-.</li> <li>- Culture du LCR toujours positive après 48h de traitement</li> <li>- &gt; 107 CFU/ml de bactéries dans le LCR de départ (a)</li> <li>- Glycerachie effondrée (&lt; 0,1 g/l) (a)</li> </ul>

a) Une relation significative entre la forte concentration initiale en germe, l'effondrement de la glycorachie dans le LCR et l'apparition d'une surdité et de séquelles neurologiques a été montré pour l'hémophilus influenzae.

**5.2** Parmi les formes graves d'emblée, il faut souligner la **méningite fulminante** qui touche essentiellement l'enfant de moins de 2 ans. Sa mortalité reste de 40% malgré les progrès de la réanimation. Elle est due au méningocoque dans 70% des cas. Elle se caractérise par la brutalité de son début, la rapidité de son évolution et les signes cutanés qui l'accompagnent. Typiquement, il s'agit d'un enfant jusque là en bonne santé qui présente brutalement une fièvre élevée et un facies très altéré. Les douleurs rachidiennes et les arthralgies sont inconstamment retrouvées. La dissociation qui existe entre la pauvreté des signes méningés et l'impression de gravité globale lorsqu'on voit l'enfant doit faire évoquer le diagnostic de méningococcémie. On doit alors rechercher le purpura cutané qui peut être pétéchial, échyмотique ou nécrotique. Les taches cutanées doivent être immédiatement entourées de crayon à bille pour objectiver l'apparition d'éléments nouveaux. La défaillance hémodynamique par choc toxico-infectieux est imminente. L'enfant doit être évacué le plus vite possible vers un hôpital doté d'un service de réanimation pédiatrique par le SAMU, le SMUR local ou le médecin lui-même si une équipe médicalisée n'est pas immédiatement disponible.

### 5.3 Complications

Malgré les progrès de la prise en charge médicale, le taux de séquelles neurologiques et sensorielles reste voisin de 20%, toutes formes confondues. Les complications peuvent survenir pendant la phase aiguë de la maladie mais aussi à distance de l'épisode infectieux.

- 1) *Des troubles sévères de la conscience* rencontrés essentiellement dans les méningites à pneumocoque.
- 2) *Les convulsions*
- 3) *Les signes neurologiques focaux* de la période aiguë peuvent traduire une nécrose corticale ou une thrombophlébite infectieuse. Lorsqu'ils apparaissent secondairement, ils doivent faire craindre un abcès cérébral, un empyème sous-dural ou un ramollissement cérébral aseptique.
- 4) *L'œdème cérébral* révélé par des signes précoces d'hypertension intracrânienne est une complication rare mais redoutable qui peut provoquer le décès par engagement des lobes temporaux ou des amygdales cérébelleuses. Il peut être favorisé par un remplissage vasculaire excessif de liquide hypotonique.
- 5) *Les collections liquidiennes péri-cérébrales* touchent surtout le nourrisson de 6 à 12 mois. Elles sont habituellement asymptomatiques ou suspectées devant une reprise de la symptomatologie, une augmentation du périmètre crânien. Le diagnostic, dans les formes symptomatiques, est fait sur l'imagerie et sur la ponction sous-durale.
- 6) *La ventriculite* est une complication observée essentiellement chez le nouveau-né. Elle évolue vers le cloisonnement, l'hydrocéphalie.
- 7) *Les complications sensorielles* avec surtout l'atteinte de la VIIIème paire crânienne. Le risque de surdité est de 10 % chez l'enfant, il dépend du germe en cause et semble plus fréquent avec le pneumocoque. Le déficit est précoce dans le cours de la maladie et il ne semble pas favorisé par un retard à la mise en route du traitement. Une ataxie précoce mais souvent transitoire est parfois observée.
- 8) *Des séquelles neuro-psychiques* avec déficit intellectuel sont retrouvés chez 5 à 15% des enfants. Ce risque augmente avec le jeune âge.
- 9) *Enfin, le risque de récidive* existe. Il doit faire rechercher une porte d'entrée ORL, une brèche ostéo-méningée d'origine traumatique ou malformative, surtout s'il s'agit du

même germe qui est souvent le pneumocoque. Plusieurs récurrences à germes différents doivent faire rechercher un déficit immunitaire.

## 6 Traitement

Le traitement doit être commencé dès la constatation d'un liquide céphalo-rachidien suspect. Il a pour objectifs (1) la lutte contre l'infection, (2) la prévention de l'œdème cérébral et (3) des convulsions.

La notion de barrière hémato-méningée impose l'utilisation de fortes doses d'antibiotiques par voie intra-veineuse pendant toute la durée du traitement. L'antibiothérapie intraveineuse est, initialement, à large spectre en attendant les résultats de la bactériologie. Son schéma varie en fonction de l'âge de l'enfant et de la probabilité épidémiologique de rencontrer tel ou tel germe.

**Chez l'enfant de moins de trois mois**, on prescrit une bi-antibiothérapie associant ampicilline/aminoside ou céphalosporine de troisième génération (C3G)/aminoside. Une triple antibiothérapie (ampicilline-C3G-aminoside) est même recommandée devant l'augmentation des souches d'entérocoques productrices de  $\beta$ -lactamases mais l'ampicilline reste nécessaire en raison de la fréquence du *Listeria*, résistant aux C3G, dans cette tranche d'âge.

**Chez l'enfant de plus de 3 mois**, l'usage des C3G en première intention se généralise devant le nombre de plus en plus important d'*Hæmophilus* sécréteurs de  $\beta$ -lactamases (40 à 50 %). Le céfotaxime (Claforan<sup>o</sup>) ou le ceftriaxone (Rocéphine<sup>o</sup>) sont indifféremment utilisés aux doses respectives de 200 mg/Kg/j en 4 injections intraveineuses. et 100 mg/Kg/j en 1 injection intraveineuse.

Une bi-antibiothérapie associant un aminoside aux C3G est préconisée dans le consensus de 1996 : nétilmicine (nétromicine<sup>o</sup>) 3mg/Kg/12h.

La fréquence des résistances du pneumocoque fait prescrire de la vancomycine à la dose de 60 mg/Kg/A4h en IV continu de première intention lorsqu'il existe des arguments cliniques (terrain, coma...) ou bactériologiques (CG + à l'examen direct).

En cas de suspicion de listéria, il faut ajouter l'amoxicilline (Clamoxyl : 50 mg/Kg/6h).

Après 48h (résultat des cultures), l'antibiothérapie peut être simplifiée. Dans les méningites à méningocoque, la C3G est remplacée par l'ampicilline ou l'amoxicilline à la dose de 200 mg/Kg/j en 4 injections intraveineuses, et dans les méningites à *Listeria* du nouveau-né une bi-antibiothérapie associant ampicilline/aminoside est conservée.

La durée du traitement intraveineux est fixée à 7 jours pour les méningites à méningocoque, 15 à 20 jours pour le listéria, 10 jours pour toutes les autres.

Les méningites bactériennes à pneumocoque sont traitées par claforan (300 mg/Kg/J si la CMI est inférieure à 1 mg/L, ou comprise entre 0,1 et 1 mg/l. Le vancomycine est poursuivi si la CMI est supérieure à 1 mg/l. Un relai antibiotique per os est en général prescrit, même si sa nécessité n'est pas clairement démontrée. Les méningites à *Hæmophilus*  $\beta$ -lactamase négatifs, à pneumocoque, à méningocoque sont traitées 10 jours per os par ampicilline ou amoxicilline à la dose de 100mg/Kg/j en 4 prises. Les méningites à *Hæmophilus*  $\beta$ -lactamase positif n'ont aucun traitement secondaire per os en l'absence de C3G active sur ce germe per os.

Une prévention systématique des convulsions par phénobarbital peut se discuter chez l'enfant de moins d'un an. Une dose de charge de 1,5 cg/Kg par voie intraveineuse est

effectuée dès l'admission et un relai per os à la dose de 0,5cg/Kg/j débuté le lendemain jusqu'à la guérison clinique de la méningite.

Enfin un traitement par dexaméthasone est entrepris par voie intraveineuse (0,15 mg/Kg toutes les 6 h pendant 2 jours). Celui-ci empêche l'élévation dans le LCR, du TNF $\alpha$  et de l'interleukine 1, à la condition que la première injection est effectuée 10 minutes avant le début de l'antibiothérapie. Le traitement par dexaméthasone diminuerait le risque de surdité et de séquelles neurologiques post-méningitiques, notamment dans le cadre de la méningite à *hémophilus influenzae*.

## 7 Prévention des infections à méningocoques

### 7.1 Conduite à tenir chez le malade

- le malade doit être **hospitalisé** en urgence dès la suspicion du diagnostic, à l'hôpital, les examens offrant le maximum de chances **d'isoler la bactérie** et d'identifier le sérotype doivent être effectués : ponction lombaire, hémocultures, prélèvement au niveau du rhino-pharynx postérieur (si possible avant antibiothérapie), recherche d'antigènes solubles dans le LCR, le sang et les urines. En cas de décès avant la ponction lombaire, celle-ci doit être pratiquée en post-mortem pour affirmer le diagnostic et identifier le sérotype :

**le sérogroupage de la souche** doit être effectué sans exception dès l'isolement de la bactérie. La souche doit être systématiquement envoyée pour sérotypie au Centre, **le cas doit être déclaré par téléphone au médecin inspecteur régional de l'hygiène et le formulaire de déclaration doit lui être envoyé.**

- **à la suite de l'antibiothérapie à but curatif, le malade doit bénéficier d'un traitement antibiotique prophylactique** selon les mêmes modalités que pour les sujets contacts (voir ci-dessous). Il pourra réintégrer une collectivité scolaire dès la fin du traitement.

### 7.2 Conduite à tenir chez les sujets contacts du malade

#### 7.2.1 Définition des sujets contacts

Les mesures de prophylaxie doivent être proposées aux sujets contacts définis de la façon suivante.

#### - En ville :

personnes vivants au domicile du malade ou ayant dormi dans la même pièce que le malade dans les 10 jours précédant l'hospitalisation,

personnes exposées aux sécrétions oropharyngées du malade dans les 10 jours précédant son hospitalisation ; camarades de jeux habituels du malade, "flirts" ou partenaires sexuels d'un cas adolescent ou adulte, sujets ayant partagé une soirée dansante avec le malade,

personnes ayant pratiqué des manoeuvres de réanimation impliquant un contact étroit avec les sécrétions oropharyngées du malade (bouche à bouche, intubation trachéale).

#### - Dans les pouponnières, crèches et établissements d'enseignement ou d'éducation publics ou privés.

Dans **les établissements scolaires**, les mesures de prophylaxie sont prises à **l'initiative de l'autorité sanitaire représentée par**. Dans les crèches et les pouponnières, les mesures de prophylaxie sont prises par le médecin responsable de l'établissement. En pratique, les parents des enfants concernés par la prophylaxie seront

destinataires d'une note recommandant une consultation médicale et rappelant les mesures à prendre pour leur enfant.

**Pouponnières, crèches, écoles maternelles.** Etant donné la promiscuité étroite existant dans ces établissements et l'âge des enfants, les mesures de prophylaxie seront proposées à la fois aux enfants et au personnel. Aucun nouvel arrivant ne sera admis avant la fin du traitement.

**Ecoles primaires,** collèges, lycées. On peut distinguer trois circonstances :  
survenue d'un seul cas : la prophylaxie sera proposée exclusivement aux sujets ayant eu un contact fréquent avec le malade : camarades habituels de jeux ou d'étude, voisins immédiats habituels de réfectoire, au maximum à toute la classe,  
survenue de plusieurs cas dans la même classe : la prophylaxie sera proposée à l'ensemble de la classe et ne devra pas être étendue au reste de l'établissement,  
survenue d'autres cas dans l'établissement : lors de la survenue d'un deuxième cas dans une classe différente de celle du premier malade, les règles de prophylaxie ne seront pas étendues à l'ensemble de l'établissement et concerneront uniquement les élèves des 2 classes et les camarades habituels de jeux, d'étude ou les voisins immédiats habituels de réfectoire des malades.

Les mesures de prophylaxie ne seront proposées à l'ensemble de l'établissement que lorsque 3 cas ou plus surviennent dans cet établissement dans au moins 2 classes différentes, avec un intervalle maximal d'un mois entre le premier et le dernier cas.

**Internats.** Outre les sujets définis ci-dessus, les voisins de dortoir du malade seront concernés par des mesures prophylactiques.

**Universités.** Une prophylaxie sera proposée exclusivement aux camarades habituels du malade.

**Dans les collectivités d'adultes :** les règles de prophylaxie seront recommandées exclusivement en cas de survenue d'au moins un cas secondaire dans la collectivité et ne devront s'appliquer qu'aux sujets ayant des contacts fréquents avec l'un des cas.

### 7.2.2 Règles de prophylaxie dans l'entourage d'un cas

Les mesures prophylactiques sont d'autant plus efficaces qu'elles sont instituées rapidement. Elles ne présentent plus qu'un intérêt limité si elles sont prises plus de 8 jours après le diagnostic.

#### 7.2.2.1 Chimio prophylaxie

Pour les sujets contacts définis ci-dessus, une chimio prophylaxie sera proposée selon le schéma suivant :

- **Rifampicine** pendant 2 jours à la dose suivante :

adulte : 600 mg deux fois par jour.

enfant de 1 mois à 12 ans : 10 mg/kg deux fois par jour.

enfant de moins de 1 mois : 5 mg/kg deux fois par jour.

Les contre-indications sont les suivantes : grossesse, maladie hépatique sévère, alcoolisme, porphyries, hypersensibilité à la Rifampicine.

Une précaution d'emploi concernant le port de lentilles de contact est à signaler en raison du risque de coloration définitive de ces lentilles.

Les effets secondaires sont mineurs : coloration orangée des urines et de la salive : interaction avec les contraceptifs oraux.

- **En cas de contre-indication à la Rifampicine ou en alternative :** ciproxine en dose unique.

#### 7.2.2.2 Vaccination : voir chapitre spécifique.

La vaccination ne se substitue, en aucun cas, à la chimioprophylaxie dont elle relaie l'effet protecteur.

#### 7.2.2.3 Information et surveillance médicale

Les sujets contacts et les sujets appartenant à la même collectivité que le malade devront être informés sur la maladie et les mesures à prendre. Une surveillance médicale des sujets contacts sera instituée pendant les 15 jours suivant l'application des mesures prophylactiques. Les sujets contacts et les sujets appartenant à la même collectivité que le malade devront consulter un médecin si des symptômes évocateurs apparaissent.

#### 7.2.2.4 Mesures inutiles et à éviter

La désinfection rhinopharyngée, le prélèvement rhinopharyngé des sujets contacts sont inutiles. L'éviction scolaire ou l'isolement des sujets contacts ne sont pas recommandés. Etant donné la fragilité du méningocoque, la désinfection ou la fermeture d'un établissement, y compris scolaire, sont des mesures tout à fait inutiles et injustifiées. L'extension des mesures prophylactiques à des populations plus larges que celles définies ci-dessus doit être évitée. Cette extension n'a pas de justification épidémiologiquement démontrée tout en représentant un coût pour la collectivité.

## La poliomyélite

Maladie pour laquelle la vaccination est obligatoire ( voir chapitre en question ). De manière sauvage, elle est propagée via les selles ( dans un réseau où l'eau est polluée par cet entérovirus). Souvent, cela se limite à un épisode viral, mais dans 2% des cas, elle donne une atteinte de la corne antérieure de la moelle épinière ) ; ce qui finit par donner une paralysie d'abord flasque ( avec danger respiratoire si les niveaux concernés sont haut placés ), puis une la forma spastique souvent cantonnée au niveau d'un ou plusieurs membres.

Après une vaccination et son rappel correctement menée en bas âge, on conseille un rappel durant l'adolescence, ce qui renforcerait l'immunisation à vie.

## La diphtérie

Cette maladie autrefois redoutable ( atteinte du myocarde et des surrénales avec choc conséquent ), est entièrement évitée par la vaccination. Celle-ci, lorsqu'elle est correctement administrée, donne une protection à vie.



## Le tétanos

Ici aussi la vaccination correctement menée avec ses rappels en bas âge et en âges scolaires, permet une bonne protection contre l'atteinte motrice en spasticité pouvant entraîner la mort. Un rappel est conseillé tous les 10 ans à partir de 15 ans, même si l'immunité semble présente pour environ 25 ans.

Le germe anaérobie est véhiculé à travers des plaies mal désinfectées ( attention aux blessures petites causées par des objets métalliques, du bois ou certaines fleurs ou plantes comme les rosiers ; aussi dans les tentatives « amateurs » d'avortement, et dans les coupures du cordon ombilical par un instrument souillé ).

Le sujet présente un contracture des muscles squelettiques ( trismus de la face ou opistothonos).

## La coqueluche

Le ***bordetella pertussis*** atteint de manière préférentielle la partie trachéo-bronchique des voies respiratoires, donnant une toux impressionnante ( aboyante ). Il faut y penser, surtout chez le nourrisson qui n'a pas encore pu bénéficier de la couverture vaccinale. La lymphocytose, l'aspiration nasopharyngée ( avec PCR ) peuvent aider au diagnostic. Le germe est sensible aux macrolides, mais il vaut mieux au début que le bébé soit soigné à l'hôpital.

## la scarlatine

Il s'agit d'une infection par le streptocoque A ( par exemple une angine ) avec hyperréaction à la toxine microbienne. Il peut s'en suivre une atteinte « rhumatismale » au niveau articulaire, glomérulaire, valvulaire.

Au niveau cutanéomuqueux, on observe une éruption parfois très discrète parfois flagrante : placards cutanés avec parfois desquamation, parfois érythème sur le visage, le corps et les membres, et une rougeur de la langue.

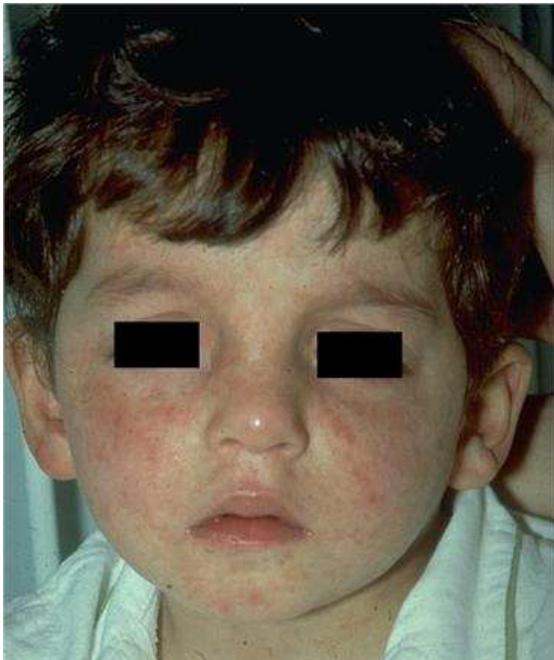
Le traitement sera dirigé contre le microbe, et on surveillera notamment les urines, les taux des ASLO.

Un travail de dépistage sera fait dans l'entourage afin de détecter le « réservoir ».



## La rougeole

Ce virus peut donner des atteintes redoutables au niveau pulmonaire, surtout dans les pays défavorisés, et au niveau cérébral ( encéphalite ). C'est essentiellement pour ces raisons que la vaccination est prônée. Dans les autres cas, la maladie sauvage donne une inflammation de la sphère ORL, une forte atteinte de l'état général avec température et abattement, ainsi qu'une éruption caractéristique ( énanthème de Koplik ) et exanthème.



## La rubéole

La rubéole est redoutable durant la grossesse, pouvant donner une embryopahtie avec atteinte de la structure cardiaque, de l'oreille interne, du tissu nerveux et de la lignée plaquettaire, une hépatosplénomégalie. Un retard de croissance intra-utérine peut aussi être observé.

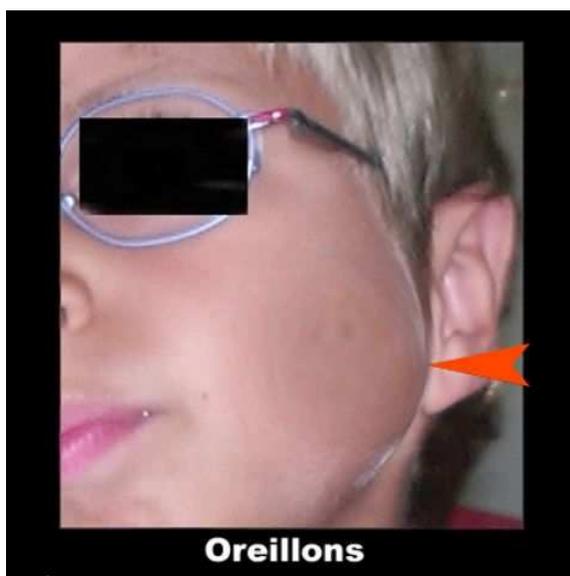
La vaccination doit se faire en bas âge, avec un rappel au moment de l'adolescence. La maladie est caractérisée par une altération de l'état général, avec fièvre, une éruption cutanée, des **adénopathies occipitales**.



## Les oreillons

Cette maladie est évitable par la vaccination, qui doit être réalisée en bas âge avec un rappel durant l'adolescence.

La forme sauvage est caractérisée par une altération de l'état général, un parotidite qui n'est pas toujours bilatérale. Elle peut (rarement) se compliquer d'une pancréatite et d'un orchite.



## La roséole ou exanthème subit



La roséole est une infection causée par un virus. Elle est courante chez les enfants de six à 24 mois, mais elle est rare avant quatre mois et après quatre ans.

La roséole se manifeste d'abord par de la fièvre. Plusieurs ( 3 à 5 ) jours plus tard, la fièvre s'atténue et une éruption cutanée apparaît, principalement sur le visage et le corps de l'enfant. L'éruption consiste en de petites taches rouges qui persistent un jour ou deux.

La plupart des enfants ne sont pas très malades durant la période de fièvre. Il arrive parfois que la fièvre soit très élevée et donne lieu à des convulsions.

Il est difficile de diagnostiquer la roséole avant que l'éruption cutanée ne fasse son apparition. La roséole n'est pas très contagieuse. On en ignore le mode de transmission. Les enfants guérissent sans qu'on ait besoin de leur administrer de traitement, et les complications sont très rares

## La 5<sup>o</sup> maladie ou érythème infectieux

Maladie virale provoquée par le parvovirus B 19. Le plus souvent ( 2/3 des cas, elle est asymptomatique ).

- Durant la grossesse, elle peut être responsable d'atteinte fœtale : décès, anasarque ;
- Elle peut, très rarement, être suivie d'aplasie médullaire ;
- Le plus souvent, il y aura une éruption bénigne commençant au visage et puis évoluant sur le tronc.



L'éruption est de couleur rose et a une forme en dentelles.

## La varicelle

Maladie herpétique très classique, elle présente une éruption avec des vésicules caractéristiques ( voir photos ) qui ne sont jamais au même stade.

Pour les éruptions fort marquées, l'Académie américaine de Pédiatrie donne son accord pour l'administration d'acyclovir au stade précoce afin d'écourter la maladie.

L'altération de l'état général et la fièvre doivent éviter des médications comme l'ibuprofène ou l'acide acétylsalicylique.

On peut prescrire des antihistaminiques, des soins cutanés locaux ( éosine alcoolique à 2% ) ; lors de l'assèchement, des produits comme le Cytelium ou l'Hydracuire sont les bienvenus.





On signale classiquement, en diagnostic différentiel, la **dermatite herpétiforme**, qui est une manifestation cutanée de l'intolérance au gluten.



## Quelques formes de zona

Zona ophtalmique



Zona intercostal



Zona radriculaire



## Quelques formes syndromiques

→ Syndrome « mains-pieds-bouche » : ici, image de l'éruption au niveau des paumes de mains.



→ Gingivostomatite herpétique



## La mononucléose infectieuse

Maladie causée par le virus d'Ebstein-Barr ( qui est aussi, mais plus rarement, du carcinome nasopharyngé, du lymphome de Burkitt et de la maladie lymphoproliférative chez l'immunodéprimé).

Ce virus a un tropisme pour le lymphocyte B et pour la région de l'oro et du nasopharynx. L'enfant présente typiquement un visage fatigué, respire la bouche ouverte, a de gros ganglions ; sa rate, palpable, a une capsule affaiblie et donc il faut éviter de trop la palper. La biologie hépatique est souvent perturbée. La sérologie est spécifique.

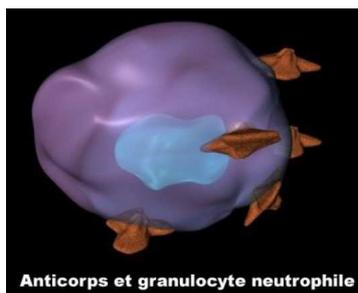
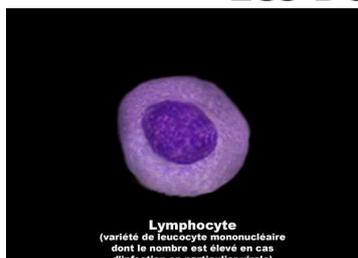
L'évolution se fait lentement vers la guérison, et peut être « poursuivie » par une fatigabilité anormale.

## Les staphylococcies de la peau

Certains enfants, infectés par le staphylocoque doré ou aureus, vont développer une staphylococcie cutanée avec desquamation et état toxique ; ces enfants décollent l'épiderme suite à l'intervention de la toxine staphylococcique.



## Les Déficits immunitaires de l'enfant



## **PHYSIOLOGIE DE LA RÉPONSE IMMUNITAIRE HUMORALE**

L'interprétation des résultats sérologiques exige de connaître certains aspects de la physiologie de l'immunité.

### **■ la réponse est hétérogène**

Les anticorps sont sécrétés par les plasmocytes des organes lymphoïdes et de la moelle osseuse. Ces plasmocytes proviennent de la maturation de lymphocytes B qui ont fixé l'antigène grâce à des récepteurs de surface spécifiques.

La fixation seule est suffisante pour activer le lymphocyte B dans le cas de quelques antigènes appelés "*thymoindépendants*", qui sont de nature polysaccharidique, mais le plus souvent, la coopération de lymphocytes T auxiliaires est indispensable à l'activation, dans le cas des antigènes "*thymodépendants*" qui sont de nature protéique.

**Un agent infectieux ne constitue pas toutefois un antigène unique**, c'est une mosaïque de déterminants antigéniques (d'épitopes).

Chaque déterminant antigénique pourrait n'avoir été fixé que par un lymphocyte B unique dont l'activation ferait apparaître un seul anticorps puisque, selon la théorie clonale, une cellule synthétise un anticorps et un seul. En fait, chaque déterminant antigénique est fixé par une famille de lymphocytes B dont l'activation fait apparaître une famille d'anticorps : **la réponse immunitaire à l'infection est polyclonale.**

### **■ la réponse évolue dans le temps**

Après une phase de latence qui correspond à l'activation des lymphocytes B et à la maturation des plasmocytes, les premiers anticorps produits sont des anticorps appartenant à la classe des immunoglobulines M (IgM).

Ces anticorps cèdent progressivement la place à des anticorps appartenant à la classe des immunoglobulines G (IgG), qui sont produits plus longtemps.

Un second stimulus par le même antigène, déclenche une réponse dite secondaire, plus intense, plus rapide et ne produisant que des IgG.

### **■ les anticorps produits s'unissent à l'antigène**

Les anticorps produits ont la capacité de s'unir spécifiquement à l'antigène et si l'on dispose de l'antigène qui constitue le "réactif", on peut mettre en évidence les anticorps correspondants, à condition d'utiliser une technique qui rende perceptible, *in vitro*, la formation du complexe antigène-anticorps.

## **INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS**

La prescription des examens sérologiques et l'interprétation des résultats doit tenir compte de plusieurs éléments.

## **la technique**

Les modalités techniques de détection des anticorps sont nombreuses :

- ▣ Précipitation en milieu liquide ou en milieu solide
- ▣ Agglutination passive
- ▣ Fixation du complément
- ▣ Inhibition de l'hémagglutination
- ▣ Neutralisation (d'une propriété de l'antigène)
- ▣ Compétition
- ▣ Immunofluorescence indirecte
- ▣ Immunoenzymologie (ELISA)
- ▣ Western-blot
- ▣ Radioimmunologie

Elles n'ont pas toutes la même sensibilité ni la même spécificité : certaines - les plus sensibles (peu de faux négatifs) - conviennent mieux pour un dépistage, d'autres - les plus spécifiques (peu de faux positifs) - conviennent mieux pour une confirmation.

Dans certains cas, l'enquête diagnostique nécessite la mise en oeuvre de plusieurs techniques, simultanément (syphilis) ou successivement (Sida, hépatites).

Dans les réactions d'agglutination, une concentration d' anticorps trop élevée peut saturer les sites antigéniques du réactif et empêcher l'agglutination : c'est le phénomène de zone qui impose de tester au moins deux dilutions du sérum.

Depuis peu, se sont développées des techniques rapides utilisant des systèmes unitaires dans lesquels les réactifs sont fixés à l'état déshydraté sur un support (bandelette, filtre) :

L'utilisateur dépose sur la zone réactive le sérum, les solutions tampons et autres réactifs dans un ordre et selon un protocole très précis. Le résultat est lisible directement après un délai de quelques minutes à quelques heures. Ces systèmes, pourvu qu'ils soient rigoureusement utilisés, offrent généralement une bonne sensibilité et une spécificité satisfaisante.

Dans tous les cas, à chaque série de réactions, il faut adjoindre des sérums témoins positifs et négatifs qui valideront la qualité de la technique mise en oeuvre.

## **l'antigène**

Un antigène réactif n'est jamais "pur". Le biologiste doit connaître la composition de la préparation antigénique utilisée.

Il arrive que des réactions positives soient dues à la présence d'anticorps "voisins" capables de réagir avec un déterminant antigénique "parasite" du réactif : ce sont des réactions "croisées" donnant lieu à des résultats faussement positifs :

C'est le cas des anticorps antibrucella qui coagglutinent avec les antigènes des *Yersinia* ou de *Francisella tularensis*.

Les entérobactéries possédant des antigènes somatiques, flagellaires et capsulaires suscitent la formation d'anticorps qui ont des cinétiques différentes dont la détection simultanée apporte d'utiles informations pour déterminer le stade évolutif de la maladie.

Il en est de même pour la sérologie "EBV" (Epstein - Barr Virus) qui recherche les anticorps spécifiques de différents antigènes (VCA, ENA, EBNA).

Les nombreux marqueurs des hépatites doivent être recherchés selon une stratégie dictée par le problème diagnostique qui se pose, ne serait-ce que pour des raisons économiques.

La technique du Western blot qui révèle, dans une même opération, la présence d'anticorps correspondant à différents antigènes autorise une interprétation analytique des résultats

### **La cinétique d'apparition des anticorps**

L'infection entraîne, après une période de latence, l'apparition des anticorps suivie de l'élévation rapide de leur titre qui finit par se stabiliser en plateau.

Au cours d'une infection aiguë récente on assiste :

- soit à l'apparition d'anticorps spécifiques (séroconversion)
- soit à l'augmentation franche et rapide de leur titre.

La comparaison des résultats obtenus sur deux sérums prélevés à une dizaine de jours d'intervalle est donc souhaitable pour reconnaître une infection actuelle :

- une séroconversion ou une multiplication par quatre du titre l'affirme,
- un résultat négatif l'exclut,
- un titre identique signe une infection ancienne.

Les anticorps de classe IgM apparaissent les premiers lors d'une primo-infection. Ils disparaissent assez vite et sont remplacés par des IgG.

### **→ la présence d'anticorps de classe IgM signe donc une infection récente**

Ce postulat doit cependant être nuancé :

- des erreurs par excès sont possibles car on détecte fréquemment des IgM persistantes ou résiduelles, dans la toxoplasmose en particulier.
- les techniques de détection des IgM sont délicates et des failles peuvent être la cause de résultats faussement négatifs (saturation de l'antigène par des IgG) ou faussement positifs (présence du facteur rhumatoïde).

Depuis quelques années, on a mis l'accent sur l'intérêt de se servir des **IgA** comme marqueur d'infection aiguë ou d'infection congénitale (toxoplasmose). Comme les IgM, ces anticorps sont en effet synthétisés précocément et ne passent pas la barrière placentaire (leur présence dans le sang d'un nouveau-né signifie donc qu'ils sont synthétisés par le système immunitaire du nouveau-né lui-même et que celui-ci est donc infecté).

## **LES DÉFAILLANCES DU SÉRODIAGNOSTIC**

Les sérodiagnostics sont parfois d'un intérêt faible ou nul.

Certains agents pathogènes sont en effet incapables de stimuler une réaction immunologique décelable *in vitro* (staphylocoques, mycobactéries ...)

Dans les infections opportunistes ou nosocomiales, souvent dues à des germes commensaux, le retentissement immunologique est très faible surtout si elles frappent des sujets immunodéficients et c'est l'une des raisons pour lesquelles l'interprétation des sérodiagnostics chez un sujet atteint de SIDA est difficile.

Un sujet vacciné ou naturellement immunisé possède des anticorps mais les réinfections peuvent occasionner un pic transitoire avec élévation du titre des anticorps IgG parfois difficile à interpréter.

Toutes ces raisons justifient certaines précautions dans l'interprétation des résultats des sérodiagnostics, qui doit tenir compte de l'état immunologique du sujet concerné.

- au moment de la prescription, il est prudent de préciser au biologiste le but de l'examen car les tests à pratiquer et les techniques à utiliser varient selon qu'il s'agit de déterminer la cause d'un état infectieux, de surveiller l'évolution d'une infection traitée ou de s'assurer d'un état d'immunité.
- au moment de la réalisation du test, il convient de maîtriser parfaitement la technique, de l'exécuter avec rigueur et de l'entourer de contrôles.
- au moment de l'interprétation des résultats, il faut tenir compte du contexte clinique et épidémiologique ainsi que du statut immunitaire antérieur du sujet.

## **LES INDICATIONS**

Isoler un germe et assister à l'élévation du titre des anticorps correspondant constitue la confirmation satisfaisante d'un diagnostic clinique.

*Est ce toujours utile ?*

La prescription doit faire partie d'une démarche médicale comprenant un examen clinique et une réflexion conduisant à une demande orientée, limitée et justifiée.

- orientée, en fonction des symptômes constatés et des données épidémiologiques
- limitée à l'agent susceptible d'être impliqué dans l'infection supposée
- justifiée par une évaluation du bénéfice espéré pour le malade, son entourage ou la collectivité

*Est ce toujours possible ?*

L'isolement est parfois très difficile et le sérodiagnostic parfois sans objet ; il faut donc choisir. Le tableau ci-dessous tente de classer les infections de gauche à droite selon la préférence à accorder au diagnostic immunologique ou à l'isolement du germe.

## **Ce qu'il ne faut pas faire**

- ne pas savoir ce que l'on cherche et pourquoi on le cherche...
- demander des sérologies "exhaustives" (exemple : "sérologies virales", "sérologie hépatites, A, B, C, D, E etc...").
- ne pas juger utile de donner des renseignements cliniques.
- ne pas tenter l'isolement de l'agent infectieux s'il est possible et facile.
- ne pas chercher les IgM quand il le faut ... et les chercher quand il ne le faut pas.
- demander un sérodiagnostic trop tardivement.
- ne pas demander un deuxième sérodiagnostic après plusieurs jours d'évolution, si les signes cliniques persistent (sérum "tardif").
- ne pas tester à nouveau le sérum "précoce" en même temps que le sérum "tardif".
- demander une "sérologie" à propos du L.C.R. ou des urines...

## LE SYSTEME IMMUNITAIRE : CELLULES, MOLÉCULES ET ORGANES DE

### L'IMMUNITÉ

L'immunité désignait initialement **la résistance** d'un organisme vis-à-vis d'un agent infectieux.

Cette définition s'est ensuite élargie à l'ensemble des réactions tendant à **éliminer des substances étrangères**.

L'immunité peut être définie comme l'ensemble des mécanismes biologiques permettant à un organisme de **reconnaître** et de **tolérer** ce qui lui appartient en propre (**le soi**) et de **reconnaître** et de **rejeter** ce qui lui est étranger (**le non soi**) : les substances étrangères ou les agents infectieux auxquels il est exposé, mais aussi ses propres constituants altérés (comme des cellules tumorales).

L'immunité met en jeu deux processus apparus successivement au cours de l'évolution des espèces :

- **l'immunité non spécifique**, d'action immédiate, qui fait intervenir des cellules responsables de **la phagocytose**,
- **l'immunité spécifique**, qui se développe en quelques jours et dépend de **la reconnaissance** spécifique de la substance étrangère, prélude à **sa destruction** ; elle garde **le souvenir** de la rencontre.

Chez les Vertébrés, l'immunité non spécifique et l'immunité spécifique sont étroitement intriquées.

### Le soi et le non-soi : les protéines membranaires

La reconnaissance d'un agent infectieux comme étranger suppose que le système immunitaire :

- reconnaisse certaines structures qui lui sont spécifiques et qui constituent **le soi**,
- les distingue de structures qui ne lui appartiennent pas et qui constituent **le non-soi**.

### les protéines membranaires

Parmi les protéines synthétisées par l'organisme, certaines sont ancrées dans la membrane cytoplasmique des cellules : ce sont **les protéines membranaires**.

Toute cellule possède un ensemble de **protéines membranaires** intervenant dans **les communications inter-cellulaires**.

Ces molécules de surface assurent **une double fonction** :

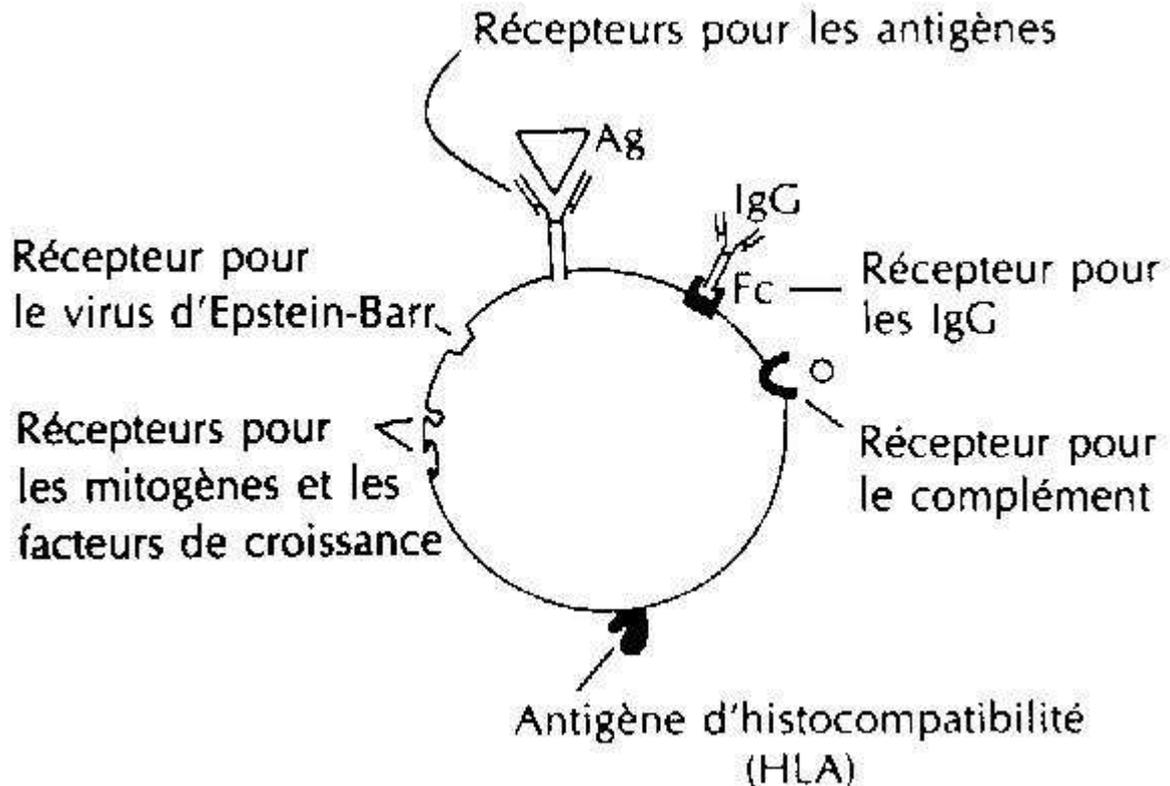
- **une fonction de reconnaissance** : elles peuvent reconnaître **un ligand** spécifique (molécule de la matrice extracellulaire, molécule membranaire d'une autre cellule ou médiateur soluble).
- **une fonction effectrice** : permettre **l'adhésion** des cellules et/ou délivrer à la cellule reconnue **des signaux** qui seront captés par des enzymes membranaires ou cytosoliques et transmis au noyau pour **activer ou inhiber l'expression de certains gènes**.

Pour assurer ces fonctions de communication, la cellule règle l'expression de ses molécules de surface en fonction des signaux qu'elle reçoit, pour devenir plus sensible ou temporairement réfractaire au signal.

Les protéines membranaires ont été découvertes par l'étude de la fixation d'anticorps produits en immunisant la souris contre des leucocytes humains :

On obtient divers anticorps reconnaissant la même protéine membranaire. Ces anticorps sont regroupés en **classes de différenciation** et les antigènes reconnus sont désignés par le préfixe **CD**.

L'emploi de ces anticorps permet de distinguer **différentes catégories** de lymphocytes.



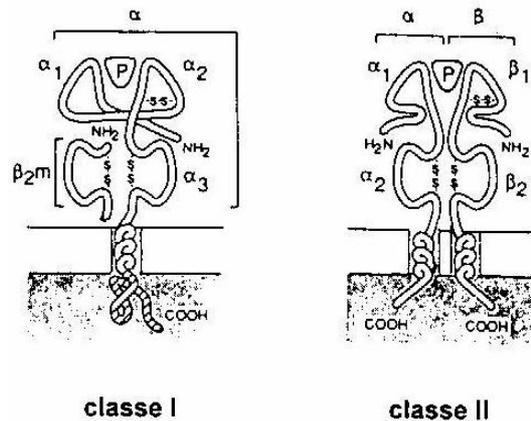
### **Le soi : des protéines membranaires**

Certaines protéines membranaires constituent **le soi**.

Pour les réactions immunitaires, les protéines membranaires les plus importantes sont les molécules du **complexe majeur d'histocompatibilité** ou **molécules du CMH** (anciennement HLA pour human leucocytes antigens).

Les molécules du CMH sont codées par 2 groupes de gènes :

- **les gènes de classe I** sont les gènes **A,B,C**
- **les gènes de classe II** sont les gènes **DP, DQ et DR**



Ces molécules forment une "niche" au sein de laquelle les peptides (P) sont accrochés

Les gènes codant ces molécules sont **extrêmement polymorphes**, c'est à dire qu'il existe **un très grand nombre d'allèles** pour chacun de ces gènes.

Ces gènes sont **codominants**, chacun d'eux s'exprime sous la forme d'une protéine membranaire.

- **les molécules de classe I** sont présentes sur **toutes les cellules nucléées** de l'organisme.
- **les molécules de classe II** sont présentes sur **certaines cellules nucléées**.

À la surface des cellules exprimant à la fois les molécules CMH de classe I et II, on trouve 12 molécules CMH différentes, (6 gènes paternels + 6 gènes maternels).

Le nombre des **combinaisons** possibles est très grand et la probabilité de retrouver la même combinaison chez deux individus pris au hasard est extrêmement improbable : les molécules du CMH expriment bien le "soi" c'est à dire l'individu.

*Les molécules de classe I ou II ont la propriété de **s'associer à des peptides** provenant de la dégradation des protéines intracellulaires (les protéines cytosoliques)*

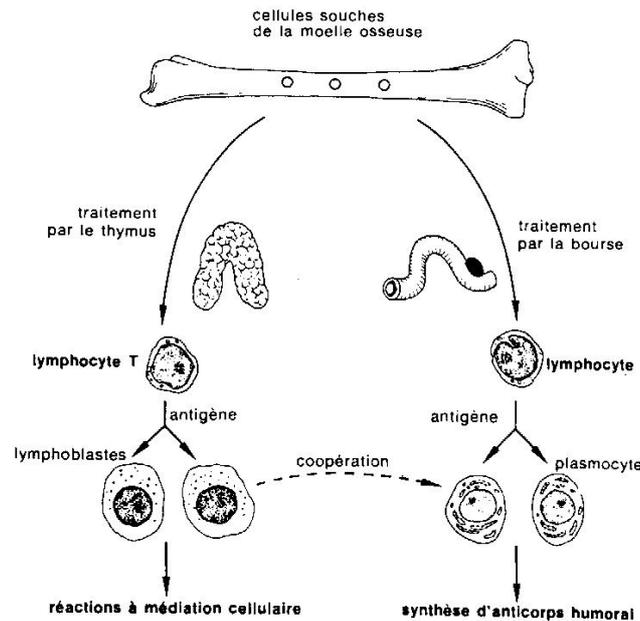
*Les molécules de classe II ont la propriété de pouvoir s'associer à des peptides provenant de la dégradation des protéines extracellulaires endocytées.*

### **Le système immunitaire**

Le système immunitaire est un ensemble complexe de cellules d'organes et de molécules.

**Le système lymphoïde** est composé d'organes lymphoïdes centraux et d'organes et de tissus lymphoïdes secondaires et constitué de lymphocytes, de macrophages et de cellules spécialisées dans la présentation des antigènes, localisés dans des organes et des tissus.

## - les organes lymphoïdes centraux



Les organes lymphoïdes centraux sont les organes de maturation et le site majeur de la lymphopoïèse.

À partir de cellules lymphoïdes issues de la moelle osseuse :

- **le thymus** produit les lymphocytes T
- **la bourse de Fabricius** produit les lymphocytes B

chez les Vertébrés l'équivalent de la bourse de Fabricius est la moelle osseuse elle-même.

Au cours de leur développement dans les organes lymphoïdes centraux, les lymphocytes **se différencient** et vont acquérir leur **compétence**. C'est là que seront **sélectionnées les cellules utiles** : celles qui possèdent la capacité de reconnaître les antigènes étrangers à l'organisme.

A l'issue de leur maturation, les lymphocytes sélectionnés sont libérés dans la circulation sanguine.

## - les organes et tissus lymphoïdes périphériques

comprennent des organes encapsulés, **les ganglions lymphatiques** et **la rate**, et des accumulations de **tissu lymphoïde** distribué principalement au niveau des muqueuses, le système immunitaire commun aux muqueuses ou **MALT** (pour **M**ucosa-**a**ssociated **L**ymphoïd **t**issue).

Ces organes et tissus **sont colonisés** par les lymphocytes immunocompétents produits dans les organes centraux. Leur organisation permet **les interactions** de l'antigène avec les cellules.

Les organes lymphoïdes secondaires assurent une partie du **renouvellement des lymphocytes** au cours des divisions cellulaires qui sont déclenchées par la reconnaissance de l'antigène et ont pour but d'**amplifier la réponse immunitaire** une fois qu'elle a été initiée.

## **LES CELLULES DE L'IMMUNITÉ**

Plusieurs types cellulaires participent au développement des réactions immunitaires spécifiques :

- les lymphocytes,
- les cellules présentatrices d'antigène

### **I - les lymphocytes**

Les lymphocytes sont présents dans **le sang, la lymphe** et dans tous **les organes lymphoïdes**.

**Dans le sang**, les lymphocytes représentent 20 à 40 % des leucocytes.

Deux types principaux de lymphocytes coexistent : **les lymphocytes T** et **les lymphocytes B**. Ils ont le même aspect en microscopie optique (et la "formule leucocytaire" ne les distingue pas).

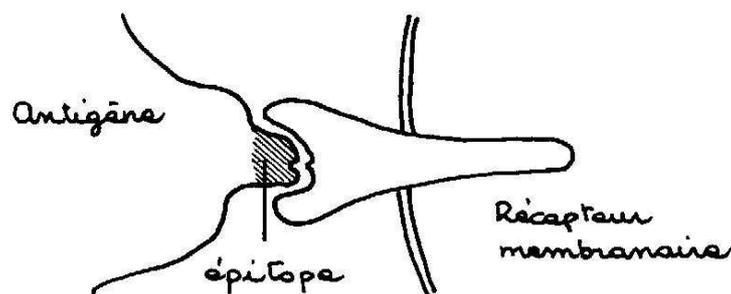
Pour distinguer les différentes populations lymphocytaires, on révèle des protéines membranaires **CD** caractéristiques.

Les lymphocytes T et B doivent leur nom à l'organe où se fait leur maturation :

- **le thymus** pour les lymphocytes **T**.
- l'équivalent humain de **la bourse de Fabricius** des oiseaux pour les lymphocytes **B**, qui est la moelle osseuse.

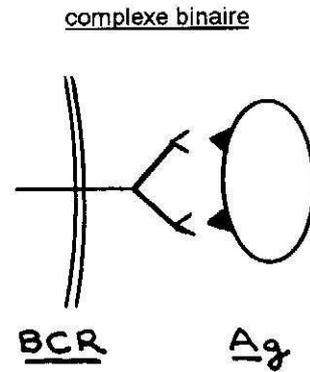
Les lymphocytes B et T sont les cellules effectrices de l'immunité spécifique. L'immunocompétence d'un lymphocyte dépend de la synthèse d'un **récepteur membranaire** capable de reconnaître spécifiquement **un** antigène.

Chaque lymphocyte porte **un récepteur** lui permettant d'identifier **un motif chimique** (peptidique : 8 à 15 acides aminés ou polysaccharidique : 5 à 6 sucres). Le motif de l'antigène reconnu par le récepteur s'appelle **un déterminant antigénique** ou **épitope** :



L'ensemble des récepteurs différents portés par les lymphocytes définit **le répertoire immunologique** d'un organisme. On estime à  $10^7$  le nombre de récepteurs différents.

### **Les lymphocytes B**



Le récepteur pour l'antigène s'appelle le **BCR** (B cell receptor). C'est une immunoglobuline membranaire (Igm).

A la surface de chaque lymphocyte B on trouve environ  $10^5$  molécules de BCR. Toutes ces molécules sont identiques : chaque lymphocyte B ne synthétise qu'une seule variété d'Igm. *Un lymphocyte B n'est capable de reconnaître qu'un seul épitope :*

chaque molécule d'Igm possède **deux sites** reconnaissant spécifiquement l'épitope.

Par leur BCR, les lymphocytes B reconnaissent **directement les antigènes**, qu'ils soient **solubles** et circulants dans le milieu intérieur ou qu'ils soient **particulaires** (parasite, bactérie, virus ou cellule).

Un antigène possède le plus souvent **plusieurs déterminants** antigéniques différents (un antigène est une mosaïque d'épitopes) et sera donc reconnu par plusieurs lymphocytes B.

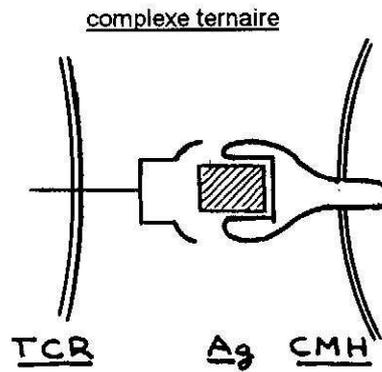
Par ailleurs deux antigènes différents peuvent présenter **un même épitope** : un même lymphocyte B peut se fixer à deux antigènes différents si ceux-ci possèdent un même épitope.

Les lymphocytes B expriment les molécules du CMH de classe I (ce sont des cellules nucléées) et les molécules CMH de classe II, ce qui en fait **des cellules présentatrices d'antigènes**.

Les lymphocytes B possèdent également :

- des récepteurs CR (CR – complément récepteur) pour le composant C3 du complément,
- des récepteurs pour le fragment Fc des immunoglobulines G (**RFc IgG**).

### les lymphocytes T



le récepteur pour l'antigène s'appelle **le TCR** (T cell receptor).

Les TCR sont constitués de deux chaînes polypeptidiques associées constituant **un site** de reconnaissance de l'épitope.

Contrairement au lymphocyte B, le récepteur du lymphocyte T ne reconnaît que **des antigènes protéiques**. Ceux-ci ne sont jamais natifs : les protéines doivent être découpées en **peptides** qui sont ensuite **associés à des molécules CMH**.

Les lymphocytes T expriment également à leur surface :

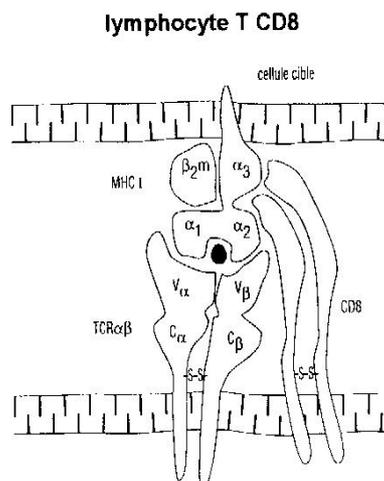
**- la molécule CD3**, étroitement **associée** au récepteur spécifique pour l'antigène (TCR) :

- le TCR est le module de reconnaissance
- CD3 est le module de transduction du signal

**- la molécule CD2**, est un facteur d'adhésion qui se lie au récepteur LFA3 des cellules présentatrices d'antigène. (LFA pour **l**euocyte **f**unction **a**ssociated).

On distingue deux populations principales de lymphocytes T d'après la présence de protéines membranaires spécifiques :

- les lymphocytes CD8
- les lymphocytes CD4



**- les lymphocytes TCD8**

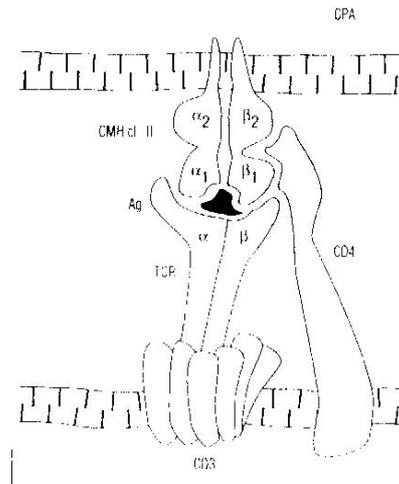
ce sont des lymphocytes **cytotoxiques** (lymphocytes **Tc**).

Ils reconnaissent l'antigène présenté par une molécule CMH de **classe I**. Les antigènes présentés sont des **antigènes endogènes**, produits par la cellule. La reconnaissance est le **premier** signal d'activation. Un **second** signal permet l'expression du pouvoir cytotoxique du lymphocyte Tc.

### - les lymphocytes TCD4

ce sont des lymphocytes **helpers** (lymphocytes **Th**)

#### lymphocyte T CD4



Les lymphocytes Th reconnaissent l'antigène si celui-ci leur est présenté par une molécule CMH de **classe II**. Les antigènes présentés sont des antigènes **exogènes** qui ont été endocytés par certaines cellules : **les cellules présentatrices d'antigènes**.

Ils ont pour rôle d'**activer des cellules** de la réaction immunitaire : les macrophages, les lymphocytes B mais aussi les lymphocytes Tc.

Cette fonction leur a donné leur nom : lymphocytes T helpers ou T auxiliaires.

Selon l'**environnement** dans lequel ils se trouvent, les lymphocytes Th se différencient soit en lymphocytes **Th1** soit en lymphocytes **Th2** :

- **les lymphocytes Th1** orientent la réponse immunitaire vers l'immunité à médiation **cellulaire** (lymphocytes Tc),
- **les lymphocytes Th2** orientent la réponse immunitaire vers l'immunité à médiation **humorale** (production d'**anticorps**).

### les lymphocytes ni T ni B

Les lymphocytes ni T ni B sont des lymphocytes ne portant aucun des marqueurs B ou T.

Les cellules dénommées **cellules NK** (pour Natural Killer) ont été qualifiées de cellules tueuses **naturelles** parce qu'elles exercent un effet cytotoxique direct sur les cellules anormales : cellules infectées par des virus ou cellules cancéreuses. Un récepteur

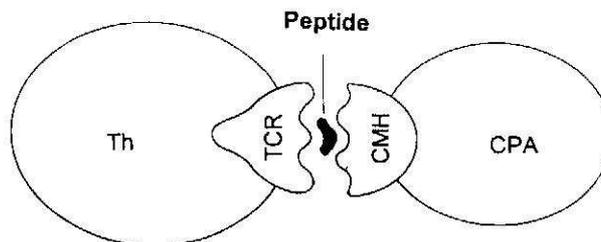
membranaire détecte l'**absence** de molécules CMH de classe I à la surface des cellules cibles.

Les cellules NK expriment également des récepteurs pour le fragment Fc des IgG (RFc Ig) : des anticorps reconnaissent un antigène fixé sur la cellule-cible, permettant la fixation de la cellule NK et son activité cytotoxique : c'est la **cytotoxicité cellulaire anticorps dépendante** ou **ADCC** (pour antibody-dépendant cell cytotoxicity).

## **II - Les cellules présentatrices d'antigène**

Toutes les **cellules nucléées de l'organisme**, exprimant les molécules CMH classe I, sont aptes à **présenter l'antigène** aux lymphocytes cytotoxiques (Tc). Ce ne sont pas, stricto sensu, des CPA mais **des cellules cibles** puisque la reconnaissance est la première étape de leur destruction.

Les cellules présentatrices d'antigène (**CPA**) sont des cellules diverses qui ont en commun la faculté d'exprimer les molécules CMH **de classe II**.



Ces cellules peuvent endocyter les antigènes protéiques exogènes, les découper en peptides, les associer aux molécules CMH de classe II.

L'ensemble migre vers la membrane cytoplasmique pour être présenté **aux lymphocytes T auxiliaires** ou T-helper (Th).

La plupart des CPA expriment également sur leur membrane des molécules d'adhésion (**ICAM** pour Inter cellular adhesion molécule) ou **LFA3** (Lymphocyte function associated).

Les principales cellules présentatrices d'antigène sont :

- **le système des phagocytes mononucléés**, comprenant les monocytes (c'est la forme circulante) et les macrophages (c'est la forme tissulaire). Les macrophages tissulaires adoptent des morphologies spécifiques de l'organe où ils ont élu domicile : les **histiocytes** du tissu conjonctif, les cellules de **Kupffer** du foie, les macrophages alvéolaires du poumon, les **astrocytes** du système nerveux central.
- les **cellules dendritiques** présentes dans les zones T des tissus lymphoïdes : les **cellules de Langerhans** de la peau captent l'antigène et le transportent par voie lymphatique vers **les zones T** des tissus lymphoïdes où elles se différencient en cellules dendritiques.
- Les **lymphocytes B** captent l'antigène par le récepteur BCR.
- Les **cellules dendritiques folliculaires** des ganglions lymphatiques et de la rate possèdent des **récepteurs pour le fragment Fc des IgG** (RFc Ig $\square$ ) ou pour le **fragment C3** du complément (RC). Grâce à ces récepteurs, elles peuvent fixer les complexes antigène-anticorps et présenter l'antigène aux lymphocytes B, renforçant ainsi la production d'anticorps et la pérennisant car ces antigènes peuvent persister **plusieurs mois** à la surface des cellules dendritiques folliculaires.

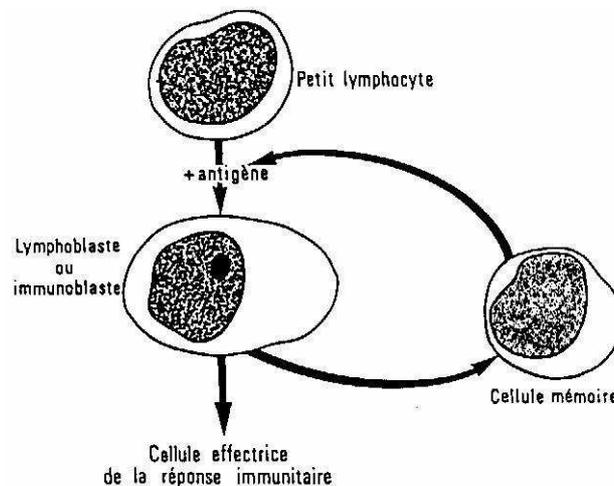
- **des cellules endothéliales** ou **épithéliales** qui, après stimulation par l'interféron  $\alpha$ , expriment les molécules CMH de classe II.

### **III - l'activation des lymphocytes**

#### ***la transformation lymphoblastique***

L'activation des lymphocytes dépend d'abord de la reconnaissance **simultanée** de l'antigène **et** de la molécule du CMH de classe I ou de classe II :

- molécules de **classe I** + **peptide endogène** reconnus par les lymphocytes **T cytotoxiques**,
- molécules de **classe II** + **peptide exogène** reconnus par les lymphocytes **T-helpers**.



La reconnaissance de l'antigène constitue **le premier signal**, mais, pour que le lymphocyte soit activé, **un second signal est nécessaire** : il est fourni par des molécules d'adhésion et par des cytokines.

**Le lymphocyte activé** est le siège de modifications morphologiques et physiologiques considérables :

augmentation de taille, dispersion de la chromatine, apparition de nucléoles, augmentation importante du nombre des ribosomes et d'autres organelles intracytoplasmiques (Golgi - mitochondries), apparition de lysosomes et de vacuoles de pinocytose, passage de la phase G1 à la phase S : on désigne volontiers cette cellule transformée sous le nom de **lymphoblaste ou immunoblaste**.

Rapidement, le lymphoblaste se divise et donne naissance à deux types de lymphocytes qui ont acquis des propriétés nouvelles : ce sont les **lymphocytes effecteurs** et les **lymphocytes mémoire**.

**Les lymphocytes B effecteurs** se transforment en **plasmocytes** qui vont produire les anticorps c'est à dire la forme soluble du BCR exprimé par le lymphocyte B activé.

**Les lymphocytes T effecteurs** synthétisent des facteurs solubles appelés **cytokines** et deviennent les acteurs de l'immunité à médiation cellulaire.

#### **Les lymphocytes mémoire :**

un nouveau contact avec l'antigène entraîne une **réponse** dite **secondaire**. Les cellules mémoire sont immédiatement activées : les lymphocytes effecteurs sont plus nombreux,

la réponse secondaire est donc **plus rapide, plus intense** que la réponse primaire. Elle sera également **plus spécifique** grâce à une sélection des lymphocytes possédant des récepteurs de haute affinité pour l'antigène.

La transformation lymphoblastique peut être obtenue *in vitro* par l'action d'autres agents que l'antigène (c'est donc une activation non spécifique) en particulier :

- des lectines : phytohémagglutinine, concanavaline A, pokeweed
- certains produits bactériens : endotoxines

### **LES ORGANES DU SYSTÈME IMMUNITAIRE**

Les cellules lymphoïdes **prennent naissance, sont différenciées et sont stockées** dans des **organes lymphoïdes** spécialisés.

Les lymphocytes sont issus des **cellules souches hématopoïétiques totipotentes** (puisque capables de donner naissance à **toutes** les lignées cellulaires du sang), présentes successivement dans **le sac vitellin, le foie et la rate** chez l'embryon puis **la moelle osseuse** chez l'enfant et l'adulte. Les cellules souches hématopoïétiques se différencient en **cellules souches lymphoïdes** qui donnent naissance aux lymphocytes pro-T et aux lymphocytes pro-B.

**Les organes lymphoïdes centraux** vont assurer la différenciation et la maturation de ces lymphocytes :

- le lymphocyte pro-T migre dans le thymus,
- le lymphocyte pro-B migre dans la bourse de Fabricius.

**La bourse de Fabricius** est un organe primaire propre aux oiseaux. Chez l'homme (et les autres mammifères) c'est dans la moelle osseuse elle-même qu'a lieu la différenciation et la maturation des lymphocytes pro-B (B pour Bone-marrow).

**Les lymphocytes T** (pour Thymus) et **B** (pour Bourse de Fabricius) fonctionnels, repérables par **des marqueurs** leur conférant le label "Tc", "Th" ou "B" et sélectionnés par la qualité de leurs récepteurs pour l'antigène, vont s'établir dans les organes lymphoïdes périphériques.

### **Les organes lymphoïdes périphériques**

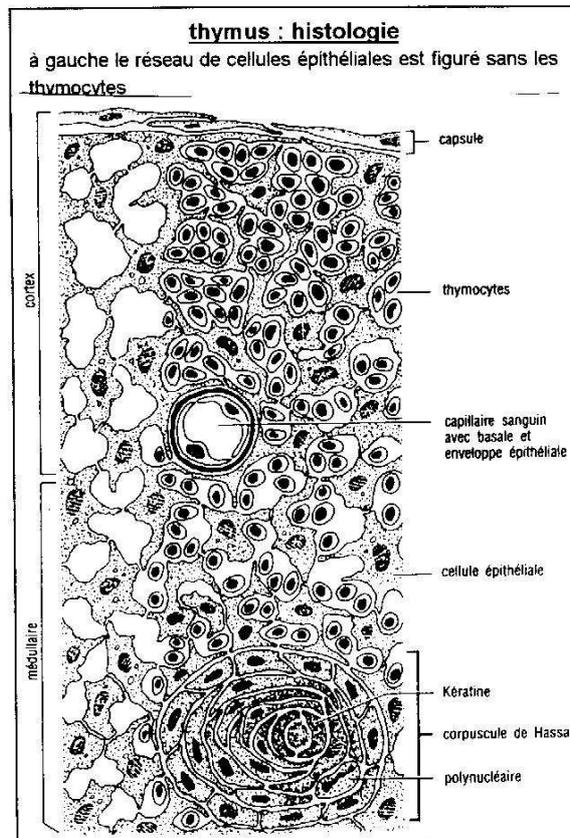
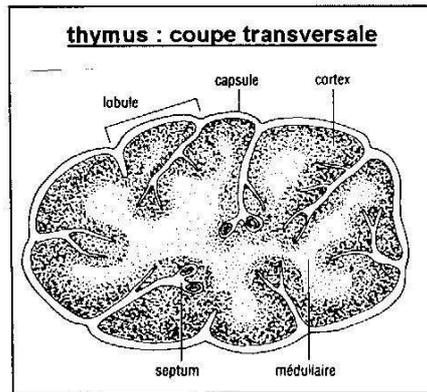
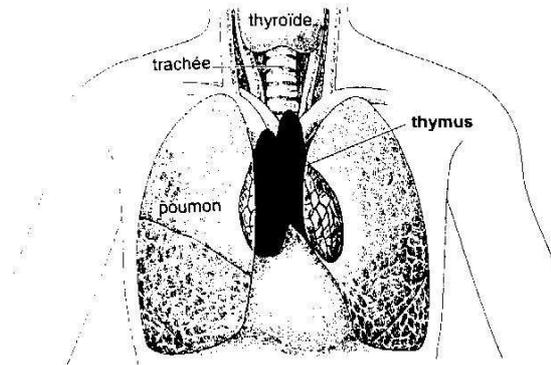
Ces organes reliés entre eux par la circulation sanguine et la circulation lymphatique sont les **ganglions lymphatiques, la rate et le système immunitaire commun aux muqueuses** (le MALT).

Ce sont les organes dans lesquels se déroulent les réactions immunitaires : les lymphocytes T et B sont prêts à proliférer en réponse aux diverses stimulations antigéniques.

Les lymphocytes B et T sont des SDF : ils circulent par les voies sanguines ou lymphatiques et peuvent ainsi atteindre tous les territoires de l'organisme. Ils peuvent ainsi, temporairement, s'établir dans **un autre** organe lymphoïde.

Cette "**recirculation**" des **lymphocytes** est un élément capital palliant l'impossibilité qu'a l'organisme d'exprimer en tout site et à n'importe quel moment l'intégralité du répertoire immunologique.

### **I - Les organes lymphoïdes primaires**



## **- Le thymus**

Les cellules pro-T médullaires (ou prothymocytes) colonisent le thymus.

Le thymus est situé derrière le sternum, dans le médiastin antérieur, au-dessus du cœur (le "manteau du cœur").

Le thymus est un organe lympho-épithélial constitué de deux lobes séparés par une cloison et entourés d'une capsule. Chaque lobe thymique est divisé en **lobules** par des travées conjonctives. L'irrigation est assurée par des vaisseaux provenant des artères thoraciques.

Chaque lobule comprend deux zones :

- **une zone périphérique**, le **cortex**, peuplé de "thymocytes corticaux" qui sont produits par la multiplication des prothymocytes de la moelle osseuse;
- **une zone médullaire** qui contient, en densité plus faible, des **lymphocytes T matures et différenciés**.

On trouve, tant dans la corticale que dans la médullaire, des cellules épithéliales, des cellules dendritiques et des macrophages :

- **les cellules épithéliales** produisent des hormones thymiques qui influencent la maturation des thymocytes. D'autres, dans la médullaire, forment des agrégats appelés **corpuscules de Hassal**, dont la signification est obscure.
- **les cellules dendritiques** et les **macrophages** sont des cellules présentatrices d'antigène (CPA) et expriment donc les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe I et II.

En migrant du cortex vers la zone médullaire, le thymocyte cortical se différencie progressivement, exprimant à chaque étape des protéines de surface (les molécules CD) :

- le thymocyte cortical exprime CD1, **CD4 et CD8**.
- le thymocyte médullaire n'exprime plus CD1. Il possède un récepteur **TCR** spécifique d'un déterminant antigénique, il exprime **CD3** (associé au TCR) et, **soit CD4, soit CD8**.

## **la sélection thymique**

Les récepteurs TCR étant produits au hasard des recombinaisons génétiques, il existe un risque que certains d'entre eux reconnaissent les antigènes du soi comme étrangers. Une telle reconnaissance aurait comme conséquence une autodestruction des cellules de l'individu par son propre système immunitaire.

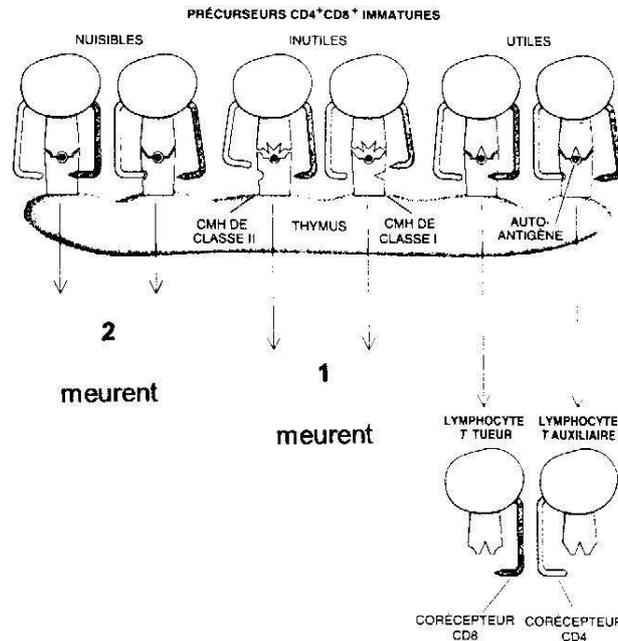
Les thymocytes porteurs de tels récepteurs doivent donc être éliminés : c'est la sélection des lymphocytes.

Le TCR des lymphocytes T doit reconnaître **en même temps** un épitope associé à une molécule CMH de classe I ou II. La sélection des lymphocytes se fait donc en deux temps :

**1<sup>o</sup> temps : une "sélection positive"**, dans **le cortex**, qui sélectionne les thymocytes corticaux capables de reconnaître les molécules du CMH.

Les cellules du thymus sont porteuses des molécules du CMH et vont les présenter aux TCR des thymocytes :

- si le TCR ne reconnaît pas de molécule CMH : il est éliminé par apoptose.
- *si le TCR reconnaît une molécule CMH : il est conservé.*



**La sélection des lymphocytes est impressionnante** : 5 % des thymocytes seulement sont conservés : les lymphocytes qui ont reconnu une molécule CMH de classe I deviendront des lymphocytes CD8<sup>+</sup>, ceux qui ont reconnu une molécule de classe II deviendront des lymphocytes CD4<sup>+</sup>.

Les lymphocytes conservés migrent ensuite vers la médullaire.

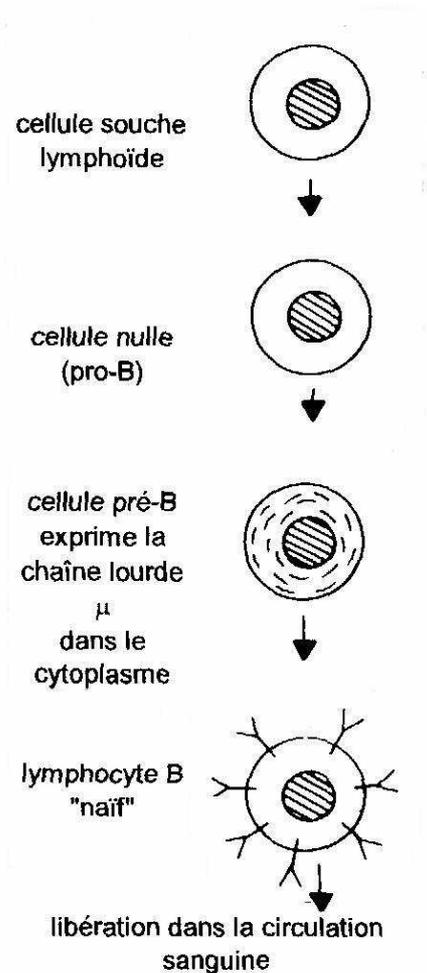
**2° temps : une "sélection négative"**, dans **la médullaire**, qui élimine par apoptose les thymocytes reconnaissant les auto-antigènes du soi associés à une molécule du CMH :

- si le TCR reconnaît le complexe CMH + peptide du soi, il est éliminé par apoptose.
- *si le TCR ne reconnaît pas le complexe CMH + peptide du soi, il est conservé.*

Les lymphocytes conservés sont des **lymphocytes immunocompétents** : ils peuvent quitter le thymus pour aller coloniser les organes lymphoïdes périphériques.

Le thymus ne possède pas de circulation lymphatique, de sorte que les lymphocytes T qui en sont sortis **n'y reviennent jamais**.

Le thymus subit, à partir de la puberté, une involution très progressive mais ne disparaît jamais complètement.



### - La moelle osseuse

La moelle osseuse est localisée dans les os plats et dans les épiphyses. Elle est constituée d'un réseau de fibrilles vascularisé par des sinus sanguins. Elle contient des cellules adipeuses et **du tissu hématopoïétique** (moelle rouge) dans lequel se trouvent les **cellules souches** hématopoïétiques **totipotentes**.

Les cellules hématopoïétiques totipotentes se différencient en **progéniteurs "déterminés"**, à l'origine de **toutes** les cellules sanguines : hématies, plaquettes, monocytes, macrophages, lymphocytes pro-T, lymphocytes pro-B.

Outre sa fonction d'organe producteur, la moelle se comporte également comme **un organe lymphoïde primaire** pour la différenciation et la maturation des lymphocytes B.

La différenciation des lymphocytes pro-B en lymphocyte B se déroule en plusieurs étapes conduisant à l'individualisation de stades cellulaires : pré B et cellules B immatures caractérisés chacun par l'organisation du réarrangement des gènes codant le BCR, et par l'expression des molécules de surface.

Comme les cellules épithéliales du thymus, les cellules du stroma de la moelle interviennent en se liant aux précurseurs des lymphocytes B et en produisant **des facteurs de croissance** nécessaires à la multiplication des cellules.

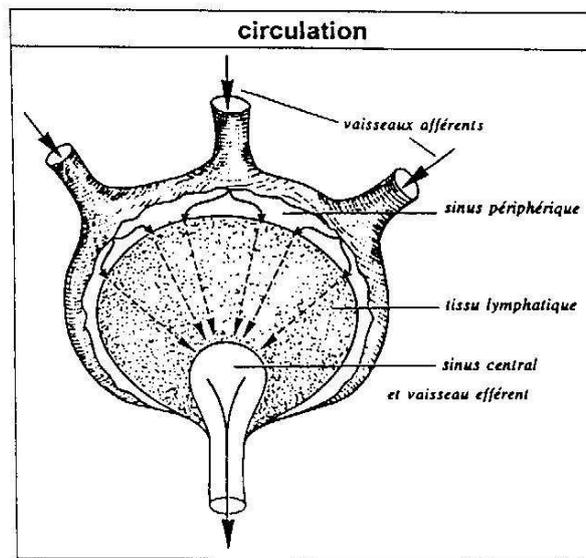
### la sélection médullaire

Puisque les BCR sont produits au hasard des réarrangements génétiques, il existe aussi un risque que ceux-ci reconnaissent les antigènes du soi comme étrangers . Les lymphocytes B porteurs de tels récepteurs doivent donc être éliminés.

Les cellules de la moelle osseuses expriment des molécules CMH de classe I et II qu'elles présentent aux lymphocytes pré-B immatures :

- soit le BCR reconnaît une molécule CMH : la liaison entraîne la mort du lymphocyte par apoptose.
- soit le BCR ne reconnaît pas les molécules CMH : il est sélectionné, devient immunocompétent et quitte la moelle osseuse par voie sanguine.

## **II- les organes lymphoïdes secondaires**



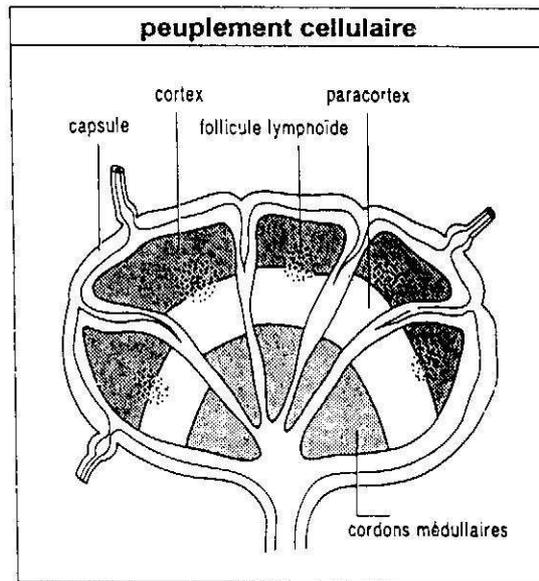
A la sortie des organes lymphoïdes centraux, les lymphocytes sont devenus des lymphocytes immunocompétents Tc, Th ou B capables de reconnaître un antigène :

□ *la reconnaissance ne dépend pas de l'antigène.*

Les cellules immuno-compétentes colonisent les organes lymphoïdes secondaires ; cette colonisation commence chez l'homme un peu avant la naissance. Les lymphocytes T et B ne se répartissent pas au hasard : par le "*homing*", chaque population va élire domicile dans des zones particulières.

C'est au sein de ces formations lymphoïdes périphériques qu'a lieu rencontrent cellules immuno-compétentes et antigène pour initier la réponse immunitaire.

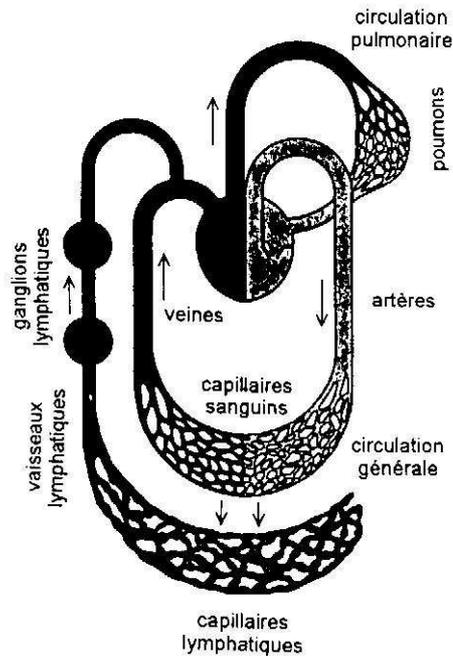
## - les ganglions lymphatiques



On dénombre environ 1000 ganglions répartis dans tous les points de l'organisme. Ce sont de petits organes arrondis ou réniformes de 1 à 15 mm de diamètre entourés d'une capsule. Ils sont disposés sur le trajet des voies lymphatiques, particulièrement au niveau des confluent.

Le parenchyme ganglionnaire comprend trois zones successives : les zones **corticale, paracorticale et médullaire**.

- dans la zone corticale, la plus externe, on trouve des amas ovalaires de lymphocytes B.
- avant stimulation antigénique, ces **follicules** appelés **primaires** sont au repos et formés de petits lymphocytes B serrés les uns contre les autres et de cellules dendritiques folliculaires.
- 3 à 5 jours après avoir rencontré l'antigène, ils se transforment en follicules **secondaires**, comprenant alors trois régions : deux croissants entourant un centre clair. Un croissant dense, siège de la multiplication des lymphocytes B alimente le centre germinatif clair où les lymphocytes sont transformés en **immunoblastes**, précurseurs des plasmocytes. Le second croissant, moins dense est formé de lymphocytes au repos.
- la zone paracorticale (la région moyenne) est une aire **thymo-dépendante**, riche en lymphocytes T et en cellules présentatrices d'antigènes : cellules dendritiques ou cellules interdigitées.
- la zone médullaire est une zone mixte dans laquelle on trouve lymphocytes B et T, plasmocytes et macrophages.



Grâce au drainage par la lymphe, les ganglions permettent la surveillance de nombreux territoires : la peau, les organes profonds, *via* le tissu interstitiel des tissus.

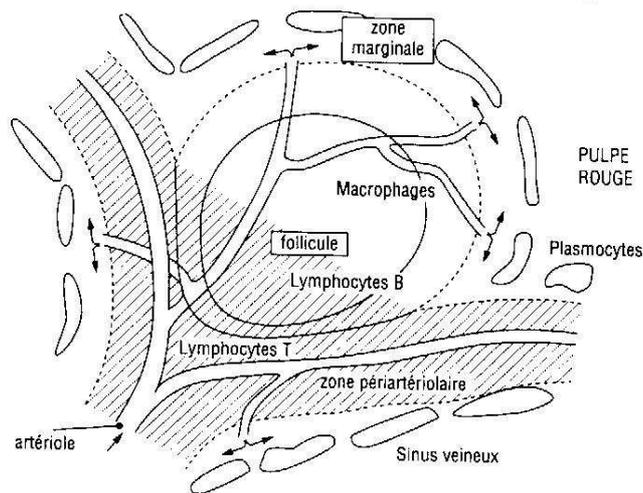
La lymphe arrive au ganglion par les lymphatiques **afférents** et se répand dans l'espace sous capsulaire. Elle traverse la corticale puis la médullaire et sort par les lymphatiques efférents qui se réunissent entre eux pour former des vaisseaux lymphatiques confluent dans le canal thoracique qui se jette dans la veine sous-clavière

La circulation lymphatique s'effectue dans un seul sens, des tissus vers le sang en traversant les ganglions.

La lymphe apporte les antigènes au ganglion (microbes, cellules anormales) où ils sont captés par les cellules présentatrices d'antigènes qui les présentent aux lymphocytes T de la zone paracorticale. Si la réponse est humorale, les lymphocytes Th migrent vers les follicules de la médullaire : La coopération Th-B active des lymphocytes B qui, devenus plasmocytes, passent dans la médullaire où sont produits les anticorps ou vont s'établir dans la moelle osseuse.

La vascularisation des follicules est particulière : l'endothélium des veinules post-capillaires est constitué de cellules turgescentes entre lesquelles les lymphocytes peuvent passer du sang vers le parenchyme ganglionnaire.

### **- la rate**



LA RATE : LA PULPE BLANCHE.

La rate, de forme ovale, est l'organe lymphoïde le plus volumineux : elle mesure environ 12 cm de longueur. Elle est située dans l'hypocondre gauche, entre la grosse tubérosité de l'estomac et le diaphragme.

La rate est branchée sur la circulation sanguine et son rôle est important dans l'épuration du sang : ce filtre laisse passer 100 à 200 ml par minute. Elle n'est pas drainée par une circulation lymphatique.

La rate est enveloppée d'une capsule de tissu conjonctif dense et de fibres musculaires lisses et éparées. Le parenchyme de la rate est formé de deux différents types de tissus : la pulpe rouge et la pulpe blanche.

- **la pulpe blanche** se compose essentiellement de tissu lymphoïde prenant la forme de manchons entourant les rameaux artériels contenant essentiellement des lymphocytes T. Autour de la pulpe blanche on trouve une zone marginale au sein de laquelle des lymphocytes B s'assemblent avec des cellules dendritiques pour former des follicules.
- **la pulpe rouge** qui occupe le plus grand espace est constituée d'un réseau de sinus veineux et de cordons cellulaires, les cordons de BILLROTH, formant un tissu réticulé lâche qui contiennent des hématies, des leucocytes, des macrophages et des plasmocytes.
- La rate est le lieu principal de **capture des antigènes** injectés dans la circulation sanguine : la pulpe rouge **est un filtre à antigènes** et la pulpe blanche est **l'organe de réponse**.

Les antigènes présents dans le sang sont amenés par l'artère splénique et ses ramifications jusqu'aux manchons périartériels. Ils entrent alors en contact avec les cellules dendritiques qui les présentent aux lymphocytes T ou avec les cellules dendritiques folliculaires qui les présentent aux lymphocytes B de la zone marginale et génèrent des plasmocytes.

### Fonctions de la rate :

- la rate est **l'organe phagocytaire principal**, les macrophages spléniques filtrant le sang des germes circulants et des hématies parasitées.

l'ablation de la rate prédispose à des infections graves, avec une susceptibilité particulière pour les bactéries encapsulées : (pneumocoque, *Haemophilus*

*influenzae*, méningocoque). L'infection est la cause du décès chez 35 % des patients splénectomisés. Le risque de paludisme est également accru.

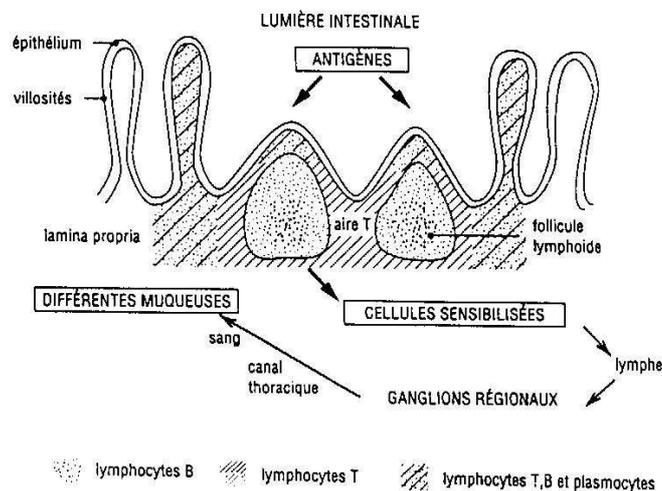
- la rate est un **lieu de synthèse des anticorps** vis-à-vis des antigènes amenés par voie sanguine, avec ou sans coopération avec les lymphocytes T.
- la production de **lymphocytes B mémoire** dans les follicules lymphoïdes de la zone marginale.
- la constitution d'une "**réserve**" de **cellules sanguines** prête, en cas de besoin, à être injectée dans la circulation grâce à une contraction de l'organe (c'est la "chasse splénique").

### **- Le tissu lymphoïde annexé aux muqueuses**

Le tissu lymphoïde annexé aux muqueuses constitue à lui seul un système : le système immunitaire commun aux muqueuses encore dénommé **MALT** (pour ***m**ucosal **a**ssociated **l**ymphoid **t**issue*). Ce système assure la protection de plus de 400 m<sup>2</sup> de muqueuses exposées aux risques de l'environnement : muqueuse oculaire, respiratoire, digestive, urogénitale...

On y remarque **une prépondérance de la réponse humorale** sur la réponse cellulaire avec une production considérable d'anticorps appartenant à l'**isotype IgA**. Ces anticorps sont capables de traverser les muqueuses donc d'en assurer la protection.

A l'orée des voies aériennes supérieures se trouvent **les amygdales** et les **végétations adénoïdiennes** dans lesquelles de nombreux follicules lymphoïdes participent à la surveillance immunitaire contre les infections bactériennes et virales ; on les désigne par le sigle **BALT** (***b**ronchus **a**ssociated **l**ymphoid **t**issue*).



Dans le tube digestif, des îlots lymphoïdes disséminés dans la muqueuse intestinale, appelés **plaques de Peyer** lorsqu'ils sont volumineux, constituent le **GALT** (***g**ut **a**ssociated **l**ymphoid **t**issue*). Le GALT contient à lui seul plus de cellules immunitaires que tout le reste de l'organisme.

Les plaques de Peyer comportent trois zones :

- l'épithélium de surface renferme des cellules particulières, **les cellules M**, intercalées entre les entérocytes et spécialisées dans **le transport des antigènes**.
- **des follicules lymphoïdes** dont la morphologie est identique à celle des ganglions.
- au dessus des follicules, **le dôme** contient des lymphocytes B, Th2 et des macrophages.

La réponse immune débute au niveau des follicules lymphoïdes. Les lymphoblastes quittent le follicule et poursuivent leur maturation dans **les ganglions mésentériques**.

**Ils passent dans la circulation générale** par le canal thoracique puis vont aller peupler les muqueuses (intestinales et aussi respiratoires) grâce à leurs récepteurs de domiciliation (une **intégrine**) qui reconnaît un ligand présent sur les veinules de la circulation sanguine intestinale ou respiratoire (une **adressine**). Il y a là une certaine logique, puisque beaucoup d'antigènes respirés sont également avalés.

### **LES MOLÉCULES DU SYSTÈME IMMUNITAIRE**

Les cellules de l'immunité exercent leurs fonctions par l'intermédiaire de molécules qu'elles produisent :

- certaines de ces molécules sont des **protéines membranaires** et servent "d'agents de liaison" intercellulaires,
- d'autres agissent **dans l'environnement** immédiat sur le site même de la réaction immunitaire,
- d'autres enfin, **diffusent** à distance et sont des messagers de l'immunité.

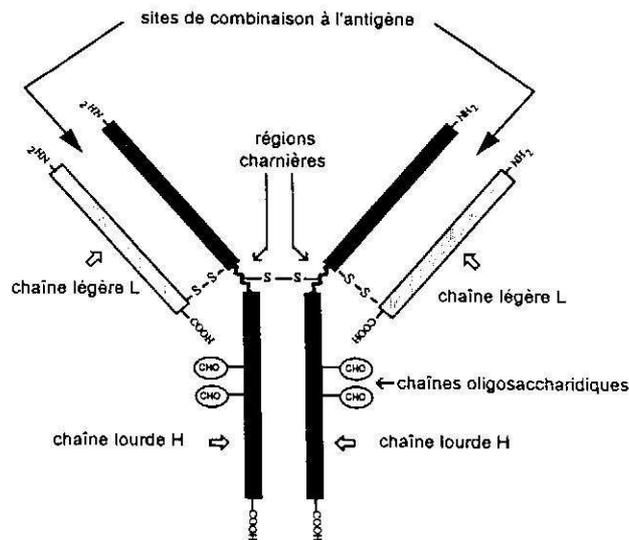
Certaines molécules ont des origines variées : les protéines du **système du complément** sont synthétisés par le foie et, localement par les cellules de la lignée monocyte/macrophage.

### **I - les anticorps**

Ce sont des immunoglobulines constituées de glycoprotéines comprenant quatre chaînes : deux chaînes lourdes identiques et deux chaînes légères identiques réunies entre elles par des ponts disulfures.

**Une immunoglobuline** (Ig) est un anticorps de spécificité **inconnue**

**Un anticorps** (Ac) est une immunoglobuline de spécificité **connue**



Neuf types de chaînes lourdes :  $\square$  et  $\square\square\square$  définissent 9 classes et sous-classes d'immunoglobulines : **IgG**, (IgG1, IgG2, IgG3 et IgG4) **IgM**, **IgA (IgA1 et IgA2)** **IgD** et **IgE**.

Les chaînes lourdes peuvent être réunies à 2 types de chaînes légères :  $\square\square\square$  et  $\square$  (**kappa et lambda**).

Les immunoglobulines ont une structure en "Y" :

- les deux branches de l'Y constituent les fragments **Fab (fragment antigen binding)** dont les extrémités sont les sites de fixation à l'antigène,
- le pied de l'Y est appelée fragment **Fc (fragment cristallisable)**. Il porte la spécificité de classe de l'anticorps, support des fonctions effectrices spécifiques.

Les anticorps synthétisés par les plasmocytes diffusent dans le sérum et les humeurs et se lient à l'antigène pour former des immuns complexes éliminés par les phagocytes.

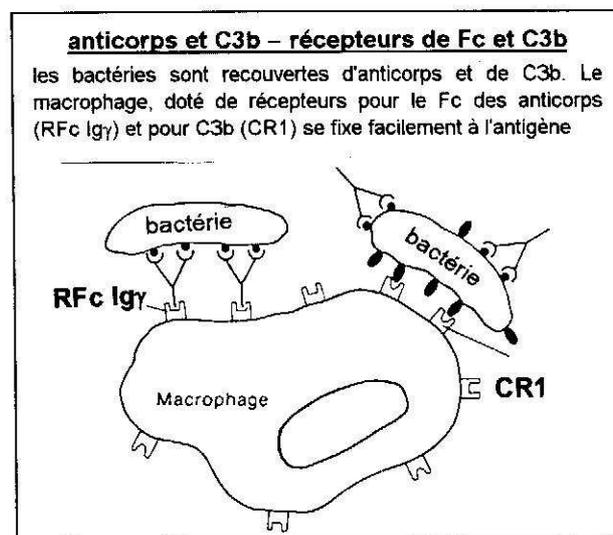
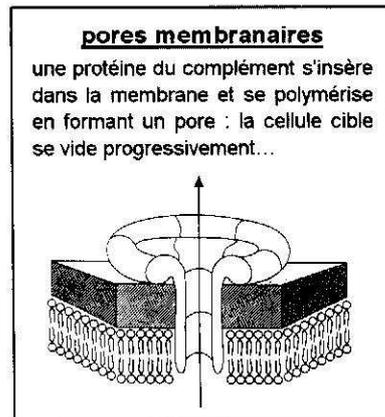
Diverses cellules sont équipées de récepteurs pour le fragment Fc : les RFc. Selon la classe reconnue par le récepteur on distingue des RFc $\square$ , RFc $\square$ , RFc $\square$ , RFc $\square$ , RFc $\square$ .

Des anticorps appartenant à certaines classes sont capables d'activer le système du complément (IgM surtout et IgG) une fois qu'ils sont fixés à l'antigène.

réactions immunitaires ou des récepteurs pour les cytokines permettant à celles-ci d'exercer leur action sur leur cible.

## **II - le système du complément**

le système du complément est constitué par



- un ensemble de protéines **plasmatisques** (une vingtaine), dont une, **C3**, s'avère **la plus importante** en quantité et en activités.
- 5 protéines **membranaires** à fonctions **régulatrices**.

Les protéines plasmatisques peuvent être regroupées en 4 unités fonctionnelles :

- 3 unités d'activation : voie lectine, voie alterne et voie classique ( C3 --> C3a + C3b)
- 1 unité effectrice commune qui conduit à la formation de pores dans la membrane cytoplasmique de la cellule cible.

Le clivage de C3 crée un site labile d'attachement à des accepteurs : surface des bactéries, surface d'un complexe immunitaire (complexe formé par l'union de l'anticorps à l'antigène).

Certaines cellules sont dotées de récepteurs spécifiques pour certains fragments apparaissant au cours de l'activation du système, en particulier les récepteurs des fragments de C3 :

- C3b et ses dérivés : 4 récepteurs : CR1, CR2, CR3 et CR4

- C3a : C3aR

**En recouvrant l'antigène**, C3b favorise l'activité phagocytaire puisque les phagocytes possèdent des récepteurs pour C3b.

Les complexes C3b-Ag sont captés par certaines cellules présentatrices d'antigènes.

### **III - les molécules d'adhésion**

Les cellules de l'immunité expriment en surface diverses molécules d'adhésion. Certaines sont exprimées en permanence, d'autres sont induites par l'activation de la cellule ou par l'action de cytokines.

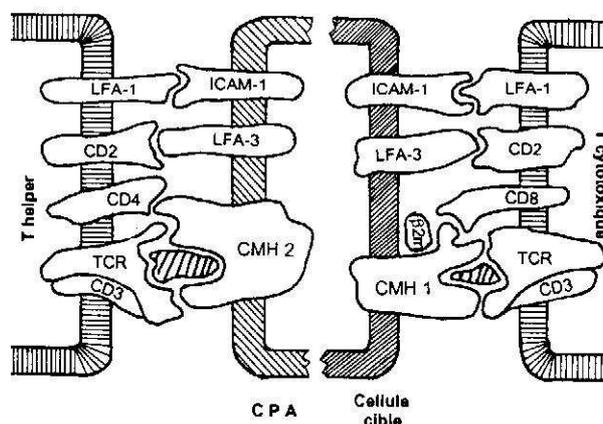
Les molécules d'adhésion cellulaire interviennent dans **la migration, l'activation et les fonctions effectrices** des lymphocytes. Elles appartiennent à diverses classes moléculaires : les sélectines, les intégrines, d'autres appartiennent à la superfamille des immunoglobulines.

**Les sélectines** engagent l'interaction entre le leucocyte et l'endothélium vasculaire : la fixation est le prélude à **la traversée de l'endothélium** pour la localisation du leucocyte dans un tissu spécifique. Elles peuvent être exprimées soit sur les leucocytes, soit sur l'endothélium vasculaire.

**Les intégrines** et les membres de la superfamille des Ig vont **faire passer** la cellule vers le tissu lymphoïde.

Ces deux familles vont également jouer un rôle important dans les interactions des lymphocytes avec les cellules présentatrices d'antigènes et, plus tard, avec les cellules cibles.

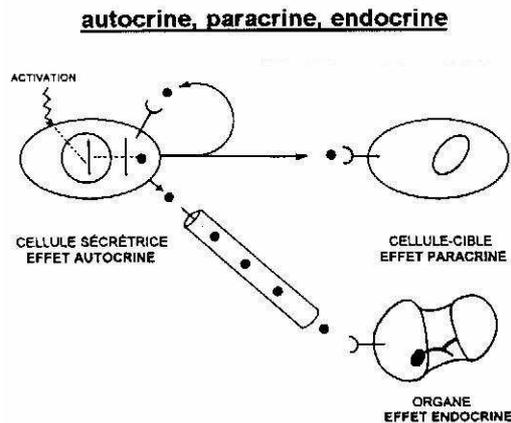
#### **molécules d'adhésion et lymphocytes Th et Tc**



Ainsi :

- la molécule **ICAM** (**i**ntercellular **a**dhesion **m**olecule) est portée par les CPA, son ligand, **LFA-1** (**L**ymphocyte **f**unction **a**ssociated), se trouve sur le lymphocyte T4,
- le **LFA-3** des CPA se lie au CD2 (ou LFA-2) du lymphocyte T4.

### **IV - Les cytokines**



Les cytokines peuvent être décrites comme **les hormones du système immunitaire** puisqu'elles interviennent dans le dialogue entre lymphocytes, macrophages et autres cellules intervenant au cours de la **réaction inflammatoire** et des **réponses immunitaires**.

Elles exercent leurs effets sur les cellules qui les ont produites (**effet autocrine**), sur d'autres cellules (**effet paracrine**) ou encore agissent à distance sur des organes ou tissus (**effet endocrine**).

Ce sont des **petites glycoprotéines** (PM situé entre 10 et 50 kDa). Il n'y a pas d'homologie dans leur structure. Elles sont toutes synthétisées *de novo*. On ne les trouve généralement pas dans les cellules au repos et elles ne sont produites qu'à la suite d'une activation.

<b>récepteur <math>\beta</math></b>	<b>récepteur <math>\alpha</math></b>	<b><math>\beta + \alpha</math></b>
<b>affinité moyenne</b>	<b>affinité faible</b>	<b>affinité forte</b>
T au repos	T activé	association
<b>récepteur pour IL-2 : un récepteur modulable</b>		

**Les lymphocytes Th** sont les principales cellules productrices, mais d'autres cellules en produisent également : les **macrophages**, les **CPA**, les fibroblastes les **cellules de l'endothélium vasculaire**, les cellules épithéliales.

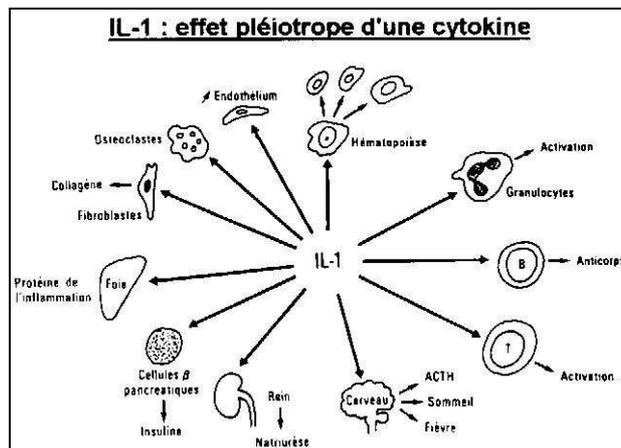
Impliquées dans **la régulation** des fonctions immunitaires, elles interviennent aussi dans l'hématopoïèse, l'hémostase, le métabolisme, etc.

La simplification est d'autant plus difficile que les cytokines agissent "**en cascade**" (l'une peut induire la production de l'autre), qu'elles sont **pléiotropes** (plusieurs effets sur plusieurs cellules) et **redondantes** (plusieurs cytokines peuvent partager les mêmes

fonctions). Qui plus est, une même cytokine peut être produite par différents types cellulaires et une cellule donnée produit le plus souvent plusieurs cytokines distinctes.

Elles se fixent à des **récepteurs membranaires** spécifiques, plus ou moins abondants. L'expression de ces récepteurs est souvent soumise à l'action des cytokines elles-mêmes.

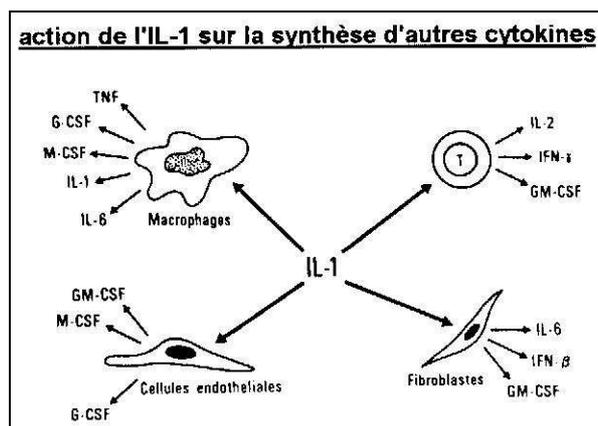
Les principales cytokines aujourd'hui connues sont **les interleukines** (répertoriées de IL-1 à IL-15), **les interférons** (IFN  $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\gamma$ ), **les facteurs de croissance hématopoïétiques** (les "CSF"), les facteurs de nécrose des tumeurs, TNF $\alpha$  et TNF $\beta$ ) et le facteur de croissance des tumeurs, TGF $\beta$ .



**L'IL-1, le TNF $\alpha$  et IL-6** (principalement sécrétés par les macrophages) jouent un rôle majeur dans **l'inflammation**.

**L'IL-1** est aussi un cosignal d'activation des **lymphocytes Th** : elle stimule leur prolifération, favorise l'expression du récepteur d'IL2 et augmente leur production de cytokines

**L'IL-2** est avant tout un puissant **stimulant** des **lymphocytes T**, qui en expriment le récepteur spécifique lorsqu'ils sont activés.



**Les IL-4, 5 et 6** sont, principalement des activateurs des cellules B, et sont produites notamment par les cellules Th : elles favorisent la différenciation des lymphocytes B et, en contribuant au "switch" (ou "commutation isotypique"), à la synthèse d'anticorps de différentes classes.

Il est d'ailleurs possible de distinguer deux sous-groupes de cellules T "helper", en fonction de leur production de cytokines : les cellules Th1, qui synthétisent de l'IL-2 et de l'IFN $\gamma$  sont les médiateurs de l'hypersensibilité retardée, des interactions

Th-Tc et de l'immunité cellulaire anti-infectieuse ; alors que les cellules Th2, productrices d'IL-4, 5, 6 et 10 sont les auxiliaires des lymphocytes B.

**Les IFN** sont connus pour leur activité anti-virale. L'IFN $\alpha$  active les macrophages et augmente l'expression des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité, stimulant donc la reconnaissance des antigènes par les T cytotoxiques.

**Les facteurs de croissance hématopoïétiques** (GM-CSF, G-CSF, M-CSF), d'origine principalement fibroblastique et endothéliale, stimulent la multiplication et la différenciation des lignées conduisant aux granulocytes et aux monocytes/macrophages. **L'IL-3** est, quant à elle, un facteur de croissance hématopoïétique à "large spectre", produit par les cellules T.

**Les TNF** ont une action anti-tumorale et un effet cachectisant, le TNF $\alpha$  est impliqué dans la physiopathologie du **choc septique**.

<b>cytokines impliquées dans</b>	
la prolifération et la différenciation des lymphocytes T	IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, (IL-10 $\square$ )
l'activation, la prolifération et la différenciation des cellules B	IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-13, IFN $\alpha$
l'hématopoïèse	IL-3, G-CSF, GM-CSF, M-CSF,
l'activation des macrophages et des granulocytes	IFN $\alpha$ , GM-CSF, G-CSF, M-CSF, IL-3, IL-8, (IL-10 $\square$ )
activités cytotoxiques	TNF $\alpha$ , TNF $\beta$ , IFN $\gamma$ , IL-12

### **Notion importante : LE SOI ET LE NON-SOI**

Les quelques milliards d'individus qui peuplent notre planète peuvent être classés en groupes selon différents critères ethniques, géographiques, sociologiques ou ... biologiques.

Les caractères biologiques définissant ces groupes sont identifiables et leur expression visible constitue le **phénotype**. Ils sont déterminés par des gènes qui sont des segments d'ADN répartis le long des chromosomes. L'ensemble des gènes - le génome - qui gouverne l'expression du phénotype constitue le **génotype**.

Si le phénotype est facilement perceptible et peut même être artificiellement modifié, le génotype est beaucoup plus difficile à analyser. Il faut connaître la localisation du gène (le locus) dans le génome, identifier sa structure, c'est-à-dire la séquence des bases sur le segment d'ADN qui le constitue et vérifier sa fonction ; c'est le domaine de la "biologie

moléculaire". Les gènes codant les marqueurs des groupes sont, comme tous les gènes, transmis par les parents et leur expression phénotypique obéit aux lois de l'hérédité.

Ces marqueurs sont des molécules présentes dans le sérum (et l'on parle de **groupes sériques**), sur les globules rouges (et l'on parle de **groupes sanguins**) ou sur les tissus (et l'on parle de **groupes tissulaires**). La multiplicité de ces groupes divise les individus au point qu'il est pratiquement impossible de rencontrer un sujet porteur des mêmes caractéristiques biologiques que soi. Comme le rappelle Jean Bernard, "le caractère unique, irremplaçable de chaque être humain avait été affirmé par les théologiens bien avant que les hématologistes n'en apportent la confirmation".

Les théologiens, ceux des conciles de Nicée et de Constantinople, ont inventé le mot "personne" pour donner une explication de la Trinité. **Persona** est un mot de théâtre désignant le masque porté par les acteurs qui leur servait de porte-voix (*sonus*) et surtout indiquait le rôle, le personnage qu'ils jouaient. Dans la Trinité, le Fils est de nature divine (consubstantiel au Père) mais il est aussi une personne humaine, distincte, unique, pleinement homme mais pas surhomme. Les autres hommes, créés à l'image de Dieu, sont donc comme Lui des personnes uniques et irremplaçables. Les biologistes, en disséquant les molécules, ont montré, après les pères de l'Eglise, que pour eux aussi les humains étaient des "personnes".

Toutes les molécules définissant les groupes et présentes chez un même individu sont les marqueurs du **soi** (self) et tout ce qui n'est pas soi est le **non-soi** (non self).

L'organisme défend l'intégrité du soi et rejette tout ce qui est perçu comme non-soi; s'il est en contact avec les marqueurs du soi d'un autre individu, il le reconnaît comme étranger et développe une réaction immunitaire. Les molécules du soi, présentes dans les cellules, sont donc évidemment impliquées dans les réactions de destruction ou de rejet constatées après transfusions ou greffes.

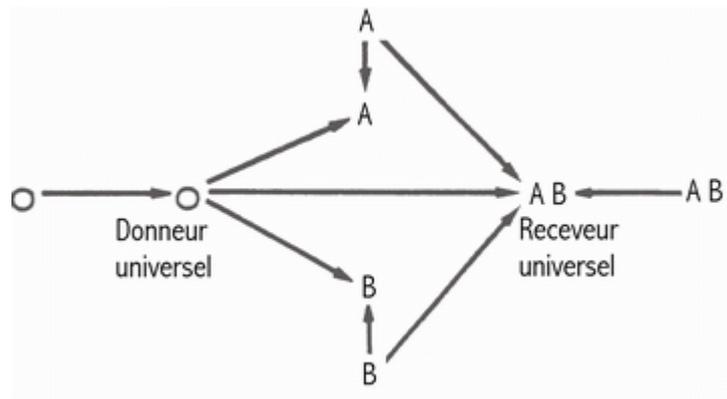
## **LES GROUPES SANGUINS**

Le sang a toujours fasciné les humains. La perte de sang accompagnant souvent la perte de vie, on a de tous temps tenté de restituer sinon la vie du moins la vigueur avec du sang. On se baignait dans le sang, on buvait du sang et, en 1492, le pape Innocent III, vieux et malade, a reçu le sang de trois robustes jouvenceaux. Le traitement fut tout à fait inefficace car le pape mourut trois jours plus tard et avec lui les trois jouvenceaux qui avaient été saignés pour cette cause perdue.

Des progrès décisifs ont été obtenus en 1628 avec la découverte par Harvey de la circulation sanguine et plus tard de la voie intraveineuse. Dès lors de multiples essais de transfusions ont été tentés avec du sang d'animaux amenant les catastrophes qu'on imagine et avec du sang humain avec des succès inégaux.

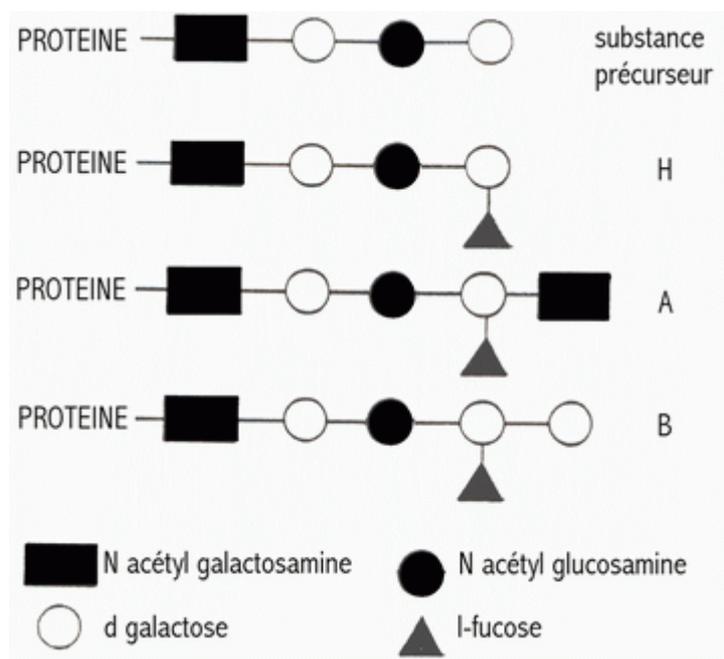
## **LE SYSTEME ABO**

En 1900, Landsteiner observe que le plasma de différents sujets agglutine les hématies de nombreux autres sujets et, poursuivant ses études, il en déduit l'existence des groupes A, B et O (pour *ohne*, sans). Un an plus tard, De Castello décrit un quatrième groupe : AB. Curieusement, l'importance de ces groupes sanguins pour les transfusions n'a été perçue que dix ans plus tard car ce n'est qu'en 1910 que les règles de la transfusion sanguine ont été édictées par Schultz et Ottenberg. En 1924, Bernstein démontre la transmission héréditaire selon les lois de Mendel des facteurs de groupes sanguins.



\* **les antigènes du système ABO**

La spécificité de groupe est portée par l'extrémité de chaînes glucidiques déployées comme des antennes à la surface des cellules. Sur les globules O, on trouve un antigène H constitué d'une molécule galactose associée à une molécule de fucose ; les antigènes A et B possèdent la même **substance de base** légèrement modifiée : sur l'antigène A est ajoutée une molécule de N-Acétyl-Glucosamine et sur l'antigène B, c'est une seconde molécule de galactose qui occupe la position terminale. La connexion de ces sucres est sous la dépendance d'enzymes codées par les gènes de l'érythroblaste. Sur les cellules de groupe AB, la substance H est transformée en A sur certaines chaînes et en B sur d'autres. Le groupe A est séparé en A1 et A2, caractérisé par la coexistence de chaînes A et H .



Il existe dans les groupes A et B des variants dans lesquels les antigènes s'expriment faiblement.

Chez certains sujets dits **sécréteurs**, les substances AB et H diffusent dans les sécrétions et dans la salive en particulier. Le caractère sécréteur est un caractère héréditaire mendélien.

\* **Phénotypes**

La présence ou la combinaison des divers antigènes détermine 6 phénotypes principaux : A1, A2, B, O, A1B, A2B auxquels s'ajoutent les phénotypes rares dits "A faibles" ou "B faibles". D'exceptionnels sujets dits de "phénotype Bombay" n'ont apparemment pas de groupe ABO car ils ne possèdent pas le gène codant la substance H.

La répartition des groupes est variable selon les populations. En France, elle est la suivante :

<b>A</b>	<b>45%</b>
<b>B</b>	<b>8%</b>
<b>AB</b>	<b>3%</b>
<b>O</b>	<b>44%</b>

\* **les génotypes**

La transmission du groupe dans le système ABO est héréditaire selon le mode mendélien. Sur chacun des chromosomes 9, trois gènes allèles sont possibles : A, B et O. Ce dernier est un gène silencieux qui ne modifie pas la substance de base H alors que les gènes A et B sont exprimés de manière codominante lorsqu'ils sont tous les deux présents.

Les génotypes possibles correspondant aux principaux phénotypes sont répertoriés ci-dessous.

<b>Phénotype</b>	<b>Génotype</b>
<b>A</b>	<b>A/A</b>
<b>A</b>	<b>A/O</b>
<b>B</b>	<b>B/B</b>
<b>B</b>	<b>B/O</b>
<b>AB</b>	<b>A/B</b>
<b>O</b>	<b>O/O</b>

Les caractères **A1** et **A2** relèvent de gènes distincts. On voit que les sujets du groupe O sont obligatoirement homozygotes tandis que ceux du groupe AB sont hétérozygotes. Les sujets "Bombay" sont dépourvus du gène H que tous les autres possèdent.

\* **les anticorps**

**anticorps naturels**

Tous les sujets possèdent dans leur sérum des anticorps spécifiques des antigènes qu'ils ne possèdent pas sur leurs globules ; ainsi :

- .un sujet A est anti B
- .un sujet B est anti A
- .un sujet O est anti A et anti B
- .un sujet AB n'est ni anti A ni anti B.

Ces **anticorps naturels** apparaissent dès les premiers mois de la vie ; ce sont des immunoglobulines de classe IgM, agglutinants et agissant à froid : ce sont des **anticorps complets**.

**anticorps immuns**

Les antigènes A et B peuvent susciter, comme tous les antigènes, la formation d'anticorps. Ce sont des immunoglobulines de classe IgG, actifs surtout à 37°C, non agglutinants mais sensibilisants, c'est-à-dire se fixant sur les hématies sans les agglutiner mais susceptibles de les hémolyser en présence de complément. Ce sont des **anticorps incomplets**. Leur fixation sur les hématies peut être révélée par des artifices : réaction en milieu albumineux ou utilisation d'une antiglobuline humaine (voir plus loin : test de Coombs)

\* **Détermination du groupe sanguin ABO**

**Epreuve directe de Beth Vincent**

Les globules rouges du sujet sont mis en présence de réactifs agglutinants anti A, anti B, anti H et si possible anti AB et anti A1. Les agglutinations observées témoignent de la présence sur les hématies de l'un ou l'autre antigène et permettent de déduire le phénotype érythrocytaire.

**Contre-épreuve de Simonin**

Le plasma du sujet est testé en présence d'hématies dont on connaît le groupe de manière à vérifier la présence d'agglutinines naturelles et leur concordance avec le phénotype trouvé.

*Les deux épreuves doivent être obligatoirement pratiquées.*

anti A	Anti B	Anti H	hématies A	hématies B	Résultat
+	-	-	-	+	A
-	+	-	+	-	B
-	-	+	+	+	O
+	+	-	-	-	AB
+	-	+	-	+	A2

*Détermination des groupes sanguins ABO : + = agglutination, - = pas d'agglutination*

**En cas de transfusion**, la loi impose un **contrôle ultime** au lit du malade de la conformité des groupes ABO du receveur et du flacon. Il consiste à réaliser une épreuve de Beth-Vincent effectuée le plus souvent sur des bistris où les réactifs se trouvent à l'état déshydraté.

**LE SYSTEME LEWIS**

Les antigènes du système LEWIS sont des substances hydrosolubles éventuellement présentes dans les sécrétions et le plasma et qui se fixent secondairement sur les chaînes glucidiques qui portent les antigènes AB et H en leur ajoutant de nouvelles spécificités Le(a) et Le(b).

On distingue trois phénotypes Lewis :

Phénotype	Fréquence
Le (a+b-)	20%
Le (a-b+)	70%
Le (a-b-)	10%

Les sujets Lewis négatifs peuvent développer des anticorps irréguliers anti Lewis a ou b.

Le gène Le gouverne l'expression du facteur Le(a). Si le gène Se (pour sécréteur) coexiste, le facteur Le(b) s'exprime.

Chez les sujets Le(a-b+), qui sont sécréteurs, les substances de groupe ABO et Lewis sont présentes dans la salive.

### LE SYSTEME RHESUS

C'est encore Landsteiner, qui avait décidé de la suite dans les idées, qui a été à l'origine de la découverte, en 1940, du **système Rhésus**. En injectant au lapin des hématies du singe *Macacus Rhésus*, il obtient des anticorps qu'il dénomme anti-Rhésus. Ces anticorps agglutinent le hématies de 85% des humains dits Rhésus positifs ou Rh+, les autres étant Rh-. Ce nouveau groupe sanguin est indépendant du système ABO et se transmet comme un caractère mendélien dominant.

#### \* Antigènes Rhésus

L'antigène découvert par Landsteiner a été appelé **D** ou **Rh1**. Il est présent sur les hématies des sujets Rh+ et absent chez les sujets Rh-. L'étude de nombreux sérums humains a révélé des fréquences d'agglutination supérieures à 85% suggérant que ces sérums contenaient d'autres anticorps que l'anti D reconnaissant d'autres antigènes. Ont été individualisés ainsi un antigène **C** ou **Rh2** présent chez 70% des individus et un antigène **E** ou **Rh3** trouvé dans 30% des cas. L'affaire s'est encore compliquée quand on a mis en évidence des anticorps agglutinants les hématies Rh-, conduisant à la description d'un antigène **c** ou **Rh4** reconnu chez 80% des sujets et d'un antigène **e** ou **Rh5** présent dans 99% des cas. Les anticorps anti C et anti c sont antithétiques, c'est à dire que les hématies non agglutinées par l'un le sont par l'autre. Il en est de même pour les anticorps anti E et anti e. Aucun anticorps antithétique de l'anti D n'a été découvert; on considère qu'il n'y a pas d'antigène d. Toutefois, l'habitude a voulu que l'on désigne par d les hématies chez qui le facteur D est absent (Rh-).

#### \* Anticorps anti-Rhésus

Les anticorps du système Rhésus sont des anticorps immuns, incomplets, de classe IgG. Il n'existe pas d'anticorps naturels dans le système Rhésus.

#### \* Phénotypes Rhésus

L'utilisation de 5 anticorps anti D, C, E, c et e permet de déterminer le phénotype Rhésus. Les phénotypes le plus fréquemment rencontrés sont cités dans le tableau suivant :

anti D	anti C	anti E	anti c	anti e	Phénotype	Fréquence
+	+	-	+	+	<b>DCce</b>	<b>34%</b>
+	+	-	-	+	<b>DCe</b>	<b>20%</b>
-	-	-	+	+	<b>dce</b>	<b>15%</b>
+	+	+	+	+	<b>DCcEe</b>	<b>13%</b>
+	-	+	+	+	<b>DcEe</b>	<b>12%</b>

\* **Génétique**

Les antigènes du système Rhésus sont codés par la paire de chromosomes 1 ; chaque chromosome porte un complexe génique (un haplotype) constitué de 3 loci très voisins qui se transmettent en bloc. Pour chaque locus, il existe deux allèles possibles (**D ou d** au premier, **C ou c** au second, **E ou e** au troisième). Dans chaque érythroblaste, il y a donc 6 gènes codant 5 antigènes de membrane (le gène d est un gène muet) ; les allèles C et c ainsi que E et e sont codominants et sont exprimés conjointement chez les hétérozygotes; le gène D se comporte comme un gène dominant.

Il existe trois haplotypes fréquents : *DCe*, *DcE* et *dce* et, connaissant le phénotype, il est possible de déduire le génotype probable d'un sujet :

- au phénotype **DCce** correspond sans doute le génotype *DCe/dce*
- au phénotype **DcEe** correspond sans doute le génotype *DcE/dce*
- au phénotype **DCcEe** correspond sans doute le génotype *DCe/DcE*

Les rares recombinaisons ("crossing over") entre ces haplotypes font apparaître des haplotypes rares et donc des phénotypes peu courants.

\* **Détermination du groupe Rhésus**

Elle se fait par agglutination à chaud en milieu albumineux à l'aide de sérums polyclonaux mais depuis peu l'utilisation de sérums monoclonaux autorise une détermination à température ambiante.

**AUTRES SYSTEMES**

On dénombre actuellement une trentaine de systèmes de groupes sanguins. Parmi eux, citons :

- le **groupe Kell** avec deux antigènes K et k. K est présent chez 10% des sujets (Kell +) tandis que k est commun à tous.
- le **groupe Duffy** avec les antigènes Fya et Fyb déterminant les phénotypes :

$$\begin{aligned} & \text{Fy(a+b+)} \text{ et } \text{Fy(a+b-)} = \text{Duffy+} \\ & \text{Fy(a-b+)} \text{ et l'exceptionnel } \text{Fy(a-b-)} = \text{Duffy-} \end{aligned}$$

- le **groupe Kidd** avec deux antigènes : Jka (présent chez 75% des sujets, désignés "Kidd+") et Jkb.
- et bien d'autres (une trentaine au total)...

## **LES GROUPES SÉRIQUES**

Des variations de structure de certains composants du sérum déterminent des groupes sériques. Ils ne sont pas immunogènes et n'ont guère d'incidence sur les transfusions et greffes aussi ne seront-ils que cités.

Certains sont portés par des protéines constitutives :

- les groupes d'haptoglobine
- les groupes d'alpha 2 macroglobuline
- les groupes de transferrine
- les groupes de beta-lipoprotéine
- les groupes d'immunoglobulines :
  - . Gm sur les chaînes lourdes gamma d'IgG
  - . Km sur les chaînes légères kappa
  - . Am sur les chaînes lourdes alpha d'IgA

D'autres sont portés par des enzymes en formant des variants appelés isoenzymes.

## **LE COMPLEXE MAJEUR D'HISTOCOMPATIBILITE**

La connaissance des groupes sanguins a rendu possible la pratique des transfusions sanguines qui ont sauvé de nombreuses vies humaines. La pratique des greffes d'organes a, quant à elle, bénéficié de la découverte et de la connaissance des groupes tissulaires.

Déjà, à l'occasion de la remise du Prix Nobel en 1931, Landsteiner émet l'hypothèse que des analogues des groupes érythrocytaires pouvaient être impliqués dans le succès des greffes d'autres tissus.

## **LES GREFFES - QUELQUES DEFINITIONS**

### **Grefe et transplantation**

Le terme de greffe désigne le transfert d'un tissu ou d'un fragment d'organe (greffe de peau, de cornée) ; lorsque le transfert concerne un organe entier on utilise le terme de transplantation, l'intervention comportant alors le rétablissement de la continuité vasculaire avec les vaisseaux du receveur (rein, coeur, foie ...).

### **Grefe autologue**

Une greffe autologue est un transfert de tissu d'un point à un autre du même organisme : le même individu est à la fois donneur et receveur. Synonyme : autogreffe.

### **Grefe isologue**

Une greffe isologue est prélevée chez un donneur dont la constitution génétique est identique à celle du receveur : c'est le cas des jumeaux monozygotes ou des lignées pures d'animaux homozygotes. Synonymes : isogreffe, greffe syngénique.

### **Grefe allogénique**

Une greffe allogénique est prélevée chez un donneur de même espèce que le receveur mais génétiquement différent. Synonymes : allogreffe, greffe homologue.

#### □ **Greffe xénogénique**

Une greffe xénogénique est prélevée chez un donneur d'espèce différente. Synonymes : xénogreffe, greffe hétérologue.

### **LES GREFFES - UN PEU D'HISTOIRE**

Pouvoir greffer des tissus, remettre en place un membre, transplanter un organe font partie depuis longtemps des préoccupations des médecins.

Après des expériences en botanique, on en a tenté chez l'animal puis chez l'homme. Ces essais ont permis de formuler quelques règles :

- les xénogreffes sont rejetées,
- les allogreffes sont rejetées,
- en fait, seules les greffes autologues sont acceptées.

Les tentatives de transplantation furent également des échecs.

C'est dans ce contexte très pessimiste que, grâce à la découverte par Jean Dausset, en 1952, des groupes tissulaires, l'on a pris conscience que greffes et transplantations nécessitent que donneur et receveur soient **histocompatibles** et que les groupes tissulaires devinrent le **Complexe majeur d'histocompatibilité** ou **CMH**.

Vers les années 70, il apparut que les molécules du CMH ne servaient pas qu'au rejet des greffes mais jouaient un rôle essentiel dans les réponses immunitaires.

Le CMH devint Système HLA, ensemble d'antigènes exprimés sur les cellules de l'organisme, marqueurs de l'identité de chacun de nous, **marqueurs du soi**.

#### **GEORGES SNELL : Des souris ...**

Les travaux de Georges Snell (Londres) se basent sur l'étude des lignées pures de souris, homozygotes.

Il est possible d'obtenir une souche de souris consanguines en réalisant des croisements entre frères et soeurs pendant une vingtaine de générations.

Tous les membres de cette souche présentent une uniformité génétique totale : ce sont *des souris syngéniques*.

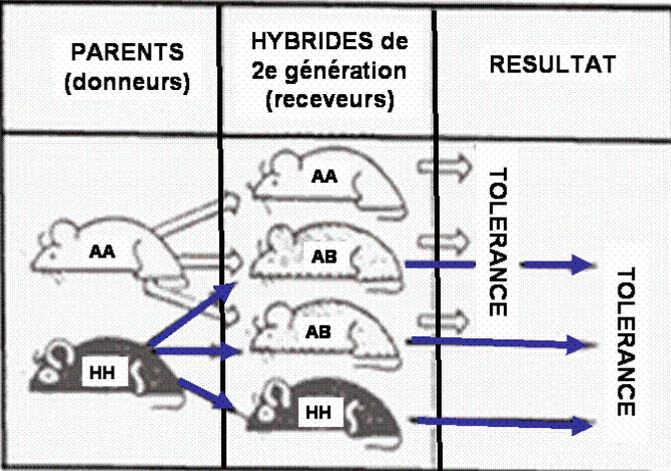
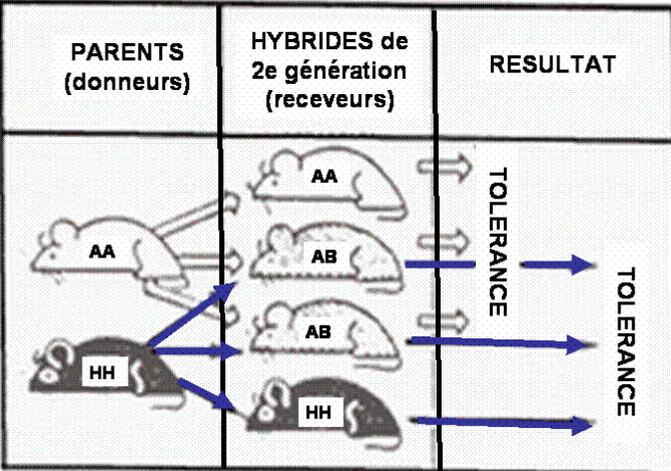
Snell réalise des croisements entre des lignées consanguines différentes, obtient des hybrides de première et de seconde génération et pratique des greffes de peau. Les résultats obtenus lui permettent d'établir que le rejet obéit à des lois de transmission héréditaire :

#### **Ce sont les lois de Snell :**

1. *les greffes syngéniques ne sont pas rejetées,*
2. *les greffes allogéniques sont rejetées,*
3. *les greffes d'un parent (A ou B) à un hybride (F1) ne sont pas rejetées,*
4. *par contre, les greffes d'un hybride F1 à un parent (A ou B) sont rejetées,*

5. trois quarts des hybrides de deuxième génération (F2) (descendants de souris F1 accouplées entre elles) acceptent les greffes d'un parent, et trois quarts acceptent les greffes de l'autre parent :

la ségrégation correspond à celle de caractères mendéliens monofactoriels.

Les 4 premières lois de Snell				La 5e loi de Snell					
LOIS DE SNELL	DONNEUR	RECEVEUR	RESULTATS	PARENTS (donneurs)	HYBRIDES de 2e génération (receveurs)	RESULTAT			
n°1			tolérance						
n°2			REJET						
n°3			tolérance			TOLERANCE			
			tolérance						
n°4			REJET						
			REJET						

## LE REJET D'UNE GREFFE EST DE NATURE IMMUNOLOGIQUE

### LE REJET D'UNE GREFFE

Etudions le devenir d'une greffe de peau, en sachant que tous les tissus se comportent de la même manière.

Quel que soit le résultat final (greffe acceptée ou rejetée), le greffon est d'abord revascularisé en 3 à 6 jours mais, en cas de greffe incompatible, on constate à partir du 4<sup>e</sup> jour une hypertrophie des ganglions lymphatiques régionaux et l'apparition de grandes cellules blastiques qui envahissent ensuite le greffon.

Au 8<sup>o</sup> jour, des troubles de vascularisation apparaissent : rupture de l'endothélium des capillaires, petites hémorragies, microthromboses.

Vers le 10<sup>o</sup> jour, le greffon a un aspect oedémateux et inflammatoire, avec présence de macrophages et de polynucléaires.

La nécrose de la greffe est totale au 12<sup>o</sup> jour.

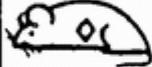
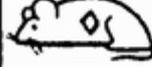
#### LA NATURE IMMUNOLOGIQUE DES GREFFES

Si un deuxième greffon provenant du même donneur est implanté sur le même animal, on observe un rejet accéléré (en 8 jours environ).

Tout se passe comme si la première greffe avait sensibilisé le receveur.

Si, à partir de ce même donneur, on répète les tentatives de greffe, les délais de rejet deviennent de plus en plus courts ; le greffon n'est même plus revascularisé.

En revanche, si la deuxième greffe provient d'un donneur génétiquement différent du premier, le rejet se déroule comme dans le cas d'une première greffe.

DONNEUR	GREFFON	TEMPS AVANT LE REJET (exprimé en jours)			
		0	4	8	12
A	1				
	2				
	3				
B	4				

#### LE MECANISME DE LA REACTION DE REJET

Les cellules d'une allogreffe possèdent à leur surface des antigènes : **les antigènes d'histocompatibilité**. Ces alloantigènes sont des protéines codées par un ensemble de gènes.

Le système immunitaire du receveur reconnaît ces molécules comme étrangères et développe contre elles une réaction immunitaire.

*La réaction de rejet apparaît avant tout comme un phénomène d'immunité cellulaire.*

En effet :

- des animaux thymectomisés** à la naissance (donc dépourvus de lymphocytes T) rejettent mal les greffes allogéniques.

- une lignée de souris obtenue au laboratoire, **les souris "nude"**, n'ont pas de thymus (elles n'ont pas non plus de poils, d'où leur nom). Ces souris acceptent des greffes allogéniques et même xénogéniques (telles que des plumes d'oiseaux ...).
- la sensibilisation peut être **transférée** à un animal neuf en lui injectant les lymphocytes d'un animal sensibilisé.

*Le rôle des anticorps n'est cependant pas négligeable.*

- des rejets tardifs** peuvent être dus à la formation d'anticorps que l'on peut mettre en évidence dans le sérum des receveurs.
- des rejets suraigus** dus à la présence d'anticorps circulants peuvent être observés chez des receveurs antérieurement sensibilisés par une précédente greffe.
- certains anticorps, au contraire, peuvent **faciliter la survie de la greffe** en recouvrant les cellules et en masquant les sites antigéniques, empêchant ainsi l'action des lymphocytes T cytotoxiques.

## DEUX ASPECTS PARTICULIERS DES ALLOGREFFES

### 1° Réaction de la greffe contre l'hôte (Graft versus Host ou G.v.H.)

Elle nécessite deux conditions pour se développer :

- le greffon est principalement constitué par des cellules immunitaires,
- le receveur est incapable de rejeter ces cellules greffées.

exemple : greffe de moelle osseuse allogénique chez des malades atteints de leucémies ou de déficits immunitaires.

Il s'agit d'un aspect inverse de la réaction de rejet puisque, dans ce cas, c'est le greffon qui produit une réaction immunitaire contre les tissus du receveur.

### 2° La grossesse

Il est bien établi dans l'espèce humaine que la mère peut se sensibiliser vis-à-vis des alloantigènes portés par le fœtus (et hérités du père).

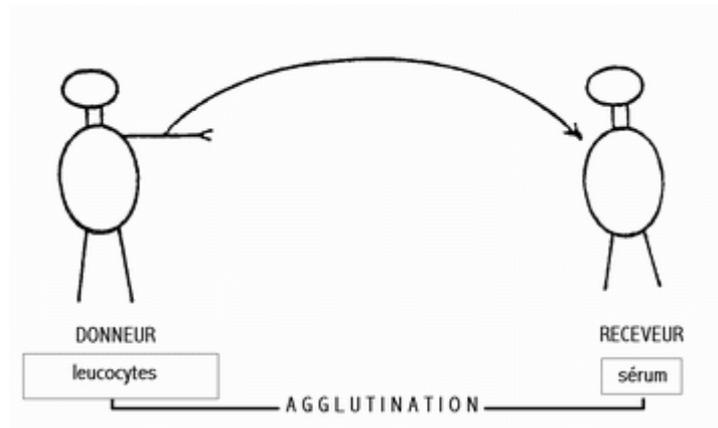
La sensibilisation de la mère est due à des passages de cellules et de macromolécules du fœtus vers la mère.

L'existence entre la mère et le fœtus d'une barrière constituée par le placenta et son trophoblaste semble l'élément essentiel au maintien de la greffe foeto-placentaire.

### JEAN DAUSSET : ... et des hommes

Vers 1952, Jean Dausset, responsable d'un centre de transfusion sanguine à Paris, observe parfois des incidents au cours de transfusions sanguines pratiquées chez des sujets polytransfusés. Les flacons de sang utilisés sont pourtant compatibles dans tous les systèmes sanguins connus jusqu'alors.

**Le sérum du receveur contient des anticorps qui agglutinent les leucocytes du donneur**



Ce même sérum agglutine certains leucocytes appartenant à divers individus et n'agglutine pas d'autres leucocytes : il met donc en évidence un déterminant antigénique présent sur la surface des leucocytes de certains individus d'une même espèce, *donc un déterminant allotypique*.

Les sérums obtenus chez des polytransfusés vont permettre d'identifier les groupes leucocytaires.

Une seconde source de sérums d'identification se révélera encore plus intéressante : les femmes multipares.

*L'étude intensive des groupes leucocytaires montre que ces déterminants antigéniques sont portés également par les cellules, qu'ils sont impliqués dans le rejet des greffes et que leur transmission est héréditaire.*

**Ces antigènes d'histocompatibilité sont codés par une région particulière d'un chromosome (la paire 6) qui constitue le système HLA, encore appelé complexe majeur d'histocompatibilité ou CMH.**

## MOLECULES HLA ET REPONSE IMMUNITAIRE

Vers 1964 Benacerraf étudie la réponse immunitaire à un antigène synthétique (la répétition d'un peptide) injecté à des souris consanguines de lignées différentes :

- certaines lignées répondent à cet antigène : on peut mettre en évidence des taux élevés d'anticorps : ce sont des souris bonnes répondeuses,
- d'autres lignées ne répondent pas à cet antigène : ce sont des souris mauvaises répondeuses.

Le caractère "bon répondeur" (BR) ou "mauvais répondeur" (MR) est un caractère génétique :

Un croisement BR x MR conduit à des descendants qui sont tous "bons répondeurs" : c'est donc un caractère dominant.

Les études génétiques permettent alors de montrer que le caractère BR ou MR est également gouverné par des gènes du complexe majeur d'histocompatibilité de la souris.

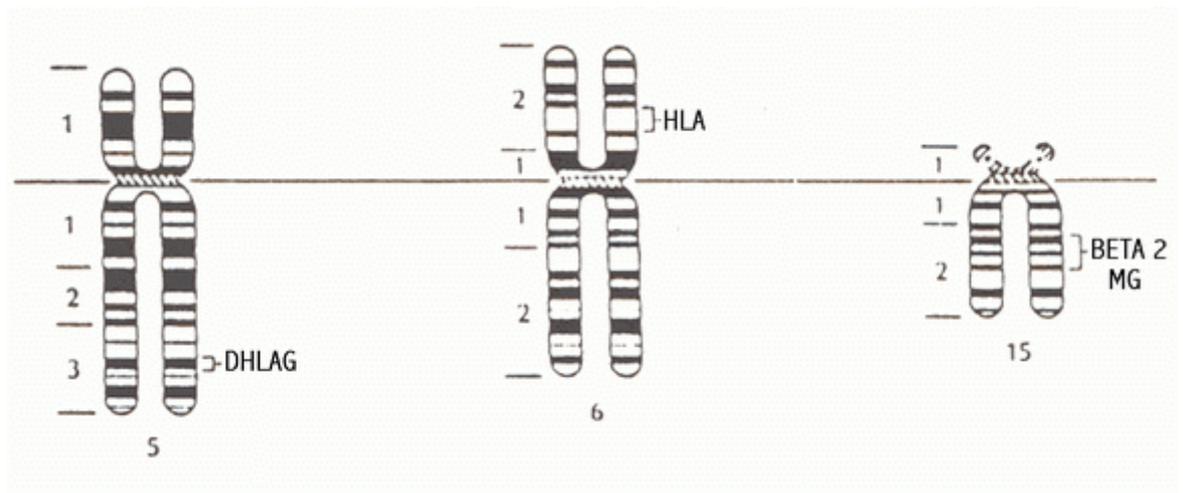
*Ces mêmes gènes seront, ensuite, retrouvés chez l'homme.*

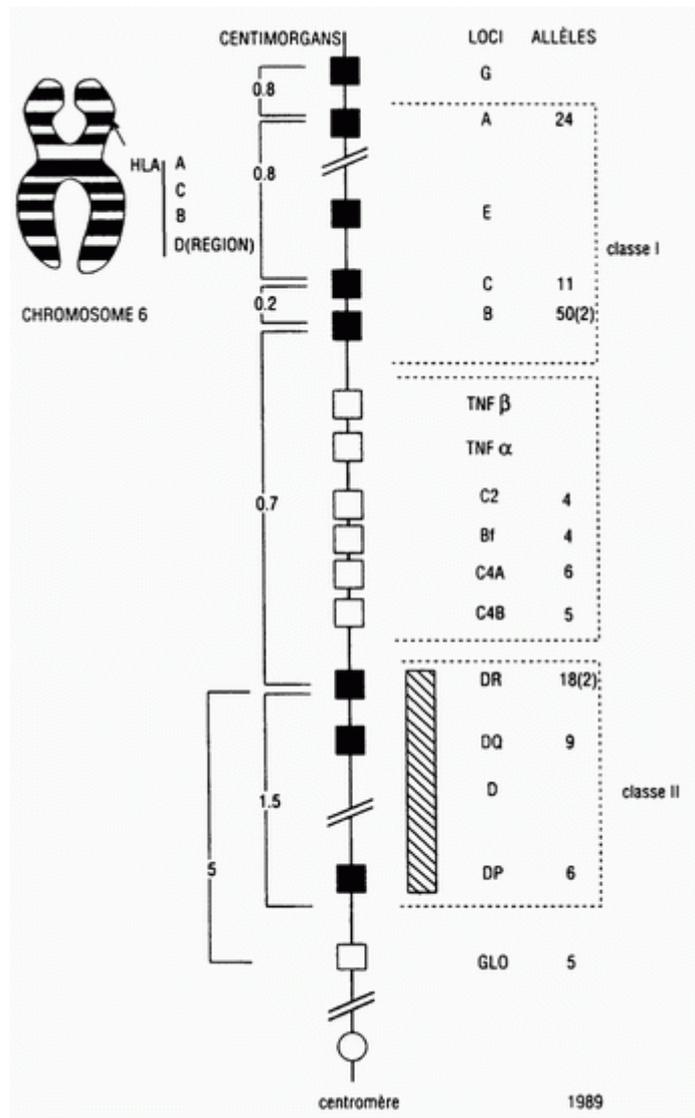
## LE CMH AU NIVEAU GENETIQUE

3 chromosomes sont impliqués dans la synthèse des antigènes HLA :

- le chromosome 5 code pour la chaîne invariante gamma,
- le chromosome 15 code pour la  $\beta 2$  microglobuline,
- **le chromosome 6 code pour les antigènes HLA proprement dits.**

Le complexe majeur d'histocompatibilité est localisé sur le bras court du chromosome 6



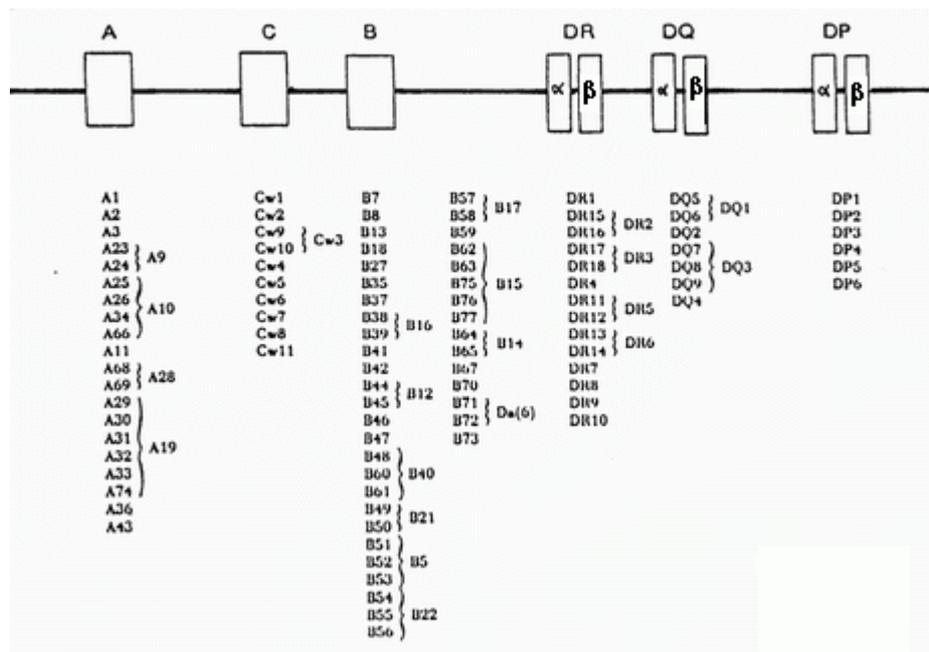


## LE POLYMORPHISME

La plupart des gènes existant dans une espèce donnée sont uniques. En s'exprimant ils sont traduits en une protéine qui se retrouvera identique chez tous les individus de l'espèce considérée : ces gènes sont des gènes monomorphes

Quelques gènes peuvent exister sous plusieurs formes qu'on appelle les allèles : c'est ainsi que dans le système ABO des groupes sanguins, le gène responsable existe sous deux formes alléliques : A et B. Ces gènes sont faiblement polymorphes

*Le système H L A présente un très haut degré de polymorphisme, c'est-à-dire que pour un gène donné, de nombreux allèles sont possibles*

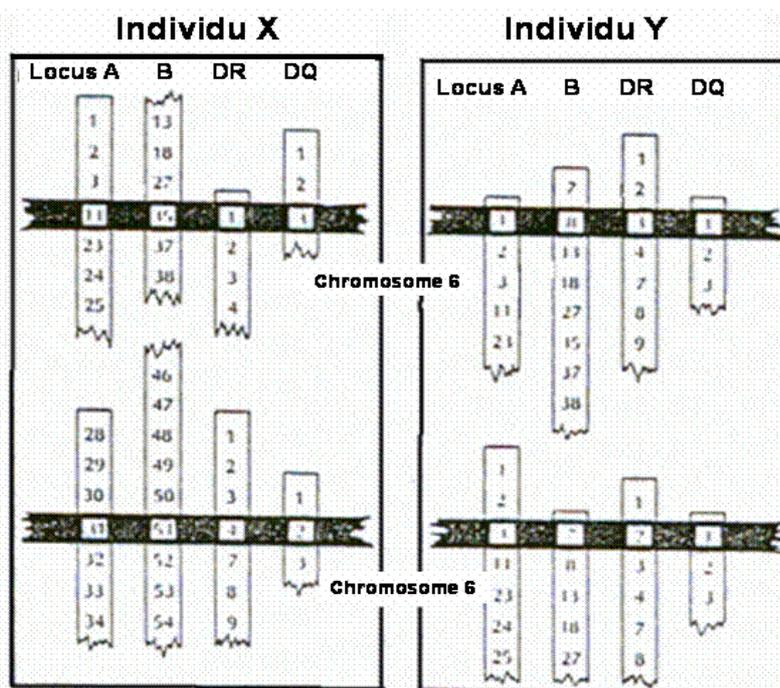


**Le polymorphisme est équilibré (polymorphisme "balancé"),** c'est-à-dire que tous les allèles sont retrouvés dans l'espèce humaine avec une fréquence relativement similaire (entre 1 et 10%).

Une combinaison particulière d'allèles portée par un chromosome s'appelle **un haplotype.**

le génotype HLA d'un individu est donc constitué de l'assemblage de deux haplotypes : 1 haplotype d'origine paternelle et 1 haplotype d'origine maternelle

Puisque les caractères génétiques sont indépendants, théoriquement, n'importe quel antigène de la région A peut être associé à n'importe lequel de la région B, de la région C ou de la région D :



*Le nombre des haplotypes présents dans la population humaine est très grand ; avec deux chromosomes non identiques le nombre total de génotypes possibles est énorme.*

En ne tenant compte que des allèles actuellement connus pour A, B, et C les combinaisons possibles permettent 1800 haplotypes, près de 400.000 phénotypes et plus de 1.500.000 génotypes.

Tout individu risque donc de différer d'un autre individu par au moins un gène HLA ...**(la solitude génétique)**

#### LE DESEQUILIBRE DE LIAISON

En théorie, la fréquence avec laquelle deux spécificités apparaissent ensemble dans une population est donnée par le produit des fréquences individuelles. Ainsi, si 16% de la population a un antigène HLA-A particulier (A1) et 10% un antigène HLA-B particulier (B8), la probabilité de trouver A1 lié à B8 est de (16% x 10%) soit 1,6%.

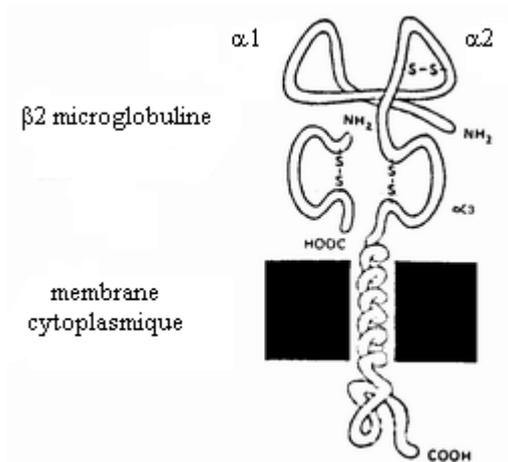
*Ceci est vérifié pour certains allèles : la fréquence observée est égale à la fréquence attendue.*

Mais, dans certains cas, la fréquence observée est beaucoup plus élevée. Dans notre exemple, l'association A1-B8 se produit à une fréquence de 8,8% dans les populations européennes (dites caucasiennes).

*Elle indique une association préférentielle entre deux allèles de deux locus différents : on parle dans ce cas d'un déséquilibre de liaison.*

#### LE PRODUIT DES GENES A-B-C : PRODUITS DE CLASSE I

Les protéines encodées par les gènes A, B et C sont des glycoprotéines de membrane présentes sur toutes les cellules nucléées de l'organisme. Ces molécules HLA "flottent" dans la membrane cellulaire fluide et sont composées de deux chaînes polypeptidiques :



- **la chaîne lourde** □ , qui est une protéine glycosylée d'environ 350 AA, peut être divisée en trois régions : cytoplasmique, transmembranaire et extérieure. La partie extérieure forme 3 domaines : □3 et □2 ont un pont disulfure mais pas □1.
- **la chaîne légère** est commune à toutes les molécules HLA : **c'est la  $\beta$ 2-microglobuline**. C'est une protéine non glycosylée de 99 AA possédant un pont disulfure. La  $\beta$ 2-microglobuline est fixée au domaine est commune à toutes les molécules HLA : **c'est la  $\beta$ 2-microglobuline**. C'est une protéine non glycosylée de 99 AA possédant un pont disulfure. La  $\beta$ 2-microglobuline est fixée au domaine □3 par des liaisons non covalentes.

*La comparaison des séquences des différentes molécules HLA de classe I indique que les régions variables se trouvent sur les régions □1 et □2.*

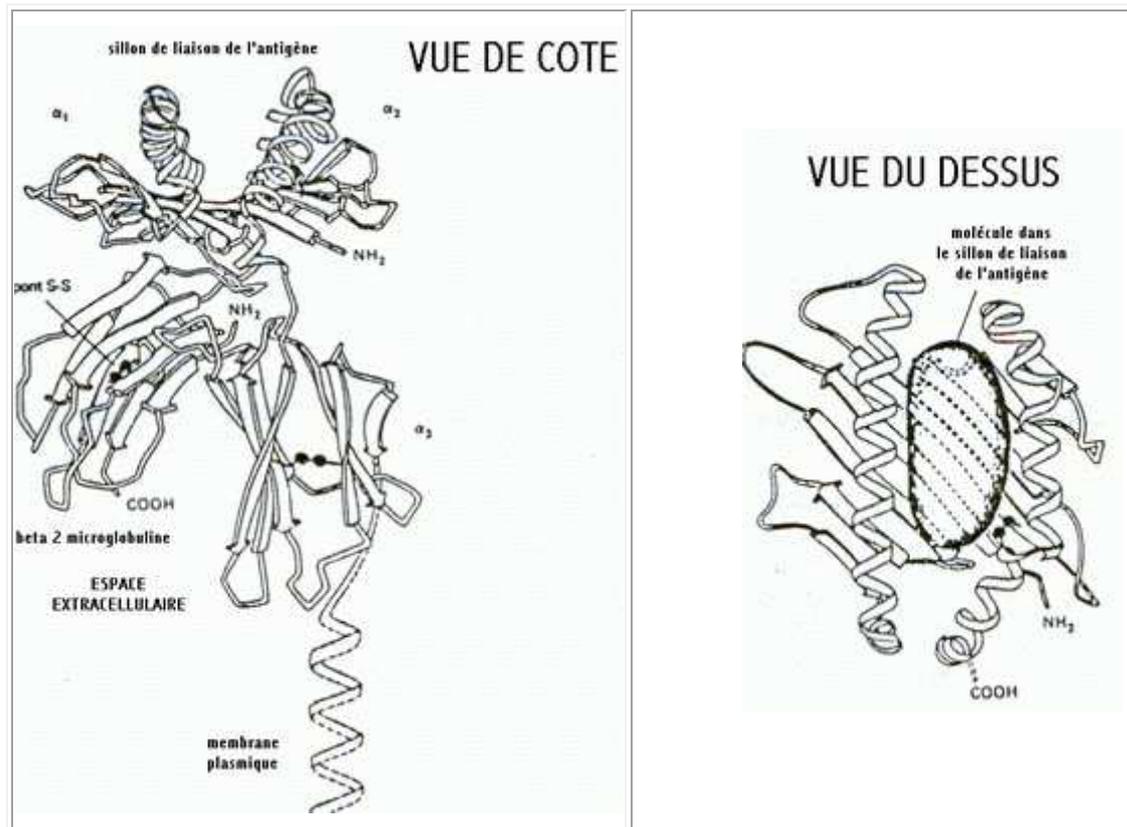
### **ANALYSE CRISTALLOGRAPHIQUE**

Il a été possible de cristalliser une molécule HLA de classe I (la molécule HLA-A2) et d'en déterminer la structure spatiale par diffraction des rayons X.

Cette molécule possède un seul site de liaison pour un peptide. Le site est créé par les deux domaines, □1 et □2.

*Le site récepteur a la forme d'un berceau dont les dimensions sont largement suffisantes pour accueillir un peptide d'environ 10 à 20 AA.*

La majorité des acides aminés variables (ceux qui diffèrent dans les diverses formes alléliques de la molécule A, B ou C) sont situés au fond du berceau, là où doit s'effectuer la liaison du peptide.



### **FONCTION DES MOLECULES DE CLASSE I**

*Les protéines cellulaires* sont dégradées en peptides qui sont fixés aux molécules de classe I en cours de synthèse au niveau du réticulum endoplasmique. L'ensemble est exporté au niveau de la membrane cellulaire. Cet ensemble est reconnu par les lymphocytes T cytotoxiques comme faisant partie du "soi".

**Les antigènes endogènes**, comme les protéines virales synthétisées par les cellules infectées, sont également dégradées en peptides qui sont fixés aux molécules de classe I comme ci-dessus. L'ensemble est reconnu par les lymphocytes T cytotoxiques comme faisant partie du "non-soi", ce qui entraîne la destruction de la cellule-cible.

**Ainsi, la distribution large des molécules HLA de classe I (toutes les cellules nucléées) assure-t-elle, en principe, une protection de l'organisme contre les infections virales.**

### **LE PRODUIT DES GENES D (DP - DR - DQ) : PRODUITS DE CLASSE II**

Les protéines encodées par les gènes DP, DQ et DR sont exprimées de manière beaucoup plus restreinte, à la surface de cellules du système immunitaire :

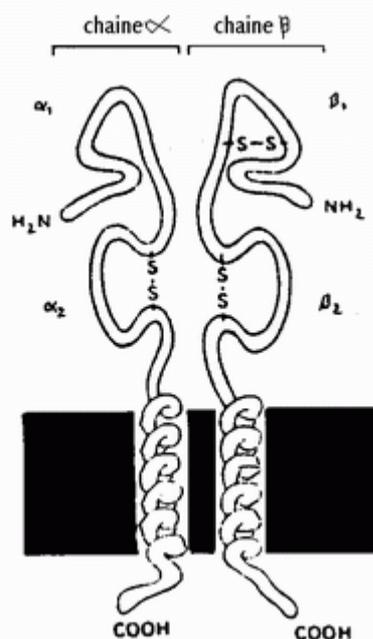
*les cellules présentatrices de l'antigène :*

- monocytes, macrophages,
- cellules de Langerhans,
- lymphocytes B,
- certaines cellules endothéliales,

*les lymphocytes T activés*

Ces molécules HLA "flottent" dans la membrane cellulaire fluide

Les molécules de classe II sont composées de deux chaînes ( $\alpha$  et  $\beta$ ) d'environ 230 AA.



*La structure tridimensionnelle des molécules de classe II est voisine de celle des molécules de classe I : les molécules de classe I ou de classe II sont des récepteurs de peptides.*

### **FONCTION DES MOLECULES DE CLASSE II**

*Les protéines exogènes, qui sont endocytées par les cellules présentatrices de l'antigène, sont également dégradées en peptides dans les endosomes. Les molécules de classe II, également synthétisées dans le réticulum endoplasmique, s'associent à la chaîne invariante gamma. Cette chaîne invariante masque le récepteur de peptides. Le complexe migre alors dans les endosomes où la chaîne invariante se dissocie des molécules de classe II. Les peptides peuvent alors se fixer et l'ensemble est exporté au niveau de la membrane cellulaire.*

*L'ensemble est reconnu par les lymphocytes T auxiliaires comme faisant partie du "non-soi" ce qui entraîne l'activation et le début de la réaction immunitaire.*

### **REGULATION DE L'EXPRESSION DES MOLECULES HLA**

*L'expression de ces molécules du CMH est soumise à une régulation par des cytokines, en particulier par l'interféron gamma qui augmente l'expression des molécules de classe I et II.*

*L'interféron gamma est sécrété par les lymphocytes T après activation par l'antigène. Ainsi, après reconnaissance de l'antigène, il y a sécrétion d'une molécule qui augmentera l'expression de ces mêmes antigènes (par l'augmentation des molécules de présentation), augmentant par là même le mécanisme de reconnaissance et le nombre de cibles des effecteurs de la réponse immunitaire !*

D'autres cytokines sont impliquées dans la régulation du CMH, IL6 et TNF en particulier.

### MISE EN EVIDENCE DES ANTIGENES HLA

Le typage HLA a permis :

- 1° - d'améliorer les transplantations,
- 2° - de révéler des liens unissant certains antigènes à des maladies,
- 3° - d'étudier l'origine et les migrations des populations humaines.

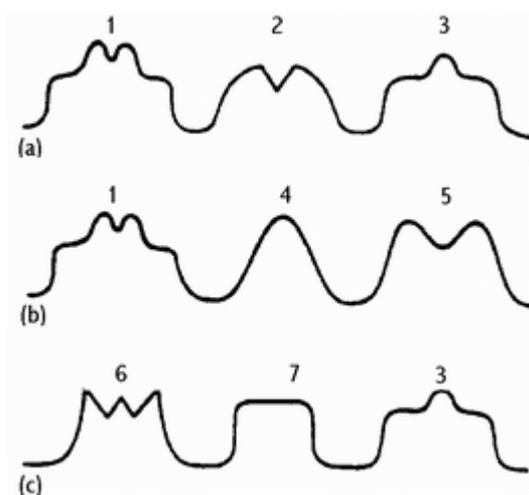
### Les antigènes HLA sont des alloantigènes.

On peut donc isoler *des alloanticorps* dans le sérum des sujets suivants :

- *polytransfusés* qui s'immunisent contre les antigènes HLA présents à la surface des leucocytes et des plaquettes qu'on leur transfuse.
- *femmes multipares* qui s'immunisent contre les déterminants antigéniques de l'haplotype paternel présent sur les leucocytes foetaux.
- *volontaires au sein d'une famille* à qui l'on injecte des leucocytes d'un autre membre de la famille.

Chaque antigène HLA porte plusieurs déterminants antigéniques (les épitopes), dispersés le long de la molécule mais certains d'entre eux sont groupés au niveau des sites récepteurs :

Certains épitopes sont partagés par plusieurs antigènes HLA (épitopes "publics") alors que d'autres sont plus ou moins restreints à un antigène HLA (épitopes "privés"). Dans le schéma ci-dessous, 1 et 3 sont des épitopes publics :



Les antigènes HLA peuvent être sérologiquement définis de deux façons :

- par mise en évidence d'une combinaison particulière d'épitopes publics,
- par mise en évidence d'un épitope privé.

*La division épitope public/épitope privé est en fait artificielle et provisoire car l'épitope qui est aujourd'hui considéré comme "privé" peut, quand d'autres antigènes HLA sont définis, être fragmenté en deux épitopes dont au moins l'un des deux sera partagé par deux antigènes distincts.*

La sérologie du CMH est donc toujours *une classification provisoire*, objectivée par les "Workshops" : tous les 3 ou 4 ans, les spécialistes du complexe HLA se réunissent, afin de mettre à jour la classification du système HLA.

*Un nouvel antigène mis en évidence est provisoirement baptisé "w". Ce n'est qu'après que sa réalité est parfaitement confirmée que le "w" disparaît (exception faite des HLA-C où le "w" permet de ne pas confondre l'antigène avec un facteur du système du complément ...)*

Des antigènes reconnus peuvent disparaître de la liste au fil des ans parce qu'ils sont fragmentés en deux ou plusieurs antigènes grâce à de nouveaux réactifs plus discriminants.

### **MISE EN EVIDENCE DES ANTIGENES DE CLASSE I**

*Le typage des antigènes de classe I est réalisé par une méthode sérologique utilisant des batteries de sérums-tests de spécificité connue. Il s'agit d'un test de microcytotoxicité où les cellules de l'individu testé, obtenues à partir du sang circulant, incubées avec des sérums-tests puis du complément sont lysées par l'un des sérums-tests :*

<p>Leucocytes T à typer + Cr* (chromate radioactif)          --&gt; le Cr* se fixe sur la membrane et dans le cytoplasme          + batterie de sérums-tests de spécificité connue et complément : l'Ac se fixe à l'Ag HLA qu'il reconnaît, ce qui entraîne la fixation du complément et la lyse de la cellule.</p>	<p><i>Le Cr est alors libéré dans le milieu extérieur (ayant changé de valence, il ne peut plus se fixer à d'autres cellules).          On mesure la radioactivité du surnageant :</i></p>
 <p>The diagram shows a cell membrane on the left with several small star-shaped particles (Cr*) outside it. On the right, the same cell membrane is shown with the Cr* particles now inside the cytoplasm, indicating fixation.</p>	 <p>The diagram shows two test tubes. The left tube is labeled with a '+' sign and contains a large number of star-shaped particles (Cr*) in the supernatant. The right tube is labeled with a '-' sign and contains a very small number of star-shaped particles in the supernatant, indicating cell lysis.</p>

**(c'est le principe du cross-match** précédant une greffe d'organe, et vérifiant qu'il n'y a pas, dans le sérum du receveur, d'anticorps dirigé contre les lymphocytes du donneur. Si le cross-match est positif, la greffe est récusée d'une manière absolue : risque de rejet suraigu).

### **MISE EN EVIDENCE DES ANTIGENES DE CLASSE II**

*Le typage des antigènes de classe II peut se faire par deux techniques différentes :*

□ **un test de microcytotoxicité** : analogue à celui décrit ci-dessus, il est réalisé sur les lymphocytes B purifiés. Ce test est utilisé pour le typage DR.

Les antisérums proviennent du sérum de femmes multipares : on absorbe les anticorps HLA A, B et C avec des "pools" plaquettaires afin d'éliminer toutes les spécificités A, B, C. On teste le sérum épuisé contre un pool de lymphocytes T pour être certain qu'il n'existe plus d'anticorps non-HLA DR.

*Le système DR présente, comme HLA A-B-C, des réactions croisées fréquentes (épitopes publics et privés).*

□ **une réaction lymphocytaire mixte (RLM) unidirectionnelle** : on fait une culture mixte de lymphocytes avec des lymphocytes tests : une différence au niveau des antigènes de classe II entre les cellules testées et les cellules tests se traduit par une prolifération mesurée par l'incorporation dans les cellules testées de thymidine tritiée ajoutée au milieu de culture, la prolifération des cellules tests étant bloquée par irradiation ou par la mitomycine (qui, en se fixant à l'ADN empêche la réplication).

### **QU'EST CE QUE LA REACTION LYMPHOCYTAIRE MIXTE ?**

*In vitro*, il est très difficile de cultiver des lymphocytes : ils meurent en quelques jours.

Par contre, quand on mélange dans un milieu de culture 2 populations lymphocytaires provenant de deux individus différents X et Y, la culture des deux populations lymphocytaires distinctes est possible : non seulement les lymphocytes survivent, mais ils se divisent.

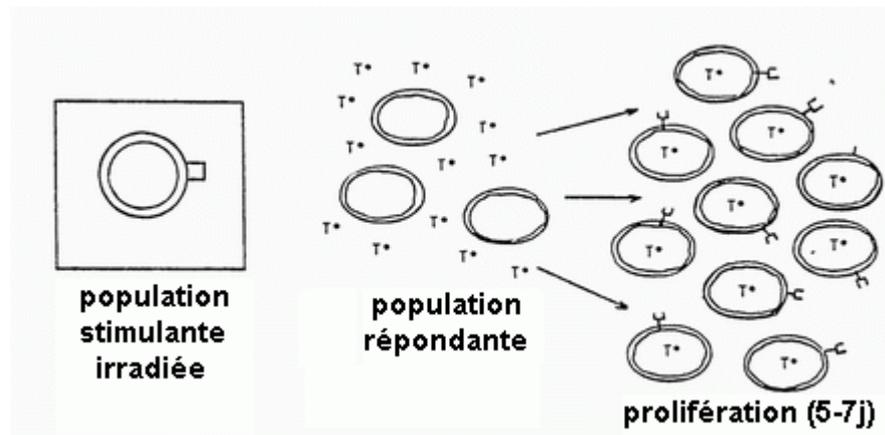
*On observe in vitro ce qui se passe au cours d'une réaction immunitaire : accroissement des synthèses (DNA, RNA, protéines), transformation blastique et prolifération.*

Pour chacune des deux populations lymphocytaires, les lymphocytes T auxiliaires reconnaissent (par leur TcR) les antigènes HLA de classe II de l'autre population et sont stimulés. Leur prolifération, maximale après 5 à 7 jours de culture, peut être appréciée par l'incorporation de thymidine marquée.

*Mais, comme les deux populations s'activent réciproquement, on ne peut apprécier séparément le rôle de chacune d'elles dans la stimulation et la réponse.*

### **LA RLM UNIDIRECTIONNELLE**

On peut rendre la RLM unidirectionnelle si l'on bloque les capacités de mitose de l'une des deux populations



La RLM est positive quand les deux sujets diffèrent pour un gène HLA-D ou pour les deux gènes (puisque'ils possèdent deux haplotypes)

**La RLM est négative quand les deux sujets sont identiques pour leurs deux gènes HLA-D**

Les lymphocytes dont on veut déterminer les antigènes HLA-D sont utilisés comme cellules répondantes dans une série de RLM unidirectionnelles contre des cellules stimulantes homozygotes pour un HLA-D

*Si une RLM reste négative, on admet que les lymphocytes testés portent le même antigène HLA-D que les cellules stimulantes.*

**Exemple de typage HLA-D :**

RLM	Cellules répondantes	Cellules stimulantes	Résultats
1°	X	Dw 1	positive
2°	X	Dw 2	positive
3°	X	Dw 3	positive
4°	X	Dw 4	négative
5°	X	Dw 5	positive
6°	X	Dw 6	négative
7°	X	Dw 7	positive
8°	X	Dw 8	positive

9°	X	Dw 9	positive
10°	X	Dw10	positive
11°	X	Dw11	positive

Les cellules stimulantes sont homozygotes pour l'allèle HLA-D

*Les RLM 4° et 6° sont négatives : les lymphocytes X portent les antigènes Dw4 et Dw6.*

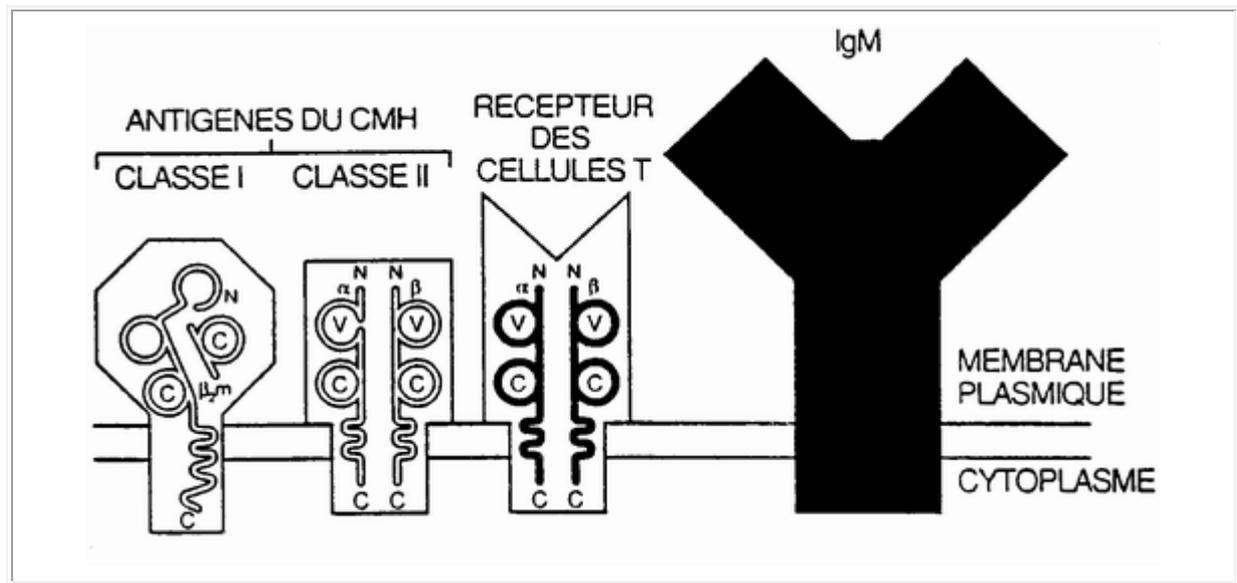
On conçoit la lourdeur de la technique qui nécessite :

- la recherche de sujets homozygotes pour les divers allèles HLA-D,
- la conservation par le froid des échantillons de cellules stimulantes,
- la mise en oeuvre de nombreuses RLM.

Le typage HLA-D n'est encore pratiqué que par des laboratoires spécialisés !

**Dans une greffe on comprend l'importance des antigènes HLA-D : théoriquement, si donneur et receveur ont les mêmes antigènes, les lymphocytes T-auxiliaires n'étant pas activés, il n'y a pas de réaction immunitaire.**

A noter : les antigènes du CMH, le récepteur pour l'antigène des cellules T et les immunoglobulines ont globalement la même structure en domaines...



→ **L'IMMUNITE NON SPECIFIQUE**

**LE SYSTEME IMMUNITAIRE**

L'organisme animal s'est doté d'un système qui lui permet de conserver son individualité et son intégrité : c'est le système immunitaire, qui distingue le soi du non-soi et élimine ou neutralise les substances étrangères qui peuvent s'y introduire, en particulier les agents infectieux.

Conserver son intégrité, c'est aussi empêcher que des lésions importantes n'entraînent la fuite du soi dans le milieu extérieur : le système de la coagulation, comme le système immunitaire, participe ainsi au maintien de l'individualité, ce qui explique les relations qui se sont établies entre les deux systèmes.

L'organisme animal tolère cependant la présence de bactéries à la surface de sa peau et de ses muqueuses en établissant des relations de commensalisme, voire de symbiose. Toutefois, ces bactéries peuvent profiter de l'opportunité que leur offre une défaillance du système immunitaire pour provoquer une infection grave appelée infection opportuniste (exemple: infection à *Pneumocystis* chez les immunodéprimés).

Le système immunitaire assume donc vis-à-vis des bactéries une double fonction :

- contenir les bactéries commensales qui peuvent devenir à l'occasion des bactéries pathogènes opportunistes,
- s'opposer à la pénétration de bactéries virulentes qui sont des bactéries pathogènes spécifiques.

Cette double fonction est assumée par un ensemble de mécanismes de défense constituant l'immunité. On en distingue schématiquement deux types :

□ ***L'IMMUNITE NON SPECIFIQUE ou INS***

- non spécifique, elle est donc polyvalente
- elle existe avant tout contact avec l'agent infectieux : sa mise en oeuvre est donc immédiate
- quelque soit l'agent infectieux rencontré (virus, bactérie, parasite), le mode d'action est le même : c'est la phagocytose, initiée et entretenue par la réaction inflammatoire.

## □ **L'IMMUNITÉ SPECIFIQUE**

- spécifique, elle est donc adaptée à chaque agent infectieux
- elle nécessite une reconnaissance préalable de l'agresseur : sa première mise en oeuvre est par conséquent retardée (phase de latence de la réaction "primaire").
- ses modalités sont variées et font appel à des médiateurs cellulaires, les lymphocytes T et B.
- elle se distingue de l'INS par sa faculté de conserver en mémoire le souvenir de la première agression ; une agression ultérieure par le même agent infectieux entraînera une réponse immunitaire plus rapide, plus affine et plus intense (réaction "anamnestique" ou "secondaire").

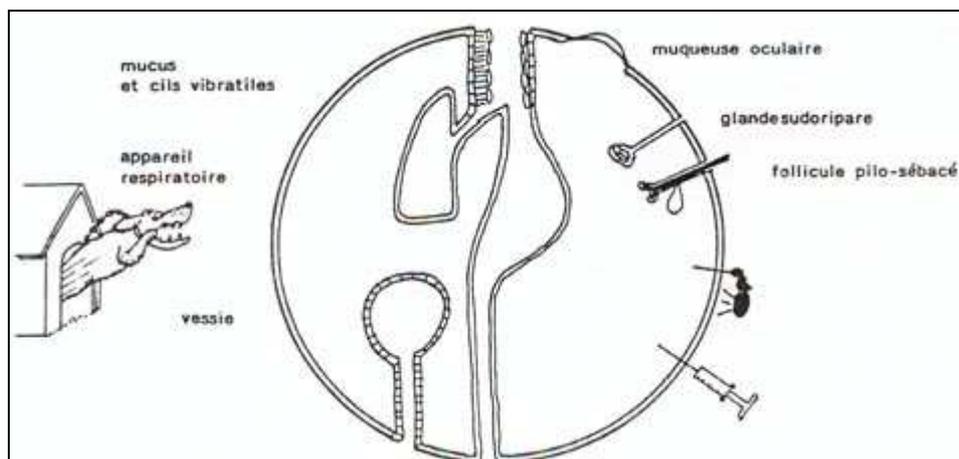
En fait, immunité non spécifique et immunité spécifique sont intimement liées : leur séparation facilite la distinction mais s'avère très artificielle : il n'existe qu'une immunité...

C'est ainsi que l'INS est indispensable à l'activation de l'immunité spécifique en lui présentant les antigènes et qu'en retour les produits de l'immunité spécifique cellulaire et humorale améliorent les performances de l'INS.

## **LA BARRIÈRE CUTANÉOMUQUEUSE**

La meilleure façon d'éviter l'infection tissulaire, c'est d'empêcher l'introduction de l'agresseur : c'est le rôle de la barrière cutanéomuqueuse qui constitue la première ligne de défense non spécifique.

La couche cornée de la peau et l'épithélium des muqueuses forment une enveloppe cellulaire continue séparant l'organisme du milieu extérieur et s'oppose à la pénétration des micro-organismes :



### **la peau**

La peau est normalement imperméable à la plupart des agents infectieux. Le risque d'infection survient quand cette barrière est lésée (plaie, piqûre, morsure, brûlure).

### **le sébum**

Le sébum sécrété par les glandes sébacées et la sueur sécrétée par les glandes sudoripares ont une action antifongiques (par certains acides gras) et antibactérienne (par l'acide lactique).

### ***la flore commensale***

La flore commensale défend son territoire et s'oppose à l'implantation de bactéries virulentes. Un traitement antibiotique agressif, en détruisant la flore intestinale normale, peut favoriser le développement de germes pathogènes (diarrhées post-antibiothérapeutiques).

### ***la barrière épithéliale muqueuse***

La barrière épithéliale muqueuse, plus fine donc a priori plus exposée que la peau, s'équipe de moyens supplémentaires :

#### **facteurs mécaniques**

- Les turbulences de l'air au niveau du nez, les mouvements des cils vibratiles qui tapissent l'arbre respiratoire, le balayage de la muqueuse oculaire par les paupières ou le lavage sous pression de la muqueuse urétrale par l'urine s'opposent à l'implantation des micro-organismes.

#### **facteurs chimiques**

- Les facteurs chimiques sont représentés par les sécrétions comme les larmes, la salive, le mucus nasal et bronchique, le suc gastrique, la bile.
- Ces sécrétions jouent un rôle parce qu'elles sont toxiques pour les micro-organismes (acidité, lysozyme, sels biliaires, enzymes protéolytiques) ou parce que le mucus qu'elles contiennent engluie les micro-organismes à la manière des papier tue-mouches.
- Tout obstacle à l'écoulement des sécrétions réalise un obstacle à l'évacuation des germes et peut être source d'infections (sténose bronchique, stase dans les voies biliaires, stase urinaire, obstruction des follicules pilo-sébacés) car il empêche l'accès des médiateurs de la réponse immunitaire.

Si la barrière cutanéomuqueuse est franchie, une réaction inflammatoire locale va mobiliser sur le site de l'agression une armée de cellules phagocytaires qui ont pour mission d'éliminer les intrus avec la collaboration de facteurs humoraux.

## **LE TISSU CONJONCTIF**

### ***Cellules résidentes de la substance fondamentale***

Ces cellules sont enchâssées dans la substance fondamentale du tissu conjonctif : elles sont baignées et nourries par le liquide interstitiel dont tous les constituants ont pour origine le plasma. On y trouve en particulier les facteurs de la coagulation, les protéines du système du complément, la prékallicréine et le kininogène.

#### ***le fibroblaste***

- Le fibroblaste synthétise et sécrète les composants de la substance fondamentale : collagène, fibronectine, élastine, protéoglycanes

### **le mastocyte**

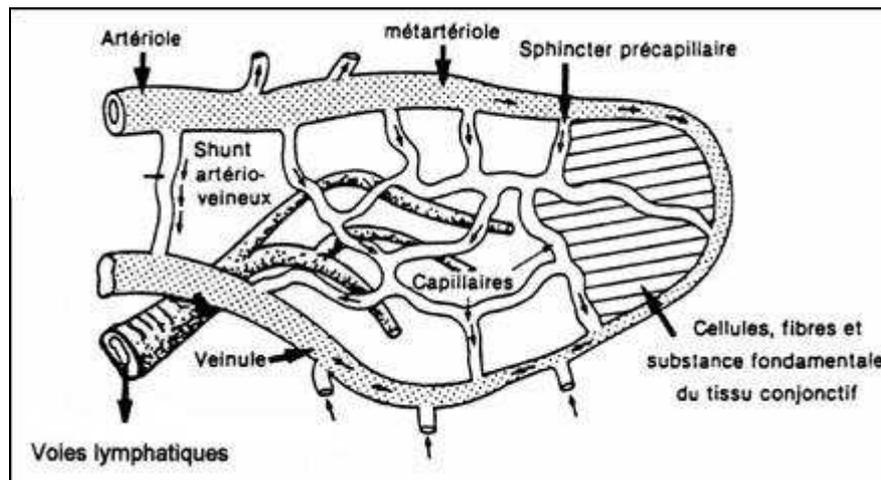
- La dégranulation du mastocyte sous l'influence de facteurs divers (anaphylatoxines) libère des médiateurs tels que l'histamine

### **le macrophage**

- Le macrophage est l'un des deux principaux acteurs de la phagocytose

### **Cellules de la circulation sanguine**

Dans la circulation sanguine locale, on trouve les polynucléaires neutrophiles, éosinophiles et basophiles, les lymphocytes et les plaquettes.



### **LA REACTION INFLAMMATOIRE**

Le traumatisme initial (la blessure) et les bactéries injectées sont responsables de l'apparition de substances vaso-actives qui vont être à l'origine de la réaction inflammatoire locale.

### **CONSEQUENCES DU TRAUMATISME INITIAL**

#### **Activation du facteur XII**

- Le traumatisme initial active le facteur contact (facteurs XII), qui active la kallikréine, enzyme spécifique d'un substrat, le kininogène (protéine synthétisée par le foie), dont elle détache un nonapeptide, la bradykinine.
- La bradykinine entraîne la contraction lente des fibres lisses et augmente la perméabilité vasculaire. Elle est détruite en quelques secondes par la kininase.

#### **Lésion de l'endothélium vasculaire**

- La lésion de l'endothélium vasculaire provoque l'adhésion des plaquettes (ébauche de formation du clou hémostatique) qui libèrent dans l'environnement des substances vaso-actives (histamine, PAF-acéther, leucotriènes).

## **ACTIVATION DU COMPLEMENT**

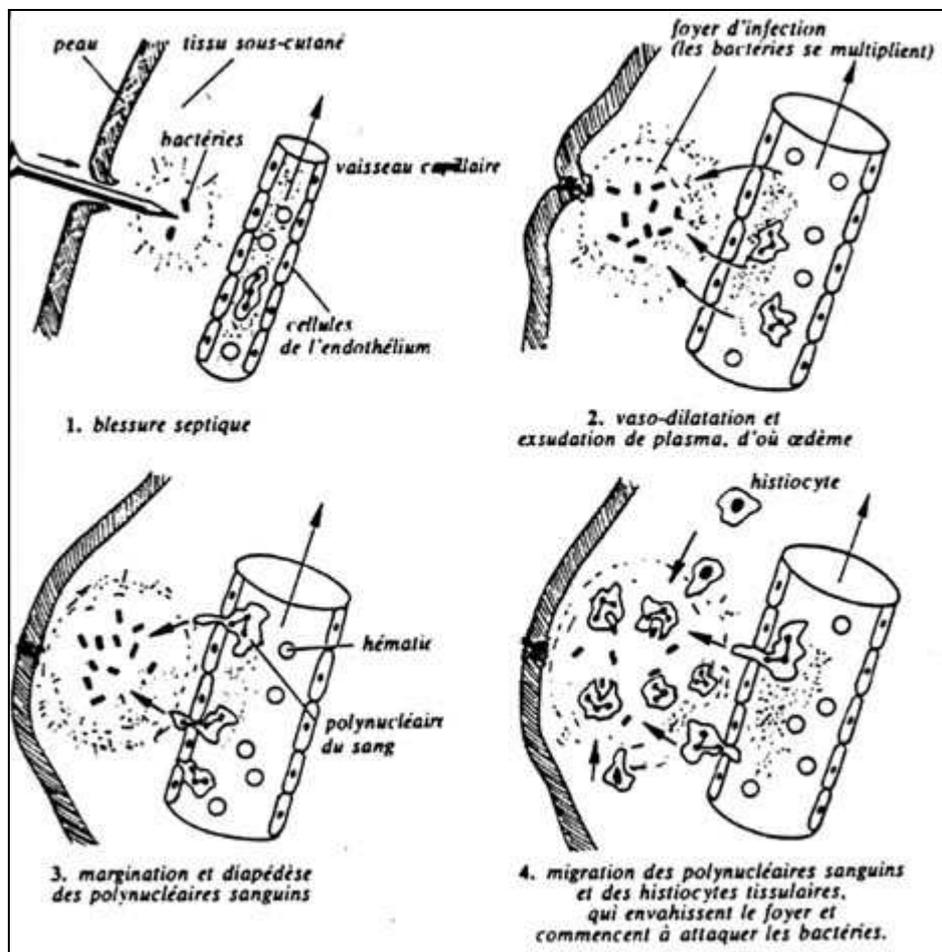
La paroi de nombreuses bactéries active le complément par la voie alterne, ce qui génère de petits peptides, les anaphylatoxines, capables de se fixer à la surface des mastocytes et de provoquer leur dégranulation avec libération locale de nombreuses substances vaso-actives.

## **VASODILATATION**

La vasodilatation locale survient dans les premières secondes de la réaction inflammatoire et déclenche l'apparition clinique des signes cardinaux de l'inflammation aiguë

**Rougeur                      Chaleur                      Douleur                      Tumeur**

La vasodilatation locale assure l'exsudation plasmatique et la traversée des polynucléaires, apportant ainsi au niveau du foyer infectieux les facteurs humoraux et cellulaires de l'INS.



## **FACTEURS HUMORAUX DE L'INS**

### **LE COMPLEMENT**

Le système du complément comprend une vingtaine de protéines plasmatiques dont les activités sont en général révélées par une succession de clivages enzymatiques en cascade comparable à celui qu'on décrit pour le système d'activation des facteurs de coagulation : les clivages enzymatiques génèrent des fragments qui peuvent réagir avec des récepteurs cellulaires spécifiques.

Il existe deux voies d'activation :

- **la voie classique** : son activation repose en général sur la reconnaissance spécifique de la cible par un anticorps
- **la voie alterne** : son activation repose sur un mécanisme non spécifique de reconnaissance de la cible. Elle peut ainsi être activée par les parois bactériennes, par des cellules infectées par un virus ou par des parasites.

L'activation par l'une ou l'autre voie conduit à l'apparition d'une C3-convertase capable de cliver le fragment C3 en un petit fragment C3a qui se fixe aux mastocytes et les active et en un fragment C3b qui adhère à la particule-cible. Ainsi recouverte, celle-ci peut alors être fixée aux cellules qui possèdent un récepteur pour le fragment C3b du complément (C3bR) : polynucléaires et macrophages sont dotés d'un C3bR, ce qui facilite la phagocytose de la particule-cible (c'est le phénomène d'opsonisation).

La C3-convertase clive ensuite C5 en un petit fragment C5a qui se fixe aux mastocytes et les active et qui est un très puissant facteur chimiotactique et en un fragment C5b qui adhère à la particule-cible et permet l'activation successive des facteurs C6, C7 et C8. Le complexe ainsi formé catalyse la polymérisation du facteur C9 dans la membrane de la cible : ce complexe lytique forme un trou qui permet l'entrée d'eau et de sodium responsable de la lyse de la particule-cible.

### **LA C REACTIVE PROTEIN (CRP)**

La CRP est une protéine synthétisée par le foie. Elle doit son nom au fait qu'elle est capable de précipiter avec le polysaccharide C du pneumocoque.

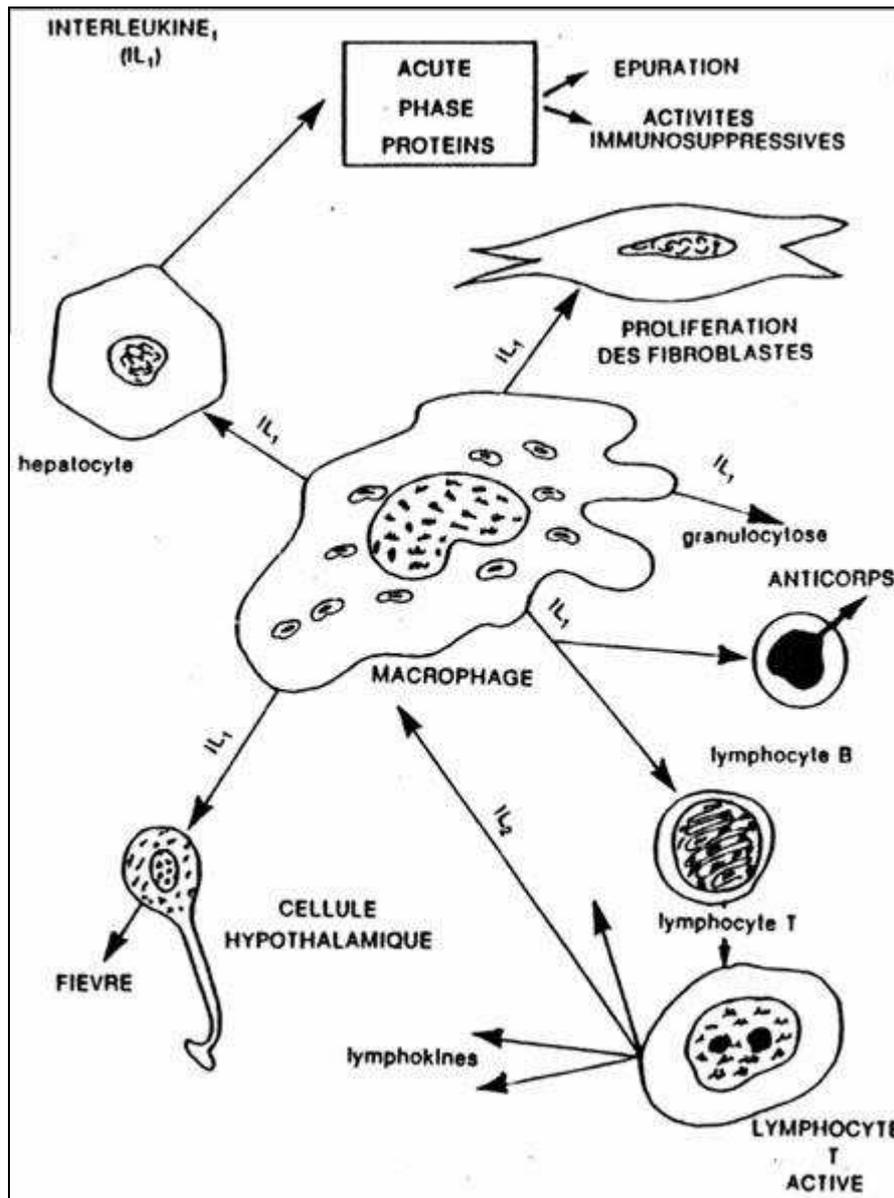
On ne la trouve normalement présente dans le sang qu'à l'état de traces (<12 mg/l). Son taux s'élève rapidement dès le début de la réaction inflammatoire sous l'influence de divers stimuli dont le plus important est l'interleukine 1 sécrétée par le macrophage activé. Le taux de CRP se normalise dès que le processus inflammatoire est contrôlé.

En se fixant directement à de nombreuses bactéries, la CRP augmente la phagocytose. Elle active le complément par la voie classique (le C3b alors généré augmentera à son tour la phagocytose).

### **L'INTERLEUKINE 1 (IL1)**

L'IL1 sécrétée par les macrophages activés a une activité pléiotrope. Elle agit en particulier sur les cellules de l'hypothalamus et du foie et cette activité en fait un médiateur humoral de l'immunité non spécifique :

- L'IL1 est un pyrogène endogène : elle agit sur le centre de régulation thermique de l'hypothalamus et engendre une hyperthermie qui a un rôle bénéfique dans la lutte contre l'infection :
  - en inhibant la croissance tissulaire des bactéries et la multiplication de nombreux virus par blocage des systèmes enzymatiques
  - en augmentant la mobilité des granulocytes et leurs capacités bactéricides
  - en accroissant la production d'interféron
- L'IL1 active les cellules hépatiques qui sécrètent sous son influence une quantité considérablement accrue de protéines de l'inflammation, dont la CRP.



### **LE TUMOR NECROSIS FACTOR (TNF) ou CACHECTINE**

Le TNF est, comme l'IL1, une monokine ayant une activité pléiotrope :

- il a une action activatrice sur les cellules de l'immunité spécifique,
- c'est un pyrogène endogène,
- il active la synthèse hépatique des protéines de l'inflammation,
- il stimule l'activité des polynucléaires.

On appelle cette monokine :

- TNF (tumor necrosis factor) car elle peut léser les cellules cancéreuses par simple contact,
- TNF $\square$  pour la différencier du TNF $\square$  sécrété par les lymphocytes T activés,
- cachectine car, libérée massivement au cours d'infections graves, elle accélère le catabolisme lipidique et entraîne une importante perte de poids (cachexie).

### **LES INTERFERONS (IFN)**

Ils ont une activité anti-virale : les IFN constituent un ensemble de glycoprotéines qui sont produites précocément et brièvement par les cellules infectées par un virus. Ils diffusent dans les tissus avoisinants et se fixent à des récepteurs spécifiques sur les cellules non infectées : la fixation d'IFN déréprime la synthèse de plusieurs systèmes enzymatiques qui s'activeront si le virus pénètre dans la cellule et empêcheront l'information génétique virale de s'exprimer.

Les IFN sont spécifiques de chaque espèce productrice mais protègent les cellules de l'infection par de nombreux virus.

Ils stimulent l'activité cytotoxique des macrophages et des cellules NK et sont des pyrogènes endogènes.

### **FACTEURS CELLULAIRES DE L'INS**

Les cellules de l'INS sont les phagocytes (polynucléaires, monocytes et macrophages), les mastocytes, les cellules NK et les cellules K.

### **LES POLYNUCLEAIRES (PN)**

Les polynucléaires sont synthétisés dans le moëlle osseuse (100 milliards par jour) où ils sont stockés avant de passer dans le sang en se répartissant dans deux secteurs à peu près égaux : le secteur marginal, dans lequel les PN sont collés à l'endothélium vasculaire et remis en circulation en fonction des besoins, et le secteur circulant, dans lequel ils ne séjournent que très peu de temps, leur passage dans les tissus étant continu. Ils effectuent dans les tissus leur fonction de phagocytose et sont détruits par les macrophages, sur place ou dans les ganglions.

Leur durée de vie est très courte (24 heures) et ils sont incapables de se diviser. Ils ont un noyau segmenté en 2 à 5 lobes qui sont réunis entre eux par de fins ponts nucléaires : cette lobulation est favorable aux mouvements cellulaires. Ils possèdent des granulations caractéristiques qui permettent de les séparer en polynucléaires neutrophiles (PNN), éosinophiles (PNE) et basophiles (PNB) :

#### **Le polynucléaire neutrophile (PNN)**

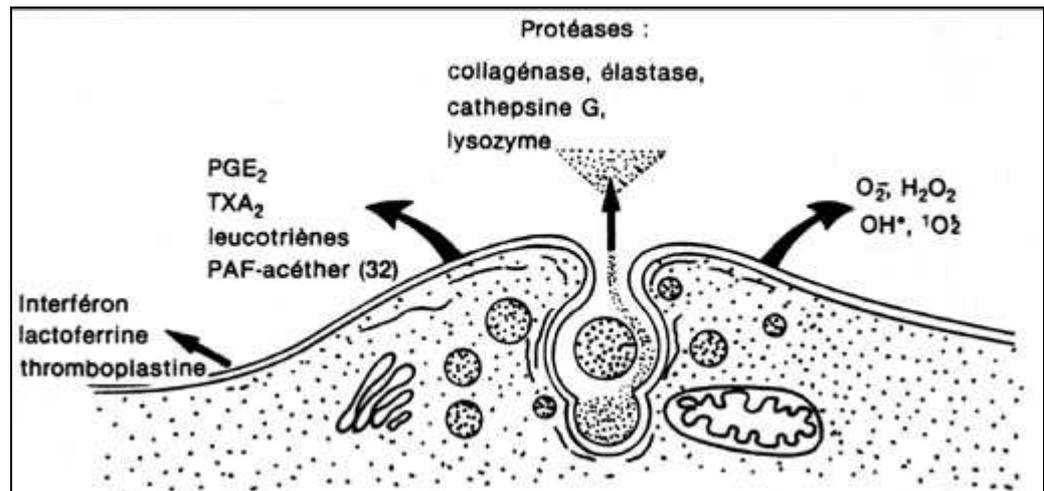
Il possède 3 types de granules cytoplasmiques :

- des granules primaires (myéloperoxydase (MPO), lysozyme et protéines basiques)
- des granules secondaires (lysozyme et lactoferrine)
- des granules tertiaires (hydrolases acides)

Sa membrane est équipée de récepteurs :

- pour le fragment C3b du complément (CR1 et CR3)
- pour les fragments C3a et C5a du complément (C3aR et C5aR)
- pour le fragment Fc des IgG

Sa fonction principale est la phagocytose : l'importance du rôle des PNN se mesure à la gravité des infections qui se développent chez les sujets atteints d'un déficit quantitatif (agranulocytose) ou qualitatif de cette cellule.



### **Le polynucléaire éosinophile (PNE)**

Sa physiologie est assez comparable à celle du PNN. Son lieu d'action se situe également au niveau des tissus.

On peut mettre en évidence de grosses granulations éosinophiles caractéristiques contenant une protéine basique majeure (55% des protéines du granule) et une peroxydase.

Sa membrane est pourvue de récepteurs :

- pour le fragment C3b du complément (CR1 et CR3)
- pour le fragment Fc des IgG
- pour le fragment Fc des IgE (faible affinité)
- pour l'histamine

Ses fonctions sont les suivantes :

- le PNE a des capacités de phagocytose plus faibles que le PNN
- il peut détruire les parasites intracellulaires : attiré par le C3b et les anticorps fixés, il dégranule la protéine basique majeure dans la membrane du parasite qui est ainsi perforée
- il peut neutraliser les effets nocifs d'une dégranulation importante des mastocytes.

### **Le polynucléaire basophile (PNB)**

Le PNB est le précurseur sanguin du mastocyte tissulaire. Après son activation, il sécrète, comme le mastocyte, des médiateurs de l'inflammation.

### **LES MACROPHAGES**

Fabriquées dans la moëlle osseuse en 2 jours, les cellules encore immatures passent dans le sang sous forme de monocytes qui ont la capacité d'adhérer fortement à de nombreux supports (cette propriété est mise à profit *in vitro* pour les séparer des autres cellules sanguines : adhésion au verre et aux fibres de nylon).

Les monocytes quittent le sang au bout de 3 à 4 jours et s'établissent dans les tissus où ils se différencient en macrophages tissulaires, adoptant parfois des caractéristiques morphologiques spécifiques du lieu où ils se trouvent :

- histiocytes du tissu conjonctif
- macrophages alvéolaires du poumon
- cellules de Küpffer du foie
- ostéoclastes de l'os
- macrophages des synoviales
- macrophages fixes ou libres de la rate ou des ganglions

Leur durée de vie est longue (1 à 3 mois) et ils sont encore capables de se diviser. Ils meurent sur place à moins d'être entraînés par la lymphe vers les ganglions lymphatiques.

Ils contiennent de grosses granulations cytoplasmiques qui sont des lysosomes contenant de nombreuses enzymes mais pas de myéloperoxydases.

Leur membrane est pourvue de récepteurs :

- pour le fragment C3b du complément (CR1 et CR3)
- pour le fragment Fc des IgG
- pour le fragment Fc des IgE (faible affinité)
- pour l'interféron

Les macrophages ont des fonctions de phagocytose et sécrètent, surtout quand ils sont activés, de très nombreuses protéines :

- protéines plasmatiques : protéines du complément (C1 à C5, Facteurs B et D, properdine), facteurs de coagulation (V, VIII, IX, X), fibronectine
- glycoprotéines : interférons alpha et beta, IL1 et TNF $\alpha$ , érythropoïétine

Les macrophages participent activement à l'immunité spécifique en présentant l'antigène aux cellules immunocompétentes.

**La cellule de Langerhans**, localisée dans les parties moyenne et profonde de l'épiderme, dérive de la lignée monocyttaire et possède de nombreuses caractéristiques du macrophage :

- récepteurs pour le fragment C3b (CR1 et CR3)
- récepteurs pour le Fc des IgG et des IgE
- antigènes HLA (ou CMH) de classe I et II
- sécrétion d'IL1
- fonction de présentation de l'antigène

### **LES MASTOCYTES**

Les mastocytes sont présents dans le tissu conjonctif et au niveau des portes d'entrée de l'organisme : peau, muqueuses digestive et respiratoire.

Leur cytoplasme est bourré de granulations contenant des médiateurs chimiques de l'inflammation : histamine, PAF-acéther.

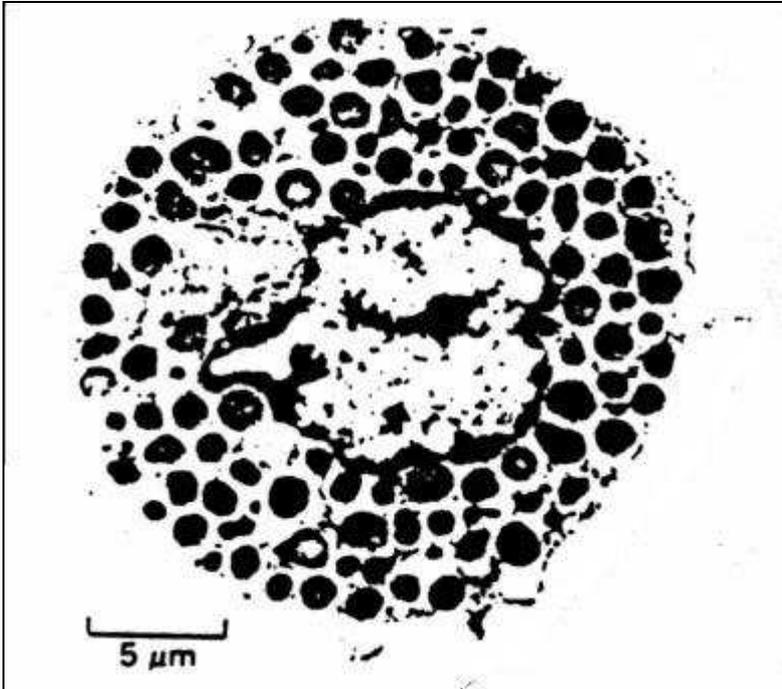
Leur membrane est pourvue de récepteurs :

- pour le fragment C3b du complément (CR1 et CR3)
- pour les fragments C3a, C4a et C5a du complément
- pour le fragment Fc des IgG
- pour le fragment Fc des IgE (faible affinité)

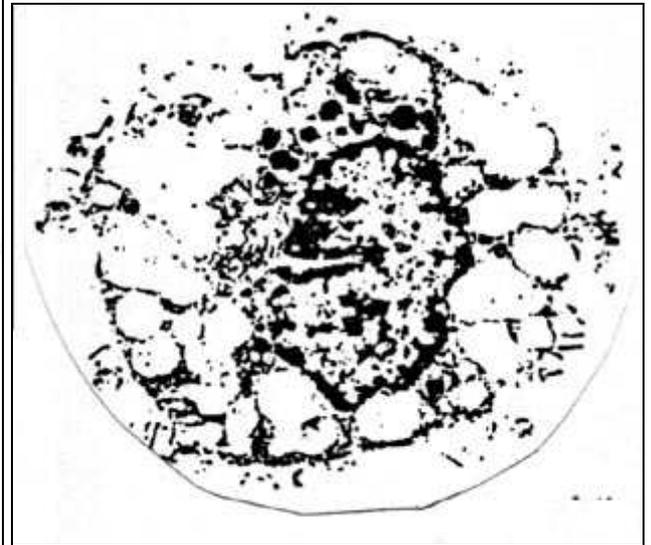
Le mastocyte est la principale cellule impliquée dans l'initiation et l'amplification de la réaction inflammatoire. Son activation libère :

- **les médiateurs d'origine granulaire**, en général préformés, tels que :
  - **l'histamine** : la quasi-totalité de l'histamine de l'organisme est stockée dans les mastocytes et les basophiles. Ses effets sont multiples (contraction des muscles lisses, vasodilatation, attraction des éosinophiles notamment).
  - **le PAF-acéther** : il dérive des phospholipides membranaires et ses effets sont nombreux (contraction des muscles lisses, vasodilatation, attraction des éosinophiles et des neutrophiles, activation des plaquettes notamment).
- **les médiateurs d'origine membranaire**, synthétisés au moment de l'activation à partir des phospholipides de la membrane :
  - **les prostaglandines**, qui modulent la réaction inflammatoire
  - **les leucotriènes** : les E-CFA et N-CFA (eosinophilic et neutrophilic chemotactic factor of anaphylaxis) sont des facteurs chimiotactiques pour les PNE et les PNN, la SRS-A (slow reacting substance of anaphylaxis) provoque une contraction lente et prolongée des fibres musculaires lisses et une vasodilatation.

La dégranulation du mastocyte, en libérant le E-CFA, attire le PNE, dont l'activation atténue la réaction explosive déclenchée par celle du mastocyte : ainsi, toutes les circonstances d'activation du mastocyte s'accompagnent d'une réaction éosinophile proportionnelle (parasitoses, allergie).



*Le mastocyte avant stimulation*



*Le mastocyte après stimulation  
(l'histamine est libérée)*

*La dégranulation du mastocyte*

**LES CELLULES NK (Natural Killer)**

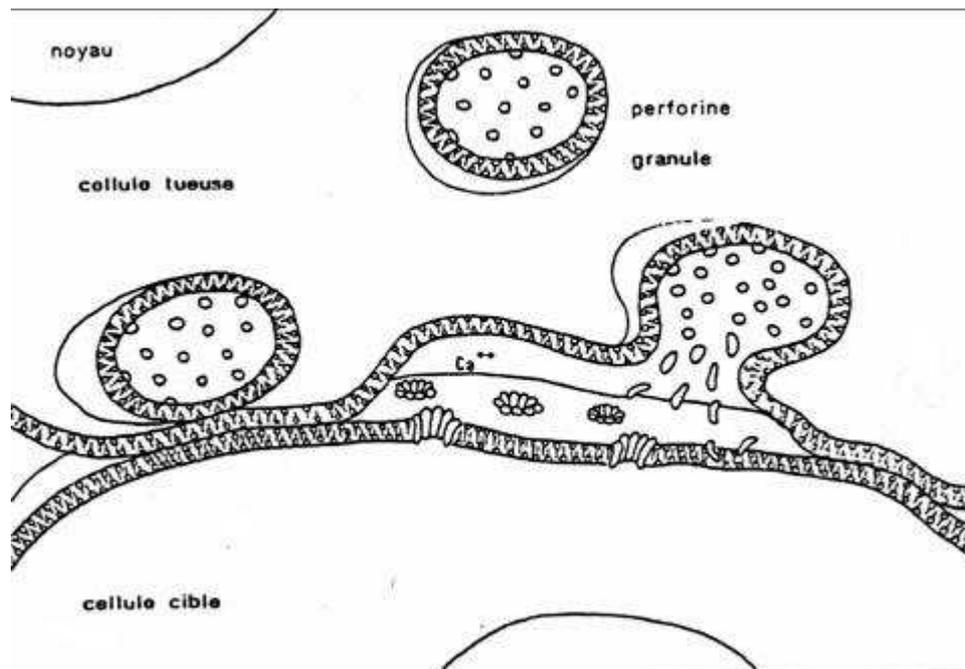
Les cellules NK sont capables de détruire spontanément, sans reconnaissance spécifique, des cellules cancéreuses ou infectées par un virus.

Ce sont des lymphocytes de grande taille dont le cytoplasme contient des granulations (d'où leur autre nom : LGL pour "Large Granular Lymphocytes").

Environ 10% des lymphocytes sanguins peuvent exercer une activité NK, mais cette fonction ne peut pas être attribuée à une population homogène. Il semble qu'une partie au moins des lymphocytes nuls puisse exercer une activité NK.

Ces cellules ne sont capables ni d'adhérer, ni de phagocyter (à la différence des polynucléaires et des monocytes/macrophages), n'ont pas de récepteurs pour l'antigène mais ont des récepteurs pour le fragment Fc des IgG, l'IFN, l'IL1 et l'IL2. Ces trois cytokines exaltent l'activité NK (les effets favorables de l'IFN dans certains traitements anti-tumoraux ont été attribués à l'activation des cellules NK).

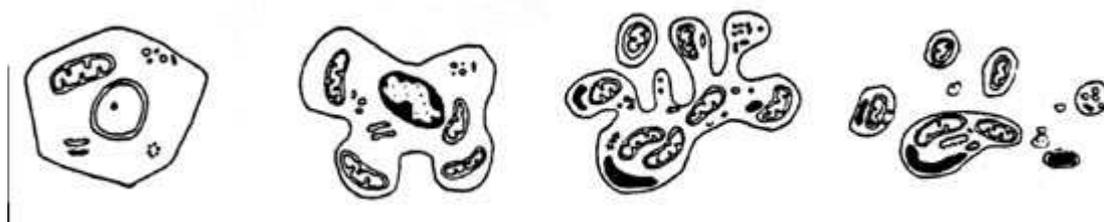
On ignore les modalités de reconnaissance de la cible par les cellules NK. Après accollement des membranes, le contenu des granules des cellules NK (perforine, NK cytotoxic factor) est déversé par exocytose dans la cellule-cible. En présence d'ions  $Ca^{++}$ , les monomères de perforine se polymérisent dans la membrane cytoplasmique de la cellule-cible, créant un canal qui permet l'entrée d'eau et la sortie d'électrolytes et de macromolécules et provoquant la mort par déséquilibre osmotique.



Toutefois, certaines cellules cytotoxiques pouvant tuer la cible en l'absence de perforine et de  $Ca^{++}$ , un autre mécanisme a été invoqué : la mort par apoptose (ou mort programmée). La mort naturelle d'une cellule n'est en effet pas un phénomène fortuit : on peut empêcher la mort d'une cellule en ajoutant des inhibiteurs de la synthèse de RNA ou des protéines, ce qui prouve que la cellule doit synthétiser certaines molécules pour pouvoir mourir (la cellule participe donc activement à sa propre mort).

Il est donc possible que le contact de la cellule NK active prématurément le programme de mort de la cellule-cible (c'est le "baiser de la mort").

Sur le plan morphologique, on observe successivement une condensation cytoplasmique avec de profondes invaginations (évoquant une fuite liquidienne), une condensation nucléaire et une dégradation du DNA qui se fragmente et enfin une fragmentation cellulaire (les fragments se dispersent et sont rapidement phagocytés).



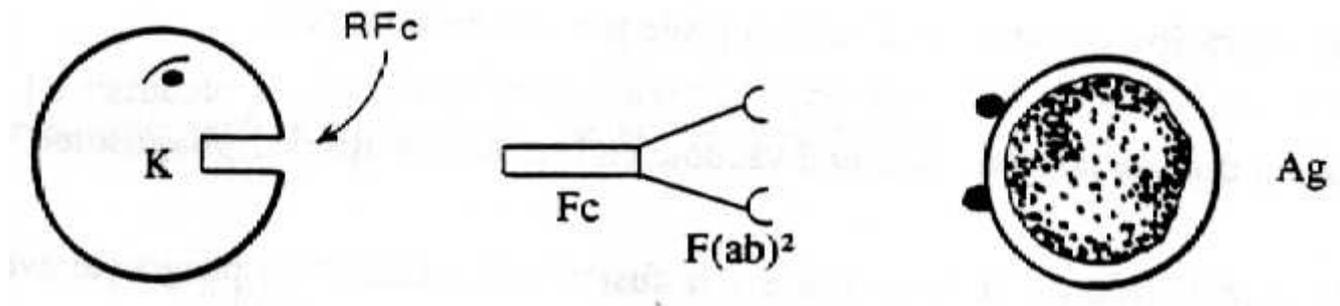
### **LES CELLULES K (Killer)**

Toutes les cellules exerçant la fonction "Killer" possèdent sur leur membrane des récepteurs pour le fragment Fc des IgG. Les cellules K reconnaissent toute cible recouverte d'IgG et la détruisent par action directe, sans intervention du complément.

La reconnaissance de la cible par l'anticorps se fait de manière spécifique par l'intermédiaire du Fab (liaison Ag-Ac classique) et la reconnaissance de la cible par la cellule K se fait de manière non spécifique, par l'intermédiaire du Fc, qui est commun à tous les anticorps d'une même classe d'immunoglobulines.

La fixation préalable de l'anticorps à la cible permet l'action de la cellule K, c'est-à-dire l'ADCC (antibody dependent cellular cytotoxicity). La destruction de la cible s'effectue selon un mécanisme analogue à celui qui a été décrit pour la cellule NK.

La fonction ADCC ne peut être attribuée à une population lymphocytaire homogène. Elle peut être le fait de lymphocytes nuls, de macrophages, de polynucléaires et, probablement, de lymphocytes T et B.



## LA PHAGOCYTOSE

### INTRODUCTION

Le phagocyte se déplace à la rencontre d'une particule étrangère pour la capter et la détruire. On distingue classiquement trois phases dans la phagocytose :

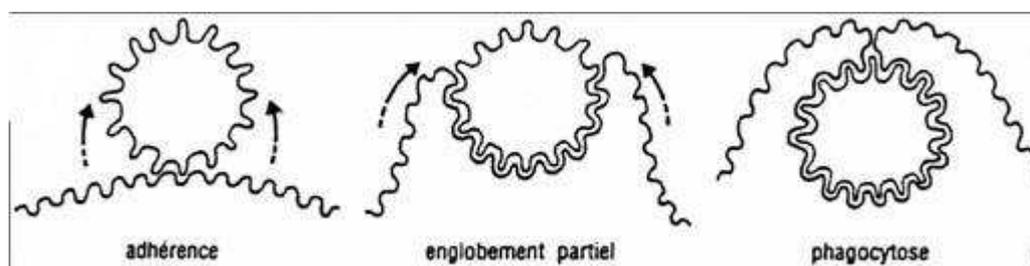
- la migration du phagocyte vers sa proie ou chimiotactisme
- la capture de la proie dans une vacuole endocellulaire appelée phagosome
- la destruction de la proie grâce à la fusion du phagosome avec les lysosomes pour former un phagolysosome (phase communément appelée phase de bactéricidie)

### LE CHIMIOTACTISME

Il correspond à un déplacement dirigé vers une source de substances attractives, les facteurs chimiotactiques, qui peuvent être d'origine bactérienne, tissulaire (prostaglandines et leucotriènes) ou plasmatique (surtout le C5a).

### LA PHAGOCYTOSE

La particule étrangère peut être exceptionnellement phagocytée directement mais, en règle générale, elle est recouverte par les opsonines, substances plasmatiques qui facilitent la phagocytose (CRP, fibronectine et C3b notamment sont les opsonines de l'INS) et pour lesquelles les phagocytes disposent de récepteurs. La particule opsonisée est entourée progressivement par des pseudopodes dans un processus d'adhérence circonférentielle (modèle de la "fermeture-éclair") et se trouve finalement englobée dans une vacuole isolée, le phagosome.



### LA DEGRANULATION

Les granules lysosomiaux se déplacent vers le phagosome et les parois fusionnent pour former un phagolysosome qui renferme des substances bactéricides.

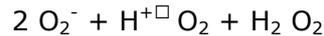
### Bactéricidie dépendante de l'oxygène

Dans la minute qui suit le contact avec la particule étrangère, le phagocyte passe d'un état relativement quiescent à une hyperactivité métabolique : la consommation d'oxygène est multipliée par 10 à 20.

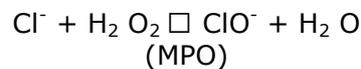
Tout l'oxygène consommé est réduit par le NADPH en ion superoxyde (la réduction étant un gain d'électrons) :



Dans le phagosome, les ions superoxydes sont convertis en eau oxygénée (l'un des ions superoxydes est oxydé en O<sub>2</sub>, l'autre est réduit en eau oxygénée) :



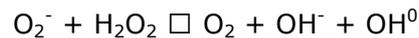
La myéloperoxydase (MPO), en milieu acide, catalyse l'oxydation des ions halogénures par l'eau oxygénée. L'ion iodure, rare, provient de la désiodation des hormones thyroïdiennes ; l'ion chlorure est le plus représenté :



L'hypochlorite formé est un agent bactéricide puissant (c'est l'eau de Javel...) qui agit sur la membrane des bactéries en fixant le chlore, en oxydant les groupements SH et en décarboxylant les acides aminés en aldéhydes, ce qui provoque une perte de l'intégrité de la membrane bactérienne :



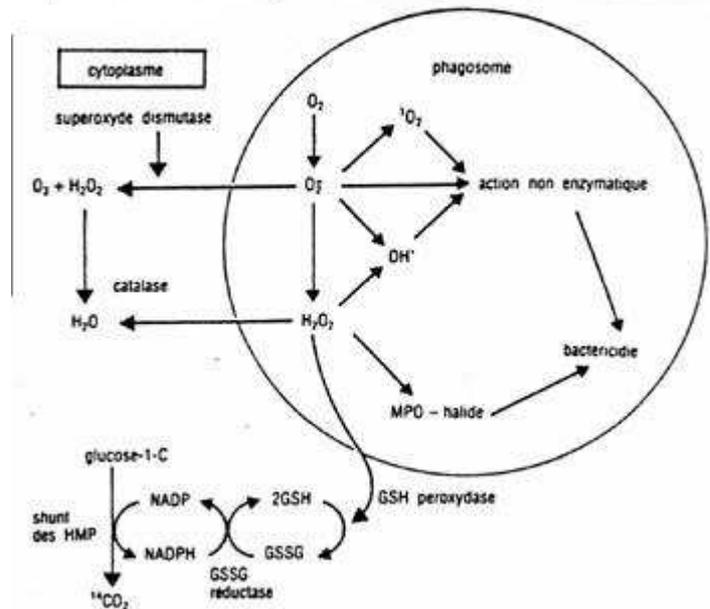
L'ion superoxyde est directement toxique sur les micro-organismes ainsi que sur plusieurs dérivés oxygénés, en particulier les radicaux libres, qui sont des composés très actifs mais très instables obtenus par l'action de l'ion superoxyde sur l'eau oxygénée :



La durée de vie du radical OH<sup>0</sup> ne dépasse pas quelques milliardièmes de seconde : il peut réagir avec de nombreuses molécules bactériennes qui sont dénaturées.

Le phagocyte est protégé des effets toxiques de l'eau oxygénée par trois systèmes enzymatiques : la superoxyde dismutase, la catalase et la glutathion-péroxydase.

La granulomatose septique de l'enfant est une maladie héréditaire, souvent transmise comme un gène récessif lié au sexe (et dans ce cas constamment mortelle), caractérisée par le fait que les polynucléaires sont incapables de produire une quantité suffisante d'eau oxygénée.

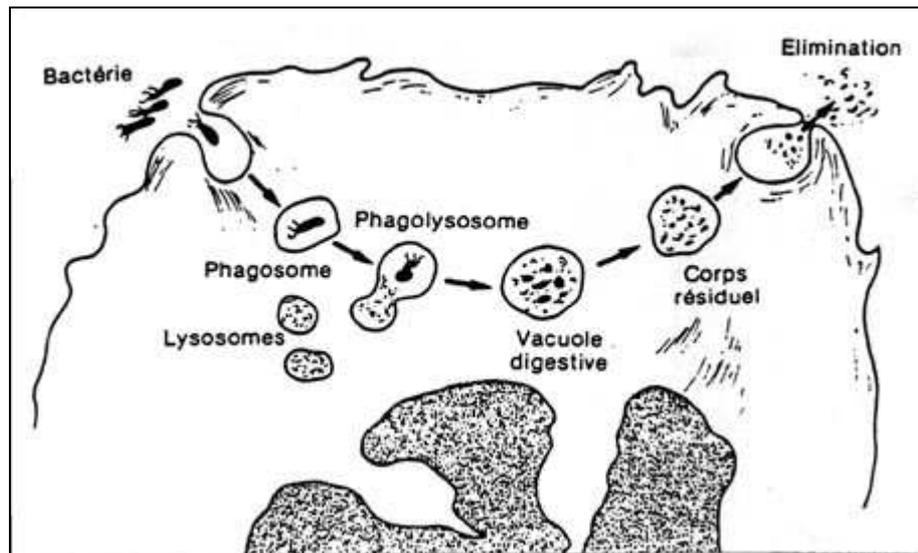


### **Bactéricidie indépendante de l'oxygène**

L'acidification de la vacuole est indispensable à l'activité des systèmes qui dépendent de la MPO ainsi qu'à l'activité des enzymes lysosomiales. La baisse du pH a un effet directement bactériostatique ou bactéricide pour certaines bactéries. Le lysozyme décompose la paroi bactérienne (c'est une muramidase), la lactoferrine capte le fer vacuolaire indispensable à la croissance bactérienne, les protéines basiques se combinent aux groupements acides des micro-organismes en altérant leur respiration et leur croissance.

Les enzymes lysosomiales achèvent la dégradation du contenu de la vacuole phagocytaire (on a dénombré une quarantaine d'hydrolases acides).

Les déchets sont rejetés dans le milieu extra-cellulaire par un processus d'exocytose, ce qui peut parfois entretenir la réaction inflammatoire : l'excrétion des formes activées de l'oxygène peut conduire à la peroxydation des lipides membranaires et à l'apparition de prostaglandines et de leucotriènes qui sont de puissants médiateurs de la réaction inflammatoire.



### **PHAGOCYTOSE ET BACTERIES**

En fonction de leur comportement vis-à-vis de la phagocytose, on distingue deux groupes de bactéries :

#### **Les bactéries à multiplication extra-cellulaire**

Si les polynucléaires les phagocytent, ces bactéries sont rapidement tuées. Elles ont donc dû développer tout un arsenal de facteurs pour les aider à les empêcher d'être reconnues par les phagocytes ou pour paralyser ces derniers : ce sont les facteurs de virulence.

Dans ce cas, l'hôte est contraint d'élaborer des protéines reconnaissant spécifiquement chaque agresseur et toutes reconnaissables par les phagocytes ou capables de neutraliser les toxines paralysantes : les immunoglobulines synthétisées au cours de l'immunité spécifique à médiation humorale renforcent ainsi la phagocytose.

#### **Les bactéries à multiplication intra-cellulaire**

Ces bactéries (*listeria*, bacille de la tuberculose) sont aisément phagocytées mais sont capables de résister à la bactéricidie intra-cellulaire (par exemple en inhibant la fusion du phagosome et des lysosomes). La vie du polynucléaire étant très brève, leur seule possibilité de survie prolongée est d'être phagocytées par des macrophages.

Dans ce cas, l'hôte doit s'adapter en modifiant radicalement le fonctionnement de ses macrophages pour les rendre malgré tout capables de tuer ces agents infectieux : l'immunité spécifique à médiation cellulaire se charge d'activer les macrophages (par l'intermédiaire de cytokines).

*La destinée normale de la phagocytose est la destruction des micro-organismes. Sur le terrain, le pus représente l'ensemble des polynucléaires morts au combat... Une suppuration minime peut se résorber d'elle-même, grâce à l'action des macrophages, véritables éboueurs de l'organisme, mais il arrive parfois que le pus se collecte et forme un abcès nécessitant une évacuation par ponction ou incision chirurgicale.*

*Lorsque la lutte est terminée, la restauration peut commencer avec l'intervention essentielle des fibroblastes.*

*Les micro-organismes qui ont échappé à la phagocytose locale se retrouvent dans la circulation lymphatique et arrivent au ganglion, véritable filtre d'arrêt où se trouvent concentrées toutes les cellules du système immunitaire (macrophages, lymphocytes T et B notamment).*

*Dans certaines conditions, l'agent pathogène peut se retrouver dans le sang (bactériémie ou virémie). La septicémie est un passage répété de micro-organismes dans le sang à partir d'un foyer initial. Il peut en résulter des foyers secondaires (parfois appelés "métastatiques") siégeant dans divers organes (cerveau, poumon, rein, foie...).*

*La rate, organe lymphoïde branché directement sur la circulation sanguine, est capable d'arrêter les micro-organismes qui se trouvent à ce niveau-là aussi confrontés à l'ensemble des cellules du système immunitaire.*

## **L'IMMUNITE SPECIFIQUE**

L'immunité, au sens médical du terme, caractérise une situation privilégiée dont bénéficient les sujets qui résistent, sans présenter de troubles pathologiques, à une infection habituellement responsable d'un état morbide.

### **OBJET ET CONTENU DE L'IMMUNOLOGIE**

La fonction immunitaire a maintenant sa place parmi les grandes fonctions physiologiques avec ses organes et cellules spécialisés, ses mécanismes particuliers et ses sécrétions ; bien entendu, elle est soumise au risque de dérèglement pathologique.

Elle est indispensable à l'organisme car, en lui permettant de distinguer le "soi" du "non soi" (c'est le rôle dévolu au complexe majeur d'histocompatibilité), elle sauvegarde son intégrité. Mise en jeu par la pénétration dans l'organisme d'éléments étrangers, elle y suscite des transformations qui lui confèrent des propriétés nouvelles visant à neutraliser ou éliminer l'agent étranger : c'est ce qu'on appelle la "réaction immunitaire", dont l'un des caractères essentiels est la spécificité (la réponse est dirigée contre l'agent qui l'a déclenchée et lui seul).

### **LES ACTEURS DE LA RÉACTION IMMUNITAIRE**

- Les **organes de l'immunité** (moëlle osseuse, thymus, rate, ganglions lymphatiques et tissu lymphoïde) sont le lieu de production et de différenciation des cellules de l'immunité.
- Les **antigènes**, facteurs déclenchants, sont le plus souvent des protéines.
- Les **lymphocytes** sont les cellules effectrices de la réaction immunitaire. Ils comprennent les lymphocytes B et les lymphocytes T, parmi lesquels on distingue spécialement deux sous-populations : les T auxiliaires ou T helper (Th) et les T supprimeurs ou cytotoxiques (Tc).
- Les **cellules présentatrices d'antigènes** ou CPA capturent les antigènes, les conditionnent et les présentent sous forme "immunogène" aux lymphocytes.
- Les molécules du **CMH** (Complexe Majeur d'Histocompatibilité) s'expriment à la surface des cellules et participent à la présentation de l'antigène aux lymphocytes en exerçant la fonction de reconnaissance du " soi ". Chez l'homme, le CMH est aussi appelé HLA (Human Leucocyte Antigen). Il existe deux classes de molécules du CMH : les molécules de classe I sont présentes à la surface de toutes les cellules nucléées de l'organisme tandis que les molécules de classe II ne s'expriment qu'à la surface des cellules présentatrices d'antigènes.

- Les **marqueurs CD** (pour Cluster of differentiation, numérotés 1,2,3,4 ... il en existe plus de 100) sont des molécules dont la présence sur la membrane cellulaire identifie une cellule ou révèle son état fonctionnel. Ainsi, les lymphocytes Th portent le marqueur CD4 et sont encore appelés T4 ou CD4+ ; les lymphocytes Tc portent le marqueur CD8 et sont appelés T8 ou CD8+. Ce sont des récepteurs spécifiques de différents médiateurs solubles ou de ligands portés par diverses cellules qui interviennent au cours de la réaction immunitaire.
- Les **récepteurs pour l'antigène** sont fixés dans la membrane des lymphocytes. Grâce à ce récepteur, chaque lymphocyte reconnaît spécifiquement un antigène. Le récepteur pour l'antigène des lymphocytes T est une molécule appelée TCR (T Cell Receptor) et est associé à la molécule de surface CD3. Le récepteur pour l'antigène des lymphocytes B est une immunoglobuline de membrane.
- Les **ligands** sont des molécules sécrétées ou fixées dans la membrane d'une cellule et qui se lient à un récepteur.
- Les **cytokines** (monokines, lymphokines, interleukines...) sont des molécules sécrétées par les cellules de l'immunité activées. Elles agissent sur les autres cellules pour coordonner les différentes phases de la réaction immunitaire.
- Les **anticorps** sont la forme sécrétée de l'immunoglobuline de membrane d'un lymphocyte B et on les retrouve dans le sérum et les humeurs. Chaque anticorps est capable de se fixer spécifiquement à l'antigène qui a déclenché sa production.

### **LES FACTEURS DECLENCHANTS**

A l'origine de toute réponse immunitaire, il y a la pénétration d'un élément étranger qui, d'une part, déclenche la réaction immunitaire (c'est l'effet immunogène) et, d'autre part, réagit d'une manière spécifique avec les produits de cette réaction (c'est l'effet antigène).

Les antigènes sont nombreux et variés : bactéries, virus, parasites, cellules étrangères, substances toxiques, médicaments... Seules certaines structures, appelées "site" ou "déterminant" antigénique ou "épitope", sont actives.

Certaines petites molécules ou fractions de molécules (que l'on nomme haptène) n'ont d'effet immunogène qu'associées à une grosse molécule porteuse mais c'est l'haptène qui détermine la spécificité de la réponse.

### **LES CELLULES DE L'IMMUNITE**

La réaction immunitaire nécessite la participation de 2 groupes de cellules : les cellules présentatrices de l'antigène et les lymphocytes.

#### **Les cellules présentatrices de l'antigène (CPA)**

Elles captent l'antigène et le présentent aux lymphocytes. De nombreuses variétés de cellules assurent cette fonction et en particulier les macrophages et les cellules du "système des phagocytes mononucléés" (anciennes dénominations : "système réticulo-histiocytaire" ou "système réticulo-endothélial") ; on les trouve dans le sang (monocytes) et les tissus.

#### **Les lymphocytes**

On les trouve dans le sang, la lymphe, les ganglions, la rate et le thymus. Ils naissent dans la moëlle osseuse où ils se différencient à partir des cellules appelées "lymphoblastes". Ils subissent ensuite une maturation dans les organes lymphoïdes centraux pour devenir lymphocytes T (maturation thymique) ou lymphocytes B (maturation médullaire). Ils reconnaissent les antigènes car ils possèdent des récepteurs membranaires spécifiques (les lymphocytes T ne

peuvent reconnaître que des antigènes modifiés et présentés en association avec les molécules du CMH de la CPA tandis que les lymphocytes B peuvent reconnaître directement l'antigène intact).

Sous l'effet d'une stimulation antigénique (intervention des macrophages qui leur présentent l'antigène), les lymphocytes sont capables de se transformer de nouveau en lymphoblastes... ou tout au moins d'en retrouver la morphologie (c'est la "transformation lymphoblastique"). On désigne parfois ces lymphoblastes provenant de la transformation lymphocytaire sous le nom d'immunoblastes. Ces "immunoblastes" se divisent activement et donnent naissance après une dizaine de mitoses (c'est la "prolifération clonale") à de nouveaux lymphocytes ou à des plasmocytes spécifiques de l'antigène.

## **LES ORGANES DE L'IMMUNITE**

### **A. Les organes centraux**

**Le thymus** peuplé de lymphocytes (appelés pour cette raison lymphocytes T) dont la majorité reste dans le thymus et une partie (5 %) circule dans le sang et la lymphe.

**La moëlle osseuse** (dont l'équivalent chez les oiseaux est la Bourse de Fabricius) est le lieu de production de toutes les cellules de l'immunité et des cellules hématopoïétiques. Les lymphocytes qui la peuplent sont appelés lymphocytes B (en anglais, moëlle osseuse = bone-marrow).

### **B. Les organes périphériques**

Les organes lymphoïdes périphériques sont les ganglions lymphatiques, la rate et les formations lymphoïdes annexées au tube digestif (GALT : gastro-enteric associated lymphoid tissues) ou au système respiratoire (BALT : bronchus associated lymphoid tissues).

Les lymphocytes T et B les habitent dans des territoires qui leur sont réservés. On y trouve également des macrophages. Ces organes lymphoïdes périphériques sont le siège de la réaction immunitaire.

#### Rappel 6 → LA REACTION IMMUNITAIRE

La pénétration dans un organisme neuf d'une substance, molécule ou cellule appelée "antigène" instaure dans cet organisme une situation nouvelle : l'organisme est immunisé. Cette situation s'établit parce que se développe une réaction qu'on appelle "réponse immunitaire" et qui consiste en une prolifération de lymphocytes sensibilisés à l'antigène : c'est la réponse primaire, au cours de laquelle se multiplieront des lymphocytes à vie longue, appelés lymphocytes "mémoire".

Lors d'une deuxième pénétration de l'antigène, la réaction immunitaire est plus rapide dans ses effets et plus efficace car accélérée et amplifiée par les lymphocytes mémoire (appelés lymphocytes "auxiliaires" ou "helper") qui se sont multipliés lors de la réponse primaire. Cette réaction est la réponse "secondaire".

### **A. Les préliminaires**

L'antigène est endocyté par les cellules présentatrices de l'antigène qui captent l'antigène, le modifient et le présentent aux lymphocytes associés aux molécules de classe II du CMH.

Les lymphocytes T qui possèdent le récepteur pour l'antigène (TCR) entrent alors en contact avec lui par l'intermédiaire de ce TCR (associé à la

molécule CD3), sont activés par ce contact et subissent une transformation lymphoblastique.

Les lymphocytes B peuvent reconnaître l'antigène sous sa forme native.

## B. **La réaction immunitaire proprement dite**

La liaison antigène-site récepteur provoque des modifications chez le lymphocyte qui acquiert une morphologie de "cellule souche" : c'est la "transformation lymphoblastique". Elle précède la multiplication par mitoses (ou prolifération clonale) : les cellules filles (cellules activées) ont les mêmes sites récepteurs que la cellule mère du clone ; on distingue parmi elles les "cellules effectrices" et les "cellules mémoire".

On décrit classiquement deux types de réaction immunitaire : la réaction à médiation cellulaire, transférable par les cellules et la réaction à médiation humorale, transférable par le sérum d'individus immunisés. Les interactions cellulaires sont habituellement décrites sous le terme de coopération cellulaire.

### **La réaction à médiation cellulaire**

1. La réaction à médiation cellulaire met en jeu des lymphocytes T (thymodépendants). Les lymphocytes qui acquièrent la spécialisation T dans le thymus gagnent, par voie sanguine, les aires thymodépendantes des organes lymphoïdes périphériques ; certains ont une durée de vie courte, d'autres (la majorité) ont une durée de vie longue et font partie du pool des lymphocytes circulants.
2. La stimulation antigénique provoque la transformation lymphoblastique des lymphocytes porteurs de sites récepteurs et leur multiplication en cellules effectrices ou cellules mémoires.
  - les cellules effectrices T apparaissent dans la zone paracorticale des ganglions mais aussi parmi les lymphocytes circulants. Elles sont directement actives (lymphocytes T cytotoxiques) ou elles élaborent et sécrètent, quand elles sont stimulées par l'antigène, des substances appelées "lymphokines", responsables de l'expression de la réaction immunitaire à médiation cellulaire (lymphocytes "sécréteurs de lymphokines").
  - les cellules mémoire T sont les lymphocytes T auxiliaires (ou "helper"). Elles sont spécifiques de l'antigène, ont une durée de vie longue, et se multiplient lors de chaque stimulation antigénique. Leur nombre croît donc régulièrement, ce qui augmente les chances de rencontre avec l'antigène, et les interleukines qu'elles sécrètent, en particulier l'IL2, permettent d'amplifier la croissance et la différenciation des lymphocytes B. Ceci explique que la réaction dite "secondaire" soit plus rapide et plus affine (efficace) que la réaction primaire se développant à la suite du premier contact avec l'antigène.

### **La réaction à médiation humorale**

La réaction à médiation humorale met en jeu des lymphocytes B.

Les lymphocytes acquièrent la spécialisation B dans la moëlle osseuse et vont ensuite peupler les aires burso ou médullo-dépendantes (ou encore thymo-indépendantes) des organes lymphoïdes périphériques : ce sont des lymphocytes à vie courte peu ou pas circulants.

La stimulation antigénique provoque la transformation lymphoblastique de ceux qui possèdent le site récepteur de l'antigène ayant généré la réaction immunitaire (immunoglobuline membranaire de la classe des IgM) et leur multiplication en "cellules effectrices B" avec différenciation en plasmocytes qui sécrètent les anticorps ou immunoglobulines spécifiques de l'antigène (IgM, IgG, IgA, IgE, IgD).

### **Les interactions cellulaires (la "coopération")**

Le rôle affecté aux différentes cellules dans la réaction immunitaire est donc :

- \*pour les macrophages, la phase de préparation
- \*pour les lymphocytes T, la réponse à médiation cellulaire
- \*pour les lymphocytes B, la réponse avec sécrétion d'anticorps

mais cette spécialisation n'est pas absolue : il y a des interactions cellulaires dans la réponse immunitaire.

#### **a. SCHEMA GENERAL : AG THYMO-DEPENDANTS**

La synthèse d'anticorps contre les antigènes dits "thymo-dépendants" nécessite la coopération de c.p.a, de lymphocytes T et de lymphocytes B.

L'activation des lymphocytes T par les C.P.A nécessite :

□ **la captation de l'antigène** par le monocyte-macrophage et sa présentation en association avec les molécules du CMH II aux lymphocytes T helper spécifiques : l'épitope est reconnu par l'intermédiaire du récepteur T (TCR = T cell receptor) associé à la molécule CD3 et les molécules du CMH II sont reconnues par l'intermédiaire du CD4.

□ **l'activation du lymphocyte T**, grâce à des médiateurs solubles synthétisés par les macrophages activés : l'interleukine 1 (IL1). L'IL1 induit la synthèse par le lymphocyte T d'autres médiateurs, en particulier d'interleukine 2 (IL2), facteur de prolifération des lymphocytes T, ainsi que l'expression membranaire de récepteurs pour l'IL2 par ces mêmes lymphocytes T.

Ainsi activé, le lymphocyte T helper va activer secondairement d'autres lymphocytes qui, après prolifération et différenciation sous l'effet de médiateurs solubles, deviendront des cellules effectrices de l'immunité : les lymphocytes B donneront des plasmocytes sécréteurs d'anticorps (immunité à médiation humorale), les lymphocytes T deviendront des lymphocytes T cytotoxiques ou des lymphocytes "HSR", c'est-à-dire sécréteurs de lymphokines responsables d'une hypersensibilité retardée (immunité à médiation cellulaire).

##### **1. Coopération lymphocyte T helper-lymphocyte B**

Sous l'action des lymphocytes T helper, les lymphocytes B se multiplient, se transforment en cellules productrices d'anticorps IgM puis commutent (c'est le "switch") en cellules porteuses d'IgG, A ou E membranaires avant de se différencier en plasmocytes sécréteurs de ces mêmes classes d'anticorps.

Certaines deviennent des lymphocytes B "mémoire" à vie longue.

La coopération entre lymphocyte T helper et lymphocyte B fait intervenir des phénomènes spécifiques et non spécifiques de l'antigène :

a. *Phénomènes spécifiques de l'antigène :*

Le mécanisme le plus probable est une interaction directe entre lymphocyte T helper et lymphocyte B avec reconnaissance simultanée de l'antigène par l'intermédiaire du TCR et des immunoglobulines membranaires du lymphocyte B : c'est le phénomène du "pont antigénique". L'adhésion entre les cellules est renforcée par la liaison entre le CD4 du lymphocyte T helper et les molécules du CMH II du lymphocyte B.

Après avoir capté l'antigène par l'intermédiaire de ses immunoglobulines de membrane, le lymphocyte B peut se comporter comme une C.P.A.

b. *Phénomènes non spécifiques de l'antigène :*

Les lymphocytes T helper sécrètent des interleukines qui jouent un rôle important dans la réponse immunitaire. Ce sont des médiateurs solubles ; ceux qui agissent sur les lymphocytes B sont de 2 types :

Des facteurs de prolifération ou BCGF (B cell growth factor), qui sont indispensables à la prolifération mais demandent au préalable l'apparition de récepteurs membranaires pour les BCGF, laquelle a lieu sous l'effet de l'antigène, de l'IL1 ou d'un mitogène. L'IL2, l'interféron gamma et l'IL4 sont des facteurs de prolifération.

Des facteurs de différenciation ou BCDF (B cell differentiation factor), qui regroupent plusieurs interleukines ayant des activités distinctes. L'IL2 agit à la fois sur la prolifération et la différenciation ; l'IL4 joue un rôle dans la production d'IgG et d'IgE et l'IL5 dans la production d'IgA. L'IL6 agit sur la différenciation terminale.

Les BCDF, en entraînant des phénomènes de répression au niveau des gènes initiant la synthèse des chaînes lourdes d'immunoglobulines, permettent la commutation isotypique (ou "switch") : la partie constante des chaînes lourdes change mais le récepteur pour l'antigène demeure. Les cellules ayant commuté continuent à évoluer vers le stade ultime de plasmocyte sécréteur d'une seule classe d'immunoglobuline.

Tous ces médiateurs non spécifiques agissent sur les lymphocytes B activés par l'antigène mais aussi sur les cellules situées dans le micro-environnement, influant ainsi également sur le déroulement d'une éventuelle réaction immunitaire dirigée contre un autre antigène. Cette propriété est mise à profit pour augmenter l'activité de

certaines vaccins (exemple : Diphtérie-Tétanos-Coqueluche-Polio-HIb).

## 2. Coopération lymphocyte T helper-lymphocyte T

Cette coopération se fait selon le même modèle que celui décrit pour la réponse humorale : le lymphocyte T helper, après présentation de l'antigène par une C.P.A, agit sur un autre lymphocyte T et induit sa transformation en lymphocyte T effecteur capable de répondre à une nouvelle introduction de l'antigène. Ce lymphocyte effecteur peut être un lymphocyte cytotoxique ou un lymphocyte T sécréteur de lymphokines.

La coopération entre lymphocyte T helper et lymphocyte T a surtout été étudiée pour les lymphocytes T cytotoxiques. Ils se différencient facilement des lymphocytes T helper par leurs marqueurs : les lymphocytes T helper ont un marqueur membranaire CD4, les lymphocytes T cytotoxiques un marqueur CD8.

Le lymphocyte T helper activé par l'antigène présenté par la C.P.A (Ag + CMH II) active à son tour, par le biais de médiateurs solubles (IL2), le lymphocyte T pré-cytotoxique auquel l'antigène est présenté en association avec les molécules du CMH I (antigène reconnu par le TCR associé à la molécule CD3, CMH I reconnu par le CD8) Ce lymphocyte T pré-cytotoxique activé se différencie en lymphocyte T cytotoxique capable de tuer toute cellule porteuse de l'antigène (reconnu par le TCR associé à la molécule CD3) et de molécules CMH I (reconnues par le CD8).

Ces mécanismes sont surtout mis en jeu dans les réponses immunitaires anti-virales et anti-cancéreuses.

Par ailleurs, le développement de la réaction immunitaire s'accompagne de la prolifération de lymphocytes T suppresseurs, possédant eux aussi un marqueur membranaire CD8, qui agissent en inhibant l'activation des lymphocytes T helper et des lymphocytes effecteurs. Ils contribuent à la décroissance progressive de la réaction immunitaire.

### **b. ANTIGÈNES THYMO-INDEPENDANTS**

Les antigènes thymo-indépendants sont classiquement des substances polymériques (polysaccharides bactériens, flagelline polymérisée...) capables de stimuler directement les lymphocytes B en l'absence de C.P.A et de lymphocytes T helper (lymphocytes T "mémoire"). Les anticorps libérés appartiennent dans ce cas à la classe des IgM et il n'y a pas de réaction anamnétique (= pas de commutation isotypique = pas de switch) : la réponse immunitaire est uniquement de type primaire (exemple : réponse au vaccin anti-cholérique).

### **FACTEURS DE VARIATION DE LA REPONSE HUMORALE**

La réponse immunitaire est susceptible d'être influencée par un certain nombre de facteurs propres à l'organisme lui-même, à son environnement, à l'antigène en cause et aux conditions d'administration de l'antigène.

Ces facteurs de variation expliquent les aspects extrêmement divers, parfois déroutants, qui peuvent être observés à la suite du contact d'un même antigène avec des organismes vivant dans des conditions différentes. En expérimentation, ils obligent à souligner la nécessité de conditions parfaitement standardisées en ce

qui concerne les protocoles d'immunisation et les animaux utilisés, si l'on veut obtenir des résultats comparables entre eux.

**A. Régulation génétique des réponses immunitaires**

La variabilité des réponses immunitaires spécifiques d'un individu à un autre, d'une race à une autre, et d'une espèce à une autre, dépendent de facteurs génétiques propres à chaque individu, chaque race, ou chaque espèce.

**B. Conditions d'administration de l'antigène**

Des facteurs comme la dose administrée, la voie d'administration de l'antigène ou l'usage d'adjuvants sont susceptibles d'influencer notablement la qualité de la réponse immunitaire.

En outre, la nature des anticorps produits et les taux atteints varient selon qu'il s'agit d'une première administration de l'antigène (réponse primaire) ou d'une nouvelle administration de cet antigène (réponse secondaire).

**1. Réponse primaire**

**Devenir de l'antigène :**

Grâce à l'injection, le plus souvent par voie intra-veineuse (I.V), d'antigènes marqués par un radio-isotope, on a pu étudier l'évolution du taux plasmatique et la distribution des antigènes dans les organes.

Lors d'une réponse primaire, on observe une décroissance rapide du taux plasmatique de l'antigène, dans un premier temps ; cette décroissance est due à la diffusion de l'antigène dans le secteur extra-vasculaire. Cette première phase est suivie d'une courbe de disparition plus lente qui traduit le catabolisme propre de l'antigène ; ce catabolisme est notamment assuré par les macrophages hépatiques (50 à 80 % de la radio-activité sont retrouvés au niveau du foie, à la 24ème heure), par les macrophages spléniques (5 à 10 %) et par les macrophages des ganglions lymphatiques.

Enfin, on observe une troisième phase de décroissance du taux plasmatique de l'antigène ; cette phase de décroissance rapide correspond au début de la réponse immunitaire et est due à la formation de complexes immuns constitués de l'antigène administré et des anticorps synthétisés. Ces complexes immuns sont alors captés et détruits rapidement par les cellules mono-macrophagiques.

**Evolution du taux des anticorps :**

Les premiers anticorps n'apparaissent jamais qu'après une période de quelques jours qui, avec les méthodes de détection les plus sensibles, n'est jamais inférieure à 24/28 h.

En fait, ce n'est qu'après la disparition complète de l'antigène qu'apparaissent des taux réellement appréciables d'anticorps circulants (6ème ou 7ème jour). Il s'agit essentiellement d'IgM. Le taux de ces anticorps augmente ensuite progressivement pour atteindre un maximum vers la 3ème semaine, puis dessine un plateau qui s'infléchit plus ou moins rapidement par la suite.

## 2. **Réponse secondaire**

Il s'agit de la réponse anticorps observée lors d'une nouvelle administration de l'antigène ayant servi pour la primo-immunisation. Cette nouvelle stimulation antigénique doit être distante de la première d'au moins trois à quatre semaines, mais elle peut être effectuée plusieurs mois, voire plusieurs années, après la première stimulation antigénique.

### **Devenir de l'antigène :**

Si la première phase de décroissance rapide (diffusion dans le secteur extra-vasculaire) est identique à celle observée au cours des réponses primaires, la seconde phase (catabolisme par les macrophages du système des phagocytes mononucléés) est raccourcie, et la 3ème phase (décroissance rapide due à la formation de complexes immuns circulants) est considérablement accélérée.

Ce phénomène est dû à la précocité de la réponse immunitaire secondaire ; cette précocité s'explique par l'existence de lymphocytes mémoire qui reconnaissent l'antigène dès qu'il est réintroduit dans l'organisme.

### **Evolution du taux des anticorps :**

Les principales caractéristiques de la réponse anticorps secondaire sont les suivantes :

- \*elle est immédiate, sans phase de latence (les premiers anticorps synthétisés peuvent être détectés au bout de quelques heures, voire de quelques minutes),
- \*elle est beaucoup plus intense (x 100) que la réponse primaire, le taux des anticorps atteint étant beaucoup plus élevé que lors de la réponse primaire,
- \*elle comporte d'emblée une majorité d'IgG,
- \*elle laisse derrière elle des taux d'anticorps résiduels plus élevés et plus durables que ceux qui proviennent d'une réponse primaire.

Ces caractéristiques de la réponse secondaire expliquent l'intérêt des injections de rappel pour la plupart des vaccinations.

## 3. **Caractères communs aux deux types de réponses**

Les réponses primaire et secondaire s'accompagnent toutes deux d'une production d'anticorps hétérogène. Cette hétérogénéité porte sur :

les diverses classes et sous classes d'Ig : la réponse primaire, principalement constituée d'IgM, s'accompagne parfois d'une très faible production d'IgG. De même, certaines réponses secondaires, surtout lorsqu'elles sont induites tardivement après la primo-stimulation antigénique, peuvent s'accompagner d'une production initiale transitoire d'IgM. En outre, au sein de chaque classe d'anticorps, toutes les sous-classes sont en principe synthétisées (IgM1; IgG1, 2, 3, 4).

l'affinité des anticorps pour l'antigène ayant induit leur synthèse : elle augmente progressivement pendant la réponse immunitaire et l'on a

montré que l'affinité des anticorps synthétisés au bout de plusieurs semaines pouvait être 10 000 fois supérieure à celle des premiers anticorps apparus. Ceci correspond au phénomène de maturation de la réponse immunitaire : l'affinité des anticorps est toujours plus élevée au cours de la réponse secondaire qu'au cours de la réponse primaire.

## C. **Immunité et âge**

### 1. **Période foetale et néo-natale**

Le nouveau-né naît, en principe, avec des quantités très faibles d'anticorps, à l'exception des IgG dont le taux élevé s'explique par leur origine maternelle (1 à 12 g/l de sérum).

La faible production des anticorps synthétisés par le fœtus et le nouveau-né résulte du fait, que, chez le fœtus, les stimulations antigéniques sont minimes, voire nulles, dans les conditions physiologiques normales.

Les résultats des études expérimentales menées chez l'animal, ainsi que ceux de certaines études menées chez l'homme, ont également montré qu'il existait, chez le fœtus, le nouveau-né et le très jeune enfant, une immaturité immunologique relative qui est essentiellement caractérisée par une réduction de la maturation des lymphocytes B en cellules productrices d'anticorps. Divers mécanismes sont susceptibles d'expliquer ce déficit immunitaire relatif :

**la production d'hormones thymiques** inhibant la maturation des lymphocytes T pendant la période foetale et le tout début de la vie

**une réduction des fonctions inductrices et amplificatrices** des cellules auxiliaires de l'immunité, qui se traduit par une diminution des capacités de présentation de l'antigène et par une réduction de la production d'IL1.

Cette immaturité fonctionnelle, qui s'explique par un défaut de l'expression des antigènes d'histocompatibilité de classe II sur la membrane des cellules auxiliaires de l'immunité (ainsi, d'ailleurs, que sur la membrane des lymphocytes), est probablement secondaire à un défaut de la production d'IFN gamma par les lymphocytes T encore immatures.

Par contre, les fonctions phagocytaires et cytotoxiques des macrophages sont parfaitement normales chez le nouveau-né et le jeune enfant.

**une hyperactivité lymphocytaire T suppressive non spécifique**, qui s'explique probablement par la stimulation exagérée des lymphocytes T suppresseurs par des complexes contenant des IgG d'origine maternelle. Cette hyperactivité T suppressive diminue progressivement avec la disparition des anticorps d'origine maternelle au cours des trois ou quatre premiers mois de la vie.

Enfin, il semble également que des lymphocytes T suppresseurs excrétés dans le lait maternel puissent pénétrer dans l'organisme du nouveau-né lors de l'allaitement maternel. Ces lymphocytes

pourraient également participer à l'immunodépression exagérée observée chez le nouveau-né.

**enfin, une accélération de la vitesse d'élimination des antigènes**, sous l'effet des IgG d'origine maternelle, transmises pendant la grossesse (voie trans-placentaire) ou par l'allaitement.

Il est donc habituel de considérer les périodes foetale et néo-natale comme des périodes de faiblesse immunitaire. Cette notion appelle cependant certaines réserves, dans la mesure où, dans certaines circonstances pathologiques (syphilis, toxoplasmose, rubéole congénitales), l'enfant naît avec des taux élevés d'anticorps dont il a lui-même effectué la synthèse (IgG, IgM, IgA spécifiques).

Malgré cette immuno-dépression relative, on peut observer, chez le nouveau-né, une importante production paradoxale d'auto-anticorps naturels divers, spécifiques de certains auto-antigènes comme la tubuline, le collagène, l'actine, etc... L'hyperproduction de ces auto-anticorps paraît due à une hyperréactivité immunologique transitoire vis-à-vis des propres constituants de l'organisme et participe probablement à la constitution du phénomène de "self-tolérance".

## 2. Evolution au cours de la première année de la vie

L'étude des variations de la concentration des anticorps sériques est un bon moyen pour apprécier l'évolution des capacités de réponse immunitaire chez l'enfant.

Les IgM sont à un taux très faible à la naissance. Sous l'influence des stimulations antigéniques exogènes, ce taux s'élève pour atteindre 80% du taux de l'adulte à l'âge de 1 an (1 à 2 g/l).

Les IgG sont, à la naissance, à un taux analogue à celui de l'adulte (10 à 12 g/l) car ces anticorps traversent le placenta et sont donc transmis passivement de la mère à l'enfant. Les IgG maternelles sont peu à peu éliminées et leur taux atteint un minimum vers le milieu de la 1ère année de vie (hypogammaglobulinémie physiologique). Sous l'influence des stimulations antigéniques exogènes, ce taux s'élève ensuite pour atteindre 80% du taux de l'adulte vers l'âge de 1 an.

Les IgA sériques ont un taux faible à la naissance. Ce taux s'élève très lentement pour atteindre 50% du taux adulte (1,5 à 3 g/l) vers l'âge de 1 an. L'augmentation des IgA sécrétoires est en revanche plus rapide.

## 3. Chez le sujet âgé

Chez les sujets âgés, on observe une réduction des capacités de réponse immunitaire vis-à-vis des antigènes exogènes. Parmi les diverses causes susceptibles d'être incriminées, on peut retenir :

une altération des propriétés fonctionnelles des cellules auxiliaires de l'immunité (diminution de la captation des antigènes, diminution de l'expression des antigènes CMH de classe II, réduction de la production d'IL1)

□ une altération des propriétés fonctionnelles des lymphocytes T helper/auxiliaires, probablement secondaire à l'involution thymique (réduction de la production d'IL2 et d'IFN $\gamma$ ).

Le déficit immunitaire observé, qui porte à la fois sur l'immunité spécifique (cellulaire et humorale) et non spécifique, explique en partie la plus grande sensibilité aux infections et la fréquence accrue des cancers.

Paradoxalement, on observe une augmentation de la sensibilité des lymphocytes B aux auto-antigènes et une diminution des fonctions suppressives correspondantes. Ces phénomènes, qui dépendent principalement de l'involution thymique, expliquent la fréquence accrue des manifestations auto-immunes chez les sujets âgés.

#### D. **Influence du sexe**

Bien qu'il n'existe pas de différences fondamentales entre les deux sexes, des gènes présents sur les chromosomes sexuels (chromosomes X) sont impliqués dans le contrôle des réponses immunitaires, notamment dans le contrôle des réponses anticorps.

Cette hypothèse est étayée par l'observation de déficits immunitaires liés au sexe (agammaglobulinémie de Bruton).

#### E. **Influence de la grossesse**

Il existe au cours de la grossesse un certain degré d'immunodépression globale non spécifique, portant essentiellement sur l'immunité à médiation cellulaire et sur les phénomènes de coopération cellulaire amplificatrice, qui se prolonge pendant la période de l'allaitement et dépendrait des facteurs suivants :

□ facteurs hormonaux (hormones sexuelles), inhibant la production d'IL2 et d'IFN $\gamma$

□ facteurs sériques immunosuppresseurs (exemple : facteur sérique inhibant les réactions de cytotoxicité vis-à-vis de cellules allogéniques ; ce facteur est une glycoprotéine de 21 kDa présente au cours des grossesses normales mais absente chez les femmes présentant un risque élevé d'avortement spontané)

La "tolérance" maternelle à l'égard de la semi-allogreffe foetale est également due à une importante immunodépression non spécifique locale (utérus, placenta), notamment pendant la première moitié de la grossesse : les substances responsables de cette immunodépression sont sécrétées par les lymphocytes, les cellules amniotiques ou les cellules déciduales de l'endomètre.

Pendant la deuxième moitié de la grossesse, le système immunitaire maternel est stimulé par les allo-antigènes foetaux d'origine paternelle, comme en témoigne en particulier chez la mère le développement d'anticorps anti-HLA (à des titres faibles) spécifiques des antigènes d'histocompatibilité paternels. Cette réponse immunitaire se révèle bénéfique pour la tolérance de l'allogreffe foetale car elle induit entre autres la production d'anticorps bloquants et d'anticorps anti-idiotypiques qui exercent des effets immunosuppresseurs spécifiques.

#### F. **Facteurs nutritionnels**

□ La malnutrition protido-calorique, qui est la principale cause de déficit immunitaire dans le monde, induit un déficit global de l'immunité spécifique et non spécifique.

□ Les surcharges lipidiques induisent certaines modifications hormonales (notamment une hyperoestrogénie) qui engendrent une augmentation de la production endogène de substances suppressives (prostaglandines) par les cellules mono-macrophagiques. Ceci explique le déficit immunitaire relatif observé chez les sujets obèses.

### G. **Influence des médicaments**

□ Traitements immuno-adjuvants : certains médicaments sont doués de propriétés immuno-stimulantes : ils renforcent notamment les phénomènes de coopération amplificatrice entre macrophages et lymphocytes T. Ils sont utilisés dans le traitement de certains cancers.

□ Traitements immuno-suppresseurs : de nombreux médicaments sont doués de propriétés immuno-suppressives plus ou moins prononcées. Les principaux sont :

\*les gluco-corticoïdes sont avant tout de puissants anti-inflammatoires. Ils se fixent sur des récepteurs membranaires et pénètrent dans les cellules (macrophages, lymphocytes, polynucléaires) où ils induisent de profondes modifications métaboliques. Leur administration prolongée à fortes doses induit une lymphopénie due à un retard de recrutement des lymphocytes à partir des organes lymphoïdes périphériques, à un ralentissement des phénomènes de recirculation lymphocytaire, à la mortalité cellulaire résultant de l'inhibition des synthèses protéiques et à une inhibition de la prolifération lymphocytaire expliquée par une diminution de la production de facteurs amplificateurs tels que l'IL1 et l'IL2.

\*les substances anti-mitotiques utilisées dans les traitements anti-cancéreux ont une forte cytotoxicité puisqu'ils inhibent la synthèse de l'ADN et la multiplication cellulaire.

## **CONCLUSION**

La réponse immunitaire comporte la reconnaissance et la présentation de l'antigène par les macrophages ainsi que la stimulation, la multiplication et la différenciation des lymphocytes dont il préexiste des précurseurs B ou T.

- Les lymphocytes T, par la sécrétion de lymphokines ou par cytotoxicité, provoquent une réaction de type hypersensibilité retardée dite "à médiation cellulaire".
- Les lymphocytes B différenciés ou non en plasmocytes sécrètent leurs immunoglobulines ou anticorps ; ils sont à l'origine de la réaction à "médiation humorale".

Les interactions entre ces différentes cellules sont toutefois nécessaires à la réaction immunitaire qui est génétiquement contrôlée, et les lymphocytes T auxiliaires (ou "helper") caractérisés par leur marqueur membranaire CD4, sont les principaux acteurs de cette coopération cellulaire.

Elle est également modulée et, comme tout phénomène physiologique, doit rester adaptée aux besoins de l'organisme. Des médiateurs non spécifiques libérés lors de la

réaction inflammatoire et les lymphocytes T suppresseurs spécifiques de l'antigène assurent le retour du système à l'équilibre.

Son dérèglement est à l'origine de manifestations pathologiques telles que les états d'hypersensibilité (ou allergie), de maladies auto-immunes ou de déficits immunitaires responsables d'infections ou de cancers.

## **IMMUNOPATHOLOGIE**

La réponse immunitaire peut être néfaste pour l'organisme même lorsque la réponse est normale. On distingue schématiquement les réactions d'hypersensibilité, les maladies auto-immunes, les syndromes lymphoprolifératifs et les déficits immunitaires.

### **I. REACTIONS D'HYPERSENSIBILITE**

L'initiation de toutes ces réactions relève de quatre grands mécanismes décrits par Gell et Coombs.

#### **1. Hypersensibilité immédiate (type I)**

L'hypersensibilité immédiate (HSI) regroupe des manifestations déclenchées par un conflit spécifique antigène-anticorps survenant schématiquement dans un délai très bref (15 minutes ou moins) après la réintroduction de l'antigène dans un organisme sensibilisé. Elle comprend essentiellement l'anaphylaxie et les manifestations de l'allergie atopique

##### **a) Dans un premier temps**

L'antigène pénètre dans l'organisme. Certaines voies sont plus allergisantes que d'autres : les antigènes inhalés ou pénétrant par voie oculaire sont plus régulièrement allergisants. Certains antigènes initient plus fréquemment que d'autres une réaction allergique, par exemple les antigènes ingérés et injectés tels les venins ou les médicaments comme l'iode.

L'antigène entraîne l'apparition d'IgE qui vont rester 48 h dans la circulation générale avant de se fixer sur les récepteurs pour leur fragment Fc présents sur les mastocytes tissulaires et sur les basophiles circulants : c'est l'étape de sensibilisation, qui dure environ une quinzaine de jours.

##### **b) Dans un second temps**

Lors d'un deuxième contact, l'antigène se lie aux IgE fixées sur les mastocytes et basophiles en provoquant la polymérisation des récepteurs pour les IgE (l'antigène fait "pont" entre les IgE), ce qui déclenche l'activation d'enzymes membranaires et la dégranulation de la cellule. Des granules sont libérés des amines vaso-actives telles que l'histamine (qui a un très puissant effet de contraction sur les muscles lisses) et la sérotonine. D'autres produits accompagnent cette libération ; ils proviennent de la dégradation des phospholipides membranaires : ce sont en particulier le PAF acéther (ou "Platelet Activating Factor", qui permet l'activation des plaquettes et leur dégranulation), les leucotriènes et les prostaglandines qui vont poursuivre le travail de l'histamine (ces substances exercent une action sur la motricité bronchique et les réactions inflammatoires locales).

##### **c) Diagnostic**

Outre le rare mais redoutable choc anaphylactique (collapsus aboutissant à l'arrêt cardiaque ou insuffisance respiratoire aiguë avec bronchospasme et oedème laryngé), on décrit des manifestations respiratoires (asthme, toux spasmodique, rhinite, souvent dus à des allergènes de l'environnement tels que les pollens, les acariens, les squames animales, les poussières), dermatologiques (urticaire, eczéma) et oculaires (conjonctivite). Des troubles allergiques provoqués par des aliments sont possibles (blanc d'oeuf, crustacés...)

Les tests diagnostiques pratiqués *in vitro* auront trois objectifs :

recherche d'un terrain atopique,  
recherche du ou des allergènes responsable(s),  
détermination de la protection induite par la désensibilisation spécifique.

### **Recherche d'un terrain atopique**

Elle fait appel à des signes non spécifiques (recherche d'une hyperéosinophilie ou d'une augmentation des IgE totales, inconstamment mis en évidence et pouvant s'observer dans les parasitoses).

### **Identification des allergènes responsables**

Elle est basée sur la détection des IgE spécifiques du sang circulant (par dosage sérique) ou fixées sur les mastocytes tissulaires (par des tests cutanés)..

Il est également possible d'effectuer des tests de provocation cutanée, nasale, bronchique, en présence de mélanges d'allergènes tels que phanères, plumes, pollens.

### **Appréciation de la protection acquise**

Après désensibilisation spécifique, on constate une diminution des IgE spécifiques, une diminution de la libération des médiateurs mais une augmentation des IgG4 spécifiques.

## **d) Thérapeutique**

Il n'est pas toujours possible de conseiller une éviction de l'allergène (il est plus facile d'éliminer les crustacés de son alimentation que de se réinstaller dans une région où l'on ne se trouve pas le pollen auquel on est sensible). Le traitement est donc le plus souvent symptomatique et vise à empêcher la dégranulation des mastocytes ou à lutter contre les effets des médiateurs libérés (exemple : médicaments anti-histaminiques, corticoïdes).

## **2. Mécanismes de type II**

Il s'agit d'une hypersensibilité humorale de type cytotoxique anticorps dépendante qui peut se dérouler selon deux modalités :

des anticorps dirigés contre des antigènes de la surface cellulaire provoquent la mort de la cellule par lyse complément-dépendante,

les anticorps peuvent armer des cellules possédant un récepteur pour leur fragment Fc et leur permettre d'exercer leur cytotoxicité (fonction ADCC).

Exemples : l'hémolyse entraînée par des anticorps antiérythrocytes, le rejet hyperaigu des greffes d'organes chez un receveur préimmunisé

## **3. Mécanismes de type III (HS semi-retardée)**

Ce sont les réactions secondaires aux effets des complexes immuns, qui peuvent circuler, se déposer et activer le complément, ce qui génère en quelques heures des réactions inflammatoires nocives.

Elles sont responsables des manifestations observées dans la maladie sérique et certaines phlébites, artérites, arthrites, néphrites ou kératites.

#### **4. Mécanismes de type IV (HS retardée)**

Des cellules T sensibilisées peuvent agir en absence d'anticorps :

par cytotoxicité directe, spécifique des antigènes à l'origine de l'immunisation,

par libération de médiateurs solubles, les lymphokines qui activent certaines cellules comme les macrophages.

Ces phénomènes occasionnent le rejet aigu de greffe chez un receveur non préimmunisé, des dermatites de contact ou les manifestations de l'hypersensibilité retardée cutanée vis-à-vis de la tuberculine.

### **II. MALADIES AUTO-IMMUNES**

Ce sont des maladies caractérisées par une inflammation chronique due à des auto-anticorps. Certains auto-anticorps sont dirigés contre des déterminants spécifiques d'un organe (par exemple les îlots de Langerhans du pancréas, le cœur, les surrénales, la thyroïde). Dans d'autres cas, les anticorps ne sont pas spécifiques d'un organe mais sont dirigés contre des déterminants présents dans de nombreux organes comme, par exemple, les anticorps anti-nucléaires ou anti-mitochondries.

Les maladies associées à des phénomènes auto-immuns sont classées en deux groupes :

- les maladies spécifiques d'organes, où les anticorps ont un effet destructeur focalisé sur un organe (exemple : thyroïdites ou hépatites auto-immunes)
- les maladies non spécifiques d'organes, où les anticorps sont dirigés contre des antigènes répandus au travers de l'organisme et où les lésions typiques de la maladie sont largement disséminées, en particulier au niveau des reins, des articulations et de la peau, où se déposent les complexes immuns formés par la liaison des anticorps avec les antigènes (exemple : le lupus érythémateux disséminé ou les anémies hémolytiques auto-immunes).

### **III. SYNDROMES LYMPHOPROLIFÉRATIFS**

Les plus fréquents sont les suivants :

**Les myélomes ou plasmocytomes** : Le myélome multiple des os (ou maladie de Kahler) est caractérisé par une prolifération plasmocytaire maligne atteignant principalement la moelle osseuse. La maladie affecte principalement les sujets d'âge mûr. Le développement des cellules malignes s'accompagne d'une destruction de la substance osseuse et d'une fragilisation du squelette responsable de fractures spontanées, souvent révélatrices de la maladie.

Biologiquement, l'affection est caractérisée par la présence d'une immunoglobuline monoclonale (le plus souvent IgG, parfois IgM ou A, plus rarement IgD ou E), dont le taux est généralement très élevé (il existe cependant des myélomes "non sécréteurs").

**La macroglobulinémie** : La macroglobulinémie (ou maladie de Waldenström) est caractérisée par l'association d'une prolifération lymphoïde généralement

polymorphe et d'un pic d'IgM monoclonale sérique responsable d'une hyperviscosité sanguine. Les hémorragies sont fréquentes.

**La leucémie lymphoïde chronique** : La majorité des leucémies lymphoïdes (L.L.C) observées sous nos climats correspondent à des proliférations monoclonales de lymphocytes B. La maladie affecte des sujets âgés de plus de 50 ans, avec une nette prédominance masculine. L'évolution de la maladie est généralement paisible, émaillée d'infections dues à un déficit immunitaire secondaire humoral et cellulaire portant surtout sur les antigènes nouveaux (alors que la réponse immunitaire aux antigènes anciens, auquel l'organisme était déjà sensibilisé, reste normale). Ce trouble de l'immunité s'accompagne d'une grande fréquence des maladies auto-immunes : l'anémie hémolytique auto-immune est l'une des complications majeures de la L.L.C et s'observe dans 30% des cas.

#### **IV. LES DEFICITS IMMUNITAIRES**

On distingue les déficits primitifs qui regroupent les altérations des cellules de l'immunité et les déficits secondaires à des désordres autres qu'immunitaires.

##### **1. Déficiets primitifs**

**Anomalies des cellules souches lymphocytaires** : elles entraînent des déficits immunitaires combinés sévères dont le traitement de choix reste la greffe de moelle osseuse.

**Déficit sélectif en cellules T** : c'est le syndrome de Di George avec absence congénitale de thymus et de parathyroïdes ; le pronostic clinique reste sévère.

**Déficit sélectif en cellules B** :

\***Global** : c'est la maladie de Bruton ou agammaglobulinémie. Les lymphocytes B sont absents. Il s'agit d'une affection génétique du garçon à transmission récessive liée au sexe. La première infection a lieu généralement vers trois mois, après la disparition des immunoglobulines maternelles ; il apparaît alors des septicémies, des méningites ou des infections bronchiques récidivantes.

\***Dissocié** : le déficit concerne certaines classes seulement. On observe des troubles plus tardifs de la maturation lymphocytaire B portant sur la commutation isotypique :

- déficit en IgA et IgG avec augmentation des IgM,
- déficit isolé en IgM sérique (avec un nombre normal de cellules porteuses d'IgM dans le sang),
- déficit sélectif en IgA, fréquent (1 pour 700), parfois associé à une augmentation des IgE, à des anomalies des lymphocytes T et à des manifestations auto-immunes. Dans ce cas également, ces cellules B porteuses d'IgA sont en nombre normal.

**Anomalies partielles des lymphocytes B et T** :

\***Syndrome de Wiskott-Aldrich** : il s'agit d'un syndrome héréditaire à transmission récessive liée au sexe, associant une thrombopénie, un eczéma chronique et un déficit immunitaire à l'origine d'infections variées. L'issue est généralement fatale.

On constate une diminution des IgM sériques, une augmentation des IgA et un déficit fonctionnel des lymphocytes T. Les lymphocytes B sont

présents mais la production d'anticorps vis-à-vis des antigènes polysaccharidiques est souvent déficiente.

**\*Syndrome d'ataxie-télangiectasie** : il s'agit d'un syndrome héréditaire à transmission autosomique récessive avec une diminution des IgA, des IgG mais pas des IgM. Il y a également un déficit des lymphocytes T et l'on observe souvent des infections bactériennes bronchiques et ORL.

**\*Hypogammaglobulinémie à expression variable** : il s'agit d'une affection fréquente, non héréditaire, avec une diminution de la concentration des immunoglobulines sériques et un taux normal des cellules B du sang. Le traitement consiste en des injections intraveineuses de gammaglobulines.

**Déficit de l'immunité non spécifique** : il peut être quantitatif, caractérisé par une neutropénie ou une agranulocytose, ou qualitatif, portant sur les fonctions de chimiotactisme, phagocytose ou bactéricidie des cellules phagocytaires.

**Déficit génétique du complément** : le plus courant est le déficit en C2.

## 2. Déficits secondaires

Ils sont associés aux hémopathies malignes et aux cancers ou associés de façon transitoire aux maladies infectieuses (rougeole, grippe, infection par le CMV ou l'EBV).

Ils constituent la principale anomalie du syndrome immunodéficientaire acquis (SIDA) dû au virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et en expliquent les modalités évolutives (infections et cancers)..

### Rappel 8 → Les auto-anticorps

L'apport essentiel du laboratoire d'immunologie en médecine interne consiste à détecter les nombreux auto-anticorps qui peuvent être présents au cours des maladies systémiques : auto-anticorps anti-nucléaires, auto-anticorps anti-cytoplasmiques et anti-tissus non spécifiques d'organes, anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires (ANCA), anticorps anti-phospholipides et facteurs rhumatoïdes.

En liaison avec le laboratoire de biochimie, il peut également être amené à étudier d'autres paramètres tels que les cryoglobulines, les complexes immuns circulants et le complément sérique.

### **Stratégie et méthodes de détection des auto-anticorps**

Les auto-anticorps dirigés contre les structures cellulaires servent de marqueurs immunologiques dans le diagnostic et parfois le pronostic de certaines maladies auto-immunes mais sont d'inégale spécificité : étant donné la diversité des situations auxquelles ils peuvent correspondre (connectivites mais aussi cancers, insuffisance rénale, mononucléose infectieuse...) ils n'ont pour la plupart pas de valeur diagnostique s'ils ne sont pas confrontés à la clinique : ils peuvent même apparaître chez le sujet normal, bien qu'à taux faible, au cours d'une grossesse ou du vieillissement.

Ils comprennent les anticorps antinucléaires (ANA pour "antinuclear antibodies") mais aussi des anticorps anti-cytoplasmiques.

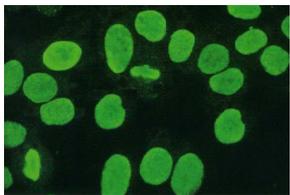
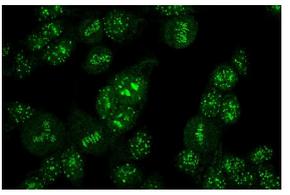
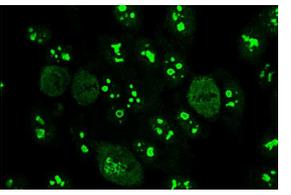
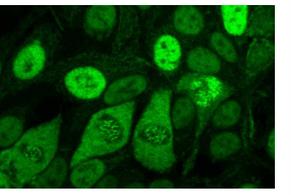
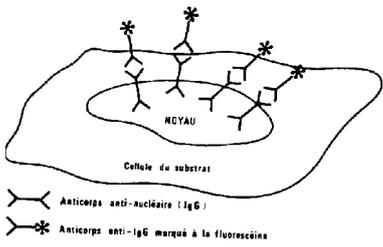
Leur détection et leur caractérisation sont une étape déterminante devant toute manifestation clinique évoquant une maladie systémique mais ils sont trop nombreux pour qu'il soit possible d'explorer en routine tous les systèmes d'anticorps et d'antigènes nucléaires connus. Il faut donc concevoir une stratégie et une hiérarchie des examens de dépistage et d'identification à pratiquer. La stratégie habituellement retenue est celle des

examens en cascade. L'immunofluorescence indirecte en constitue la première étape. Si un anticorps est dépisté, il est titré et son aspect en fluorescence décrit.

### ***L'immunofluorescence indirecte sur cellules Hep-2***

L'immunofluorescence indirecte est la méthode de choix pour la recherche des anticorps antinucléaires car c'est une méthode simple, rapide et adaptée aux examens en série. Ses performances ont été nettement améliorées par l'introduction il y a quelques années des cultures cellulaires en remplacement des coupes

On décrit classiquement les aspects homogène, homogène à renforcement périphérique, moucheté et nucléolaire.

			
HOMOGENE	MOUCHETE	NUCLEOLAIRE	NUCLEAIRE ET CYTOPLASMIQUE
			
<b>IMMUNOFLUORESCENCE INDIRECTE</b>			

L'aspect de la fluorescence est fortement évocateur pour certains anticorps (par exemple les anti-centromères ou les anti-PCNA) mais, le plus souvent, ne permet pas à lui seul de déterminer la spécificité des anticorps, qui devront être identifiés grâce à d'autres méthodes (ELISA, RIA, immunoblot...).

**Aspects des anticorps antinucléaires  
détectés par immunofluorescence sur cellules HEp-2**

TYPE et ASPECT	ANTICORPS
Homogène	Anti-ADN natif, dénaturé, anti-histones, etc.
Homogène à renforcement Périphérique	Anti-lamines A, B, C et autres composants de la membrane nucléaire
Moucheté	<p>Anti-antigènes nucléaires solubles (= anti-ENA)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anti-ribonucléoprotéines (= anti-RNP)</li> <li>• Anti-Ssa (Ro) ou SSb (La)</li> <li>• Anti-Scl-70</li> <li>• Anti-Sm</li> <li>• Anti-PCNA</li> </ul> <p>Anti-centromères (plaques équatoriales)</p> <p>Autres...</p>
Nucléolaire	<p>Anti-PmScl</p> <p>Anti-Polymérase I</p> <p>Anti-U3 snRNP</p> <p>Autres...</p>

**Les anticorps anti-ADN natif (ADNn)**

Dans un contexte de lupus érythémateux disséminé (LED), l'examen prioritaire est la recherche d'anticorps anti-ADN natif (ADNn) ou double brin. Les méthodes les plus utilisées sont :

- L'immunofluorescence indirecte sur Crithidia luciliae (IFCL)

Crithidia luciliae est un parasite hémoflagellé non pathogène pour l'homme. Les anticorps anti-ADNn donnent une fluorescence intense de l'ADN circulaire de la mitochondrie géante située dans la partie caudale du parasite, et quelquefois du noyau. Une fluorescence isolée du noyau est sans valeur. L'IFCL est un bon test qui convient pour la routine. Il est moins sensible que le test de Farr mais sa spécificité est comparable.

- Le test de Farr

Le principe de ce test consiste à incuber le sérum du patient avec de l'ADNn radiomarqué puis à précipiter les immunoglobulines avec du sulfate d'ammonium. L'ADNn ne précipite que s'il existe dans le sérum des anticorps anti-ADNn qui coprécipitent celui-ci. Le résultat du test s'exprime en pourcentage d'ADNn précipité (normes : 20-25%) ou en unités internationales. Le principal inconvénient de ce test est de faire appel à de l'ADN radiomarqué.

- L'ELISA

Ce test se pratique dans des microplaques dont les puits sont recouverts d'ADNn. Après incubation avec le sérum du patient, on recouvre les puits avec des anticorps anti-immunoglobulines humaines couplés avec un enzyme puis, après une nouvelle incubation, on révèle l'activité enzymatique avec le substrat de l'enzyme. On en déduit ensuite le taux d'anticorps du patient puisque la densité optique de la coloration qui se développe alors est proportionnelle à la quantité d'anticorps présente dans le milieu.

Ce test est aussi sensible que le test de Farr mais il est moins spécifique (des anticorps anti-ADNn sont décelés chez des patients n'ayant pas de LED). Le double dépistage des anticorps anti-ADNn par méthode ELISA et par immunofluorescence sur *Crithidia luciliae* permet d'obtenir des résultats aussi fiables que le test de Farr. Dans les quelques cas où ces deux tests divergent, une confirmation par le test de Farr est nécessaire.

**Ac anti ADN natif**

**ASPECT DE FLUORESCENCE**

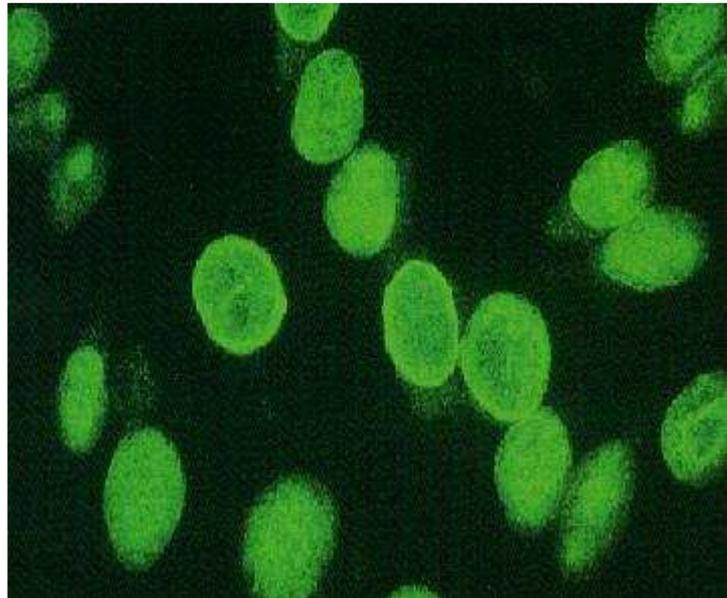
Fluorescence homogène diffuse du noyau  
avec renforcement périphérique  
Chromosomes très fluorescents  
(sur cellules en mitose)

**MALADIES ASSOCIEES**

Surtout le LED en évolution

**ANTIGENE**

ADN natif (double brin)



***Les anticorps anti-ADN dénaturé***

Ils sont présents dans le LED, la polyarthrite rhumatoïde et d'autres connectivites mais leur intérêt pratique se limite essentiellement au diagnostic d'un lupus induit médicamenteux. S'il existe des anticorps antinucléaires de type homogène justifiant cette recherche, on pratiquera selon les cas le test de Farr ou l'ELISA avec de l'ADN dénaturé (ADNd).

***Les anticorps anti-histones***

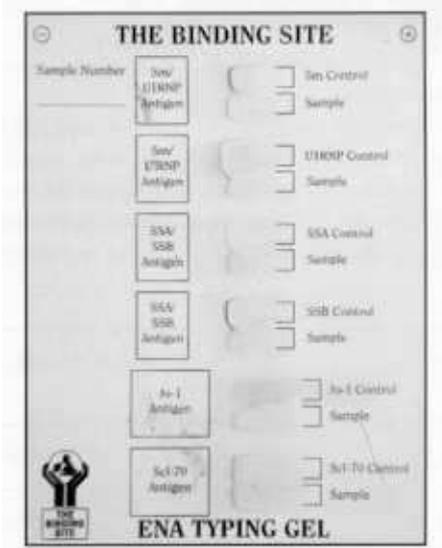
Ils se rencontrent dans les mêmes circonstances que les anti-ADNd et présentent pratiquement le même intérêt diagnostique. Leur recherche peut se faire par méthode ELISA avec des microplaques recouvertes d'histones ou par immunofluorescence indirecte sur coupes traitées avec de l'acide chlorhydrique qui élue les histones (s'il y a extinction de la fluorescence des noyaux, on en déduit donc que les anticorps *décelés* sont des anti-histones).

### **Les anticorps anti-antigènes nucléaires solubles (ENA) et nucléolaires**

Le terme d'antigènes nucléaires solubles (ou ENA pour "extractible nuclear antigens") a été initialement utilisé pour désigner les protéines et nucléoprotéines nucléaires solubles en tampon phosphate. Les extraits nucléaires habituellement utilisés pour dépister les auto-anticorps sont contaminés par la chromatine, les ribosomes et certaines protéines cytoplasmiques. Par abus de langage ces contaminants sont souvent inclus parmi les antigènes nucléaires solubles. Les antigènes nucléaires solubles sont extraits à partir du thymus de veau ou de lapin sauf l'antigène SS-A (ou Ro) pour lequel on utilise la rate humaine.

Les techniques habituellement utilisées pour dépister les anti-ENA sont l'immunodiffusion double d'Ouchterlony et les techniques immunoenzymatiques (ELISA et immunoblot).

Dans la méthode d'Ouchterlony, on compare le sérum du patient avec un sérum de référence de spécificité connue. Si les arcs de précipitation sont en continuité, on conclut qu'il y a identité antigénique et que les deux sérums reconnaissent le même antigène, s'il y a des éperons c'est une non-identité et le sérum du malade est dirigé vis-à-vis d'un antigène différent du sérum de référence.

	
<p><b>Immunodiffusion d'Ouchterlony</b></p>	<p><b>Immunoélectrophorèse</b></p>



### Western Blot (Immunoblot)

Les techniques ELISA et d'immunoblot sont basées sur le même principe mais le support diffère : l'ELISA se pratique dans les puits d'une plaque de polystyrène et l'immunoblot sur des membranes de nylon (voir plus haut le principe des réactions ELISA appliquées à la détection des anti-ADNn).

La technique la plus sensible est la technique ELISA, la moins sensible la méthode d'Ouchterlony.

- Anticorps anti-Sm

Découvert pour la première fois chez un malade dénommé Smith, cet anticorps est très spécifique du LED (20 à 30% des malades). L'antigène Sm est composé de polypeptides présents dans les "small nuclear ribonucleoproteins" (snRNP) contenant des petits ARN riches en uridine (U snRNP) qui participent à l'épissage de l'ARN messenger.

#### Ac anti Sm et anti U1-RNP

##### ASPECT DE FLUORESCENCE

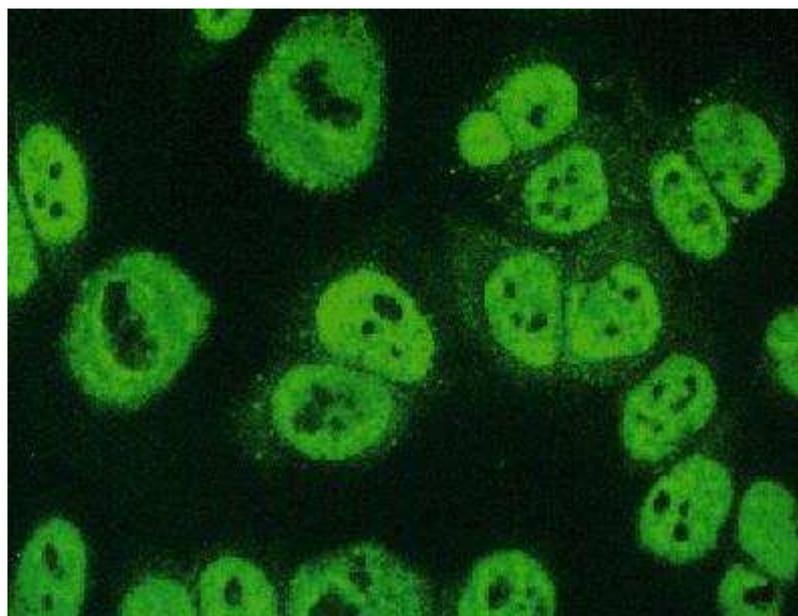
Granulations nucléaires  
Cellules en mitose : pas de marquage chromosomique

##### MALADIES ASSOCIEES

Sm : LED (spécifique mais peu sensible), surtout dans les formes sévères et chez les sujets noirs  
U1-RNP : LED et connectivites mixtes

##### ANTIGENE

Sm : au moins 12 protéines du complexe Sm/RNP  
U1-RNP : petite ribonucléoprotéine contenant plusieurs polypeptides du complexe Sm/RNP



- Anticorps anti-RNP

L'antigène est une ribonucléoprotéine nucléaire, comprenant des polypeptides situés sur le U1 snRNP. Les anticorps anti-RNP sont présents dans le LED, le syndrome de Sharp ou connectivite mixte, dans les syndromes de chevauchement, la polymyosite.

- Anticorps anti-SS-A ou anti-Ro

L'antigène SS-A (ou Ro) fait partie des RNP qui interviennent dans la régulation de la traduction de l'ARN messager.

L'anticorps anti-SS-A est l'anti-ENA le plus fréquemment détecté. Il est présent dans le LED, le lupus cutané subaigu, le syndrome de Gougerot-Sjögren primitif ou associé à une autre connectivite. Il est fréquemment détecté chez les mères d'enfants ayant un bloc auriculoventriculaire congénital, même lorsque la mère ne présente pas des signes cliniques de connectivite.

**Ac anti SS-A (= anti Ro)**

**ASPECT DE FLUORESCENCE**

Fines granulations nucléaires

**MALADIES ASSOCIEES**

95% des syndromes de Sjögren

40% des LED

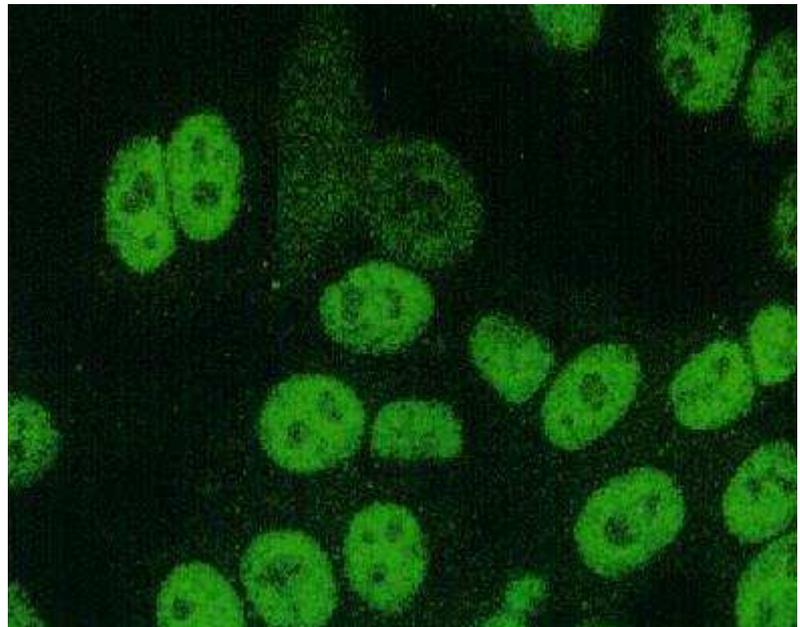
5% des polymyosites et polyarthrites

Souvent associés à anti-SSb

**BLOC CONGENITAL NEONATAL** si une femme enceinte a un fort taux d'Ac anti SS-A, surtout associé à un Ac anti SS-B

**ANTIGENE**

SS-A est une ribonucléoprotéine



- Anticorps anti-SS-B ou anti-La)

L'antigène est une protéine qui intervient dans la maturation des ARN transcrits par l'ARN polymérase III, c'est-à-dire l'ARN ribosomal 5S, les ARN de transfert, et les Y-ARN. Moins fréquent que l'anticorps anti-SS-A, l'anti-SS-B se rencontre dans les mêmes circonstances pathologiques que celui-ci mais semble cependant un peu plus spécifique du syndrome de Gougerot-Sjögren primitif. Il peut s'observer aussi chez des malades sans

**Ac anti SS-B (= anti La)**

**ASPECT DE FLUORESCENCE**

Fines granulations nucléaires

**MALADIES ASSOCIEES**

80 % des syndromes de Sjögren

10 % des LED

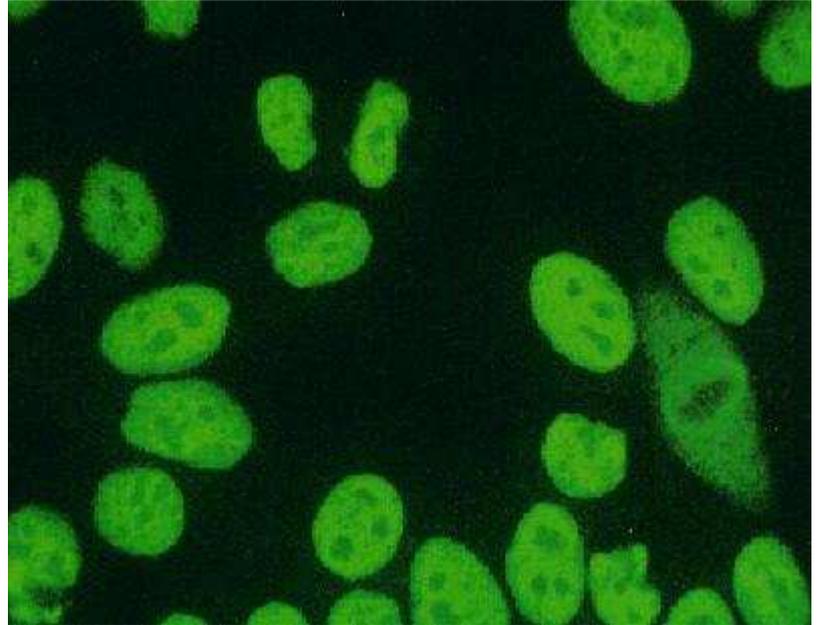
5 % des sclérodermies

Souvent associé à un Ac anti SS-A

**BLOC CONGENITAL NEONATAL** en cas de fort taux chez une femme enceinte

**ANTIGENE**

Ribonucléoprotéine régulant la synthèse de l'ARN



syndrome sec mais ayant les autres symptômes du Gougerot-Sjögren.

- L'anticorps anti-Scl-70

Ainsi nommé parce que dans les travaux initiaux l'antigène semblait être un polypeptide d'un poids moléculaire de 70 Kd, il a été depuis décrit comme étant la topoisomérase I, l'enzyme qui relaxe la forme condensée de l'ADN en interrompant provisoirement la continuité d'un des deux brins. L'anticorps anti-Scl-70 est spécifique de la sclérodémie systémique proximale (80% des malades).

#### Ac anti Scl-70

##### ASPECT DE FLUORESCENCE

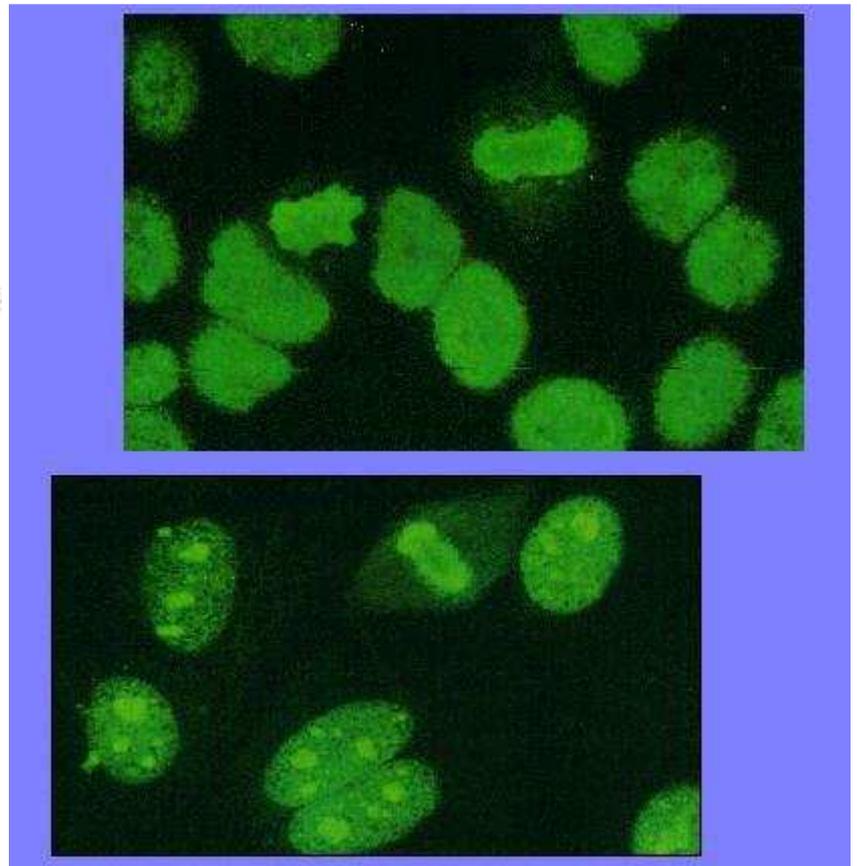
Fluorescence nucléaire mouchetée parfois si dense qu'elle paraît homogène

##### MALADIES ASSOCIEES

Sclérodémie surtout  
Parfois syndrome de Raynaud, syndrome CREST, poly et dermatomyosites

##### ANTIGENE

Scl-70 est une topoisomérase



- Anticorps anti-PCNA

L'antigène est la protéine auxiliaire d'une ADN polymérase. En immunofluorescence indirecte, on observe un petit pourcentage de cellules fluorescentes dont le nombre est fonction de l'index mitotique des cellules, d'où le nom donné initialement à cet antigène de "proliferating cell nuclear antigen" (PCNA).

Cet anticorps est rare : il est présent chez seulement 3% des LED.

- Anticorps anti-Jo-1, anti-Mi-1, anti-Ku et anti-PM-Scl

A l'exception de PM-Scl désignant l'anticorps associé à la polymyosite et/ou la sclérodémie, les noms des autres sont les initiales du malade chez lequel l'anticorps a été décrit pour la première fois. Ces anticorps sont dirigés contre des antigènes qui ne sont pas tous à proprement parler nucléaires : l'antigène Jo-1 est l'histidyl-transférase, enzyme permettant de fixer l'histidine sur l'ARN de transfert et l'antigène PM-Scl se situe dans le nucléole.

Ces anticorps sont présents dans le sérum des malades atteints de polymyosites, de dermatomyosites ou de syndromes de chevauchement.

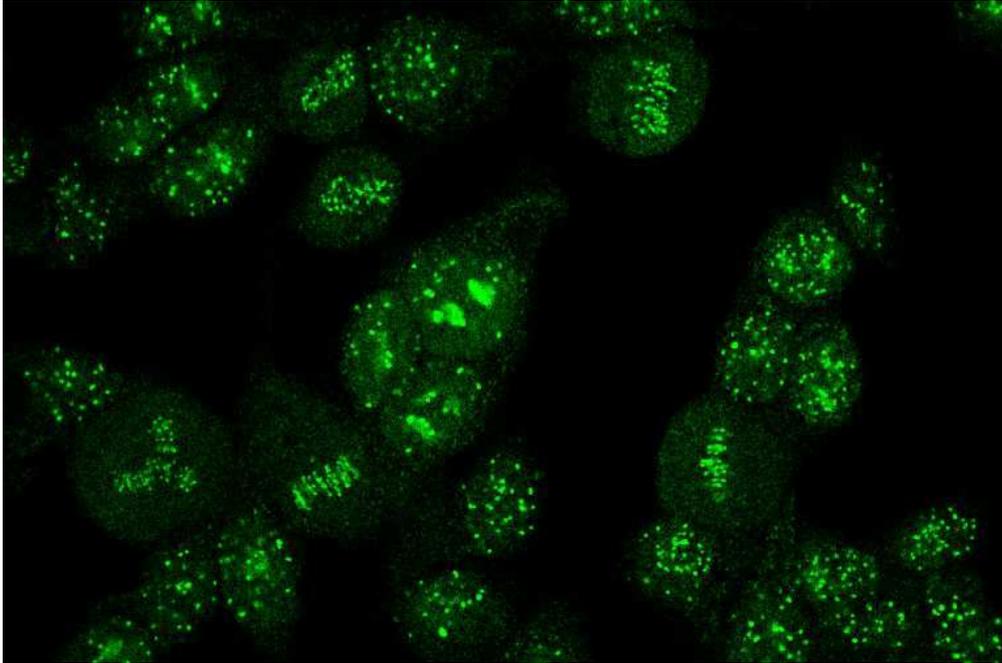
leur L'intérêt diagnostique est limité car seul un faible pourcentage de ces malades possèdent ces anticorps,.

**Principaux autoanticorps anti-antigènes nucléaires solubles**

<b>ANTICORPS</b>	<b>ANTIGENES</b>	<b>MALADIES ASSOCIEES</b>
anti-RNP	U1 snRNP	Connectivite mixte LED Sclérodermie
anti-Sm	U(1-6) snRNP	LED
anti-SS-A (Ro)	Ro et ARN YC1-5)	Gougerot-Sjögren LED
anti-SS-B (La)	La, ARN produits par l'ARN polymérase III	Gougerot-Sjögren LED
anti-PCNA	Protéine auxiliaire d'une ADN polymérase	LED
anti-Scl-70	Topoisomérase I	Sclérodermie
anti-Jo1	Histidyl-tRNA transférase	Polymyosite
anti-PmScl	Nucléolaire	Polymyosite Sclérodermie

**Les anticorps anti-centromères**

L'aspect de la fluorescence due à ces anticorps est très évocateur car les plaques équatoriales où se fixent les chromosomes des cellules en mitose apparaissent très nettement. Ces anticorps sont présents dans les sclérodermies de type CREST (associant calcifications sous-cutanées, phénomène de Raynaud, sclérose oesophagienne, sclérose cutanée, tégangiectasies).



## **AUTRES AUTOANTICORPS**

### ***Les anticorps anti-cytoplasmiques et anti-tissus non spécifiques d'organes***

L'immunofluorescence sur cellules Hep-2 peut révéler, outre la présence d'anticorps anti-nucléaires, la présence d'anticorps anti-cytoplasmiques : un aspect fibrillaire évoque par exemple la présence d'anticorps anti-actine ou anti-cytosquelette et un aspect moucheté la présence d'anticorps anti-mitochondries. Il faudra alors poursuivre les investigations par immunofluorescence sur des coupes d'organes riches en ces organites : on utilise habituellement des coupes avec un triple substrat "foie - rein -estomac". Les anticorps anti-muscles lisses, retrouvés dans l'hépatite chronique active, sont bien visibles sur la coupe d'estomac et les anticorps anti-mitochondries sur les coupes d'estomac et de rein. Dans ce dernier cas, il faudra poursuivre les investigations en recherchant par ELISA ou immunoblot la présence d'anticorps anti-mitochondries de type M2, retrouvés dans la cirrhose biliaire primitive. D'autres auto-anticorps peuvent également être mis en évidence par cette technique, en particulier les anticorps anti-LKM1, (hépatite auto-immune) détectés dans le cytoplasme des cellules hépatiques.

## Anticorps anti-tissus

La recherche des anticorps non spécifiques d'organes par immunofluorescence sur cellules HEP-2 peut être complétée par immunofluorescence sur tissu. Ces anticorps n'ont généralement pas de spécificité d'espèces et peuvent être recherchés sur les tissus de nombreux animaux, en particulier sur ceux du rat :

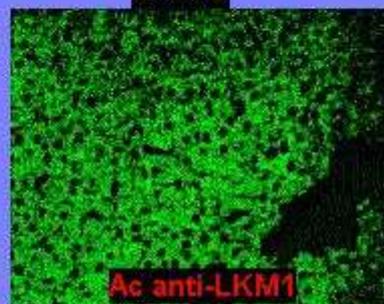
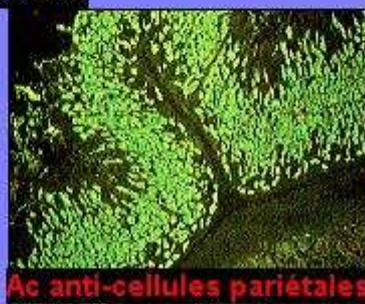
On utilise pour la recherche des anticorps *anti mitochondries* une coupe de rein dont les tubules sont riches en mitochondries et pour les anticorps *anti muscles lisses* et *anti cellules pariétales* une coupe d'estomac.

L'utilisation systématique de coupes multiples contenant **de l'estomac, du rein et du foie** est particulièrement utile dans le cas de l'exploration d'une hépatite : en effet, si l'on se contente de rechercher des anticorps anti-muscles lisses sur une coupe d'estomac, on ne pourra pas déceler les anticorps *anti LKM 1* (anti-"Liver Kidney Microsome antibodies") qui caractérisent un autre type d'hépatite auto-immune (type II) et qui se reconnaissent surtout sur le foie et sur le rein, mais pas sur l'estomac.

### Rein +

### Estomac

### Foie



### Les ANCA

Les anticorps anticytoplasme des polynucléaires (ANCA) occupent une place grandissante dans le diagnostic des vascularites systémiques. En immunofluorescence indirecte, ces auto-anticorps peuvent donner deux types de fluorescence correspondant à deux anticorps dirigés contre deux cibles antigéniques différentes. Une fluorescence cytoplasmique finement granulaire (c-ANCA) correspond à des anticorps dirigés contre la protéinase III. Ces c-ANCA sont retrouvés dans 80% des formes systémiques de maladie de Wegener et dans près de 70% des périartérites noueuses microscopiques. Une fluorescence périnucléaire (pANCA) correspond à des anticorps dirigés contre la myéloperoxydase, retrouvés dans 27% des périartérites noueuses macroscopiques, 66% des maladies de Churg et Strauss, de vascularite rénale et de cholangites sclérosantes primitives. On peut également retrouver des p-ANCA dont la spécificité n'est pas définie (non dirigés contre la myéloperoxydase) dans des circonstances telles qu'une maladie de Crohn (20%), une rectocolite hémorragique (50%), une endocardite infectieuse, une aspergillose invasive, une tuberculose, une infection à VIH ou HTLV, une mucoviscidose... La positivité de la recherche d'ANCA en immunofluorescence nécessite donc toujours une confirmation en ELISA ou immunoblot de la présence d'anticorps antimyéloperoxydase ou anti-protéinase III et une interprétation des résultats en fonction du contexte clinique et paraclinique.

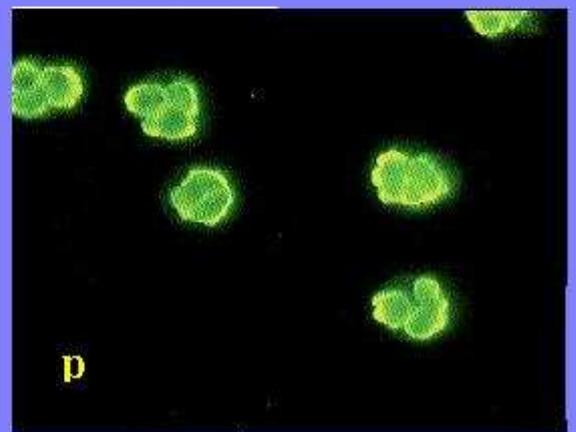
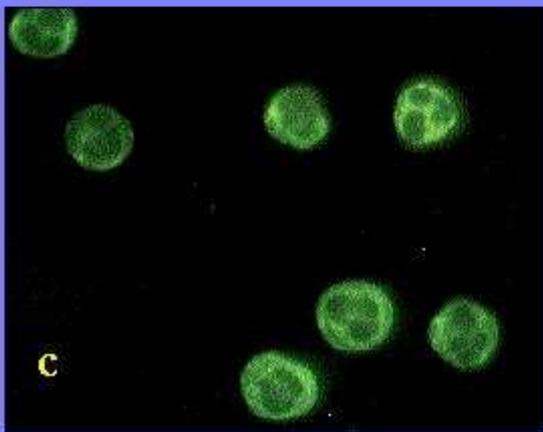
## ANCA

Les ANCA, anticorps reconnaissant le cytoplasme des polymucléaires neutrophiles, présentent en immunofluorescence deux aspects : cytoplasmique (cANCA) et périnucléaire (pANCA).

La cible majeure des cANCA est une sérine-protéase, la protéinase III, tandis que celle des pANCA est la myéloperoxydase (lactoferrine, élastase, cathepsine G sont les autres cibles possibles des pANCA).

Les cANCA sont surtout trouvés dans la granulomatose de Wegener, une vascularite sévère caractérisée par des granulomes nécrosants de l'appareil respiratoire et une glomérulonéphrite.

Les pANCA ont une distribution beaucoup plus large incluant le lupus érythémateux disséminé, la polyarthrite rhumatoïde, la maladie de Crohn, la cholangite sclérosante primitive, les hépatites auto-immunes...



### **Les anticorps antiphospholipides**

Ceux-ci ne font pas partie des anticorps antinucléaires, mais leur dépistage complète utilement un bilan d'anticorps antinucléaires chez un sujet ayant un anticorps à activité anticoagulante et/ou des thromboses et/ou des avortements à répétition. Le dépistage de ces anticorps se fait par ELISA.

### **Les facteurs rhumatoïdes (FR)**

Il s'agit d'anticorps dirigés contre le fragment Fc des IgG. Le plus souvent, ces anticorps sont de type IgM, beaucoup plus rarement IgG ou IgA. Les tests classiques de mise en évidence de ces anticorps (réaction de Waaler-Rose et réaction au latex) ne permettent de détecter que les anticorps de type IgM.

Il s'agit du marqueur biologique essentiel de la polyarthrite rhumatoïde, mais le pourcentage de patients présentant un FR varie avec l'ancienneté de la maladie : 30% au cours des six premiers mois, 80% après quelques années d'évolution. Les FR d'isotype IgG sont retrouvés plus souvent au cours des vascularites rhumatoïdes, et ceux d'isotype IgA au cours des syndromes de Gougerot-Sjögren secondaires à la polyarthrite rhumatoïde. Beaucoup d'autres maladies systémiques peuvent s'accompagner d'une production de FR : le syndrome de Gougerot-Sjögren primaire (30 à 40%), le lupus érythémateux systémique (30%), le syndrome de Sharp (50%), la sclérodermie systémique (30%). Des facteurs rhumatoïdes peuvent également être retrouvés au cours de certaines maladies infectieuses (50% des endocardites bactériennes subaiguës, 100% des leishmanioses), mais aussi au cours des fibroses pulmonaires idiopathiques, des cirrhoses hépatiques et des hémopathies lymphoïdes.

### ***Les cryoglobulines***

Les cryoglobulines sont des immunoglobulines qui précipitent au froid et se solubilisent à nouveau lors du réchauffement. Cette définition permet de distinguer les cryoglobulines des autres cryoprotéines, notamment les cryofibrinogènes et les agglutinines froides.

L'analyse immunochimique des cryoglobulinémies permet d'en définir trois types :

Les cryoglobulinémies de type I, composées d'une immunoglobuline monoclonale unique, représentent 25 à 35% de l'ensemble des cryoglobulinémies, et sont associées à une hémopathie maligne lymphoïde B.

Les cryoglobulinémies de type II et de type III représentent des cryoglobulinémies mixtes car composées d'immunoglobulines de différents isotopes : des immunoglobulines polyclonales y sont associées (type II) ou non (type III) à un ou plusieurs constituants monoclonaux. C'est dans ces cryoglobulinémies mixtes que l'immunoglobuline, habituellement d'isotype IgM, peut se comporter comme une anti-immunoglobuline avec une activité facteur rhumatoïde anti-IgG. Ces cryoglobulinémies mixtes peuvent être associées aux hémopathies lymphoïdes B, aux maladies auto immunes et aux maladies infectieuses, en particulier aux infections par le virus de l'hépatite C. Cependant, dans environ 15% des cas, les cryoglobulinémies mixtes n'ont aucune étiologie évidente et sont étiquetées essentielles.

La difficulté de dépistage d'une cryoglobulinémie repose essentiellement sur des problèmes techniques : le prélèvement sanguin doit être maintenu à 37°C jusqu'à sa centrifugation à 37°C et le sérum placé ensuite à 4°C pendant 8 jours avant d'exclure, en l'absence de précipitation, la présence d'une cryoglobulinémie. Le typage de la cryoglobulinémie s'effectue ensuite par immunofixation.

### ***Les complexes immuns circulants***

Les techniques de détection sont très nombreuses et les résultats apportés par ces diverses techniques sont discordants. Les recherches en pratique clinique n'ont pas d'intérêt au cours des maladies systémiques bien qu'on puisse détecter des complexes immuns circulants au cours du lupus systémique, des vascularites, des cryoglobulinémies, de la polyarthrite rhumatoïde..., mais aussi au cours de nombreuses maladies infectieuses telles que les endocardites, la lèpre, les hépatites virales ou l'infection parasitaire.

### ***Le complément sérique***

L'activité fonctionnelle du système du complément peut être mesurée globalement par dosage de l'activité hémolytique totale (CH 50) ou de façon plus précise sur l'une des deux voies d'activation du complément, voie classique ou voie alterne, par des méthodes immunochimiques qui permettent le dosage pondéral des différentes fractions (C3, C4 surtout).

Les hypocomplémentémies peuvent être secondaires à un défaut de synthèse (déficit congénital, insuffisance hépatocellulaire, dénutrition), à des pertes protéiques (syndrome néphrotique, brûlure étendue), ou à un excès de consommation, observé dans des affections telles que le lupus érythémateux systémique, les cryoglobulinémies mixtes, certaines vascularites, les glomérulonéphrites membranoprolifératives de type II, mais aussi de nombreuses maladies infectieuses, notamment endocardites, hépatites virales, chocs endotoxiques, septicémies à bacilles Gram négatif...

Les hypercomplémentémies ne sont pas spécifiques et témoignent de l'existence d'un syndrome inflammatoire.

## En résumé...

### MALADIES AUTO-IMMUNES

- Spécifiques d'organes
- Non spécifiques d'organes

### DIAGNOSTIC

- Techniques
  - Immunofluorescence sur cellules Hep-2
    - significatif si > 160 (cf gérontologie, grossesse...)*
  - Autres techniques (ELISA / RIA, Ouchterlony, électrophorèse et blot)
- Principaux auto-anticorps
  - anticorps anti-nucléaires (ADN natif, histones)
  - anticorps anti-antigènes solubles (ENA) : Ssa, SSb, Sm, RNP, Scl-70...
  - anticorps anti-centromères

### PRONOSTIC

- Bon pronostic :
  - anti-RNP sans anti-ADN dans le lupus
  - anti-centromères dans les sclérodermies
- Mauvais pronostic
  - anti-Jo1 dans les polymyosites (fibrose pulmonaire)
  - anti-SSa sans anti-SSb dans le lupus (atteinte rénale)
  - anti-SSa dans le Gougerot-Sjögren (vascularites)
  - anti-SSa et grossesse (cardiopathie fœtale)

### SURVEILLANCE

*Le taux de certains anticorps diminue si le traitement est efficace et remonte souvent avant une poussée ou une rechute (exemple : anti-ADN natif dans le LED)*

Rappel 9 → Lexique révisio

## Les antigènes

### Antigène : deux définitions

1. Un antigène peut être défini comme **une substance capable de susciter une réaction immunitaire spécifique** de nature humorale ou cellulaire.
2. Un antigène peut aussi être défini comme **une substance reconnue par le système immunitaire**.
3. Cette deuxième définition a le mérite de centrer le problème sur le système immunitaire d'un individu, car une substance peut être antigénique pour un individu et ne pas l'être pour un autre : c'est le cas des allergènes.

### Antigène et Haptène

1. un antigène est **immunogène** et **réactogène**.
2. un haptène est **réactogène** mais seul, n'est **pas immunogène**.

### Haptène

1. Une substance différente des constituants de l'organisme mais de faible masse moléculaire n'est pas antigénique.
2. Un haptène est **réactogène** mais seul, n'est pas immunogène.
3. Un haptène peut devenir immunogène après fixation à **un porteur** qui est le plus souvent une protéine.

C'est ce qu'a montré Landsteiner en préparant des **antigènes "artificiels"** : il a appelé ces substances des haptènes (*haptein = se saisir*) car elles sont capables de se fixer aux anticorps obtenus par l'injection de l'antigène artificiel correspondant.

4. L'haptène est **reconnu par le BCR** d'un lymphocyte B qui endocyte le complexe [haptène □ protéine] et présente un peptide de la protéine porteuse. Ce peptide active un lymphocyte **Th2** qui, en retour, active le lymphocyte B.

### Antigènes protéiques

Pour qu'une protéine soit antigénique :

1. elle doit être **présentée** par une molécule CMH I ou II :

Baruj Benacerraf a montré que le comportement bon répondeur ou mauvais répondeur vis-à-vis d'un antigène dépendait de la molécule CMH.

il peut arriver que certains allotypes sont incapables de fixer correctement certains peptides antigéniques, et l'individu est de ce fait non répondeur.

2. elle doit être **reconnue** par un récepteur T ou B

si le répertoire de l'individu ne possède pas le récepteur approprié, la protéine n'est pas antigénique.

### Antigène : épitopes séquentiels et conformationnels

1. Dans le cas d'une **protéine**, un épitope peut être :

\***séquentiel** : une séquence peptidique

\***conformationnel** : deux séquences peptidiques distinctes mais rapprochées dans l'espace

2. **Un lymphocyte B peut reconnaître un épitope discontinu**, mais si la protéine est dénaturée (par chauffage, par rupture des ponts disulfure), les anticorps ne pourront plus se lier à ces épitopes.
3. **Un lymphocyte T (Th ou Tc) est incapable de reconnaître un épitope discontinu** puisqu'il ne reconnaît que des séquences peptidiques obtenues par protéolyse d'un antigène protéique

### **Antigène : la reconnaissance**

1. **le lymphocyte B reconnaît un antigène à l'état natif** : des protéines solubles, des protéines fixées à des cellules ou à des virus et des polysaccharides.
2. **les lymphocytes T (Tc ou Th) sont incapables** de reconnaître des antigènes sous leur forme native et sont incapables de reconnaître des antigènes polysaccharidiques.

### **Antigènes, déterminants antigéniques et épitopes**

1. **L'épitope** est une région de l'antigène reconnue par des récepteurs membranaires des lymphocytes : le **BCR** des lymphocytes B ou le **TCR** des lymphocytes T.
2. Le BCR, qui est une immunoglobuline de membrane (mIg), reconnaît l'antigène **sous sa forme native**. L'antigène peut être une protéine, un polysaccharide, une glycoprotéine.
3. Le TCR ne reconnaît **que des antigènes protéiques** qui ont été découpés en polypeptides, associés à des molécules CMH de classe I ou II et présentés à la surface de cellules.
4. Un épitope correspond à un volume d'environ 1 à 3 nm de  $\square$ .
5. Les macromolécules (comme les protéines) et les micro-organismes, expriment donc de nombreux épitopes différents : un antigène est le plus souvent **une mosaïque** de déterminants antigéniques :

### **Antigènes, déterminants antigéniques et épitopes**

1. Le BCR, qui est une immunoglobuline de membrane (mIg), reconnaît l'antigène **sous sa forme native**. L'antigène peut être une protéine, un polysaccharide, une glycoprotéine.
2. Le TCR ne reconnaît **que des antigènes protéiques** qui ont été découpés en polypeptides, associés à des molécules CMH de classe I ou II et présentés à la surface de cellules.

**BCR + Ag**

**TCR + Ag + CMH**

**= complexe binaire**

**= complexe ternaire**

3. Le schéma a le mérite de visualiser la reconnaissance de l'antigène **natif** par le BCR et l'impossibilité du TCR à le faire puisqu'une troisième molécule intervient : celle du CMH.

4. Le schéma a également le mérite de rappeler **l'originalité du TCR** : il doit reconnaître en même temps le peptide antigénique **et** la molécule CMH (de classe I ou II) : la reconnaissance est restreinte par le CMH (**la restriction allogénique** de Zinkernagel – Prix Nobel 1997).

### **Antigène protéique : l'activation du lymphocyte B**

1. Pour être activé par un antigène protéique, un lymphocyte B naïf doit recevoir **au moins deux signaux**.
2. **Le premier signal** est délivré par la liaison de l'antigène au BCR.
3. **Les autres signaux** sont délivrés par **le lymphocyte Th2** fixé au lymphocyte B qui lui présente un peptide associé à une molécule CMH de classe II.
4. Les signaux de co-stimulation délivrés par le lymphocyte Th2 sont **des molécules d'adhérence** (CD40-L, le ligand de CD40, exprimé par le lymphocyte B) et **des cytokines**.
5. **Les cytokines de prolifération** déclenchent la multiplication du lymphocyte B : IL- 2, IL- 4, IL- 6.
6. **Les cytokines de commutation** orientent le lymphocyte B vers la production d'un isotype d'anticorps : IL- 2, IL- 4, IL- 5, TNF $\alpha$  , IFN $\gamma$  .
7. Une anomalie du gène codant CD40-L est à l'origine d'un déficit immunitaire héréditaire, **le syndrome d'hyper IgM**. L'absence du signal de co-stimulation membranaire empêche la commutation isotypique :

### **Antigène et lymphocyte B**

1. Le lymphocyte B naïf **endocyte** l'antigène protéique fixé.
2. Celui-ci est découpé dans les **endosomes** en peptides (de 10 à 20 aa) qui sont fixés dans la niche des molécules **CMH de classe II**.
3. Un des complexes [peptide-CMH II] peut être reconnu par **un lymphocyte Th2**.
4. L'union de **B7** (du lymphocyte B) à CD 28 (du lymphocyte Th) délivre **un signal de co-stimulation** pour le lymphocyte Th2.

### **Antigène et lymphocyte B**

1. C'est par l'union d'au moins **deux BCR** que l'antigène délivre le premier signal au lymphocyte B naïf.
2. **Ce premier signal** augmente l'expression des molécules CMH de classe II, de la molécule **B7** et permet l'expression de récepteurs pour les cytokines qui vont être synthétisées par le lymphocyte Th2.
3. Par les molécules **CMH de classe II**, le lymphocyte B présente un peptide de l'antigène qui peut être reconnu par le TCR d'un lymphocyte Th2.
4. B7 est une molécule d'adhérence qui reconnaît la molécule CD 28 du lymphocyte Th2. La fixation est **un signal de co-stimulation** pour Th2.

### **Antigènes polysaccharidiques : structure**

1. Les **polysaccharides** sont des chaînes linéaires ou branchées, constituées par une courte séquence de sucres polymérisée.

2. Les antigènes polysaccharidiques ne sont formés que par un ou quelques **rares épitopes répétés**.
3. Un épitope polysaccharidique correspond à une zone de 5 à 6 sucres.
4. L'étude des groupes sanguins a montré que la spécificité d'un anticorps peut être déterminée par **un seul** sucre.

### **Antigènes polysaccharidiques = Ag thymo-indépendants**

1. Les antigènes polysaccharidiques sont des **antigènes thymo-indépendants** (TI) : ils peuvent activer directement les lymphocytes B.
2. Cette propriété dépend de **la structure répétitive des épitopes** qui assure **l'agrégation des récepteurs BCR**, suffisante à elle seule pour activer le lymphocyte B.
3. En général la réponse immunitaire est faible, **sans production de cellules B mémoire** (donc sans réponse secondaire).
4. Les anticorps produits sont **exclusivement de nature IgM** : on n'observe donc **pas de commutation isotypique**, bien que, dans certains cas, la participation de lymphocytes Th2 le permette.

### **Antigènes polysaccharidiques et lymphocytes B**

1. Les lymphocytes **B immatures** n'expriment que des **IgM** à leur surface.
2. Les lymphocytes **B mûrs**, quittant la moelle osseuse, expriment simultanément des **IgM** et des **IgD**.
3. Les antigènes **thymo-indépendants** (TI) ne peuvent activer que des lymphocytes **B mûrs**.
4. Les lymphocytes B **du nourrisson** étant des lymphocytes **B immatures**, les vaccins polysaccharidiques ne sont pas efficaces.

### **Antigènes : changement de spécificité**

1. **Des mutations** affectant le génome des micro-organismes (virus, bactéries, parasites) peuvent **changer un acide aminé d'un épitope**, faisant apparaître une nouvelle spécificité antigénique, leur permettant d'**échapper** à la première réponse immunitaire.

### **Antigènes : les réactions croisées**

1. Un même épitope " a " peut être présent sur deux antigènes A1 et A2 : les anticorps obtenus par immunisation avec l'antigène A1 réagiront aussi avec l'antigène A2. On dit que ces deux antigènes présentent **une réaction croisée**.

### **Antigènes : l'immunogénicité**

1. **L'immunogénicité d'un antigène** dépend non seulement de l'antigène (certaines substances sont faiblement immunogènes) mais de **la voie d'administration**, de **la répétition** de l'administration, de l'addition **d'adjuvants** à l'antigène, et de **la dose**.
2. Des doses trop faibles ou trop fortes sont à l'origine **d'une paralysie immunitaire** : la réintroduction de l'antigène ne suscite pas de réponse secondaire.

### **Antigènes : les allergènes**

1. Les allergènes sont des substances antigéniques pour certains individus.
2. Vis-à-vis d'un allergène, la réaction immunitaire peut être de nature humorale, avec production **d'anticorps** de classe **IgE**, responsables de **l'hypersensibilité immédiate**.
3. Vis-à-vis d'un allergène, la réaction immunitaire peut être de nature cellulaire, avec production de **lymphocytes Th1** qui, par la sécrétion de cytokines inflammatoires, sont responsables de **l'hypersensibilité retardée**.

### **Antigènes : les superantigènes**

1. Un **superantigène** est une molécule bivalente qui se fixe :
  - \*d'une part **à l'extérieur** des molécules de classe II de la cellule présentatrice d'antigène.
  - \*d'autre part **à l'extérieur** du TCR des lymphocytes Th2, en reconnaissant certaines chaînes V $\alpha$  .
2. Un superantigène est **un activateur polyclonal** car tous les lymphocytes Th2 possédant une chaîne reconnue par le superantigène sont activés.
3. L'activation entraîne une production et une libération massive de **cytokines inflammatoires** (IL-2, IFN  $\gamma$  et TNF  $\alpha$  ) tant par le lymphocyte Th2 que par la cellule présentatrice d'antigène.
4. Certaines **toxines bactériennes** sont des superantigènes.

### **Les molécules CMH**

#### **Les gènes du complexe majeur d'histocompatibilité**

1. Le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), encore appelé système HLA, est un ensemble de gènes multialléliques, d'expression codominante :
2. C'est un ensemble de gènes regroupés en **deux classes principales** :
  - les gènes de **classe I** (gènes A, B et C),
  - les gènes de **classe II** (gènes DP, DQ et DR).
3. Les gènes de **classe III** codent certaines protéines du complément (B, C4 et C2), les cytokines TNF.
4. Chaque gène est **polymorphe** (pour chaque gène on connaît de nombreux allèles).
5. Ces gènes sont **codominants** c'est à dire que chaque allèle des deux haplotypes s'exprime.

#### **Les molécules CMH de classe I**

1. A l'issue de leur synthèse, les molécules CMH de classe I sont associées aux polypeptides préparés par **le protéasome** à partir des protéines endogènes.
2. Une molécule CMH de classe I **vide** n'est pas stable.
3. En dehors d'une infection virale ou d'une transformation maligne, **la cellule présente des peptides du "soi"** qui lui permettent d'échapper à l'action cytotoxique des cellules NK ou des lymphocytes Tc.

### **Les molécules CMH de classe II**

1. Les molécules CMH de classe II ne s'expriment que sur **certaines cellules** de l'organisme **spécialisées** dans **la présentation de l'antigène** aux lymphocytes TCD4 (lymphocytes Th1 et Th2).
2. Ces cellules sont les **cellules dendritiques**, les **lymphocytes B**, les **macrophages**.
3. Après activation, certaines cellules peuvent exprimer les molécules CMH de classe II : les cellules de l'endothélium vasculaire et les lymphocytes T.
4. Certaines cytokines, en particulier **l'IFN  $\gamma$** , **stimulent l'expression** des molécules CMH de classe II.

### **Les molécules CMH de classe II : la fixation du peptide**

1. A l'issue de leur synthèse, les molécules CMH de classe II sont associées à **une chaîne invariante** qui occupe la niche de fixation des peptides.
2. La chaîne invariante empêche la fixation d'un peptide endogène.
3. Parvenus dans les endosomes, l'acidité du milieu dissocie les complexes et permet la fixation des peptides originaires de l'antigène "exogène" qui a été endocyté par la CPA.

### **Les molécules CMH sont reconnues par le TCR**

1. les molécules CMH de classe I ou II ne sont pas seulement des présentateurs de peptides : **les bords de la niche** de présentation doivent être **reconnus par le TCR** des lymphocytes T (CMH de classe I et Tc), (CMH de classe II et Th)
2. La reconnaissance de l'antigène est donc **restreinte** par les molécules CMH de l'organisme : les lymphocytes Tc et Th reconnaissent un antigène **uniquement** lorsque la cellule présentatrice d'antigène exprime des molécules CMH du soi.

### **Organes du système immunitaire**

#### **La moelle osseuse**

1. Chez l'homme, la moelle osseuse est à la fois **un organe de production** de tous les lymphocytes immatures et **un organe lymphoïde primaire** où se fait la maturation des lymphocytes B.
2. En tant qu'organe lymphoïde primaire, la moelle osseuse **sélectionne les lymphocytes B** capables de reconnaître les antigènes extérieurs à l'organisme et **supprime** les lymphocytes B capables de reconnaître les antigènes du soi (les lymphocytes auto-réactifs).
3. Les lymphocytes B mûrs quittant la moelle expriment un BCR d'isotype M et un BCR d'isotype D. N'ayant jamais rencontré l'antigène on les appelle des **lymphocytes B vierges** ou des **lymphocytes naïfs**.

#### **Le thymus**

1. Des cellules-souche T quittent la moelle osseuse et colonisent le thymus.
2. Ces cellules-souche se multiplient activement au contact des cellules épithéliales thymiques et deviennent des cellules T immatures ou **thymocytes**.

3. Les thymocytes poursuivent leur maturation sous l'influence **d'hormones thymiques** sécrétées par les cellules épithéliales : ils expriment progressivement des molécules de surface (**CD3, TCR, CD8, CD4**) qui seront le support de leur fonction : reconnaître l'antigène présenté par les molécules du CMH.
4. Le thymus sélectionne les thymocytes formés **sur un seul critère** : le TCR qu'ils expriment.
  - d'abord **une sélection positive** : seuls les thymocytes qui sont capables de reconnaître les molécules CMH de l'organisme sont retenus.

Les cellules épithéliales thymiques sont les agents de la sélection positive.

- puis **une sélection négative** : quand une cellule T en développement dans le thymus rencontre l'antigène qu'elle reconnaît, elle meurt. Les thymocytes qui reconnaissent les antigènes du soi associés aux molécules CMH de l'organisme sont détruits.

Les cellules dendritiques et les macrophages sont les agents de la sélection négative.

98 % des thymocytes engendrés chaque jour dans le thymus meurent **par apoptose** et sont éliminés par les macrophages.

### **Les ganglions lymphatiques**

1. Les ganglions lymphatiques sont des organes lymphoïdes secondaires dispersés le long des vaisseaux lymphatiques.
2. Ils ont une double fonction :
  - l'élimination des micro-organismes pathogènes par la phagocytose des macrophages.
  - le développement des réponses immunitaires spécifiques.

### **La rate**

1. La rate est un organe lymphoïde secondaire placé en dérivation sur la circulation sanguine.
2. La pulpe rouge est à la fois un site de destruction des hématies sénescents et un réservoir d'hématies injectables par contraction de la rate.
3. La **pulpe blanche** est constituée de manchons lymphoïdes périartériolaires :
  - \*la couche périartériolaire d'un manchon est riche en lymphocytes T
  - \*la zone périphérique est riche en lymphocytes B qui sont organisés en follicules (comme dans les ganglions).

### **Cellules du système immunitaire**

#### **Les cellules nulles**

1. Les cellules nulles (cellules ni T ni B) constituant **la troisième population lymphocytaire**, représente 15 % des lymphocytes du sang.
2. **80 %** des cellules nulles sont des **grands lymphocytes granuleux** (ou **LGL** = large granular lymphocyte) qui ont **une activité K et NK**.
3. Les cellules nulles sont dépourvues de récepteurs pour l'antigène mais expriment un récepteur pour le fragment Fc des IgG (**RFc** □).

4. Les granules des LGL contiennent **perforine et granzymes**, comme les lymphocytes T-cytotoxiques.
5. **La perforine** est une protéine analogue au composant C9 du complément qui se polymérise dans la membrane cytoplasmique de la cellule-cible en formant des pores.
6. **Les granzymes** sont des protéases qui pénètrent par les pores et activent les enzymes responsables de **l'apoptose** □ la mort cellulaire programmée.

### **Les cellules NK**

1. Les cellules NK (Natural Killer) sont des **grands lymphocytes granuleux** (ou LGL = large granular lymphocyte) représentant 5 à 10 % des lymphocytes circulants et capables de **détruire des cellules infectées par des virus** et certaines **cellules tumorales** en déchargeant le contenu de leurs granules.
2. Les cellules NK possèdent **des récepteurs** qui reconnaissent les molécules **CMH de classe I** associées à des polypeptides issus des protéines du soi : dans ce cas l'activité cytotoxique est inhibée.
3. L'activité cytotoxique **se déclenche** dans le cas où les molécules du CMH sont associées à des protéines étrangères, en particulier des protéines virales.
4. Les cellules NK possèdent également des RFc□, ce qui leur permet aussi d'exercer **une activité ADCC**.
5. Dans les deux cas, le mécanisme de la cytotoxicité est semblable à celui qu'utilisent **les lymphocytes T cytotoxiques** : décharge des granules contenant perforine et granzymes dans la membrane de la cellule-cible.

### **Les cellules K**

1. Les cellules K (killer – **cellules tueuses**) sont des cellules mononucléées capables de tuer des cellules-cibles marquées par des anticorps.
2. Les cellules K possèdent des récepteurs de surface pour le fragment Fc des IgG (**les RFc□**), ce qui leur permet de se fixer **aux cellules-cibles** sensibilisées par l'anticorps.
3. Les cellules K ont une **activité cytotoxique dépendante des anticorps** ou **ADCC** (anticorps dependant cell cytotoxicity).
4. La majorité des cellules K sont des **cellules nulles**.
5. **Les macrophages et les éosinophiles** possèdent aussi des RFc□ et sont capables d'exercer une activité ADCC.

### **Les mastocytes**

1. Les mastocytes sont présents dans la plupart des tissus bordant les vaisseaux sanguins.
2. Ils contiennent de **nombreux granules** riches en **médiateurs de l'inflammation** comme l'histamine, le PAF.
3. L'activation des mastocytes entraîne la **dégranulation** et la synthèse de dérivés lipidiques : **prostaglandines** (PGE2 : vasodilatateur) et **leucotriènes** (leucotriène B4 : vasodilatateur et facteur chimiotactique pour les polynucléaires neutrophiles).

### **Les cellules présentatrices d'antigènes (CPA)**

1. Toute cellule qui exprime des molécules du CMH est capable de présenter un peptide antigénique aux lymphocytes T et peut prétendre s'appeler une cellule présentatrice d'antigène ou CPA.
2. Cependant, **par convention**, les cellules qui présentent des peptides antigéniques associés aux molécules **CMH de classe I** sont appelées des **cellules-cibles** car elles sont reconnues par les lymphocytes T-cytotoxiques.
3. Seules les cellules qui présentent des peptides antigéniques associés aux molécules **CMH de classe II** sont appelées des **cellules présentatrices d'antigènes** (les CPA). Elles sont reconnues par les lymphocytes T-auxiliaires Th1 et Th2.
4. Une cellule présentatrice d'antigène doit en outre être capable de **délivrer des signaux de co-stimulation**, soit sous la forme d'interactions cellulaires (entre la CPA et le Th), soit sous la forme de cytokines.
5. On distingue des cellules présentatrices d'antigènes **professionnelles** exprimant les molécules CMH de classe II et capables de délivrer les signaux de co-stimulation :
  - les cellules dendritiques,
  - les monocytes et les macrophages,
  - les lymphocytes B.
6. et des cellules présentatrices d'antigènes **non professionnelles**.

#### **1° - les cellules dendritiques**

1. Les cellules dendritiques sont caractérisées par de longs prolongements cytoplasmiques rappelant les **dendrites des neurones**. Elles appartiennent vraisemblablement à la lignée des **monocytes / macrophages**.
2. Elles n'ont **aucun parenté** avec les cellules dendritiques **folliculaires**.

- Les cellules dendritiques lymphoïdes :

\*sont concentrées dans la zone T dépendante des ganglions (= le paracortex) et de la rate (= la zone périartériolaire)

\*non phagocytaires, elles expriment de façon **constitutive** les molécules CMH de classe II et des molécules de co-stimulation (la molécule d'adhérence B7), ce qui les rend efficaces pour présenter l'antigène **aux lymphocytes Th naïfs**.

- Les cellules dendritiques tissulaires (comme **les cellules de Langerhans** de la peau) :

\*n'expriment pas de façon constitutive la molécule d'adhérence B7 mais sont capables de phagocyter l'antigène.

\*migrent ensuite vers les organes lymphoïdes *via* la lymphe (□ les cellules "voilées"), se localisent **dans les zones T-dépendantes** des ganglions et de la rate où elles se différencient en cellules dendritiques **lymphoïdes**.

#### **2° les lymphocytes B**

1. Les lymphocytes B expriment de façon constitutive les molécules **CMH de classe II**.
2. La fixation de l'antigène sert de signal pour la production de la molécule d'adhérence **B7**.

### **3° - les macrophages :**

1. La phagocytose de l'antigène **active l'expression** des molécules CMH de classe II et de la molécule B7.
2. Les macrophages recirculants sont surtout efficaces dans la présentation de l'antigène aux lymphocytes Th1 qui ont été **préalablement sensibilisés**.

### **4° - les cellules de l'endothélium vasculaire, les cellules épithéliales et d'autres cellules**

1. Quand ces cellules sont stimulées **par l'IFN  $\gamma$** , elles expriment les molécules CMH de classe II, ce qui leur permet de devenir occasionnellement des CPA.
2. elles activent rarement la multiplication des lymphocytes Th, car elles ne sont pas toujours capables de leur délivrer un signal de co-stimulation.

### ***Les cellules qui présentent l'antigène aux lymphocytes B***

Comme pour les lymphocytes Th2, **l'activation initiale des lymphocyte B** (les lymphocytes B naïfs) a lieu dans la **zone T-dépendante**,. Des foyers de lymphocytes B prolifèrent et quelques-uns se différencient en plasmocytes sécrétant des anticorps IgM et IgG.

Quittant la zone T-dépendante, les autres lymphocytes B et des lymphocytes Th **migrent vers les follicules primaires** des ganglions (dans le cortex) ou de la rate (dans la zone marginale). Dans les follicules, l'antigène est présenté par des cellules dendritiques particulières : **les cellules dendritiques folliculaires** et par des macrophages.

### **1° - les cellules dendritiques folliculaires des follicules des ganglions et de la rate :**

1. On les trouve **exclusivement** dans les follicules lymphoïdes, d'où leur nom.
2. Leur origine est **inconnue**.
3. Elles n'ont **aucune parenté** avec les cellules dendritiques de la peau et du tissu conjonctif.
4. Ces cellules n'expriment pas les molécules CMH de classe II, ne sont pas à proprement parler des CPA, bien qu'elles **présentent les antigènes aux lymphocytes B**.
5. Ces cellules expriment des récepteurs pour le fragment Fc des IgG (RFc $\gamma$ ) et pour le fragment C3b du complément (CR1 – pour complement receptor).
6. L'antigène n'est pas endocyté mais fixé aux récepteurs RFc $\gamma$  et CR1 de la cellule, par l'intermédiaire des anticorps fixés ou du C3b déposé à la surface de l'antigène.
7. L'antigène présenté est protéique ou polysaccharidique.
8. Cette présentation, de longue durée (plusieurs mois...), active **les lymphocytes B** qui se multiplient pour former **le centre germinal** d'un follicule secondaire.
9. Les lymphocytes B se différencient en plasmocytes et en cellules B mémoire.

### **2° - les macrophages des zones marginales des ganglions et de la rate :**

fixent également les antigènes thymo-indépendants qu'ils présentent aux lymphocytes B.

### **Plasmocytes**

1. Les plasmocytes sont des lymphocytes B parvenus au stade terminal de leur différenciation après leur activation par l'antigène.
2. Ils n'expriment plus d'immunoglobulines de membrane.
3. On les rencontre surtout dans les organes lymphoïdes secondaires mais ils émigrent également vers la moelle osseuse.
4. Leur durée de vie est courte mais leur production d'anticorps est intense : environ 2000 molécules par seconde.

### **Cellules phagocytaires et opsonines**

1. La phagocytose est une activité propre à certaines cellules de l'organisme : les **polynucléaires neutrophiles**, les **monocytes** du sang et leurs équivalents tissulaires que sont les **macrophages**.
2. Des molécules capables de faciliter la phagocytose sont appelées des **opsonines**.
3. Sont des opsonines, les anticorps de classe IgG et le fragment C3b.

### **Les étapes de la phagocytose**

1. Les cellules phagocytaires sont capables de **mouvements amiboïdes** (= à la manière d'une amibe qui se déplace en formant des pseudopodes).
2. Ce mouvement est orienté vers un site producteur de **facteurs chimiotactiques** : certains produits microbiens comme les endotoxines, des composants tissulaires, le composant **C5a** du complément, le leucotriène B4.
3. La phagocytose comporte **trois étapes** : l'adhérence, l'absorption et la digestion.
  - la particule **adhère** à des récepteurs présents à la surface des phagocytes : directement à des récepteurs de type lectine (reconnaissant des sucres particuliers) ou, quand elle en est recouverte, à des récepteurs pour les opsonines que sont les IgG (RfC □ ) ou le C3b du complément (CR).
  - la particule est **internalisée** dans une vésicule d'endocytose, le phagosome, qui fusionne avec des lysosomes formant un phagolysosome.
  - si la particule est une bactérie, elle est **tuée** par l'action de **produits bactéricides** tels que l'eau oxygénée et l'hypochlorite qui sont formés par la réduction de l'oxygène ou par l'oxyde nitrique (NO) qui provient de l'oxydation de l'arginine en citrulline.
4. L'activité bactéricide du macrophage est exaltée par certaines molécules comme le fragment **C5a** du complément ou **des cytokines**, en particulier l'IFN □ .

### **Le Complément**

#### **Le complément : voie classique et anticorps**

1. **la vibriolyse** implique la participation d'anticorps **thermostables** de classe IgM ou IgG (à l'exception des IgG4 qui ne fixent pas le complément).
2. La fixation des anticorps à l'antigène révèle **un site de fixation pour C1q sur le fragment Fc** de l'anticorps (le site se trouve sur le domaine CH2 pour les IgG et sur le domaine CH3 pour les IgM).

3. La **multivalence** des **IgM** leur permet de fixer le complément plus efficacement que les IgG.  
" *Tout complexe [antigène □ anticorps] fixe le complément* " oui, mais à **condition que** l'anticorps soit de classe IgM ou IgG (sauf IgG4).
4. L'agrégation **spécifique** des anticorps par l'antigène révèle les sites de fixation de C1q. Une agrégation **non spécifique** des immunoglobulines (par la chaleur, par des traitements chimiques) peut également révéler ces mêmes sites.

### **Le complément : activation de la voie classique**

1. Le C1 natif qui circule dans le plasma est un complexe de trois protéines : **C1q, C1r et C1s**.
2. C1r et C1s forment, en présence d'ions calcium, un tétramère [(C1r)<sub>2</sub> - Ca<sup>2+</sup> - (C1s)<sub>2</sub>] qui se lie à une molécule de C1q.
3. C1q est une protéine formant un bouquet de six fleurs : **les régions terminales**, de structure globulaire, portent les sites de liaison aux régions Fc des anticorps.
4. **Au moins deux valences** du C1q doivent être engagées dans la liaison au complexe Ag-Ac pour qu'il puisse activer les deux pro-enzymes C1r et C1s.
5. L'activation de la voie classique fait apparaître successivement **trois enzymes** :  
**C1r** dont le substrat est : C1s  
**C1s** dont les substrats sont : C4 et C2  
**C2b** dont les substrats sont : C3 et C5
6. **C1 INH** est un substrat pour les enzymes C1r et C1s : le produit de l'hydrolyse reste irréversiblement fixé aux enzymes, ce qui les inactive et limite la production de C3-convertase classique.
7. C4 et C2 sont les deux protéines **spécifiques de la voie classique** : une concentration sérique diminuée témoigne d'une activation pathologique de cette voie.

### **Le complément □ une protéine majeure : C3b**

1. C3b est **une opsonine**, reconnue par le récepteur du complément des phagocytes (□ CR1).
2. C3b **transporte les complexes immuns** qu'il accroche aux hématies (□ CR1).
3. C3b peut servir de **signal de co-stimulation** pour les lymphocytes B (□ CR2).
4. C3b peut fixer les complexes immuns sur **la cellule dendritique folliculaire** (□ CR1) qui présente ainsi l'antigène aux lymphocytes B au cours d'une réponse secondaire.
5. C3b **présente C5** à la C3-convertase.
6. C3b **peut fixer B**, et le complexe [C3b □ B] est le point de départ d'une C3-convertase alterne.

### **Le complément et la réaction inflammatoire**

1. Quelques peptides qui apparaissent au cours de l'activation du système du complément entretiennent **la réaction inflammatoire**, C3a et C5a :

2. **C3a** et **C5a**, en activant la dégranulation des mastocytes qui libèrent des substances vasoactives : C3a et C5a sont des **anaphylatoxines**.
3. **C5a**, en attirant les phagocytes : C5a est un **facteur chimiotactique**.
4. **C5a**, en activant les phagocytes, exalte leur pouvoir bactéricide.

#### ***Le complément : la voie de la lectine***

1. La voie de la lectine est l'**ancêtre** de la voie classique : l'unité de reconnaissance, la **MBL** (mannose binding lectine) **ressemble à C1q**.
2. La **protéase** associée à la lectine MBL ressemble à **C1s** puisqu'elle a pour substrats C4 et C2.

#### ***Le complément : la voie alterne***

1. **B**, **D** et **P** (la properdine) sont les **protéines spécifiques** de la voie alterne.
2. La C3 convertase alterne initiale produit en permanence des traces de C3b dont le comportement est shakespearien : " to B or not to B ".
3. To B : **si le C3b se dépose sur une surface étrangère**, il fixe B pour former un complexe [C3b-B]. L'action du facteur D sur B fait apparaître une C3-convertase amplificatrice, **stabilisée par la properdine**.
4. Or not to B : **si le C3b se fixe sur une surface de l'hôte**, il fixe B qui subit l'action **des protéines de régulation** membranaires.
5. **Le facteur néphritique** (NeF) est un auto anticorps anti C3b dont la fixation empêche l'activité des protéines de régulation : B et P sont "consommés".

### **Les immunoglobulines**

#### ***Structure générale des Ig***

1. La structure de base d'un anticorps est identique, quelle que soit la classe à laquelle il appartient : **4 chaînes polypeptidiques** dont 2 chaînes légères identiques (de type  $\kappa$  ou  $\lambda$ ) et 2 chaînes lourdes identiques (de type  $\mu$  1,  $\mu$  2,  $\mu$  3,  $\mu$  4,  $\gamma$  1,  $\gamma$  2,  $\gamma$  3,  $\gamma$  4 et  $\alpha$ ) réunies entre elles par un nombre variable de ponts disulfures.
2. C'est le type de la chaîne lourde qui définit **la classe** et **la sous classe** de l'anticorps.
3. Certaines classes d'immunoglobulines **polymérisent la structure de base** : **les IgM** sont des pentamères, **les IgA** sont le plus souvent des dimères (mais il existe des trimères et des tétramères).
4. Dans les Ig polymériques, les unités sont réunies par des ponts disulfures et par **une chaîne J**.

#### ***Structure générale des Ig***

1. Un anticorps est formé par l'assemblage de deux types de chaînes : une chaîne **légère** et une chaîne **lourde**.
2. La chaîne légère d'un anticorps résulte de la soudure de deux polypeptides d'environ 110 aa : **un polypeptide variable** (VL) et **un polypeptide constant** (CL).

3. Comme la structure globale de ces deux polypeptides est identique on définit une chaîne légère comme la soudure d'un **domaine** variable (VL) à un **domaine** constant (CL).
4. **Chez l'homme**, on distingue, d'après la structure du domaine constant, **deux types de chaînes légères** : les chaînes légères **kappa** ( $\square$ ) et les chaînes légères **lambda** ( $\square$ ).
5. Présentes chez tous les individus appartenant à l'espèce humaine, **les chaînes  $\square$  et  $\square$  sont des isotypes**.

#### **Immunoglobulines : le fragment Fc**

1. **La région Fc** d'une immunoglobuline est exclusivement formée par une partie de la région constante des chaînes lourdes.
2. Différents sites de cette région sont plus ou moins **glycosylés** (les Ig sont des glycoprotéines).
3. **La structure de la région Fc** détermine les **propriétés de l'anticorps** : demi-vie, stabilité.
4. D'autres propriétés dépendent de **la reconnaissance de Fc** par des molécules (**C1q**) ou par des récepteurs (**RFc**) : fixation du complément, passage transplacentaire, fixation à diverses cellules.

#### **Immunoglobulines : classes et sous classes sont des isotypes**

1. Un anticorps est formé par l'assemblage de **deux types de chaînes** : une chaîne légère et une chaîne lourde.
2. **La chaîne lourde** d'un anticorps résulte de la soudure de deux polypeptides : un polypeptide **variable** (VH) d'environ 110 aa et un polypeptide **constant** (CH) de longueur variable.
3. **D'après la structure du polypeptide constant CH** on distingue plusieurs **types** de chaînes lourdes, par ordre d'importance : les chaînes gamma ( $\square$  1,  $\square$  2,  $\square$  3,  $\square$  4), les chaînes alpha ( $\square$  1,  $\square$  2), la chaîne ( $\square$ ), la chaîne ( $\square$ ) et la chaîne epsilon ( $\square$ ).
4. Le **type** de la chaîne lourde définit **la classe** (et la sous-classe) d'immunoglobuline à laquelle appartient un anticorps : un anticorps de classe IgE, un anticorps de classe IgG, un anticorps de sous-classe IgG1...
5. Le polypeptide constant **CH est composé de 3 ou 4 séquences** d'environ 110 aa, globalement identiques et définissant **3 domaines** CH1, CH2, CH3 (pour  $\square$ ,  $\square$ ,  $\square$ ) ou **4 domaines** CH1, CH2, CH3, CH4 (pour  $\square$ ,  $\square$ ).
6. Pour les chaînes lourdes à 3 domaines, **une région charnière** s'intercale entre CH1 et CH2.
7. Chez l'homme, les anticorps sont donc répartis **en 9 classes et sous-classes** d'après la structure de leurs chaînes lourdes.
8. Présentes chez tous les individus appartenant à l'espèce humaine, **les chaînes  $\square$  1,  $\square$  2,  $\square$  3,  $\square$  4,  $\square$  1,  $\square$  2,  $\square$ ,  $\square$  et  $\square$  sont des isotypes**.

#### **Immunoglobulines : domaines et superfamille des Ig**

1. Les chaînes légères et les chaînes lourdes sont divisées en sous-unités globulaires compactes d'environ 110 aa stabilisées par un pont disulfure intra chaîne globalement identiques : **les domaines**.
2. Cette structure caractérise toutes les protéines appartenant à **la superfamille des Ig** et qui sont le plus souvent des protéines de membrane participant aux interactions cellulaires comme **les molécules du CMH, les récepteurs pour le fragment Fc des Ig** (RFc) et de **nombreuses molécules d'adhérence intercellulaires**.

### **Immunoglobulines : les régions C et les allotypes**

1. Les allotypes sont des spécificités antigéniques qui sont propres à **certains individus** d'une même espèce.
2. Un individu dont les anticorps ne possèdent pas une séquence donnée, considère cette séquence **comme un antigène**.
3. Ces séquences sont **des marqueurs génétiques**, comme les groupes sanguins ou les molécules du CMH : **ce sont des allotypes**.
4. En ce qui concerne **la partie constante** des chaînes légères  $\square$  et des chaînes lourdes  $\square$  et  $\square$ , des séquences particulières sont partagées par des individus qui constituent des groupes au sein de l'espèce humaine (les groupes sériques).
5. On les désigne respectivement par **Km, Gm** et **Am** ("m" pour marqueur).
6. L'analyse de la séquence des allotypes des Ig humaines (Am, Gm, Km) a montré qu'**un seul acide aminé** différent suffit pour établir une spécificité antigénique nouvelle.  
*Le facteur rhumatoïde (FR) est un auto-anticorps de classe IgM dirigé contre des déterminants de la région Fc des IgG.*

### **Immunoglobulines : régions V et idiotopes**

NB : Tout ce qui va être dit pour les parties variables du **BCR** s'applique intégralement à celles du **TCR**.

1. **L'épitope** est un déterminant antigénique reconnu par **le paratope** du BCR ou d'un anticorps.
2. Le paratope est constitué par l'ensemble **des trois régions hypervariables** de la chaîne légère et **des trois régions hypervariables** de la chaîne lourde.
3. **Les régions hypervariables** responsables de la spécificité d'une immunoglobuline sont, pour l'individu lui-même, **des antigènes**.
4. Les anticorps dirigés contre ces régions peuvent reconnaître différents épitopes qu'on appelle **des idiotopes**.
5. Un ensemble d'idiotopes définit **un idiotype**.
6. Certains anticorps anti-idiotypiques sont l'image interne de l'antigène :

### **L'antigénicité des immunoglobulines**

Les spécificités antigéniques des immunoglobulines :

**\*isotype, allotype, idiotype**

**\*xénoantigène, alloantigène, auto antigène**

### **Immunoglobulines : les IgG**

1. Les anticorps **de classe IgG** sont les plus abondants dans le sérum (80 % des Ig sériques) et sont surtout synthétisés au cours d'**une réponse secondaire**.
2. **D'après la structure de la chaîne lourde**, on peut distinguer 4 sous classes :  
□ 1 : 70 %, □ 2 : 20 %, □ 3 : ,7 %, et □ 4 : 3 %.
3. Une fois fixés à l'antigène, les anticorps de classe IgG fixent C1q (sauf IgG4).
4. Les anticorps de classe IgG sont seuls capables de traverser la barrière placentaire.

### **Immunoglobulines : les IgA**

1. Les IgA sécrétoires possèdent **une chaîne J** qui permet :
  - d'une part, la polymérisation des unités de base,
  - d'autre part, la fixation aux récepteurs des cellules épithéliales des muqueuses.
2. Les IgA sécrétoires possèdent **une pièce sécrétoire** qui est une protéine de la famille des Ig cédée par le récepteur des Ig polymériques des cellules épithéliales des muqueuses.
3. La pièce sécrétoire protège les régions charnières qui sont sensibles à l'action des protéases.
4. Les IgA sécrétoires du colostrum (sécrétion de la glande mammaire dans les jours qui suivent l'accouchement et précède la sécrétion lactée) et du lait maternel protègent l'intestin du nourrisson.
5. Le lait maternel apporte des IgA qui protègent le nourrisson au cours des premiers mois de la vie où le système immunitaire n'est pas encore pleinement fonctionnel.

### **Immunoglobulines : les IgM de surface**

1. Sous sa forme monomérique, l'IgM seule est exprimée à la surface du lymphocyte B immature.
2. Le lymphocyte B mûr exprime en surface IgM et IgD.
3. Ces Ig membranaires sont les récepteurs pour l'antigène du lymphocyte B (le BCR pour B cell receptor).
4. Un lymphocyte B mûr qui n'a pas encore rencontré l'antigène est un lymphocyte "naïf".
5. A l'issue de la réponse primaire, des cellules B mémoire exprimeront l'un ou l'autre des isotypes des autres classes et sous-classes d'Ig.

### **Immunoglobulines : propriétés des IgM**

1. Les IgM sont **les premiers** anticorps synthétisés au début de la réponse immunitaire.
2. Les IgM sont **les premiers** anticorps synthétisés par **le fœtus**.
3. Les IgM **ne traversant pas le placenta**, les IgM présentes dans le sang du cordon sont d'origine fœtale.

4. La présence **d'anticorps IgM spécifiques** d'un agent pathogène dans le sang du cordon témoigne **d'une infection fœtale**.
5. La **multivalence** des anticorps IgM est responsable de leur pouvoir **agglutinant** élevé.
6. Les anticorps IgM sont **plus efficaces** que les anticorps IgG **pour fixer le complément**.
7. Il n'existe **pas de récepteurs** cellulaires pour le fragment Fc des IgM.
8. **La chaîne J** permet aux IgM de se fixer aux récepteurs des cellules épithéliales des muqueuses et d'être présentes dans les sécrétions.

### ***Immunoglobulines : les IgE***

1. Les IgE sont les seules immunoglobulines **thermolabiles**.
2. Les IgE **se fixent aux mastocytes** et à leurs équivalents sanguins, les basophiles, qui possèdent des récepteurs R<sub>FC</sub> de forte affinité.
3. C'est **le pontage** des IgE par l'antigène qui induit le signal de dégranulation des mastocytes.
4. Les IgE se fixent également **aux éosinophiles** leur permettant d'exercer une activité cytotoxique de type **ADCC** vis-à-vis des parasites.
5. La cytotoxicité est médiée par **la dégranulation de l'éosinophile** qui délivre deux protéines basiques : **MBP** (major basic protein) et **ECP** (eosinophil cationic protein).

### ***Immunoglobulines : séroprévention et sérothérapie***

1. L'injection d'immunoglobulines spécifiques confère au receveur **une immunité passive** de courte durée. La durée est encore plus courte si les immunoglobulines spécifiques sont d'origine animale.
2. Quand le tétanos est diagnostiqué, l'injection d'immunoglobulines spécifiques est inutile : il est trop tard.
3. **La séroprévention** du tétanos apporte des anticorps qui neutraliseront la toxine au cas où la blessure a introduit des spores du bacille tétanique, avant qu'elle ne puisse se fixer.
4. La diphtérie peut être soignée par l'injection d'immunoglobulines spécifiques : des signes cliniques précèdent la production de la toxine. On pratique donc **une sérothérapie**.

## **Les anticorps**

### ***La spécificité des anticorps***

1. La spécificité d'un anticorps dépend de son **affinité** plus ou moins grande pour l'antigène.
2. L'affinité correspond à la somme des forces d'attraction et de répulsion qui s'établissent entre le paratope (□ Ac) et l'épitope (□ Ag) : on peut donc distinguer **des anticorps de faible affinité** et **des anticorps de forte affinité**.
3. Les anticorps de classe **IgM** ont une affinité faible qui est compensée par **une avidité** pour l'antigène supérieure aux anticorps de classe IgG.

4. L'avidité dépend de la valence de l'Ig : les IgM ont 10 valences contre 2 pour les IgG.

### **La réponse secondaire**

1. La réponse secondaire ou **réponse anamnestic** est la réponse immunitaire observée après l'injection d'un antigène vis-à-vis duquel l'organisme est déjà sensibilisé.
2. Habituellement, **les antigènes thymo-indépendants** ne suscitent pas de réponse secondaire. Cependant, quelques-uns en sont capables.
3. La réponse secondaire est caractérisée par une production d'anticorps plus rapide et plus intense.
4. D'autre part, les anticorps produits au cours d'une réponse secondaire ont **une affinité plus grande** pour l'antigène. Ces anticorps ont donc un paratope mieux adapté à l'épitope que les anticorps de la réponse primaire.
5. Ces anticorps sont l'expression de **mutations** qui ont affecté les séquences d'ADN codant les régions hypervariables des domaines VL et VH.
6. Le changement d'un seul acide aminé modifie le paratope et peut augmenter ou diminuer **l'affinité** de l'anticorps produit pour l'antigène.
7. C'est **dans les follicules secondaires** qu'ont lieu ces mutations : l'antigène, présenté par les **cellules dendritiques folliculaires**, sélectionne les lymphocytes B dont le paratope lui est mieux adapté, en leur délivrant un signal qui les protège de l'apoptose.

## Les leucocytes sont donc responsables de l'immunité.

Aussi une leucopénie sévère, une absence de leucocytes ou une anomalie fonctionnelle de ces cellules entraînent des déficits immunitaires. Les déficits peuvent être constitutionnels ou acquis.

Quelle qu'en soit la cause, les infections répétées dominent le tableau. Elles peuvent paraître banales initialement mais leur récurrence à l'arrêt des antibiotiques, leur évolution anormalement traînante ou leur aggravation doivent alerter. Il s'agit souvent d'infections ORL, pulmonaires, digestives ou cutanées. D'autres localisations sont possibles de même qu'une atteinte septicémique.

La nature de l'agent pathogène varie selon l'anomalie immunitaire. Schématiquement : les neutropénies ou les anomalies fonctionnelles des granulocytes se compliquent d'infections bactériennes ou fongiques, les anomalies de l'immunité humorale par des infections bactériennes et les anomalies de l'immunité cellulaire par des infections opportunistes (virus, parasites, champignons).

### 1 Développement du système immunitaire

#### 1.1 L'immunité non spécifique

Elle est représentée par le système granulo-monocytaire et le complément.

- **les granulocytes** sont à la naissance en nombre augmenté (supérieurs à 10000/mm<sup>3</sup>). Leur fonction de bactéricidie est satisfaisante. Toutefois elle est diminuée lors d'un épisode de surinfection. Il a été décrit des diminutions de la chimiotaxie et l'opsonisation de ces cellules.

- **Les monocytes et macrophages** du nouveau-né ont acquis toutes les fonctions à l'exception d'une diminution de la sécrétion des prostaglandines E<sub>2</sub>.

- **Le complément sérique** (CH 50) est diminué de moitié, mais le taux rejoint celui de l'adulte dans les premières semaines de la vie.

#### 1.2 Etude de l'immunité spécifique

L'immunité spécifique est représentée par les lymphocytes. On connaît mal les stades de différenciation des cellules souches pluripotentielles en lymphocytes contrairement à ce qu'on connaît avec les autres lignées cellulaires. Ces cellules lymphoïdes immatures donnent issue à deux voies distinctes soit des lymphocytes pré-T capables de migrer dans le thymus et des lymphocytes pré-B migrant dans un compartiment périphérique équivalent de la bourse de FABRICIUS que l'on retrouve chez les oiseaux.

##### 1.2.1 Les lymphocytes T

Au cours de la vie foetale, les cellules pré-T migrent très tôt (10-12<sup>ème</sup> semaine) dans le thymus qui est composé essentiellement de cellules épithéliales provenant des 3<sup>è</sup> et 4<sup>è</sup> poches branchiales pharyngées. Sous l'action d'hormone thymique (thymuline) sécrétée par les cellules épithéliales, il se produit une maturation des thymocytes dont on commence à voir les premières fonctions d'immunité cellulaire vers la 10-12<sup>ème</sup>

semaine. Il se produit une maturation progressive et ces lymphocytes T migrent en périphérie dans les zones thymodépendantes de la rate et des ganglions puis circulent. Dans le sang d'un fœtus de 20-22 semaines, on peut détecter les lymphocytes T suppresseurs et facilitateurs (CD8-CD4). La numération de ces lymphocytes peut donc permettre un diagnostic anténatal à la 20-22ème semaine.

### 1.2.2 Les lymphocytes B

Les lymphocytes pré-B sont détectables par la présence de chaînes immunoglobulines dans leur cytoplasme. Puis, ces lymphocytes portent à leur surface des IgM et en faible nombre des récepteurs pour le fragment Fc des IgG que l'on retrouve dans le foie fœtal vers la 9ème semaine et la moelle osseuse à partir de la 12-13ème semaine. Ces lymphocytes continuent leur maturation caractérisée par l'apparition de nouvelles classes d'Ig membranaires, IgD puis IgG, puis IgA et IgE, présence des récepteurs Fc et récepteurs pour le C3 et enfin par l'expression membranaire des antigènes de classe II du système HLA. Ils sont détectés vers la 12ème semaine dans le foie fœtal, puis dans la moelle osseuse et dans les organes lymphoïdes périphériques burso-dépendants vers la 14-15ème semaine. Dans le sang, les lymphocytes B sont en nombre comparable à ceux de l'adulte vers la 18ème semaine. Dans le sang du fœtus, il est possible de faire un diagnostic anténatal à la 20-22ème semaine, en effectuant une numération des lymphocytes B.

Ces lymphocytes B se transforment en plasmocytes sous l'effet d'une stimulation antigénique afin de produire les autres anticorps. Cette stimulation des lymphocytes B peut être effectuée uniquement par des antigènes dépendant de lymphocytes B ou faire intervenir des lymphocytes T dans le cas des antigènes dit thymodépendants. C'est là l'exemple de la coopération cellulaire entre les lymphocytes B et les lymphocytes T. Au cours de la vie fœtale, la stimulation des lymphocytes B en plasmocytes est possible et paraît précoce puisqu'une production d'IgM a été remarquée dès la 12ème semaine. Les productions d'IgG et d'IgA sont plus tardives. Avant le 5ème mois de gestation, il se produit un transfert placentaire des IgG de la mère à l'enfant et ce transfert est beaucoup plus marqué durant le dernier mois. Ceci explique l'hypogammaglobulinémie du prématuré. Par ailleurs, à la naissance un nouveau-né normal n'a que des IgG maternelles (s'il n'y a pas eu de stimulation antigénique). Ces immunoglobulines vont diminuer progressivement après la naissance pour disparaître entre 3 et 6 mois. Entre temps le nouveau-né aura une production progressive de ces propres immunoglobulines dont les valeurs sont inférieures à celles de l'adulte. Avant d'interpréter un taux d'immunoglobulines chez l'enfant, il faut se référer aux courbes de référence pour l'âge. Les anticorps de classe IgA et IgM présents dans le lait de mère surtout en début de lactation jouent un rôle important dans les infections dues aux diverses bactéries, notamment les entérobactéries. A titre d'exemple, les lymphocytes B issus des plaques de PEYER sensibilisés aux antigènes intestinaux migrent vers la glande mammaire durant la lactation et produisent des anticorps spécifiques vis-à-vis des bactéries présentes chez la mère et qui ont donc le plus de chance d'ensemencer l'intestin du nouveau-né.

## Déroulement de la réponse immunitaire

On décrit quatre étapes successives dans la réponse immunitaire quelle soit cellulaire ou humorale.

**La phase première** est dite d'induction ou de reconnaissance. La CPA (cellules présentant l'antigène) présente selon un mode de communication complexe, l'épitope à "son" récepteur lymphocytaire. Parallèlement, la CPA secrète une immuno hormone (IL 1) capable de favoriser l'activité du lymphocyte.

**La phase deux** est dite de prolifération clonale. Dans cette phase, l'antigène déclenche la multiplication des cellules spécifiques ainsi que la sécrétion de lymphokines aux fonctions multiples (dans la réponse cellulaire) et la synthèse d'immunoglobulines (dans la réponse humorale).

**La phase trois** est dénommée effectrice. C'est au cours de cette phase - réaction d'élimination - que s'effectue la réaction des anticorps (réponse humorale) ou des cellules (réponse cellulaire) spécifiques avec l'antigène, et en général l'élimination de ce dernier ; réaction désignée sous le nom d'inflammatoire pouvant être aiguë ou chronique.

**La phase quatre**, qui peut artificiellement être rattachée aux trois précédentes, correspond à la génération de lymphocytes B ou T mémoires, dont la propriété est de recirculer dans l'attente d'une seconde ou d'une énième rencontre avec l'antigène. En fait ces cellules mémoires, sont des cellules qui s'ajoutent en grand nombre aux cellules préprogrammées dans la reconnaissance a priori de l'antigène. Leur plus grand nombre et peut-être le programme de fonctionnement plus élaboré de ces cellules, expliquent la nature de la réponse secondaire ou anamnétique beaucoup plus rapide et quantitativement plus performante que la réponse primaire. Ces cellules mémoires et la présence d'anticorps résiduels, expliquent notamment pourquoi un germe infectieux qui pénètre dans un organisme connu de lui, parce qu'il l'a immunisé antérieurement, sera immédiatement neutralisé, ce qui aura un double effet bénéfique pour l'hôte : absence d'infection et restimulation du système de défense.

### 3 Explorations de l'immunité

#### 3.1 Etude de l'immunité non spécifique

- Numération des polynucléaires : on parle de granulopénie lorsqu'il existe moins de 1000 granulocytes/mm<sup>3</sup>.
- Etude des fonctions des polynucléaires lorsque leur nombre est normal ou augmenté : chimiotactisme, phagocytose et étude de la fonction bactéricide (chimioluminescence).
- Dosage du complément CH50.

#### 3.2 Etude de l'immunité spécifique (responsable de la mémoire immunitaire)

##### 3.2.1 Etude de l'immunité cellulaire

Cette immunité est représentée par les lymphocytes T et les cellules NK.

- Numération des lymphocytes totaux d'après la numération sanguine. Taux des lymphocytes T : 75 %.

- Exploration de ces lymphocytes T. L'examen simple est la réaction d'hypersensibilité retardée, représentée par la cuti à la tuberculine lorsque le malade a eu le B.C.G. On peut aussi étudier la fonction des lymphocytes T en les stimulant par différents mitogènes ou antigènes.

### 3.2.2 Explorations de l'immunité humorale

Cette immunité est représentée par les lymphocytes B.

- Numération des lymphocytes B (25 % des lymphocytes).
- Dosage pondéral des immunoglobulines : IgD, IgM, IgG, IgA et IgE.
- Dosage des anticorps après vaccinations et de groupes sanguins.

## 4 Déficits immunitaires

### 4.1 Définition

Toute situation du système immunitaire fragilisant l'organisme de façon passagère ou durable et favorisant la survenue d'infections graves. Il s'agit donc de syndromes dus à une anomalie de l'une ou l'autre des lignées cellulaires impliquées (lymphocytes T, B, PN, macro) dans la réponse immune. Ils peuvent être acquis ou congénitaux.

### 4.2 Circonstances cliniques de découverte

On peut être amené à rechercher un déficit immunitaire dans les circonstances suivantes :

Notion d'un déficit connu ou suspecté dans la famille ou la fratrie. Lorsque le déficit est bien caractérisé, le diagnostic anténatal est souvent possible.

Les signes évocateurs sont dominés par l'infection et les troubles digestifs. L'infection est localisée ou généralisée, à répétition, de type bactérien, viral, mycosique ou parasitaire. Les troubles digestifs sont dominés par la diarrhée chronique sévère, précoce, rebelle aux traitements classiques et/ou par une cassure de la courbe de poids.

Signes apparemment non évocateurs : eczéma et thrombopénie du nouveau-né, hypocalcémie et cardiopathies congénitales, manifestations auto-immunes ou d'hypersensibilité (arthrite, cytopénie, glomérulonéphrite), allergies et accidents médicamenteux.

Dissémination d'un vaccin vivant comme le BCG ("Bécégite") ou le virus polio oral.

### 4.3 Déficits immunitaires primitifs

#### 4.3.1 Déficits de l'immunité non spécifique (10 % des déficits immunitaires héréditaires)

##### 4.3.1.1 Anomalies fonctionnelles des granulocytes

**La granulomatose septique chronique familiale à transmission récessive liée au sexe** (ou encore autosomique récessive) est l'exemple typique. La phagocytose est normale mais le métabolisme oxydatif est nul. Les femmes sont vectrices et généralement asymptomatiques. Les infections apparaissent souvent au cours de la première année, siégeant au niveau de la peau, des ganglions, de la sphère ORL ou systémiques. Il s'agit d'infections bactériennes (en particulier de staphylocoque) ou fongiques (candida et aspergillus). Cette affection évolue avec formation de granulome

dans les différents viscères. Il existe une hyperleucocytose avec augmentation des immunoglobulines. Le diagnostic repose sur le test de réduction du nitrobleu de tétrazolium et sur le test de chémiluminescence. Le traitement repose sur une antibiothérapie adaptée des surinfections. Certains proposent une antibiothérapie systématique.

Le pronostic est habituellement défavorable. Le diagnostic anténatal est possible. Il existe d'autres anomalies qualitatives des phagocytes touchant le chimiotactisme et non la bactéricidie (syndrome de Buckley, syndrome de Chediak Higashi, syndrome du leucocyte paresseux) ou encore l'adhérence leucocytaire (LAD ou déficit d'adhésion leucocytaire).

#### 4.3.1.2 Agranulocytose (déficit quantitatif)

#### 4.3.1.3 Déficits du complément

Ils sont surtout responsables de manifestations auto-immunes. Les déficits en C3, C5, C6, C7 et même C8 sont néanmoins responsables d'infections bactériennes graves et sévères en particulier de méningites.

4.3.2 Déficits de l'immunité humorale (70 % des déficits immunitaires héréditaires dont la majorité sont des déficits en IgA)

#### **Agammaglobulinémie liée au sexe (Bruton)**

Les infections de la sphère ORL, pulmonaires, digestives surviennent après le 6ème mois. Cette affection se transmet selon un mode récessif lié au sexe. Le diagnostic repose sur l'absence de lymphocytes B et d'immunoglobulines sériques. Le traitement substitutif apporte des immunoglobulines intraveineuses à la dose de 400 mg/kg afin de maintenir un taux résiduel d'IgG > 7-8 g/l (soit tous les 15 à 21 jours). L'évolution se fait vers la dilatation des bronches et l'insuffisance respiratoire chronique. Le traitement des surinfections bronchiques et la kinésithérapie respiratoire sont essentiels. Le diagnostic anténatal est possible (gène btk).

#### **Déficits dissociés de l'immunité humorale**

Déficit en IgM sérique, déficit en IgA. Ce dernier déficit est fréquent (1/700) mais les manifestations ne sont pas univoques : infections ORL et bronchiques, allergies diverses, maladies auto-immunes (lupus, intolérance au gluten ...). Le déficit en IgG et IgA avec hyper IgM est en fait une maladie T puisqu'il s'agit d'un défaut d'expression par les lymphocytes T d'une molécule (ligand de CD40) jouant un rôle fondamental dans le phénomène de " switch " ou de commutation isotypique. Sa transmission est liée à l'X ou autosomique récessive et le tableau clinique associe des infections bactériennes trop fréquentes, une neutropénie parfois et une susceptibilité aux agents opportunistes.

#### **Hypogammaglobulinémie transitoire de la première enfance**

Il s'agit de nourrissons présentant des infections ORL ou bronchiques après le 6ème mois de vie alors que les IgG maternelles ont disparu. Le taux des immunoglobulines est diminué mais le taux des lymphocytes B est normal. Les perfusions d'immunoglobulines sont nécessaires au cours d'infections.

#### **Hypogammaglobulinémie à expression variable**

Ce groupe est très hétérogène, caractérisé par une hypogammaglobulinémie avec présence de lymphocytes B. Le tableau est variable d'un malade à l'autre, dominé par

des infections bactériennes et des manifestations inflammatoires chroniques (du tube digestif, infiltrats pulmonaires, polyadénopathie, hépatomégalie). Il est vraisemblable qu'un déficit cellulaire soit sous-jacent.

#### 4.3.3 Déficiences touchant principalement les lymphocytes T (20 % des déficiences immunitaires héréditaires)

##### 4.3.3.1 Déficiences de l'immunité cellulaire

- L'exemple typique est représenté par le **syndrome de Di George** : embryopathie liée à une anomalie de développement des 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> arcs branchiaux. La forme typique se révèle en période néonatale par une hypocalcémie sévère parfois responsable de convulsions et une cardiopathie. Il existe une aplasie thymique avec une absence de lymphocytes T.

- **Déficiences " fonctionnelles " T** : il s'agit de maladies rares à révélation plus tardive, riches en manifestations auto-immunes.

- **Défaut d'expression des molécules de classe II d'histocompatibilité** : se révèle vers 2 à 3 ans par une diarrhée chronique et une infection virale du groupe herpès.

##### 4.3.3.2 Déficiences immunitaires mixtes affectant l'immunité humorale et cellulaire

- **Déficiences combinées sévères (DICS)** : les manifestations infectieuses, surtout de nature opportunistes, surviennent à partir du 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> mois : ORL, pulmonaires, digestives avec hypotrophie et cassure de la courbe staturo-pondérale. Il n'existe pas de lymphocytes T (parfois présence de lymphocytes T d'origine maternelle) ; les lymphocytes B sont parfois présents. Le taux des immunoglobulines G est ininterprétable au cours du premier mois de la vie. Seule la transplantation médullaire permet la guérison dans 75 % des cas. Le diagnostic anténatal est possible.

##### 4.3.3.3 Déficiences immunitaires mixtes associées à d'autres anomalies

Ataxie-télangiectasie à transmission AR (gène ATM identifié en juin 1995 en 11q22.23), syndrome de Wiscott-Aldrich lié à l'X (gène identifié en août 1994), candidose chronique cutanéomuqueuse.

#### 4.4 Déficiences immunitaires acquises - Classification

Ils constituent la cause la plus fréquente des déficiences immunitaires.

##### 4.4.1 Hypoprotidémie et malnutrition

Les causes rencontrées sont : défauts d'apport de protéides, fuites protéidiques (syndrome néphrotique, entéropathies exsudatives, eczéma souvent sévère).

##### 4.4.2 Déficiences en oligo-éléments (zinc, fer)

##### 4.4.3 Insuffisance rénale

##### 4.4.4 Causes médicamenteuses

- Tous les médicaments responsables de leucopénie sont responsables de déficiences immunitaires. Le risque infectieux est d'autant plus sévère que la leucopénie est

importante et prolongée. Par définition, on parle de neutropénie si  $< 1000$  granulocytes/mm<sup>3</sup> et de lymphopénie si  $< 800$  à  $1000$ /mm<sup>3</sup>.

- Chimiothérapie antinéoplasique : la leucopénie est due à la toxicité médullaire de la plupart de ces médicaments et est habituellement associée à une anémie et à une thrombopénie. Les cures de chimiothérapie sont reportées lorsque le taux des leucocytes est inférieur à  $2000$ /mm<sup>3</sup>. La survenue d'une fièvre chez un enfant traité par chimiothérapie fait craindre une infection et impose une numération formule sanguine afin de connaître le taux des leucocytes. Une granulopénie et/ou une lymphopénie nécessitent une prise en charge urgente (ATB IV).

- Les immunosuppresseurs ont souvent une toxicité médullaire globale ou parfois plus élective sur les lymphocytes (cyclophosphamide). Un tel traitement justifie une surveillance régulière des leucocytes et fait craindre des infections bactériennes mais aussi virales et à germes opportunistes. Les corticoïdes, dont le mode d'action immunosuppressive est mal connu, se compliquent rarement d'infection en absence de déficit immunitaire par ailleurs.

- Médicaments responsables de neutropénie.

#### 4.4.5 Splénectomie

l'absence de rate expose à des infections bactériennes parfois dramatiques. Ceci est dû à un déficit de l'opsonisation. Les germes les plus souvent rencontrés sont : streptocoque pneumoniae, méningocoque, hémophilus influenzae, salmonelles. La vaccination contre le pneumocoque et une antibiothérapie par la pénicilline constituent des mesures préventives. Cette situation se rencontre après splénectomie chirurgicale ou en cas de rate non fonctionnelle (ex: au cours de la drépanocytose).

#### 4.4.6 Maladie de Hodgkin

Le déficit se rencontre surtout dans les formes évoluées, III ou IV ; il y a négativation des tests cutanés.

#### 4.4.7 Les infections virales

Les embryofœtopathies dues au virus de la rubéole ou au cytomégalovirus s'accompagnaient d'anomalies immunologiques mais il ne s'agissait pas de déficits immunitaires importants. Par ailleurs, certaines maladies virales, telle la rougeole, dépriment transitoirement l'immunité cellulaire avec négativation des tests cutanés. En fait, seul le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) peut induire un déficit immunitaire majeur et prolongé (cf. chapitre correspondant).

## VACCINATIONS DE L'ENFANT et CALENDRIER VACCINAL

La vaccination est la meilleure des politiques, et est un pilier de la médecine pédiatrique préventive visant à amener l'enfant en bonne santé à l'âge adulte . Il est indispensable pour le médecin de connaître et de pouvoir expliquer aux parents le rationnel de la vaccination, souvent mise en cause avec légèreté, du fait même de son efficacité qui fait que médecins et parents ne connaissent plus des maladies telles que rougeole, diphtérie, rubéole congénitale, coqueluche,...sans compter le succès d'éradication de la polio.

Toute interruption des programmes vaccinaux ( guerres, catastrophes naturelles,...) entraîne rapidement la résurgence de ces maladies.

### Quelques notions de politique vaccinale

**Le vaccin polio:** C'est la seule vaccination légalement obligatoire en Belgique. la polio est éradiquée. Pour cette raison, le vaccin oral vivant a été supprimé, afin d'éviter de répandre des souches vaccinales sources potentielles du virus sauvage. Le vaccin polio est donc maintenant tué, et injectable.

**Le vaccin rubéole:** initialement administré aux adolescentes, il est maintenant administré chez les nourrissons des 2 sexes, pour supprimer la circulation de ce virus, protégeant ainsi indirectement les personnes non vaccinées. Depuis lors, il n'y a plus de rubéole congénitale.

**Le vaccin coqueluche:** initialement, ce vaccin était produit par des cultures cellulaires, et était responsable d'importantes réactions (T°, rougeur, gonflement), si bien que de nombreux enfants, actuellement jeunes adultes, n'étaient pas vaccinés. Le vaccin acellulaire est nettement mieux toléré. Ce vaccin a été avancé de 3 à 2 mois, afin d'éviter des coqueluches chez des jeunes nourrissons, qui peuvent être fatales. Le bacille (*Bordetella Pertussis*) circule encore, chez des adultes mal vaccinés par exemple, qui peuvent contaminer un nourrisson. Une toux sèche prolongée chez un jeune non fumeur doit faire évoquer la coqueluche et le contact avec un nourrisson non vacciné évité. Le sigle aP dans l'abréviation du vaccin trivalent Diphtérie Tetanos Coqueluche (DTaP) signifie "acellular pertussis".

**Le vaccin contre l'hépatite B** est universellement recommandé visant à éradiquer cette maladie; le réservoir humain est immense chez les porteurs chroniques (1/5ème de la population mondiale) : il faudra donc des dizaines d'années pour arriver à l'éradiquer, contrairement à la rubéole par exemple pour laquelle il n'y a pas de porteur chronique.. Les politiques de vaccination ciblées protègent les personnes à risque, mais ne diminuent pas l'incidence globale de la maladie. L'hépatite B est une des principales maladies sexuellement transmissibles. Ce vaccin fut aussi le premier vaccin "anti cancer" puisque le virus HBV est responsable de cancers du foie.

### Les vaccins conjugués:

Les vaccins conjugués permettent d'améliorer la durée de protection, l'induction d'une mémoire immunitaire, une réponse immunitaire aux injections de rappel et la réduction du portage nasopharyngé de la bactérie. Ils sont en général conjugués à une anatoxine, p ex diphtérique.

Le vaccin contre l'hémophilus Influenzae de groupe B fut le premier vaccin conjugué introduit dans le schéma de vaccination. Il en est résulté une quasi disparition des infections invasives: méningites, arthrites, épiglottites.....chez les enfants âgés de moins de 4 ans.

Vaccin contre la méningocoque: Il existe un vaccin contre le méningocoque du groupe C (Meningitec ou Menjugate ) et aux EU contre 4 sérotypes, A,C,Y & W (Menactra). Il est recommandé à partir de l'adolescence. Le méningocoque du groupe C compte pour environ 1/3 des infections totales par méningocoque. Attention, ces vaccins ne protègent pas contre le neiseiria meningocoque du groupe B (le vaccin disponible sera bientôt disponible).

Vaccin contre le pneumocoque. A nouveau, c'est le vaccin conjugué (Prévenar) qui est d'usage chez l'enfant. Il contient 7 serotypes différents. Le vaccin polysaccharidique (23 serotypes) (Pneumune, Pneumovax) ne permet pas d'induire une protection efficace chez les jeunes enfants. Puisque le vaccin conjugué ne contient pas tous les sérotypes, les infections invasives par pneumocoques ne sont pas éradiquées. Le pneumocoque reste donc une des premières causes d'infections sévères chez les nourrissons.

### **Les vaccins combinés**

Ils ont fait l'objet d'études montrant une efficacité comparable par rapport aux vaccins administrés seuls. Par exemple, le nourrisson reçoit un seul vaccin hexavalent couvrant polio, diphtérie, tétanos, coqueluche, Hib, Hépatite B . C'est également un progrès de confort considérable.

### **Schéma de vaccination inconnu ou incertain.**

Cela peut être le cas par exemple pour un enfant adopté. Dans ce cas, la règle est de recommencer à zéro le schéma de vaccination complet.

Vaccinations recommandées par la Communauté française de Belgique								
Ages auxquels les vaccins sont recommandés	2 mois	3 mois	4 mois	12/13 mois	14/15 mois	5/6 ans : rappel	12 ans	14/16 ans : rappel
<u>Poliomyélite</u>	X	X	X	-	X	X	-	-
<u>Diphtérie</u> <u>Tétanos</u> <u>Coqueluche</u> Rotavirus à administrer par voie orale avant l'âge de 6 mois: - rotarix : 2 doses - rotateq : 3 doses	X X X	X X X	X X X	-	X X X	X X X	-	X X -
Haemophilus Influenzae type B	X	X	X	-	X	-	-	-
<u>Hépatite B</u>	X	X	X	-	X	-	Rattrapage si pas fait en bas âge	-
<u>Rougeole</u> <u>Rubéole</u> <u>Oreillons</u>	-	-	-	X X X	-	Rattrapage si pas fait en bas âge	X X X	Rattrapage si pas fait à 12 ans
<u>Méningocoque C</u>	Ce vaccin peut être			X	administré entre 2 mois et 19 ans.			
Pneumocoque	X	X	X	X	-	-	-	-

### Autres vaccins à considérer, non repris dans le calendrier vaccinal

**Hépatite A:** recommandé en cas de voyage en zone endémique, en cas de cas familiaux ou en cas de notion d'hépatite A dans la communauté. L'hépatite A n'est pas toujours bénigne. Vaccin très efficace. 2 injections à 6 mois d'intervalle.

**Rotavirus:** (Rotateq, Rotarix). Nouveau vaccins contre le Rotavirus couvrant plusieurs sérotypes. Tous les enfants sont en contact avec ce virus, et plusieurs sérotypes expliquent des récurrences d'infections. ce vaccin est administré dès l'âge de 6 semaines par voie orale; 3 doses espacées de 4 semaines. La vaccination complète doit être faite avant l'âge de 6 mois.

**Papilloma Virus (HPV):** (Cervarix, Gardasil): vaccin dirigé contre un certain nombre de sérotypes, destiné à protéger contre les papillomavirus responsables de dysplasie et de cancers du col utérin. Indiqué chez les jeunes filles avant activité sexuelle.

**Varicelle (HZ):** Vaccins vivant atténué, à partir de 12 mois. Surtout chez les patients à risque: malades chroniques, futurs greffés,....