

# Maladies infectieuses du nouveau-né, de l'enfant et éléments d'immunologie

Professeur Oreste Battisti

2010

## Sommaire

Rappel 1 → Quand Les bactéries font de la résistance.....	11
Rappel 2 → La maladie infectieuse.....	12
Rappel 3 → PHYSIOLOGIE DE LA RÉPONSE IMMUNITAIRE HUMORALE.....	15
Rappel 4 → LE SYSTEME IMMUNITAIRE : CELLULES, MOLÉCULES ET ORGANES DE L'IMMUNITÉ .....	20
Rappel 5 → LA REACTION INFLAMMATOIRE .....	74
Rappel 6 → LA REACTION IMMUNITAIRE .....	89
Rappel 7 → IMMUNOPATHOLOGIE .....	100
Rappel 8 → Les auto-anticorps .....	104
Rappel 9 → Lexique révisioennel.....	117
1 Infection bactérienne par contamination anté ou perinatale.....	132
1.1 Les aspects cliniques, 4 grands tableaux :.....	132
1.2 Le diagnostic repose sur 2 éléments.....	133
1.3 Les germes responsables .....	134
1.4 Traitement :Urgent .....	134
1.5 Prévention.....	135
2 Contamination bactérienne postnatale.....	136
2.1 Clinique .....	136
2.2 Circonstances favorisantes.....	136
2.3 Traitement.....	136
2.4 Prévention.....	137
3 Les infections virales .....	137
3.1 La rubéole congénitale .....	137
3.2 Le cytomégalovirus.....	137
3.3 Herpès néonatal.....	138
3.7 Les parasites.....	140

La fièvre .....	142
1 La fièvre aiguë chez l'enfant.....	142
1.1 Caractères en fonction de l'âge .....	142
1.2 Signes d'accompagnement.....	142
1.3 Conséquences et principaux signes .....	143
1.4 L'hyperthermie majeure .....	143
1.5 Traitement de la fièvre .....	143
2 La fièvre prolongée.....	144
2.1 Définitions et diagnostic.....	144
2.2 Etiologie .....	145
Le patient neutropénique fébrile.....	152
Infections respiratoires aiguës courantes de l'enfant .....	172
1 Affections des voies respiratoires supérieures .....	172
1.2 Les angines .....	178
2 Affections pulmonaires, bronchiques et parenchymateuses.....	182
Lecture pour les plus curieux: Otitis Media With Effusion .....	189
1. HLs of $\geq 40$ dB (at least a moderate hearing loss): A comprehensive audiologic evaluation is indicated if not previously performed. If moderate hearing loss is documented and persists at this level, surgery is recommended, because persistent hearing loss of this magnitude that is permanent in nature has been shown to impact speech, language, and academic performance. <sup>129-131</sup> .....	204
2. HLs of 21 to 39 dB (mild hearing loss): A comprehensive audiologic evaluation is indicated if not previously performed. Mild sensorineural hearing loss has been associated with difficulties in speech, language, and academic performance in school, <sup>129,132</sup> and persistent mild conductive hearing loss from OME may have a similar impact. Further management should be individualized based on effusion duration, severity of hearing loss, and parent or caregiver preference and may include strategies to optimize the listening and learning environment (Table 4) or surgery. Repeat hearing testing should be performed in 3 to 6 months if OME persists at follow-up evaluation or tympanostomy tubes have not been placed.....	204
3. HLs of $\geq 20$ dB (normal hearing): A repeat hearing test should be performed in 3 to 6 months if OME persists at follow-up evaluation. ....	204
Parasitoses intestinales chez l'enfant.....	218

1 Parasitoses intestinales autochtones .....	218
2 Parasitose intestinale d'enfants ayant vécu ou voyagé dans les régions d'endémie connue..	221
Primo-infection tuberculeuse.....	224
1 Signes de la tuberculose initiale.....	224
1.1 Tuberculose initiale de forme latente : .....	225
1.2 Tuberculose initiale de forme patente .....	227
2 Examens complémentaires .....	228
2.1 Les examens courants de laboratoire .....	228
2.2 Recherche de l'allergie tuberculinique .....	228
2.3 Recherche du bacille de Koch .....	228
2.4 Signes radiographiques pulmonaires .....	229
3 Enquête étiologique.....	230
4 Evolution .....	230
4.1 Formes latentes .....	230
4.2 Formes patentes .....	231
5 Formes cliniques particulières.....	232
5.1 Méningite tuberculeuse .....	232
5.2 Formes du nourrisson .....	233
6 Traitement .....	233
6.1 Traitement préventif .....	233
6.2 Traitement curatif.....	235
Staphylococcie pleuro-pulmonaire .....	238
1 Etiologie .....	238
2 Clinique .....	238
3 Examens complémentaires .....	238
4 Evolution .....	239
5 Traitement.....	239

1. **Reconnaître le syndrome septique\* et suspecter l'infection urinaire:** Devant un nourrisson qui fait une forte température (>38,5° C) , l'infection du haut appareil urinaire sera suspectée en l'absence de foyer clinique évident. Le syndrome septique sur infection urinaire peut se voir chez un nourrisson dès les premiers jours de vie: Température, frissons, vomissements, refus alimentaires, teint grisâtre, mauvais état général, peu actif, diminution du contact, extrémités froides. Sensibilité des flancs, et parfois palpation d'une néphromégalie. Douleurs lombaires, mictalgies et pollakiurie sont plus nettes chez le plus grand enfant. Passer à l'étape N° 6 si patient choqué... 241
2. **Prélèvement d'un échantillon d'urine** pour analyse microscopique et bactériologique. La pyurie est indicative, mais certaines infections ne s'accompagnent pas de pyurie. Une hématurie peut survenir dans les cystites aiguës, surtout causées par E Coli. Le diagnostic bactériologique n'est pas toujours aisé: 241
  - Difficultés liées au prélèvement: mauvaise toilette, irritation muqueuse ou cutanée. 241
  - Sacs collecteurs adhésifs. Ne peuvent rester plus d'une heure. Se détachent, peuvent causer une irritation du siège 241
  - Sondage urinaire: **proscrit**, surtout chez le garçon au vu du risque de lésions de l'urèthre. .... 241
  - Urine à mi-jet chez le grand enfant..... 242
  - La ponction sus-pubienne (1 travers de doigt au dessus de la symphyse pubienne) sous transillumination ou échographie chez le nourrisson < 1 an. Éviter les contaminations, grande fiabilité du résultat. .... 242
  - Infection parfois masquée par l'usage préalable d'antibiotiques. .... 242
  - L'échantillon doit être envoyé directement au laboratoire, et maintenu réfrigéré . Germes responsables: E Coli, Proteus Mirabilis sont les plus fréquents lors des premières infections. D'autres germes gram négatifs sont retrouvés ensuite. L'infection urinaire survient par voie ascendante ou hématogène. .... 242
3. **Prise de sang:** Une hémoculture est systématiquement prélevée . Un ionogramme, urée créatinine est prélevé. Une hyponatrémie est parfois présente chez le nourrisson en cas de PNA. Outre les examens d'urine, on réalise un prélèvement sanguin: augmentation de la leucocytose neutrophile, CRP élevée ..... 242
4. Une **échographie** permettra éventuellement de déceler l'infection du parenchyme rénal: zone hypoéchogène, parfois abcès. Elle montrera une éventuelle dilatation en cas de reflux, syndrome de jonction. .... 242
5. La **scintigraphie** au DMSA peut être plus sensible pour déceler une infection aiguë du parenchyme , ou des cicatrices d'infection ancienne. .... 242
6. Après prélèvements bactériologiques: **mise en perfusion et antibiothérapie** visant les grams négatifs: Cefuroxime ou autre céphalosporine ± aminoglycoside . En cas de choc, volémisation du patient: Physio 10à20 cc/kg en 30 minutes. NB: Cette étape doit être la **priorité immédiate si patient en mauvais état général, choqué...** 242

7. <b>Evolution attendue:</b> L'enfant devient afébrile dans les 24 à 72 heures. Le traitement est poursuivi par voie intraveineuse jusqu'à normalisation du sédiment urinaire. Relai per os ensuite pour un total de 10 jours.....	242
8. L'enfant est ensuite mis sous <b>prophylaxie infectieuse</b> : Furadantine, 3 mg/kg/jour. Alternatives: amoxicilline 30 mg/kg, Cotrimoxazole 6mg/kg .....	242
9. Une imagerie par <b>cystographie sus-pubienne</b> est programmée à distance de l'infection, après contrôle du sédiment urinaire, afin de déceler une malformation .....	242
10. En cas de malformation établie <b>poursuite de la prophylaxie infectieuse, prolongée ou jusqu'à correction chirurgicale si nécessaire.</b> ....	242
Les détresses infectieuses .....	249
Biologie : HEMOC (y compris si via intra osseuse), hémato, CRP, glycémie, protéines, enzymes hépatiques, coagulation et PDF, pH, fonction rénale, ions, calcium, phosphore, lactate, cortisol (tube sec 2ml). ....	249
Maladie de Kawasaki (Syndrome adénocutanéomuqueux).....	258
1 Signes cliniques.....	258
1.2 Autres manifestations .....	258
2 Diagnostic .....	259
2.1 Diagnostic positif .....	259
2.2 Diagnostic différentiel .....	259
3 Etiologie .....	259
4 Prise en charge .....	260
4.1 Les médicaments .....	260
4.2 Surveillance .....	260
5 Evolution .....	260
5.1 Immédiate .....	260
5.2 A long terme .....	261
6 Pronostic .....	261
L'infection à VIH de l'enfant .....	264
1 Définition de la maladie.....	264
2 Epidémiologie .....	265

3 Transmission materno-foetale .....	265
3.1 Mécanismes .....	265
3.2 Facteurs de risques.....	266
3.3 Prévention INFECTION HIV ET GROSSESSE : .....	267
Manifestations cliniques .....	273
1 Forme rapidement évolutive .....	273
2 Forme lentement évolutive .....	273
6 Stratégies thérapeutiques.....	275
Antirétrovirales.....	275
Vis à vis des autres infections .....	276
Autres .....	277
Erythèmes chez l'enfant (orientations diagnostiques).....	278
1 Causes des érythèmes chez l'enfant .....	278
2 Erythème médicamenteux : toxidermie.....	279
3 Epidermolyse spaphylococcique aiguë .....	279
4 Erythème et maladie systémique .....	280
Infections osseuses chez l'enfant .....	281
1 Ostéomyélite aiguë .....	281
2 L'ostéite.....	281
3 Arthrite .....	282
<b>Exposé supplémentaire :l'ostéo-arthrite, une approche par l'imagerie</b> .....	283
1. DONNÉES ANATOMO ET PHYSIO-PATHOLOGIQUES.....	283
1.1. Données anatomiques particulières à l'enfant .....	283
1.2. Voies de contamination. Germes responsables.....	284
1.3. Pathogénie.....	284
2.2. Scintigraphie .....	285
2.3. Imagerie par résonance magnétique (IRM) .....	286

2.4. Tomodensitométrie.....	286
2.5. Echographie.....	286
3.2. Ostéomyélite aiguë de l'enfant.....	288
3.3. Ostéomyélite chronique.....	290
3.4. Ostéomyélite circonscrite.....	291
3.5. Autres formes.....	293
Diagnostic d'une adénopathie périphérique .....	296
1 Diagnostic positif.....	296
2 Diagnostic différentiel.....	297
3 Diagnostic étiologique .....	297
4 Conclusion et attitudes pratiques .....	302
Diarrhées aiguës et déshydratations.....	303
1 Rappel physiologique.....	303
1.1 Métabolisme de l'eau .....	303
1.2 Les systèmes de défense du tube digestif.....	303
2 Rappel physiopathologique et étiologies.....	304
2.1 Les infections bactériennes entérotoxiques .....	304
2.2 les infections bactériennes invasives .....	304
2.3 les infections virales .....	304
2.4 Les infections parasitaires .....	304
2.5 enfin, les infections extradiigestives.....	305
3 Conduite à tenir devant une diarrhée aiguë du nourrisson .....	305
3.2 Les examens complémentaires .....	307
3.3 Le traitement diététique des diarrhées aiguës du nourrisson.....	307
3.4 La réhydratation par voie veineuse.....	309
3.5 Le traitement médicamenteux .....	311
3.6 Le traitement préventif .....	311

Conclusion.....	312
LES HEPATITES : état global du problème.....	312
<b>HEPATITE B</b> .....	313
<i>Incidence- fréquence-modes de contamination</i> .....	313
<b>HEPATITE B chronique:</b> .....	315
PROPHYLAXIE.....	315
<i>Lamivudine chez l'enfant:</i> .....	317
<b>L'HEPATITE C</b> .....	318
VACCINATIONS DE L 'ENFANT .....	321
<i>Nous passons en revue quelques maladies infectieuses classiques.</i> .....	325
La poliomyélite .....	325
La diphtérie .....	325
Le tétanos .....	326
La coqueluche .....	326
la scarlatine.....	326
La rougeole .....	327
La rubéole.....	329
Les oreillons.....	330
La roséole ou exanthème subit .....	330
La 5° maladie ou érythème infectieux.....	331
La varicelle .....	332
quelques formes de zona .....	334
quelques formes de stomatite .....	335
Syndrome « mains-pieds-bouche » : ici, image de l'éruption au niveau des paumes de mains. ....	335
Gingivostomatite herpétique.....	335
La mononucléose infectieuse .....	336
Les staphylococcies de la peau .....	336



## Rappel 1 → Quand Les bactéries font de la résistance....

- L'**individualisation** d'un ou plusieurs mécanismes de résistance, en particulier d'origine enzymatique par production de  $\beta$ -lactamase doit tenir compte de l'**expression phénotypique habituelle** de l'espèce bactérienne identifiée, d'autant que peuvent intervenir d'autres mécanismes de résistance (impermeabilité, affinité faible pour certaines PLP....).

- **Divers phénotypes de résistance acquise** par mécanisme enzymatique sont souvent bien individualisés et l'on tiendra compte pour leur individualisation du spectre d'inactivation de telle ou telle enzyme:

	<b>Mécanismes de résistance</b>	<b>Expression phénotypique</b>
<b>1</b>	<b>Hyperproduction d'une <math>\beta</math>-lactamase chromosomique (HP)</b>	Classe C (céphalosporinases) Classe A
<b>2</b>	<b>HP + impermeabilité</b>	Enterobacter, P. aeruginosa
<b>3</b>	<b>Céphalosporinases mutées (BLSE CASE)</b>	Exemples
<b>4</b>	<b>Pénicillinases transférables (Tra+)</b>	Pénicillinases TEM, SHV (classe A) Pénicillinases PSE (classe A) Oxacillinases (classe D)
<b>5</b>	<b>HP + Pénicillinases Tra+</b>	Exemples
<b>6</b>	<b><math>\beta</math>-lactamases à spectre élargi/étendu (BLSE)</b>	Pénicillinases mutées (classe A) Oxacillinases mutées (classe D) Autres types (CTX-M, BES, PER, VEB..) Détection
<b>7</b>	<b>Acquisition de TRI/IRT/CMT</b>	Pénicillinases TRI/IRT Pénicillinases CMT
<b>8</b>	<b>Céphalosporinases transférables</b>	Exemples
<b>9</b>	<b>Acquisition de carbapénémases</b>	classe A (imi, sme, KPC....) classe B (IMP,VIM). classe D (OXA)
<b>10</b>	<b>Acquisition de BLSE + mutation</b>	Exemples
<b>11</b>	<b>Identification moléculaire</b>	

**Rappel 2 → 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	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
commensalisme	<input type="checkbox"/>	0
exploitation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>0 = sans effet    <input type="checkbox"/> = effet favorable    <input type="checkbox"/> = 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 salubre 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".

# Rappel 3 → 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, déclenchera 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...

## Rappel 4 → 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** :

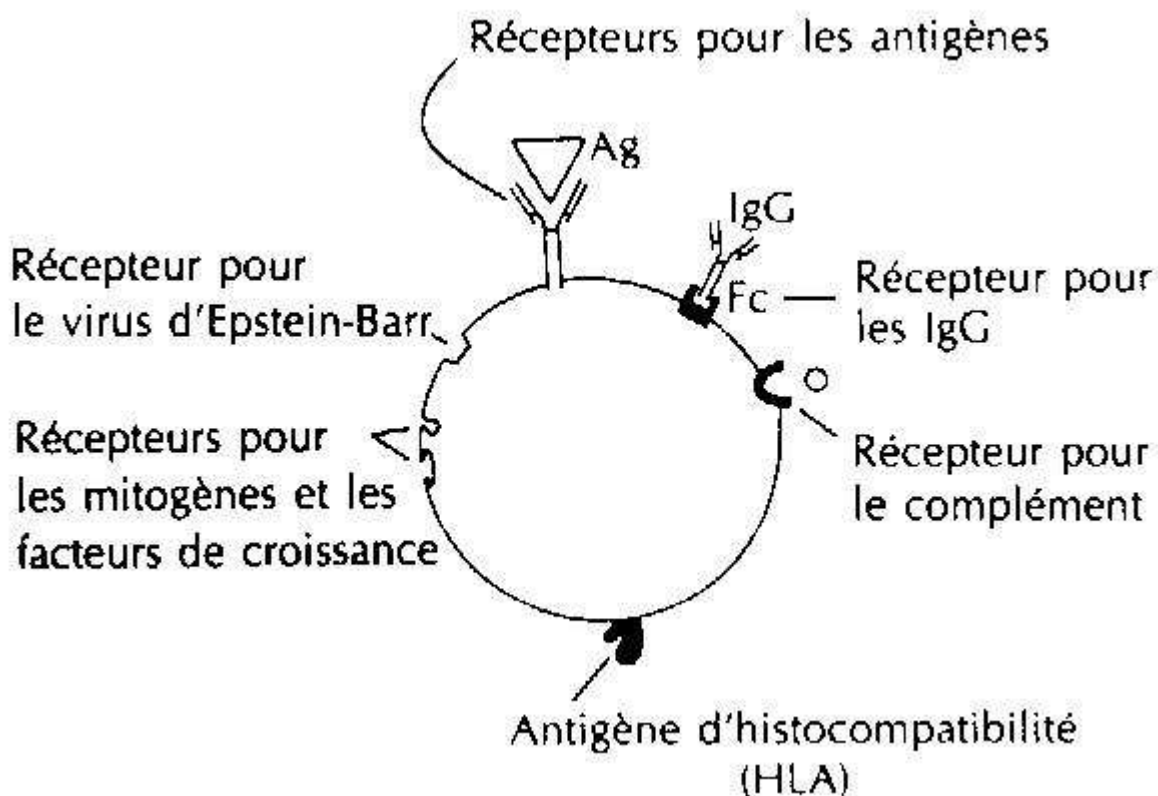
- **une fonction de reconnaissance** : elles peuvent reconnaître **un ligand** spécifique (molécule de la matrice extracellulaire, molécule membranaire d'une autre cellule ou médiateur soluble).
- **une fonction effectrice** : permettre **l'adhésion** des cellules et/ou délivrer à la cellule reconnue **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.



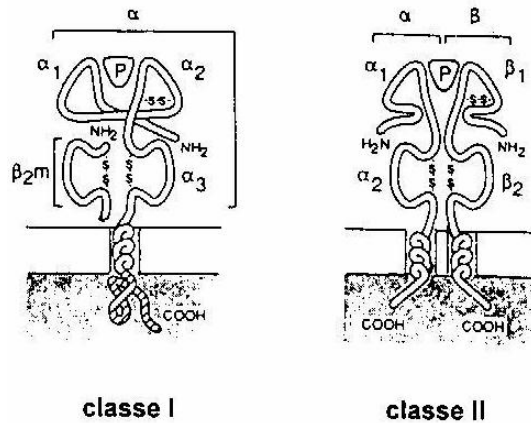
### Le soi : des protéines membranaires

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 **h**uman **l**eucocytes **a**ntigens).

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)*

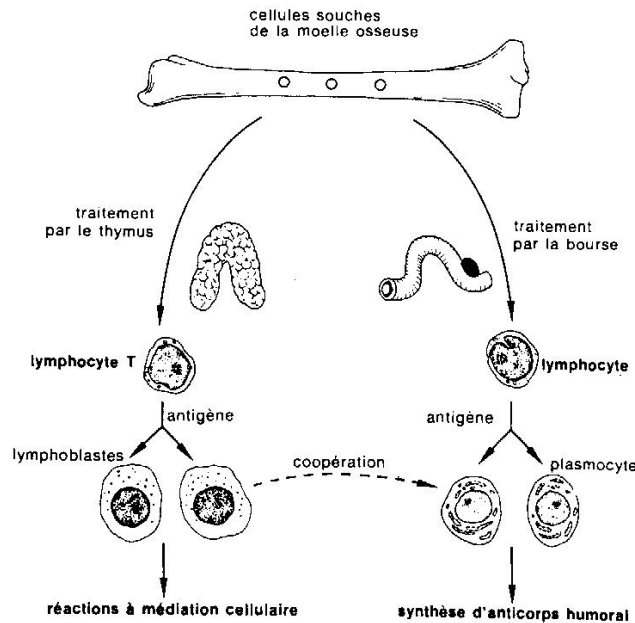
*Les molécules de classe II ont la propriété de pouvoir s'associer à des peptides provenant de la dégradation des protéines extracellulaires endocytées.*

### 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.

À 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**ymphoid **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).

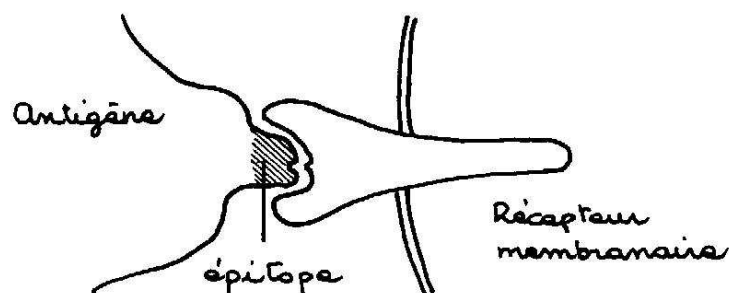
Pour distinguer les différentes populations lymphocytaires, on révèle des protéines membranaires **CD** caractéristiques.

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.

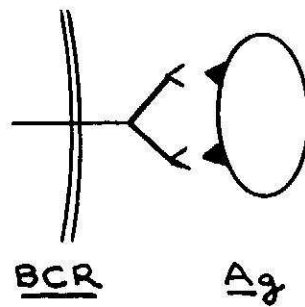
Chaque lymphocyte porte **un récepteur** lui permettant d'identifier **un motif chimique** (peptidique : 8 à 15 acides aminés ou polysaccharidique : 5 à 6 sucres). Le motif de l'antigène reconnu par le récepteur s'appelle **un déterminant antigénique** ou **épitope** :



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

### complexe binaire



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.

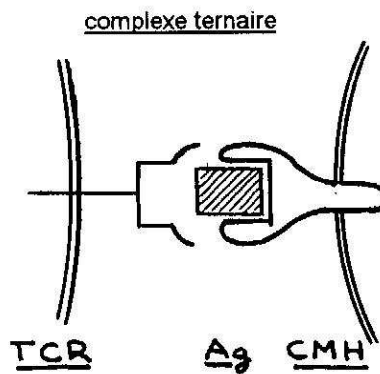
Par ailleurs deux antigènes différents peuvent présenter **un même épitope** : un même lymphocyte B peut se fixer à deux antigènes différents si ceux-ci possèdent un même épitope.

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 – complement receptor) 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 :

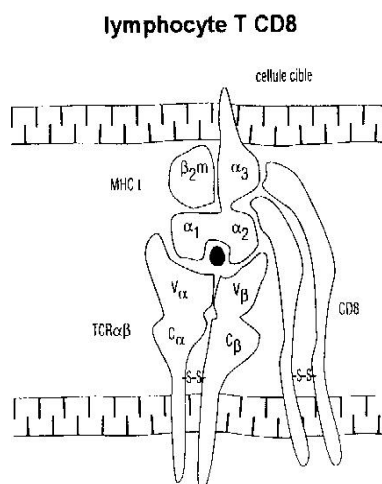
**- la molécule CD3**, étroitement **associée** au récepteur spécifique pour l'antigène (TCR) :

- 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 leucocyte function associated).

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

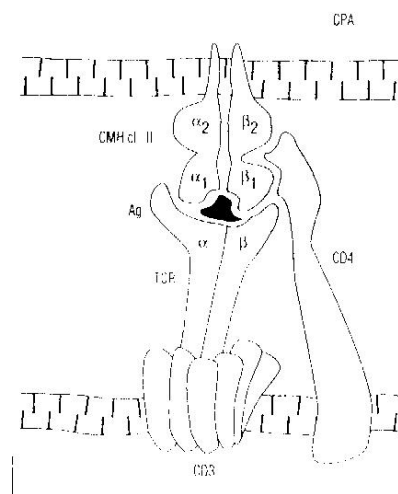
ce sont des lymphocytes **cytotoxiques** (lymphocytes Tc).

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.

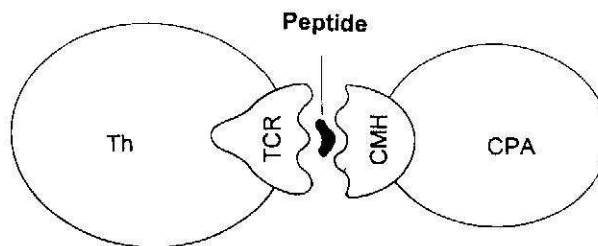
Les cellules dénommées **cellules NK** (pour Natural Killer) ont été qualifiées de cellules tueuses **naturelles** parce qu'elles exercent un effet cytotoxique direct sur les cellules anormales : cellules infectées par des virus ou cellules cancéreuses. Un récepteur membranaire détecte l'**absence** 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-d**épendant **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 **I**nter**c**ellular **a**dhesion **m**olécule) ou **LFA3** (**L**ymphocyte **f**unction **a**ssociated).

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.

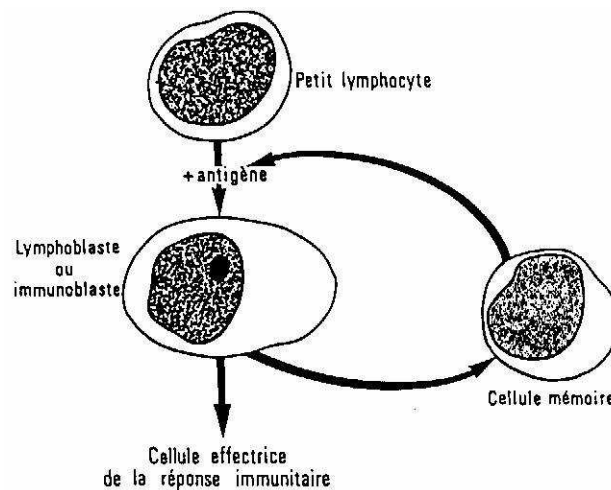
- Les **cellules dendritiques folliculaires** des ganglions lymphatiques et de la rate possèdent des **récepteurs pour le fragment Fc des IgG** (R<sub>FC</sub> Ig<sub>2</sub>) ou pour le **fragment C3** du complément (RC). Grâce à ces récepteurs, elles peuvent fixer les complexes antigène-anticorps et 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  $\gamma$ , 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 : phytohématagglutinine, 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**

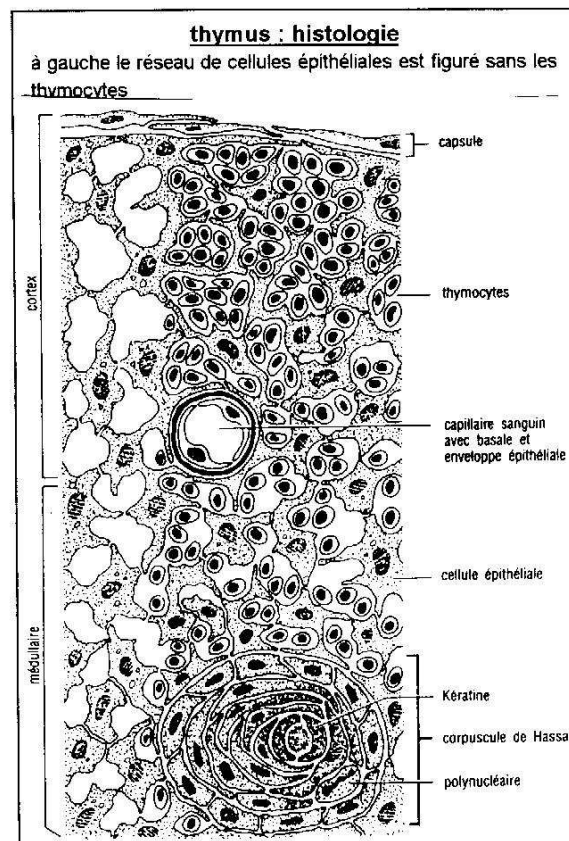
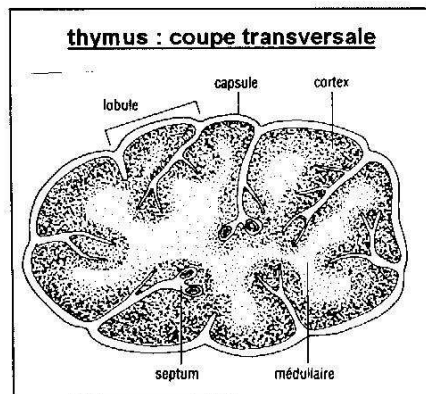
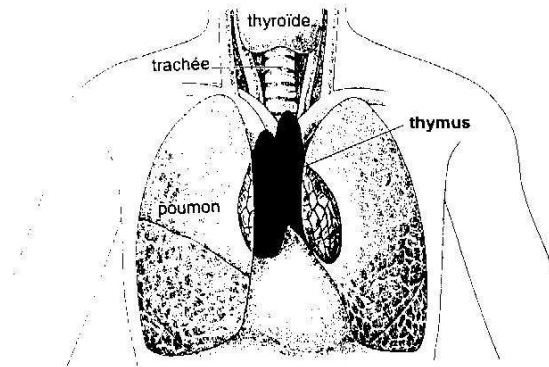
Ces organes reliés entre eux par la circulation sanguine et la circulation lymphatique sont les **ganglions lymphatiques**, la **rate** et le **système immunitaire commun aux muqueuses** (le MALT).

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.

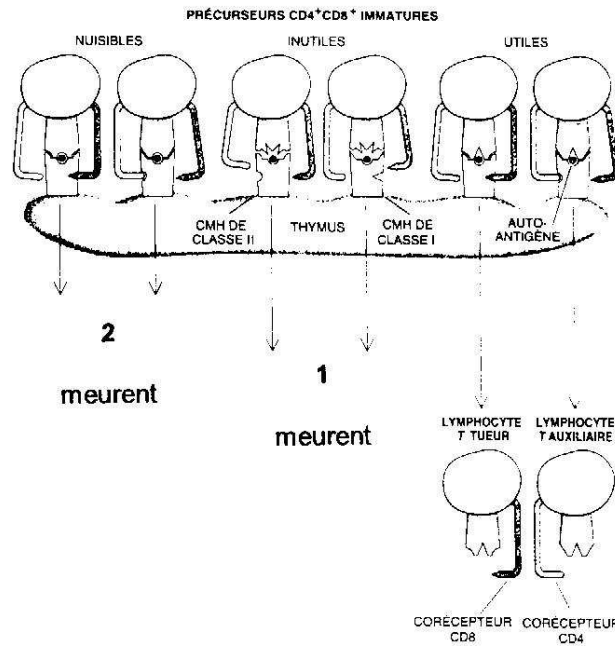
Les thymocytes porteurs de tels récepteurs doivent donc être éliminés : c'est la sélection des lymphocytes.

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° 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.

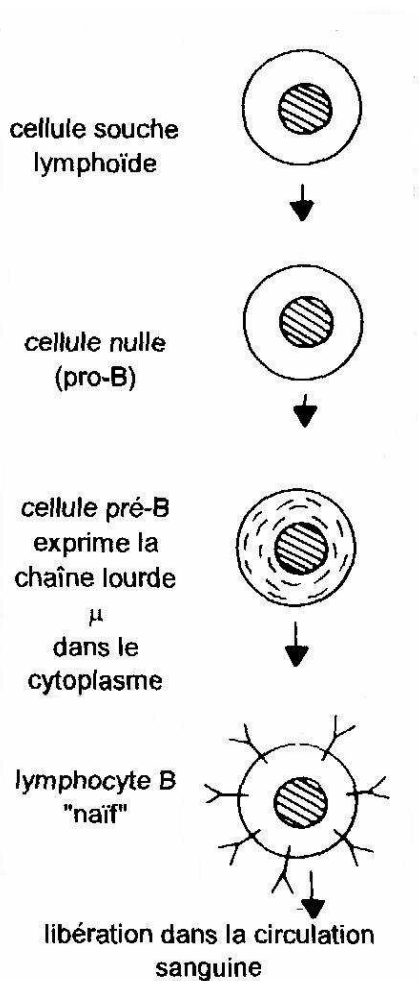
**2° temps : une "sélection négative"**, dans la médullaire, qui élimine par apoptose les thymocytes reconnaissant les auto-antigènes du soi associés à une molécule du CMH :

- 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.

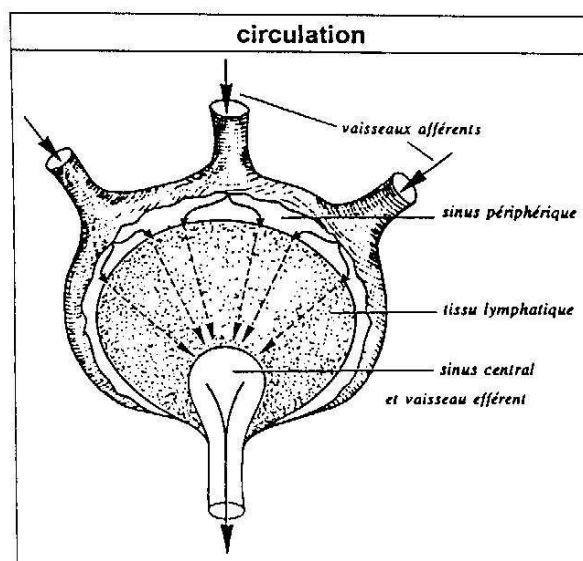
### la sélection médullaire

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 osseuse 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



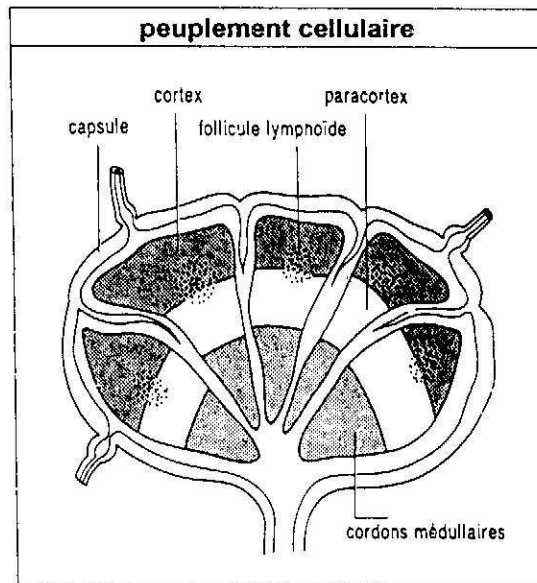
A la sortie des organes lymphoïdes centraux, les lymphocytes sont devenus des lymphocytes immunocompétents Tc, Th ou B capables de reconnaître un antigène :

☐ *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 le rencontre des cellules immuno-compétentes et l'antigène pour initier la réponse immunitaire.

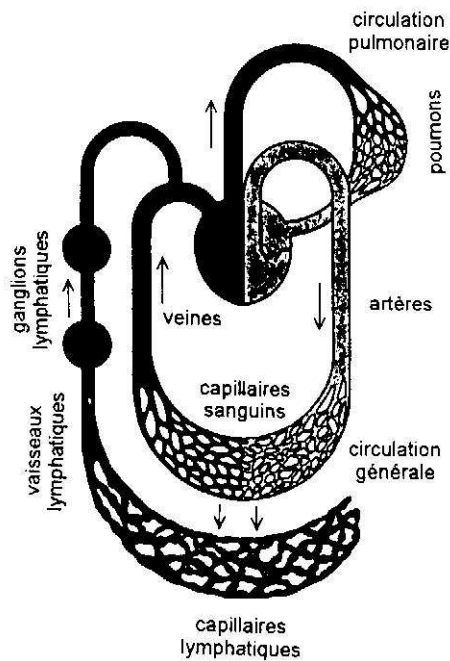
## - les ganglions lymphatiques



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.

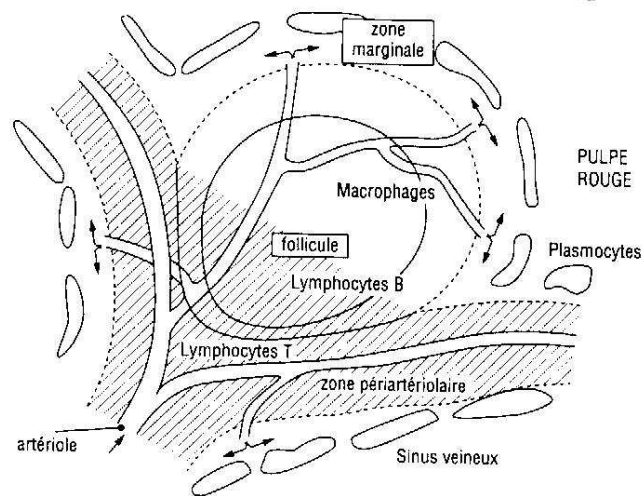
La lymphe arrive au ganglion par les lymphatiques **afférents** et se répand dans l'espace sous capsulaire. Elle traverse la corticale puis la médullaire et sort par les lymphatiques efférents qui se réunissent entre eux pour former des vaisseaux lymphatiques confluent dans le canal thoracique qui se 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.

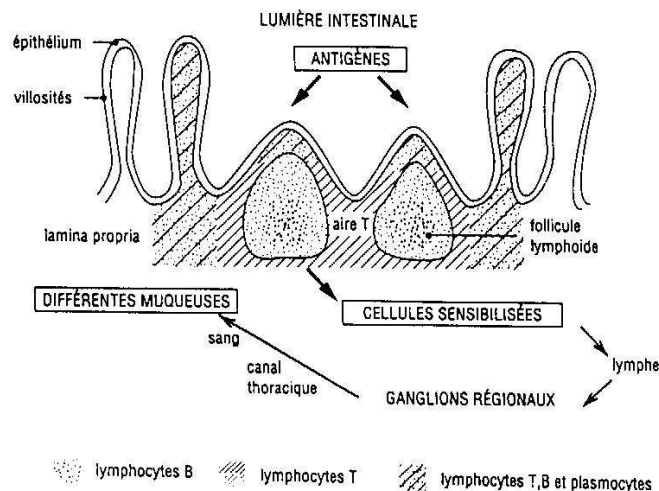
- la rate est un **lieu de synthèse des anticorps** vis-à-vis des antigènes amenés par voie sanguine, avec ou sans coopération avec les lymphocytes T.
- la production de **lymphocytes B mémoire** dans les follicules lymphoïdes de la zone marginale.
- la constitution d'une "**réserve**" de **cellules 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 *mu*cosal *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.

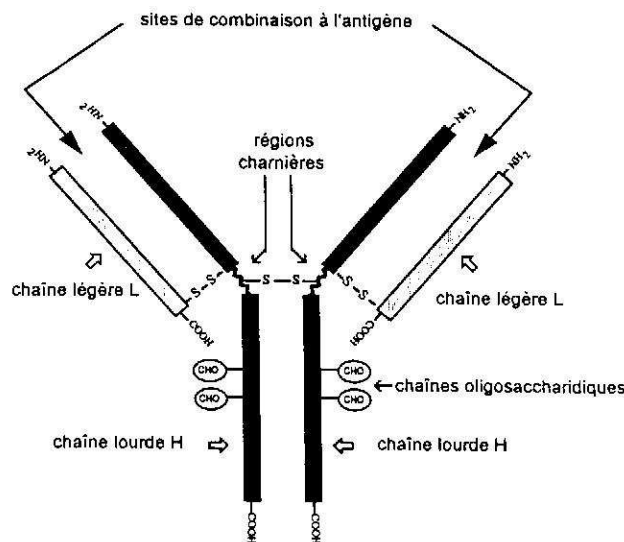
Certaines molécules ont des origines variées : les protéines du **système du complément** sont synthétisés par le foie et, localement par les cellules de la lignée monocyte/macrophage.

**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 :  $\kappa$  et  $\lambda$  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 légère :  $\kappa$  et  $\lambda$  (**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.

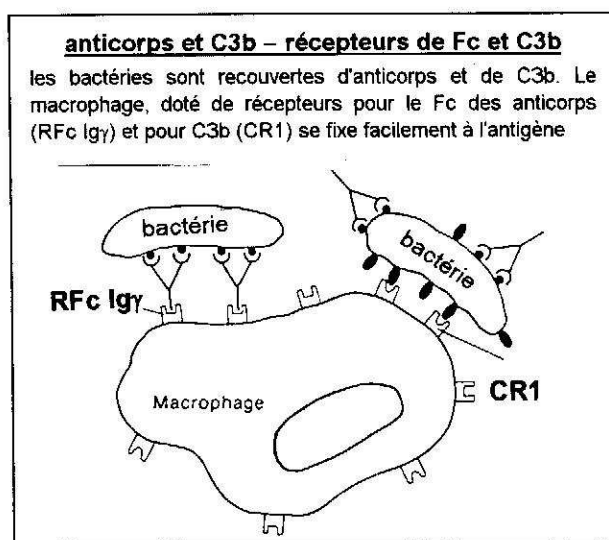
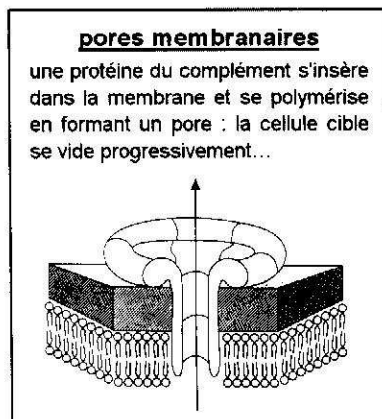
Diverses cellules sont équipées de récepteurs pour le fragment Fc : les RFc. Selon la classe reconnue par le récepteur on distingue des RFc<sub>1</sub>, RFc<sub>2</sub>, RFc<sub>3</sub>, RFc<sub>4</sub>, RFc<sub>5</sub>.

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 immun (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 récepteur 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.

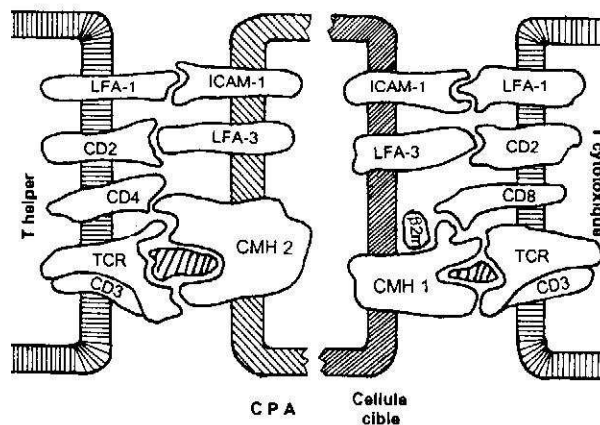
Les molécules d'adhésion cellulaire interviennent dans **la migration, l'activation et les fonctions effectrices** des lymphocytes. Elles appartiennent à diverses classes moléculaires : les sélectines, les intégrines, d'autres appartiennent à la superfamille des immunoglobulines.

**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**

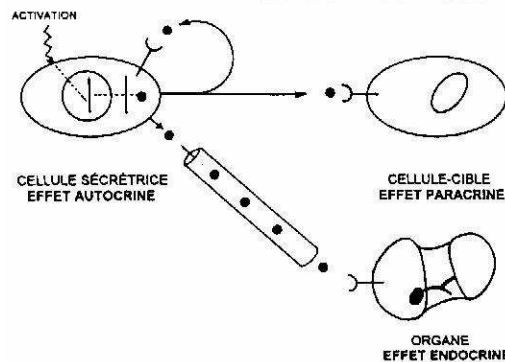


Ainsi :

- la molécule **ICAM** (**i**nter**c**ellular **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

**autocrine, paracrine, endocrine**



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.

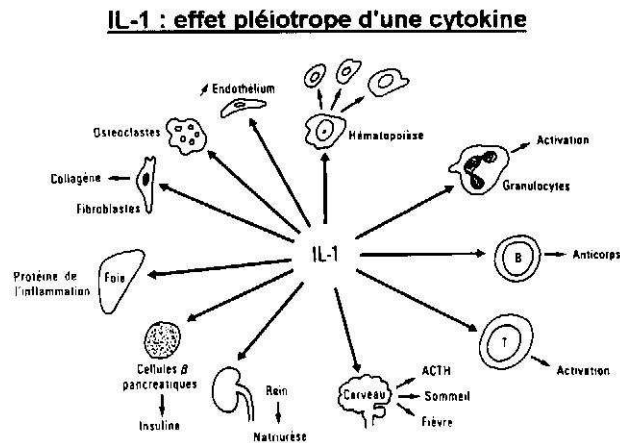
Impliquées dans **la régulation** des fonctions immunitaires, elles interviennent aussi dans l'hématopoïèse, l'hémostase, le métabolisme, etc.

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 $\beta$ .

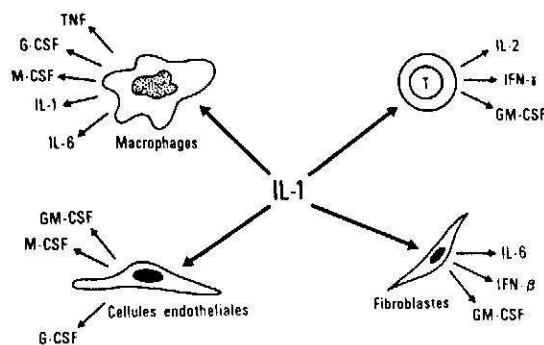


**L'IL-1, le TNF $\alpha$  et IL-6** (principalement sécrétés par les macrophages) jouent un rôle majeur dans **l'inflammation**.

**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.

**action de l'IL-1 sur la synthèse d'autres cytokines**



**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 $\gamma$  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**.

cytokines impliquées dans	
la prolifération et la différenciation des lymphocytes T	IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, (IL-10 $\gamma$ )
l'activation, la prolifération et la différenciation des cellules B	IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-13, IFN $\gamma$
l'hématopoïèse	IL-3, G-CSF, GM-CSF, M-CSF,
l'activation des macrophages et des granulocytes	IFN $\gamma$ , GM-CSF, G-CSF, M-CSF, IL-3, IL-8, (IL-10 $\gamma$ )
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.

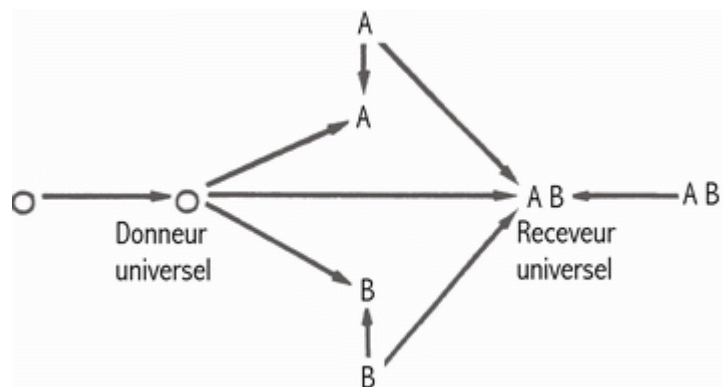
## LES GROUPES SANGUINS

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**

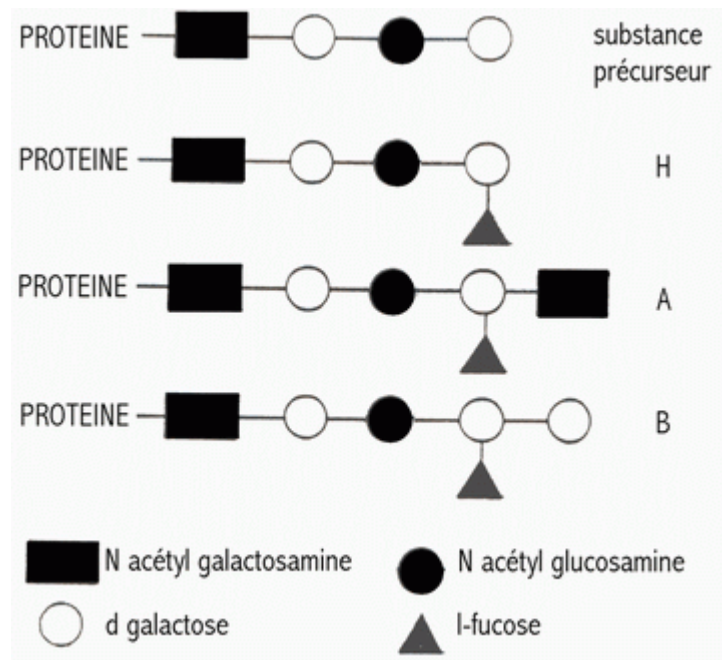
En 1900, Landsteiner observe que le plasma de différents sujets agglutine les hématies de nombreux autres sujets et, poursuivant ses études, il en déduit l'existence des groupes A, B et O (pour *ohne*, sans). Un an plus tard, De Castello décrit un quatrième groupe : AB. Curieusement, l'importance de 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 il ne posséderait 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.

Phénotype	Génotype
A	A/A
A	A/O
B	B/B
B	B/O
AB	A/B
O	O/O

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 bostons 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 :

Fy(a+b+) et Fy(a+b-) = Duffy+  
Fy(a-b+) et l'exceptionnel Fy(a-b-) = Duffy-

- 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 SERIQUES

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 émit 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.

#### □ **Greffe 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.

#### □ **Greffe 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 nécessitaient 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 sœurs 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	RESUL	PARENTS (donneurs)	HYBRIDES de 2e génération (receveurs)	RESULTA			
n°1			tolér						
n°2			RE.						
n°3			tolé			TOLERANCE			
			tolé						
n°4			RE.						
			RE.						

## 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>o</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).

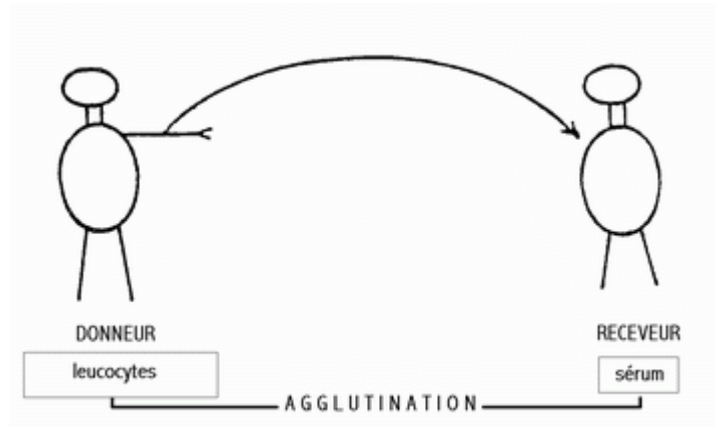
La sensibilisation de la mère est due à des passages de cellules et de macromolécules du fœtus vers la mère.

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 REPOSE 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.

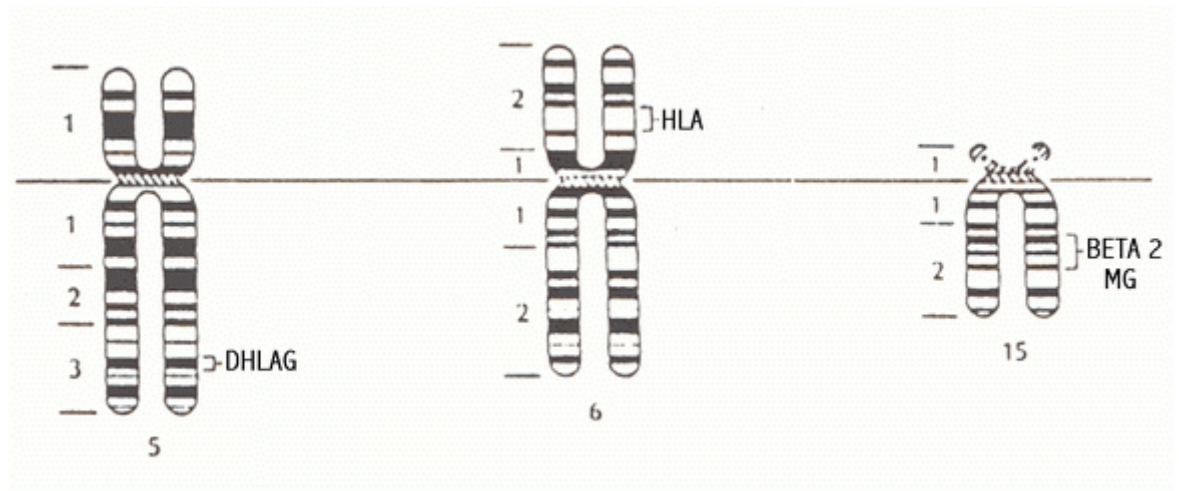
*Ces mêmes gènes seront, ensuite, retrouvés chez l'homme.*

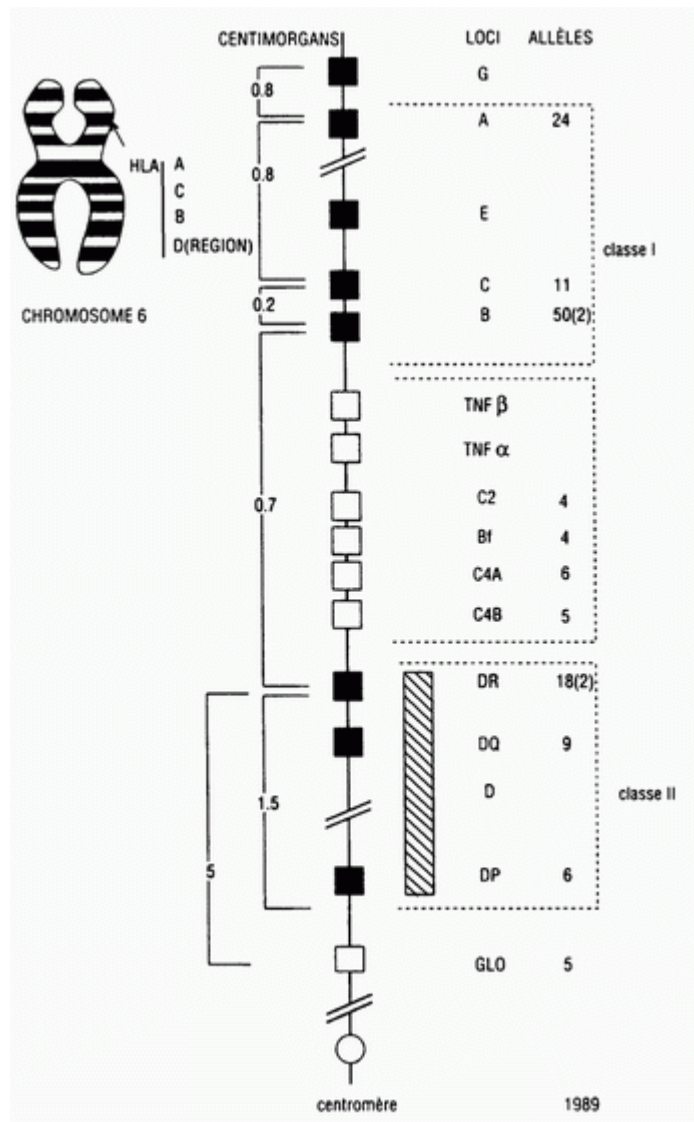
## LE CMH AU NIVEAU GENETIQUE

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



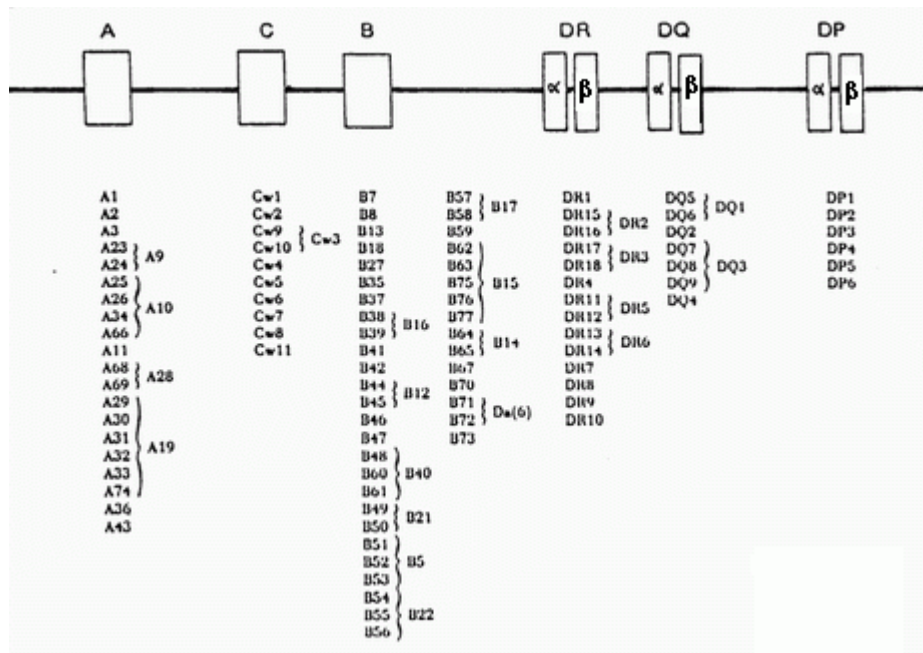


## LE POLYMORPHISME

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*

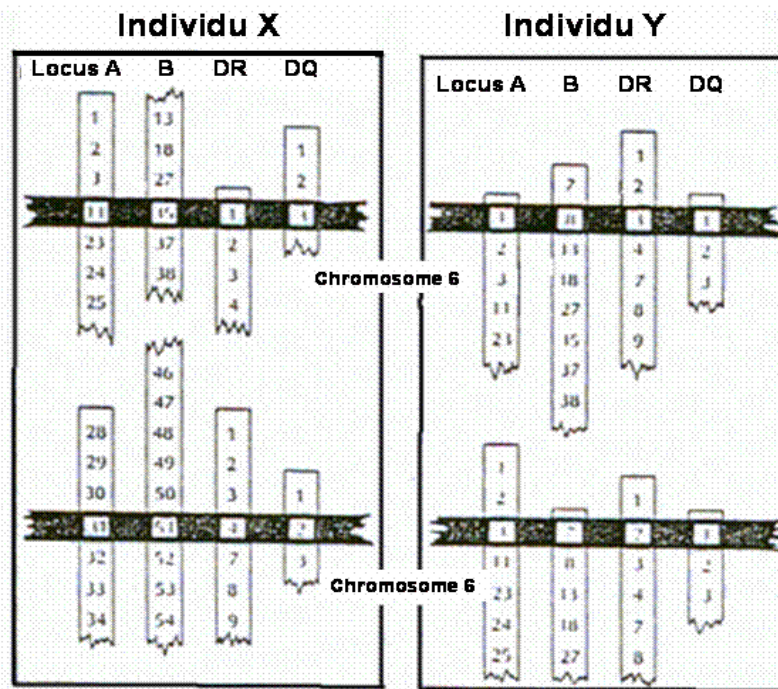


**Le polymorphisme est équilibré (polymorphisme "balancé"),** c'est-à-dire que tous les allèles sont retrouvés dans l'espèce humaine avec une fréquence relativement similaire (entre 1 et 10%).

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%.

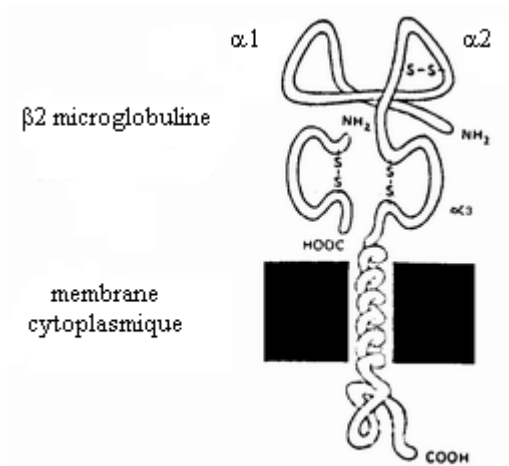
*Ceci est vérifié pour certains allèles : la fréquence observée est égale à la fréquence attendue.*

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 β2-microglobuline**. C'est une protéine non glycosylée de 99 AA possédant un pont disulfure. La β2-microglobuline est fixée au domaine est commune à toutes les molécules HLA : **c'est la β2-microglobuline**. C'est une protéine non glycosylée de 99 AA possédant un pont disulfure. La β2-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.*

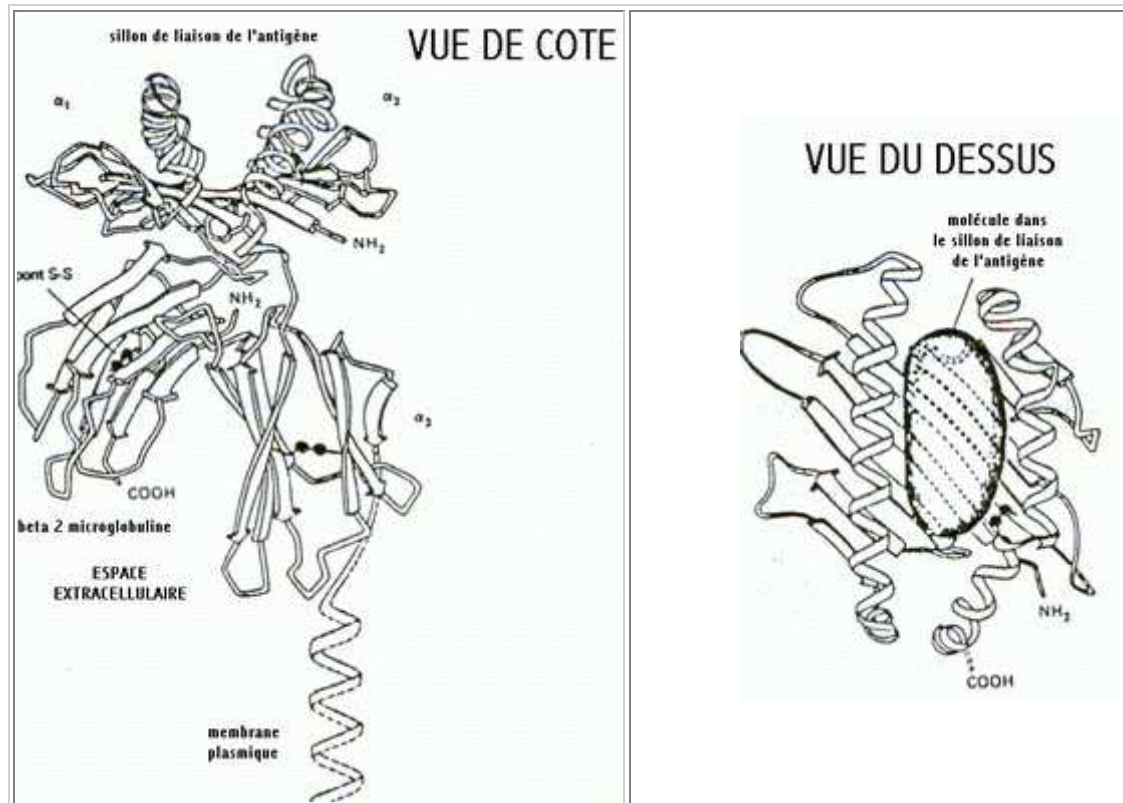
### **ANALYSE CRISTALLOGRAPHIQUE**

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 :

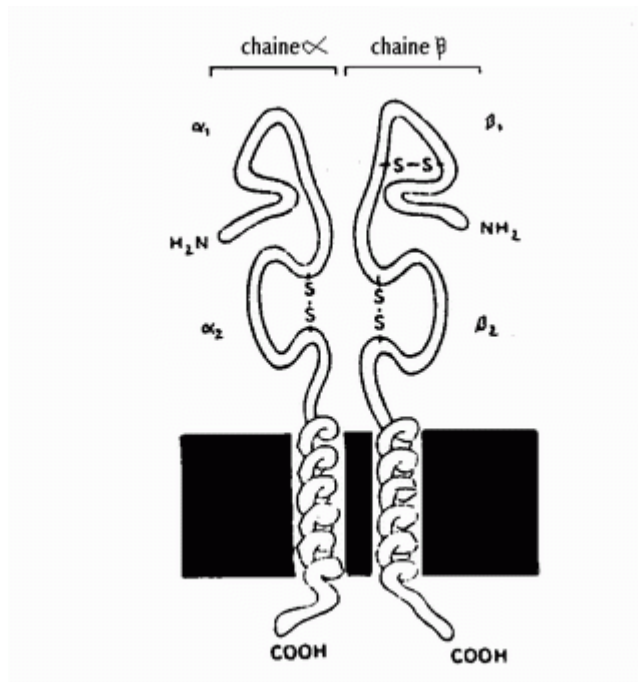
*les cellules présentatrices de l'antigène :*

- 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.

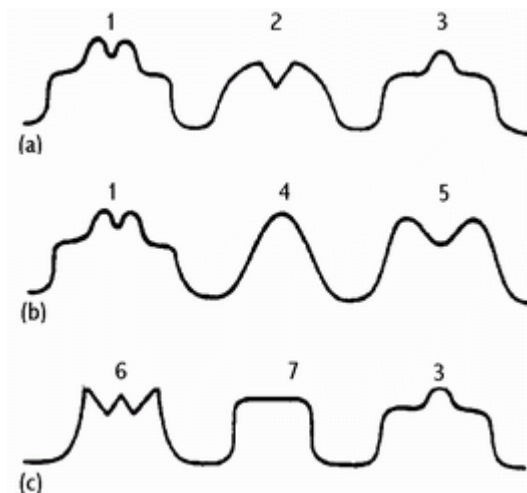
**Les antigènes HLA sont des alloantigènes.**

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.

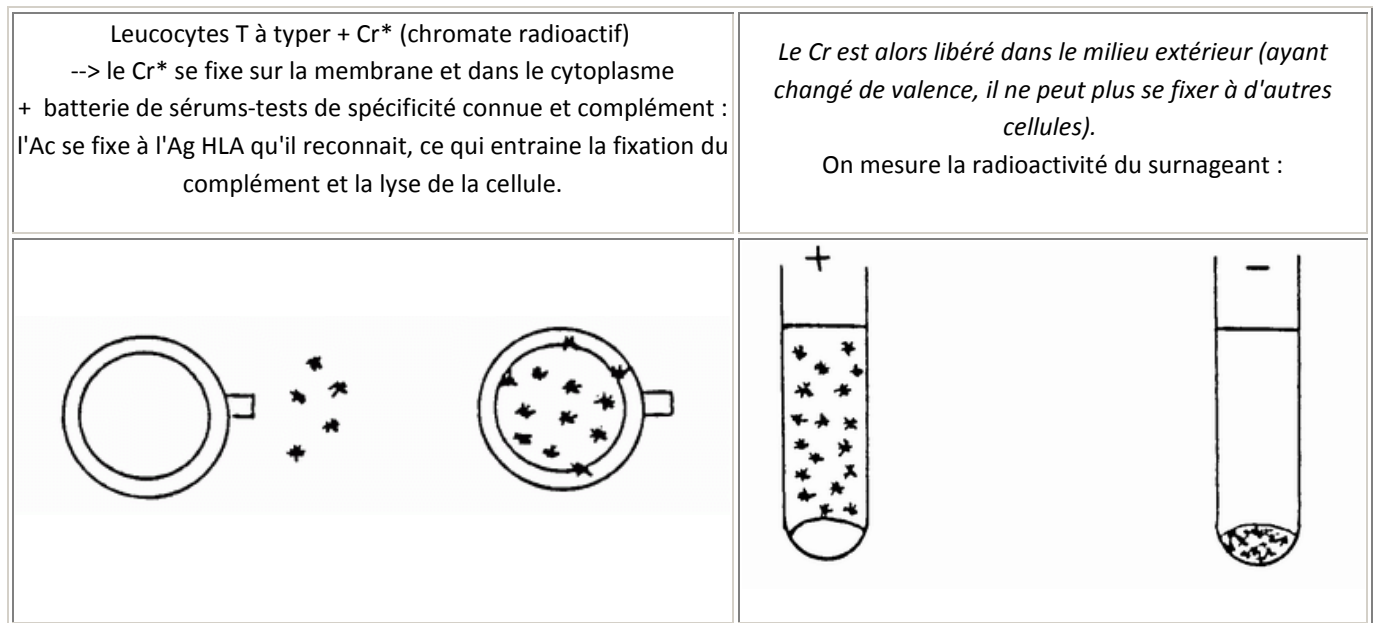
*Un nouvel antigène mis en évidence est provisoirement baptisé "w".* Ce n'est qu'après que sa réalité est parfaitement confirmée que le "w" disparaît

(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 :*



(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 refusée 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.

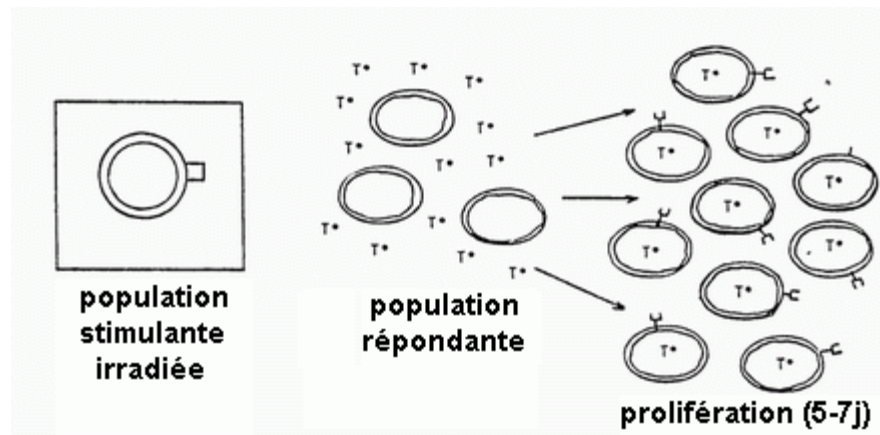
*On observe in vitro ce qui se passe au cours d'une réaction immunitaire : accroissement des synthèses (DNA, RNA, protéines), transformation blastique et prolifération.*

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 (puisqu'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 répondeuses 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 :**

<b>RLM</b>	<b>Cellules répondeantes</b>	<b>Cellules stimulantes</b>	<b>Résultats</b>
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.*

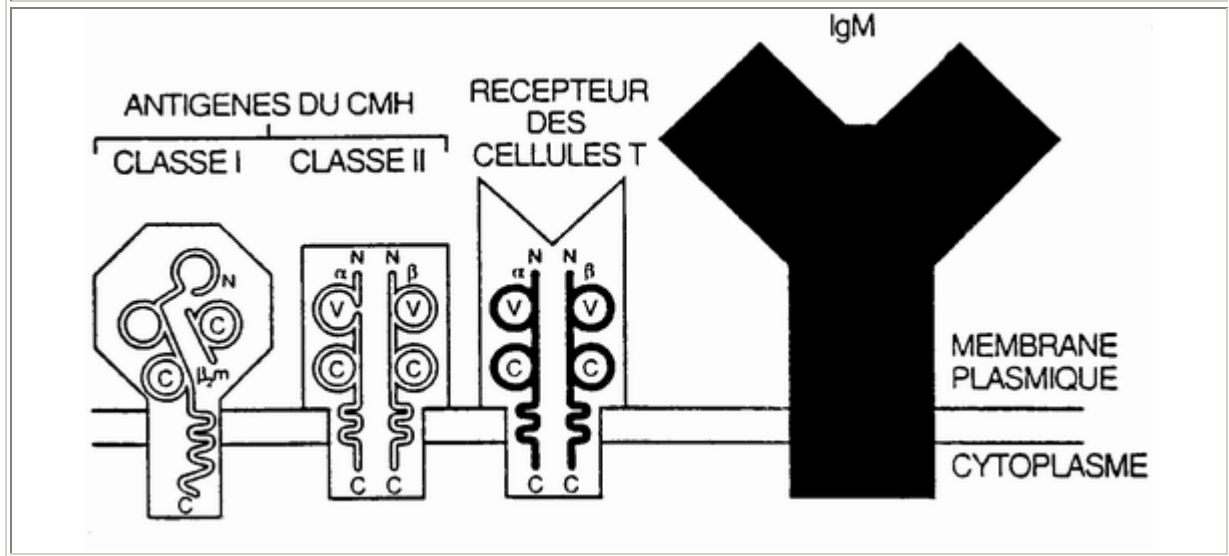
On conçoit la lourdeur de la technique qui nécessite :

- 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'IMMUNITE 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").

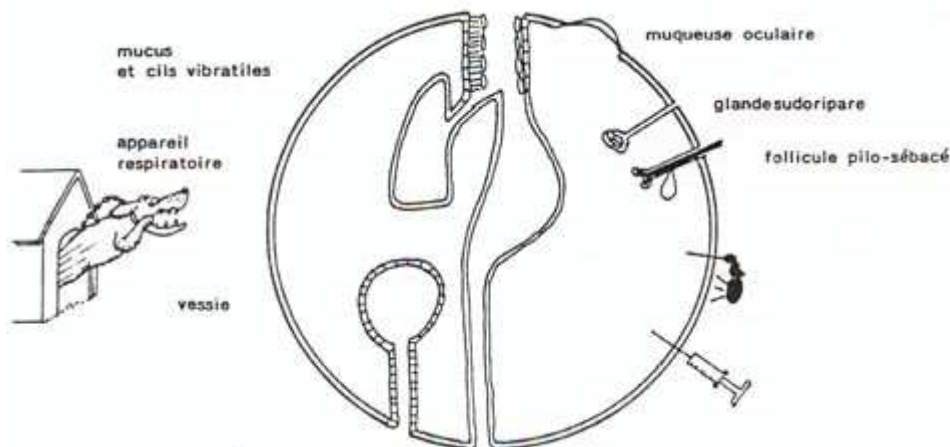
En fait, immunité non spécifique et immunité spécifique sont intimement liées : leur séparation facilite la distinction mais s'avère très artificielle : il n'existe qu'une immunité...

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 BARRIERE CUTANEOMUQUEUSE

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-antibiothérapies).

### *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 englobe 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*

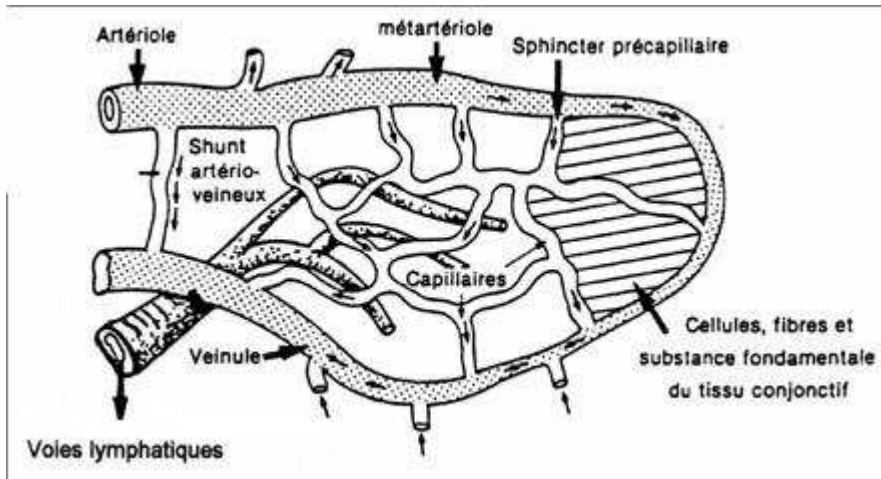
- La dégranulation du mastocyte sous l'influence de facteurs divers (anaphylatoxines) libère des médiateurs tels que l'histamine

#### *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.



## Rappel 5 → 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 kallibréine, 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*

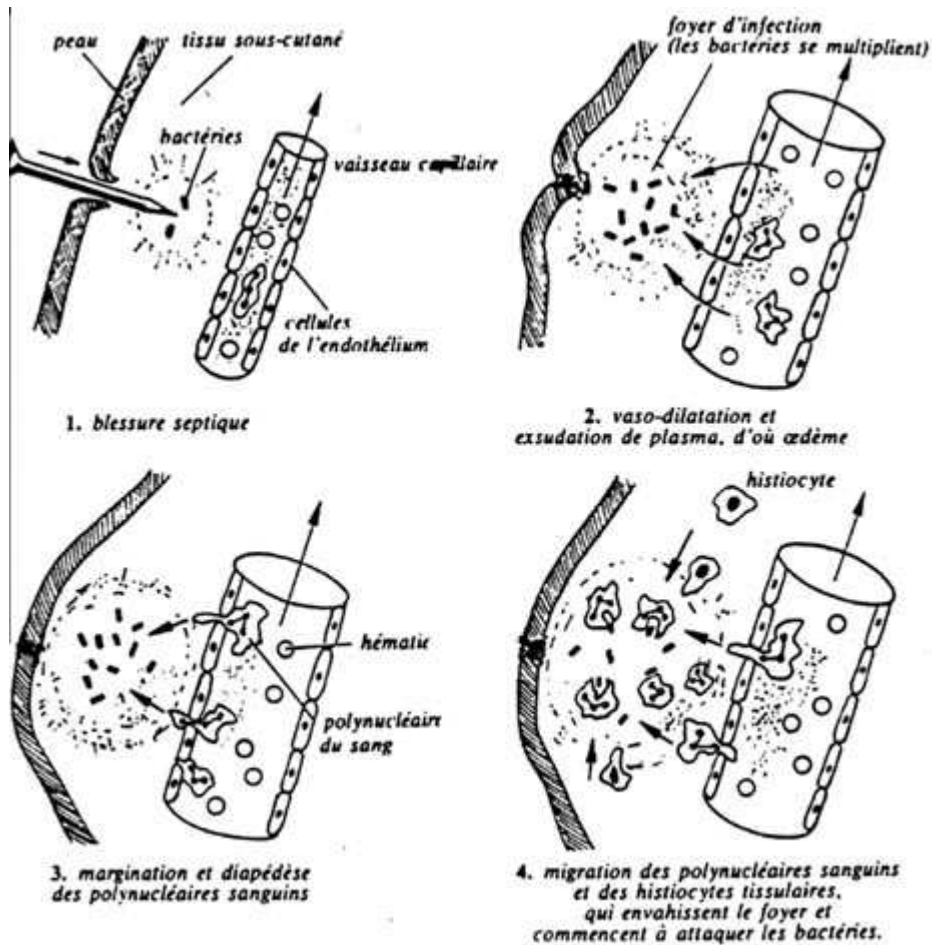
La paroi de nombreuses bactéries active le complément par la voie alterne, ce qui génère de petits peptides, les anaphylatoxines, capables de se fixer à la surface des mastocytes et de provoquer leur dégranulation avec libération locale de nombreuses substances vaso-actives.

### *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.

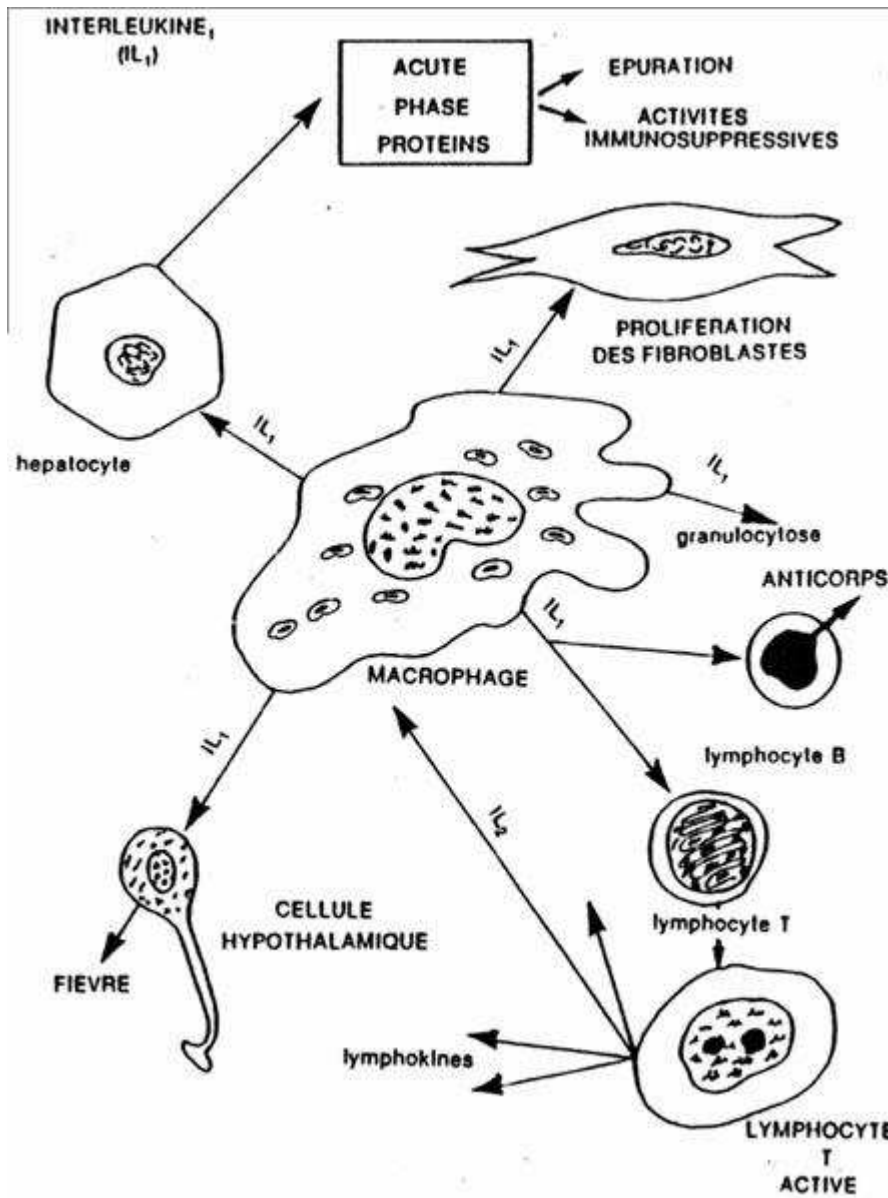
On ne la trouve normalement présente dans le sang qu'à l'état de traces (<12 mg/l). Son taux s'élève rapidement dès le début de la réaction inflammatoire sous l'influence de divers stimuli dont le plus important est l'interleukine 1 sécrétée par le macrophage activé. Le taux de CRP se normalise dès que 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<sub>α</sub> pour la différencier du TNF<sub>β</sub> 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)**

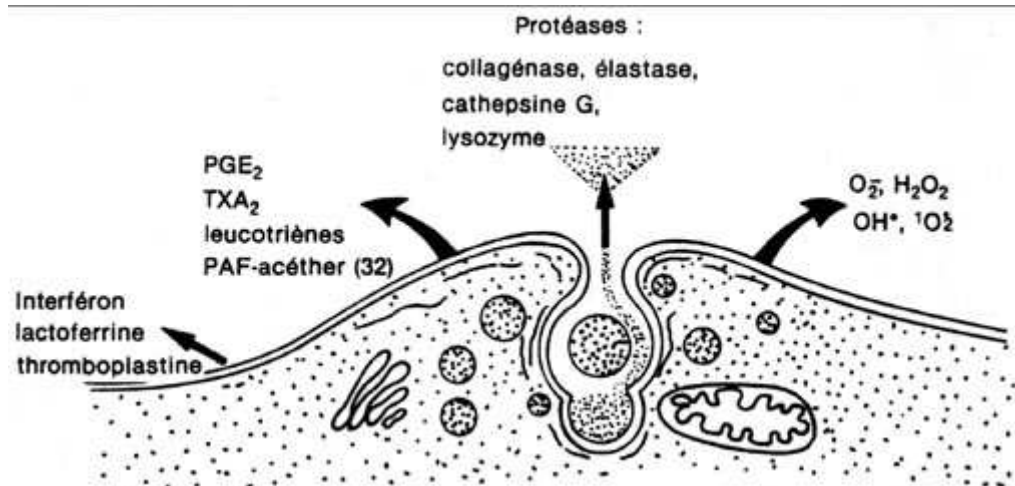
Il possède 3 types de granules cytoplasmiques :

- 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 :

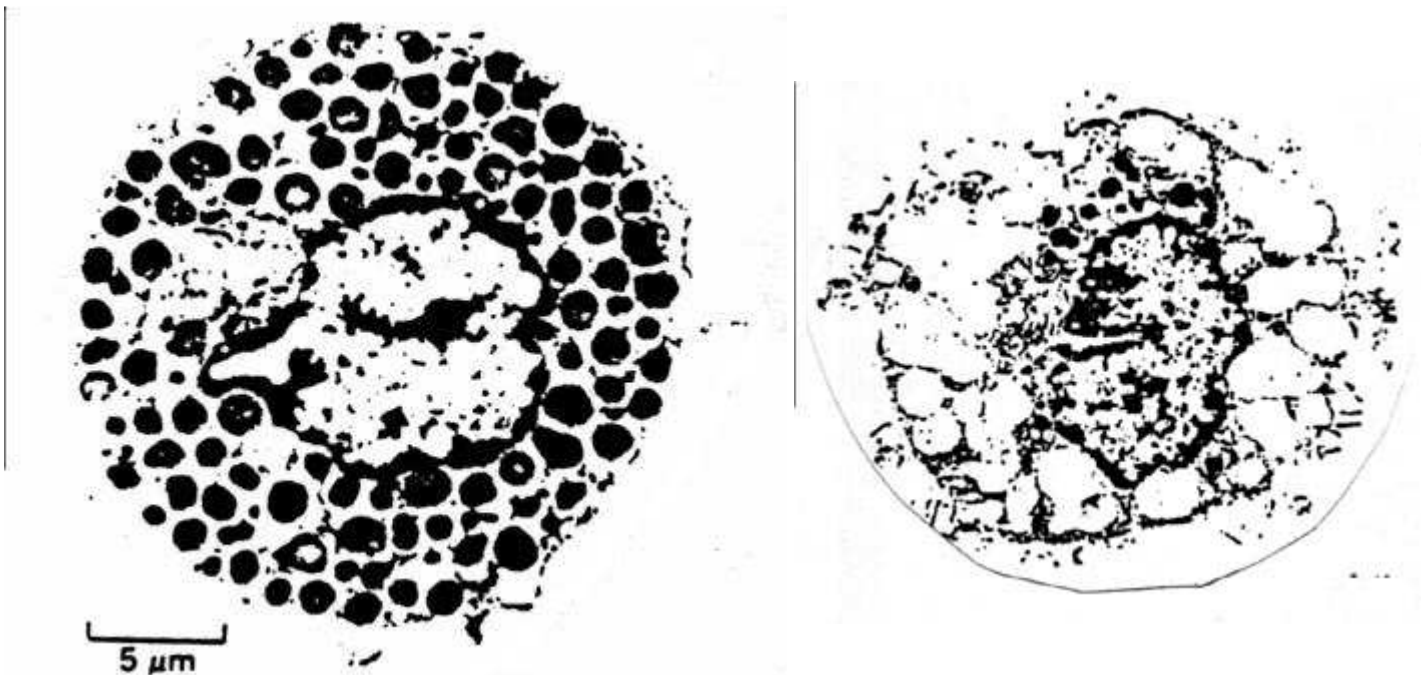
- pour le fragment C3b du complément (CR1 et CR3)
- pour les fragments C3a, C4a et C5a du complément
- pour le fragment Fc des IgG
- pour le fragment Fc des IgE (faible affinité)

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)**

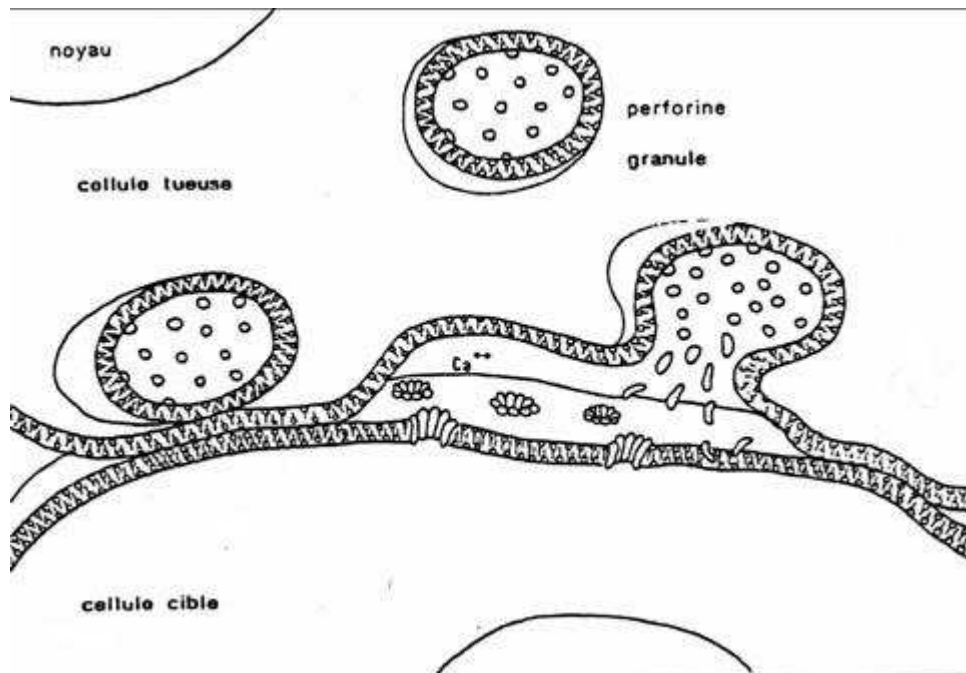
Les cellules NK sont capables de détruire spontanément, sans reconnaissance spécifique, des cellules cancéreuses ou infectées par un virus.

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).

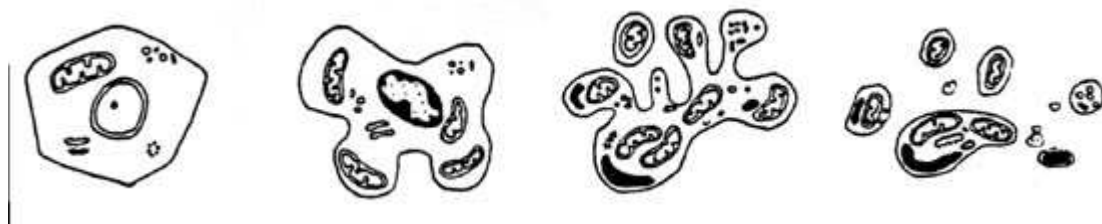
On ignore les modalités de reconnaissance de la cible par les cellules NK. Après accollement des membranes, le contenu des granules des cellules NK (perforine, NK cytotoxic factor) est déversé par exocytose dans la cellule-cible. En présence d'ions  $Ca^{++}$ , les monomères de perforine se polymérisent 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).



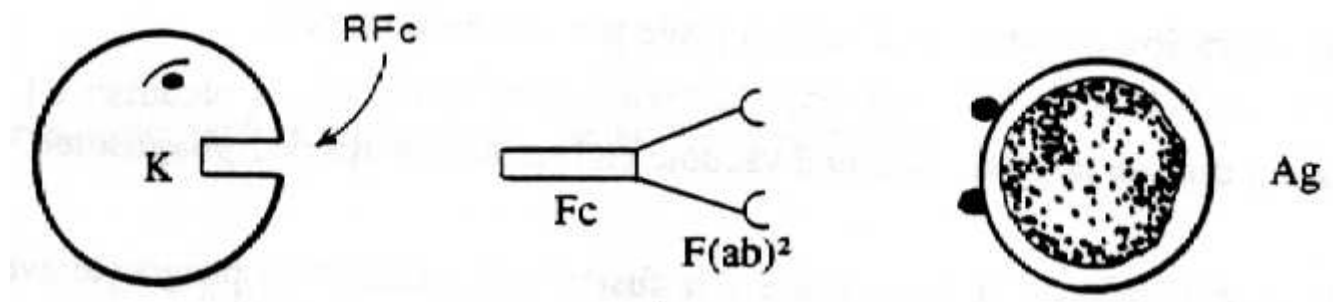
### **LES CELLULES K (Killer)**

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 :

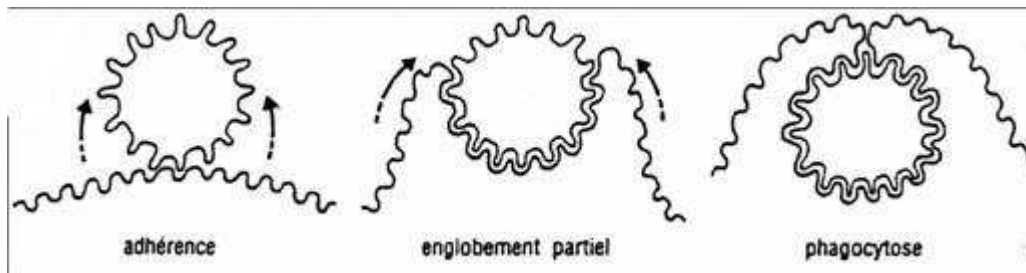
- la migration du phagocyte vers sa proie ou chimiotactisme
- la capture de la proie dans une vacuole endocellulaire appelée phagosome
- la destruction de la proie grâce à la fusion du phagosome avec les lysosomes pour former un phagolysosome (phase communément appelée phase de bactéricidie)

### 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.



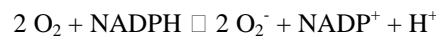
## LA DEGRANULATION

Les granules lysosomiaux se déplacent vers le phagosome et les parois fusionnent pour former un phagolysosome qui renferme des substances bactéricides.

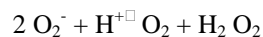
### Bactéricidie dépendante de l'oxygène

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.

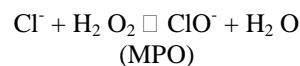
Tout l'oxygène consommé est réduit par le NADPH en ion superoxyde (la réduction étant un gain d'électrons) :



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) :



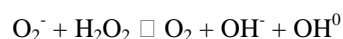
La myéloperoxydase (MPO), en milieu acide, catalyse l'oxydation des ions halogénures par l'eau oxygénée. L'ion iodure, rare, provient de la désiodation des hormones thyroïdiennes ; l'ion chlorure est le plus représenté :



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 :



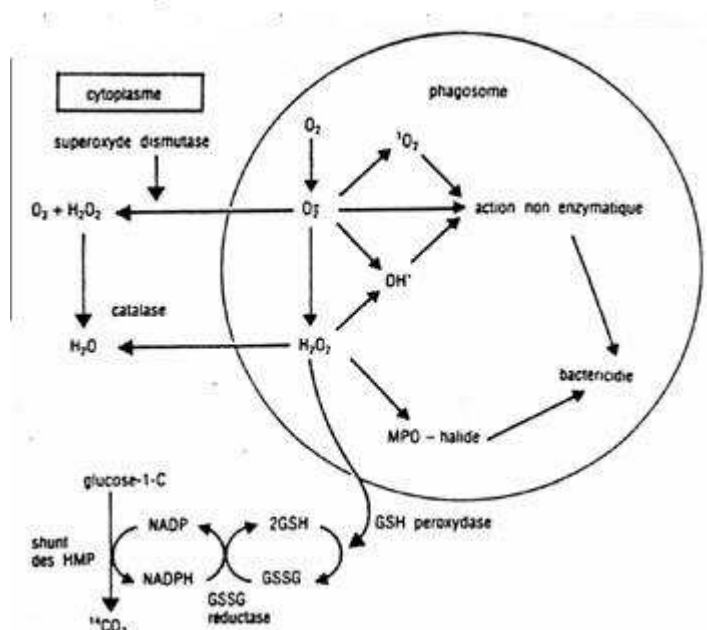
L'ion superoxyde est directement toxique sur les micro-organismes ainsi que sur plusieurs dérivés oxygénés, en particulier les radicaux libres, qui sont des composés très actifs mais très instables obtenus par l'action de l'ion superoxyde sur l'eau oxygénée :



La durée de vie du radical OH<sup>0</sup> ne dépasse pas quelques millièmes 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.

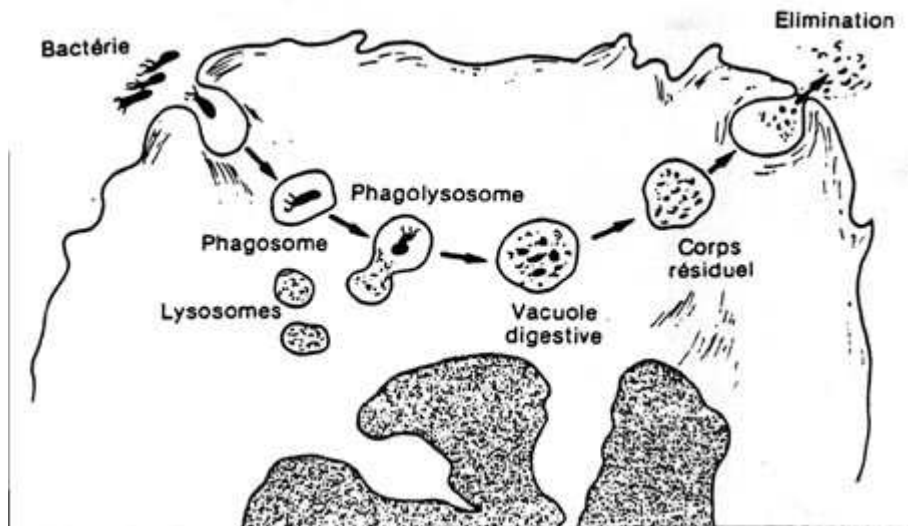


### Bactéricidie indépendante de l'oxygène

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 bactéricide 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 suppresseurs 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'IMMUNITÉ

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'IMMUNITÉ

#### 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 associé 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 certains 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 précytotoxique 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 précytotoxique 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. ANTIGENES 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 24<sup>ème</sup> 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 (6<sup>ème</sup> ou 7<sup>ème</sup> jour). Il s'agit essentiellement d'IgM. Le taux de ces anticorps augmente ensuite progressivement pour atteindre un maximum vers la 3<sup>ème</sup> 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 fœtale 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 immuns 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 fœtale et néo-natale comme des périodes de faiblesse immunitaire. Cette notion appelle cependant certaines réserves, dans la mesure où, dans certaines circonstances pathologiques (sypilis, 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□
- 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.



# Rappel 7 → 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 : médications 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 dermites 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 coeur, 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 DÉFICITS 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. Déficits 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'immunodéficiency 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.

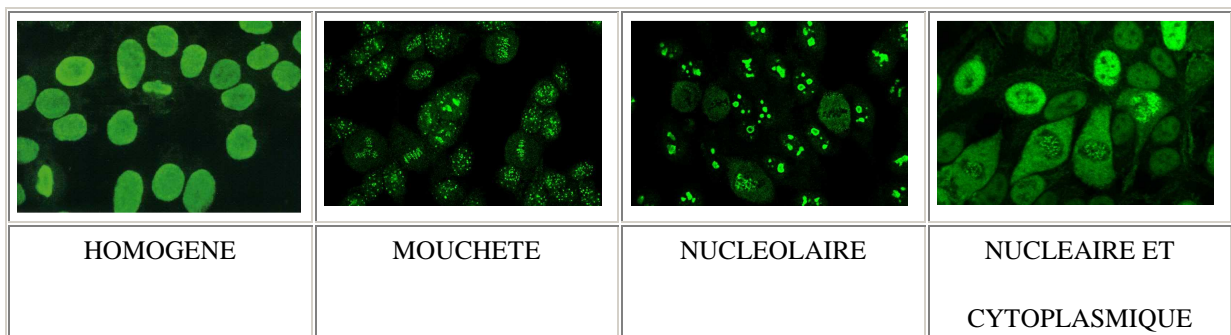
Ils comprennent les anticorps antinucléaires (ANA pour "antinuclear antibodies") mais aussi des anticorps anti-cytoplasmiques.

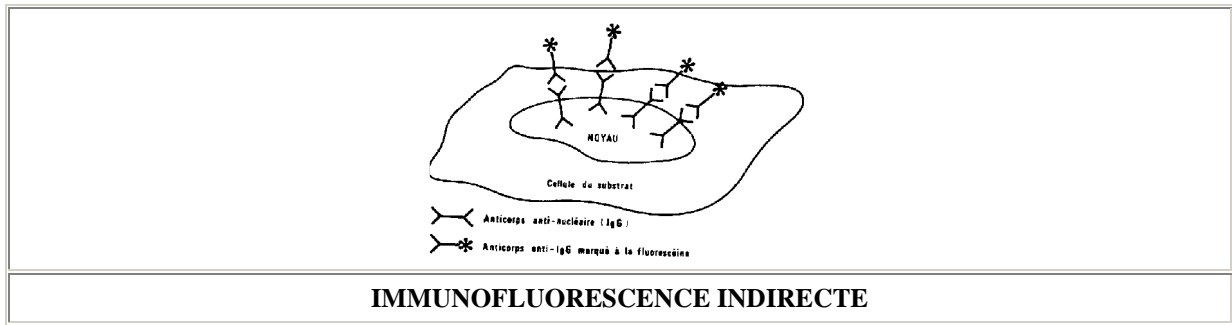
Leur détection et leur caractérisation sont une étape déterminante devant toute manifestation clinique évoquant une maladie systémique mais ils sont trop nombreux pour qu'il soit possible d'explorer en routine tous les systèmes d'anticorps et d'antigènes nucléaires connus. Il faut donc concevoir une 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.





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	Anti-lamines A, B, C et
Périphérique	autres composants de la membrane nucléaire
Moucheté	Anti-antigènes nucléaires solubles (= anti-ENA) <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> Anti-centromères (plaques équatoriales) Autres...
Nucléolaire	Anti-PmScl  Anti-Polymérase I  Anti-U3 snRNP  Autres...

*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 coprecipitent 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**

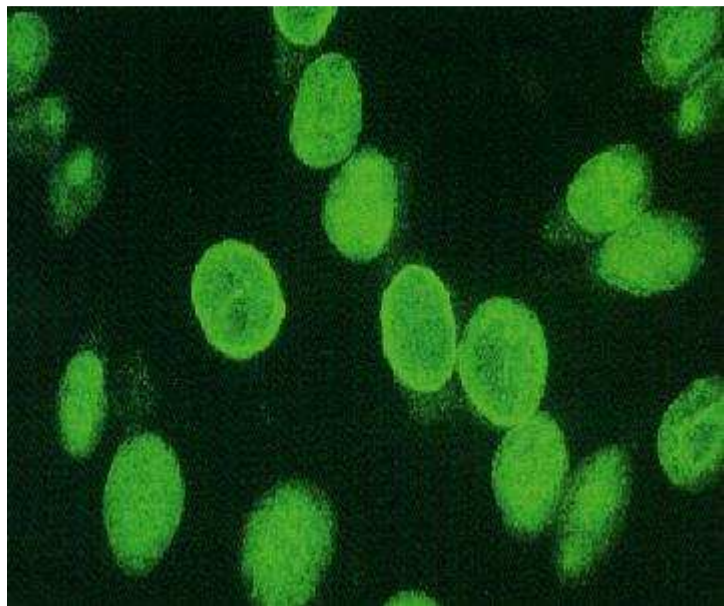
Fluorescence homogène diffuse du noyau  
avec renforcement périphérique  
Chromosomes très fluorescents  
{sur cellules en mitose}

**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**


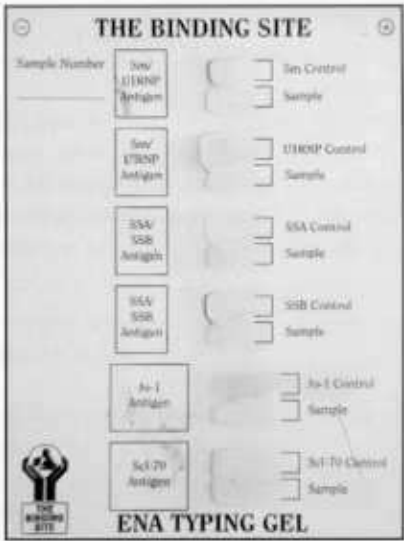
Ils se rencontrent dans les mêmes circonstances que les anti-ADNd et présentent pratiquement le même intérêt diagnostique. Leur recherche peut se faire par méthode ELISA avec des microplaques recouvertes d'histones ou par immunofluorescence indirecte sur coupes traitées avec de l'acide chlorhydrique qui élue les histones (s'il y a extinction de la fluorescence des noyaux, on en déduit donc que les anticorps *décélés* sont des anti-histones).

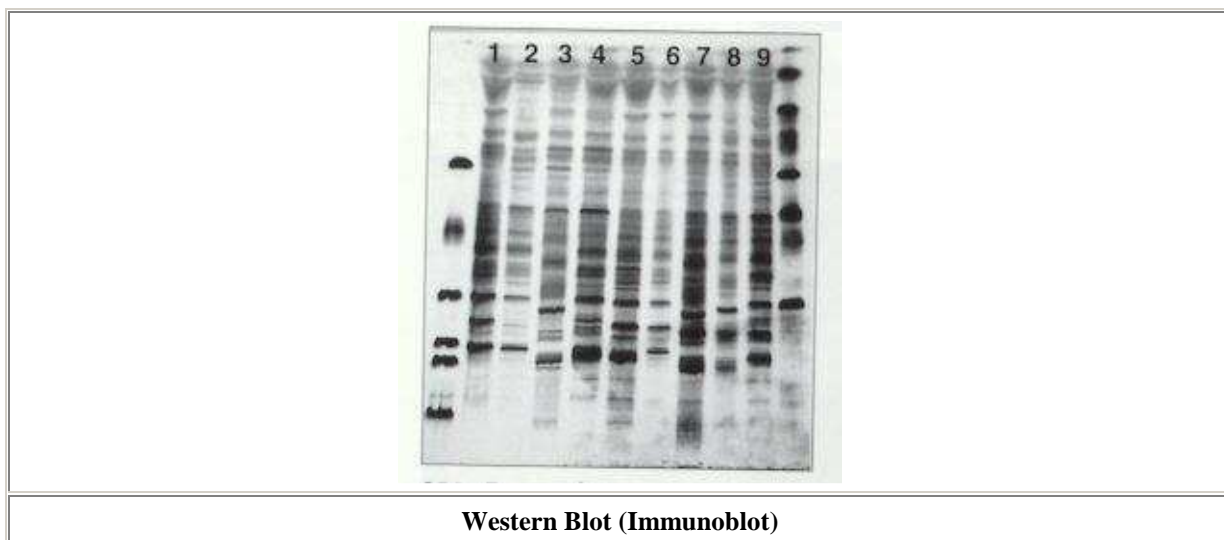
**Les anticorps anti-antigènes nucléaires solubles (ENA) et nucléolaires**

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>



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 messager.

**Ac anti Sm et anti U1-RNP**

**ASPECT DE FLUORESCENCE**

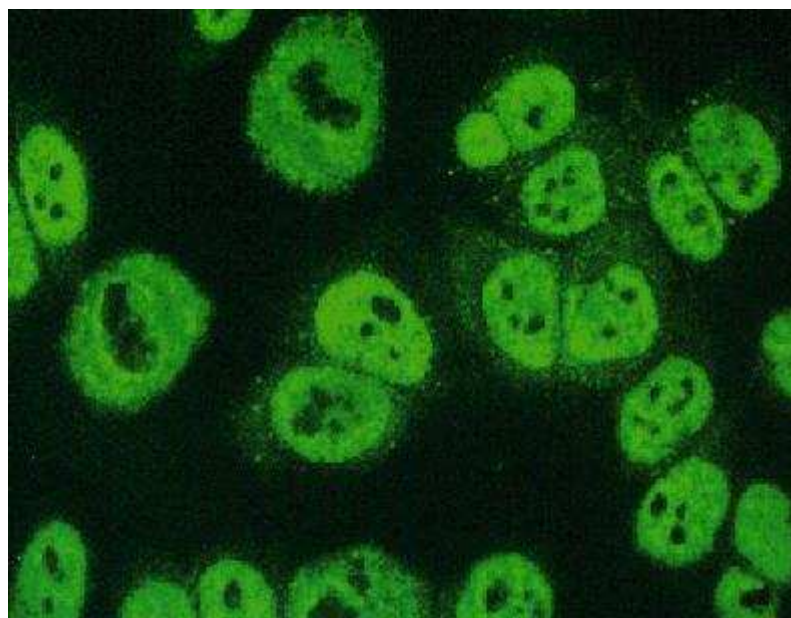
Granulations nucléaires  
Cellules en mitose : pas de marquage chromosomique

**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

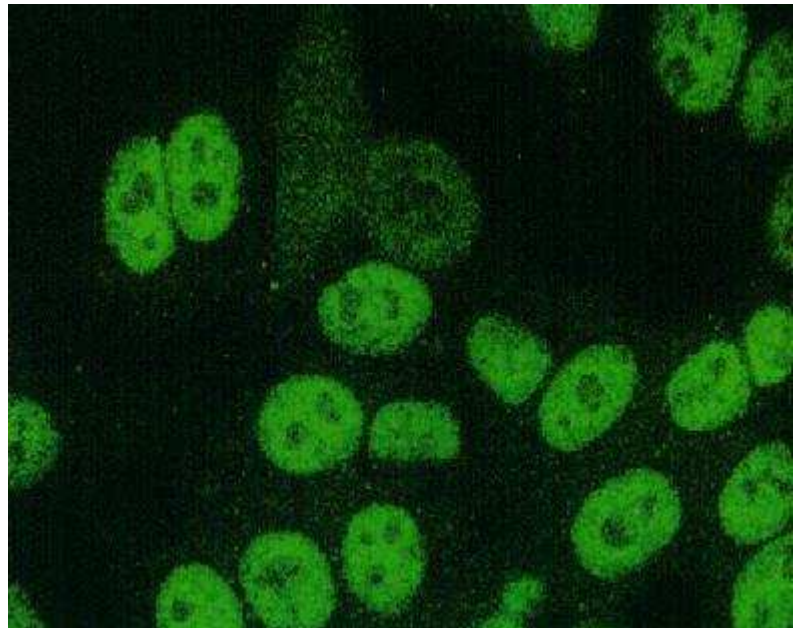
5% des polymyosites et polyarthrites

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 syndrome sec mais

**Ac anti SS-B (= anti La)**

**ASPECT DE FLUORESCENCE**

Fines granulations nucléaires

**MALADIES ASSOCIEES**

80 % des syndromes de Sjögren

10 % des LED

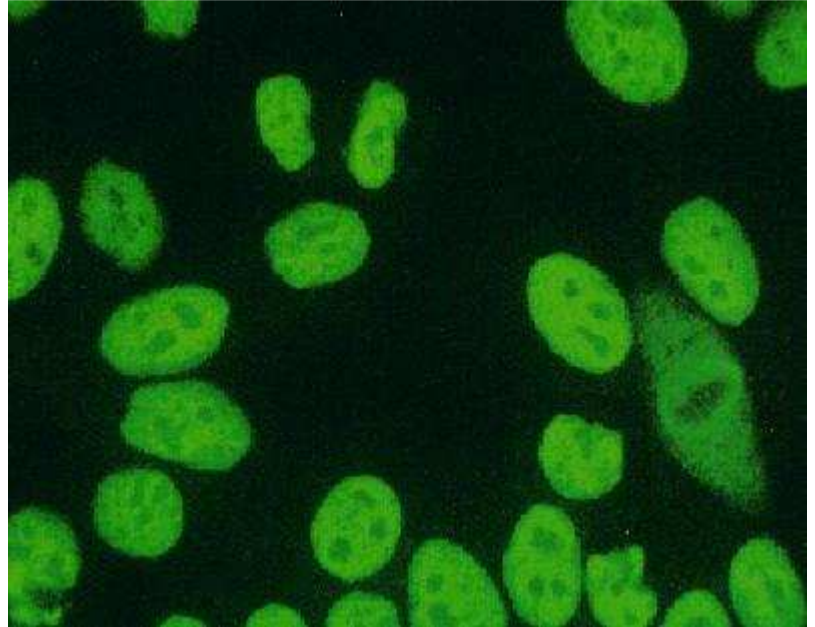
5 % des sclérodermies

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



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

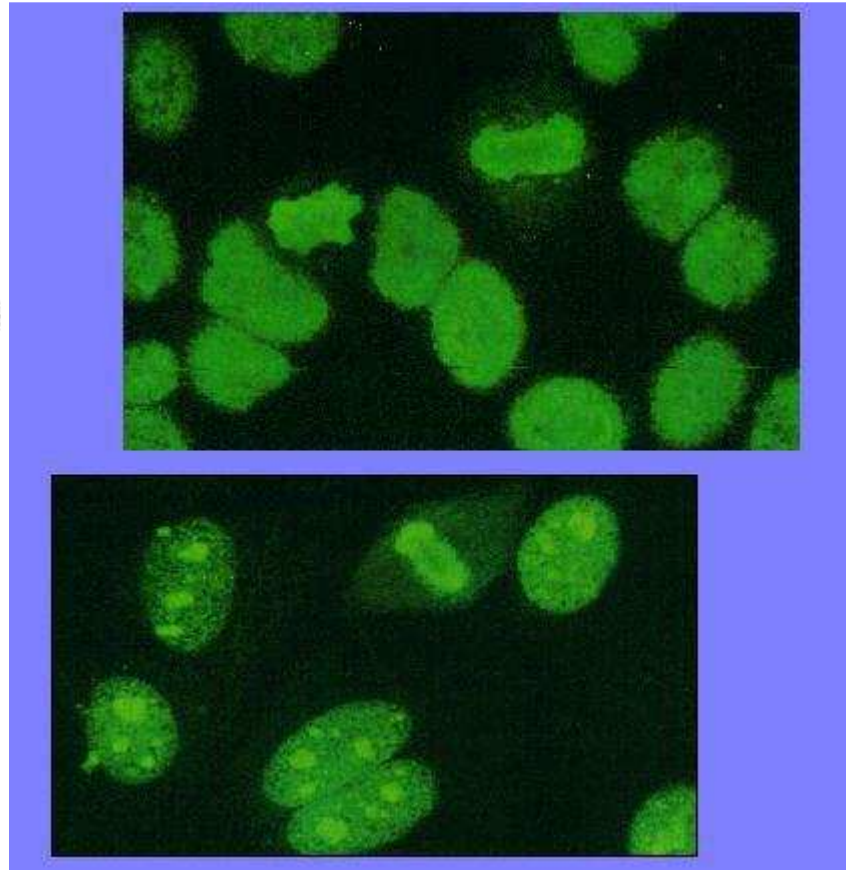
Fluorescence nucléaire mouchetée parfois si dense qu'elle paraît homogène

#### 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.

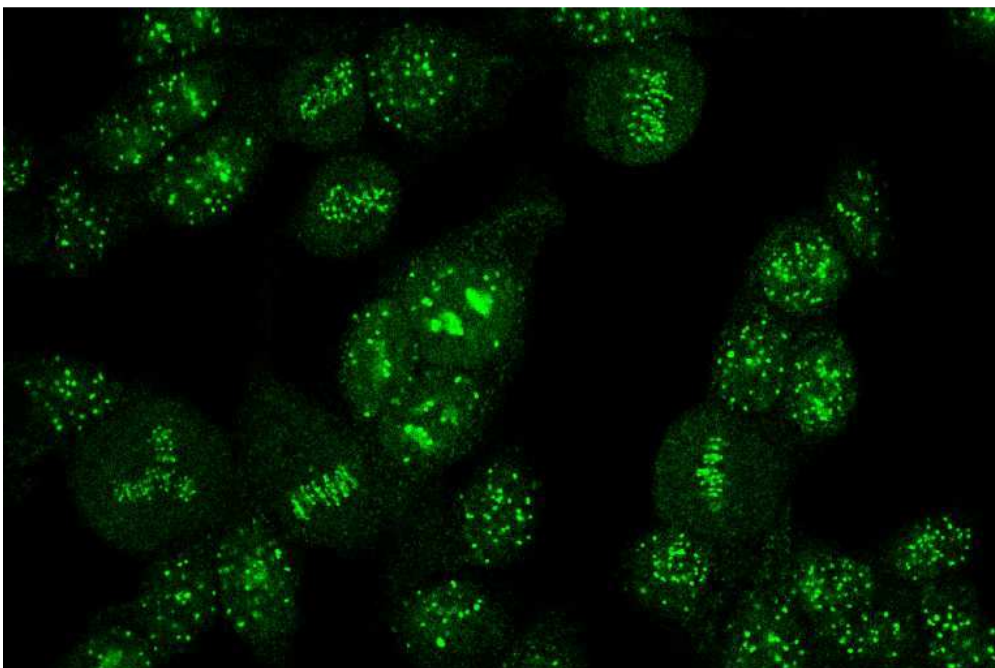
Ces anticorps sont présents dans le sérum des malades atteints de polymyosites, de dermatomyosites ou de syndromes de chevauchement. leur L'intérêt diagnostique est limité car seul un faible pourcentage de ces malades possèdent ces anticorps,.

### Principaux autoanticorps anti-antigènes nucléaires solubles

ANTICORPS	ANTIGENES	MALADIES ASSOCIEES
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, télangiectasies).



## 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

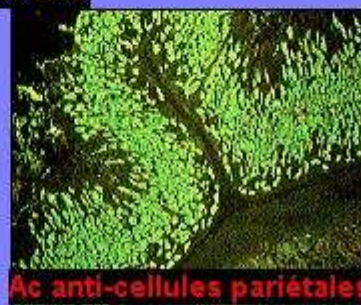
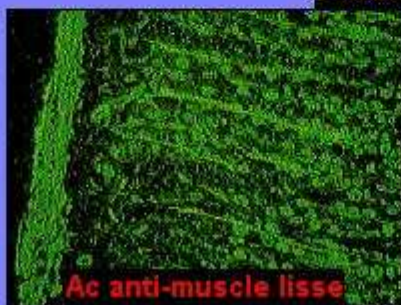
La recherche des anticorps non spécifiques d'organes par immunofluorescence sur cellules HEp-2 peut être complétée par immunofluorescence sur tissu. Ces anticorps n'ont généralement pas de spécificité d'espèces et peuvent être recherchés sur les tissus de nombreux animaux, en particulier sur ceux du 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.

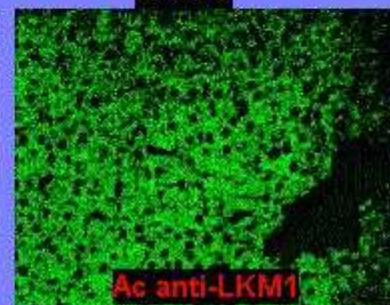
#### Rein +



#### 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.

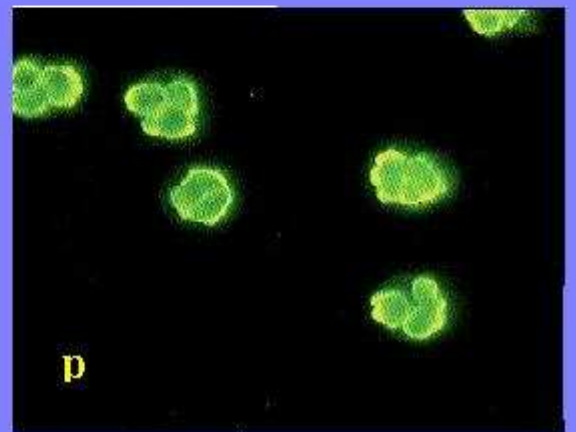
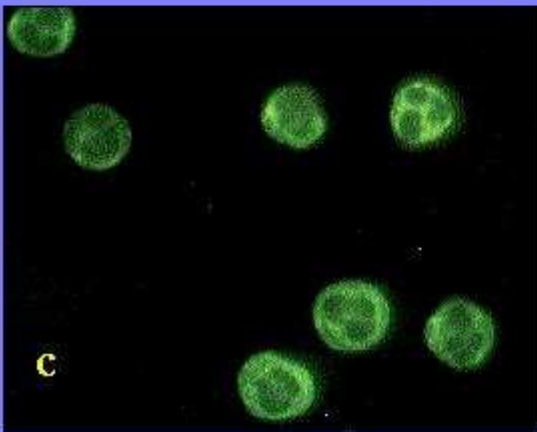
## ANCA

*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 isotypes : 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 révisionnel

## 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 (*haptēin = 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 (mlg), 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 (mlg), 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.

<b>BCR + Ag</b>	<b>TCR + Ag + CMH</b>
<b>= complexe binaire</b>	<b>= complexe ternaire</b>

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 **rare 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 $\beta$  .
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** :

- $\square$  les gènes de **classe I** (gènes A, B et C),
- $\square$  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 $\gamma$** ).
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 **aucune 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** ☐, 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 $\square$ ) et pour le fragment C3b du complément (CR1 – pour complement receptor).
6. L'antigène n'est pas endocyté mais fixé aux récepteurs RfC $\square$  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 ☐ ou ☐ ) et 2 chaînes lourdes identiques (de type ☐ 1, ☐ 2, ☐ 3, ☐ 4, ☐ 1, ☐ 2, ☐ , ☐ et ☐ ) 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** ( $\kappa$ ) et les chaînes légères **lambda** ( $\lambda$ ).
5. Présentes chez tous les individus appartenant à l'espèce humaine, **les chaînes  $\kappa$  et  $\lambda$  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 ( $\gamma$  1,  $\gamma$  2,  $\gamma$  3,  $\gamma$  4), les chaînes alpha ( $\alpha$  1,  $\alpha$  2), la chaîne ( $\mu$ ), la chaîne ( $\delta$ ) et la chaîne epsilon ( $\epsilon$ ).
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  $\gamma$ ,  $\mu$ ,  $\delta$ ) ou **4 domaines** CH1, CH2, CH3, CH4 (pour  $\alpha$ ,  $\epsilon$ ).
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  $\gamma$  1,  $\gamma$  2,  $\gamma$  3,  $\gamma$  4,  $\alpha$  1,  $\alpha$  2,  $\mu$ ,  $\delta$  et  $\epsilon$  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  $\kappa$  et des chaînes lourdes  $\mu$  et  $\delta$ , des séquences particulières sont partagées par des individus qui constituent des groupes au sein de l'espèce humaine (les groupes sériques).

- On les désigne respectivement par **Km**, **Gm** et **Am** ("m" pour marqueur).
- 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**.

- L'épitope** est un déterminant antigénique reconnu par le **paratope** du BCR ou d'un anticorps.
- Le paratope est constitué par l'ensemble **des trois régions hypervariables** de la chaîne légère et **des trois régions hypervariables** de la chaîne lourde.
- Les régions hypervariables** responsables de la spécificité d'une immunoglobuline sont, pour l'individu lui-même, **des antigènes**.
- Les anticorps dirigés contre ces régions peuvent reconnaître différents épitopes qu'on appelle **des idiotopes**.
- Un ensemble d'idiotopes définit **un idiotype**.
- 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**

- 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**.
- D'après la structure de la chaîne lourde**, on peut distinguer 4 sous classes :  $\gamma 1$  : 70 %,  $\gamma 2$  : 20 %,  $\gamma 3$  : 7 %, et  $\gamma 4$  : 3 %.
- Une fois fixés à l'antigène, les anticorps de classe IgG fixent C1q (sauf IgG4).
- Les anticorps de classe IgG sont seuls capables de traverser la barrière placentaire.

### **Immunoglobulines : les IgA**

- 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.
- 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.
- La pièce sécrétoire protège les régions charnières qui sont sensibles à l'action des protéases.
- 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.
- 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 RFc $\epsilon$  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 ( $\epsilon$  Ac) et l'épitope ( $\epsilon$  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.

## 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 Péniciline 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.
- Hémoculture et traitement antibiotique de la mère en cas de fièvre.
- Traitement d'une infection urinaire ou vaginale.

#### Agents habituels de l'infection périnatale

GERMES	ANTENATALE	PERNATALE		POSTNATALE
	Transplacentaire	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 cytomégalovirus

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



Herpès néonatal

Prof O Battisti, faculté de  
médecine, ULG

18



Varicelle néonatale

Prof O Battisti, faculté de  
médecine, ULG

20



Herpès néonatal

Prof O Battisti, faculté de  
médecine, ULG

19

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 rincage 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.

#### 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 intramusculaire, 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 (chorioretinite)

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 folic 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 patentes,
- 3 cures de 2 mois dans la 1<sup>ère</sup> année pour les formes latentes.

Les maladies infantiles ont souvent une composante dermatologique et s'accompagnent de fièvre.

## La fièvre

### 1 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 (Cf A - IV).
- Mieux supportée par l'**enfant**, elle 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, deux complications : 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.

### **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 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**

La fièvre réclame donc, chez le nourrisson, un traitement symptomatique indépendant de la thérapeutique de l'affection causale.

### 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 :

**le paracétamol** : 60 mg/kg/j en 4 prises. La voie orale est préférable, mais la voie rectale est possible. La voie injectable (Prodafalgan®), peut être administrée à des posologies de 60 mg/kg/j en 4 prises, ce qui correspond à une posologie quotidienne de 30 mg/kg/j de paracétamol. Le Perfusalgan se donne à la moitié de la dose de Prodafalgan.

Légalement, l'ibuprofène est utilisable à partir de 6 mois, mais en pratique il est utilisé à partir de 3 mois ( 40 mg/kg/j en 3 ou 4 doses.

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

## 2 La fièvre prolongée

### 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, vaccinations et allergies.

- **un examen clinique complet** et minutieux ( voir « notes de sémiologie pédiatrique »).

- **des examens complémentaires minimum** : CRP, procalcitonine, hémogramme, culot urinaire, radiographie du thorax, 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 psychothérapeutique.

- **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, anticorps, ...).

## **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 inexplicée du nourrisson implique la recherche d'une infection urinaire.

#### **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.

#### **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** 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 cholestase ; 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 cytomégaliennes**, 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.

## PRISE EN CHARGE INITIALE D'UN JEUNE NOURRISSON FEBRILE

### DEFINITIONS :

Jeune nourrisson : Agé de moins de trois mois.

Fébrile : Température mesurée en rectale, et supérieure ou égale à 38°C.

### PRINCIPES :

La fièvre dans cette tranche d'âge ne doit jamais être considérée comme un symptôme banal ; le risque d'infection bactérienne invasive est plus important que chez l'enfant plus âgé.

Les difficultés diagnostiques à cet âge tiennent au caractère non spécifique et souvent paucisymptomatique à leur début, d'infections potentiellement sévères. Les signes sont d'autant moins spécifiques que l'enfant est plus jeune.

Les 2/3 à 3/4 de ces enfants ont une infection virale. Dans 20 à 25 % des cas, les infections sont d'origine bactérienne. Dans 5 à 10 %, ces nourrissons fébriles ont une bactériémie avec ses risques de complications. L'infection bactérienne la plus fréquente dans cette tranche d'âge est la pyélonéphrite aiguë.

Haut risque d'infection potentiellement sévère (un seul signe suffit):

Troubles du comportement

Troubles de la vigilance et/ou du tonus

Anomalies du cri

Anomalies de la réactivité (envers l'entourage familial)

Irritabilité et/ou inconsolabilité

Difficultés d'alimentation

Anomalies de l'hémodynamique

Anomalies de la coloration

Signes de détresse respiratoire

Signes de déshydratation

Signes en faveur d'une infection des parties molles ou du squelette

Purpura

*Chez les nourrissons ne présentant aucun de ces signes, l'évaluation clinique ne permet pas à elle seule dans cette tranche d'âge d'exclure une infection bactérienne sévère, et des examens complémentaires sont indispensables*

Les nourrissons à bas risque d'infection bactérienne sont définis comme ceux qui ne présentent aucun signe clinique définissant le haut risque et aucun signe biologique en faveur d'une infection bactérienne : globules blancs compris entre 5 000 et 15 000 par mm<sup>3</sup>, pas de syndrome inflammatoire : CRP < 10 mg /l, examen direct des urines (RUSU) fiable normal (ce qui n'exclut pas une infection urinaire !).

Il est par ailleurs possible de garder quelques heures en observation à l'HP (avec mesure répétée de la température rectale) un nourrisson avec une fièvre non quantifiée par les parents ou objectivée par les parents mais non retrouvée aux urgences, et dont l'état général et l'examen physique sont sans particularité. On envisagera un retour à domicile après avis du senior si l'enfant est resté apyrétique et stable et que sa biologie n'est pas perturbée.

AGE :	MISE AU POINT :	ATTITUDE :
< 1 mois	Biologie + hémoculture Rx thorax si symptômes respiratoires Ponction sus-pubienne / sondage vésical PL d'office +/- PCR Herpès sur LCR §	Hospitalisation d'office Antibiothérapie d'office : CLAFORAN PENTREXYL AMUKIN +/- ZOVIRAX
1 mois à 3 mois	Biologie + hémoculture Rx thorax si symptômes respiratoires Ponction sus-pubienne / sondage vésical PL d'office <u>sauf</u> avis senior	Hospitalisation et antibiothérapie selon résultats et avis senior : CLAFORAN PENTREXYL Et AMUKIN si RUSU +

§ La PCR Herpès sur le LCR est à réaliser chez tout nourrisson de moins de un mois, qui présente une anamnèse ou des signes cliniques cutanés, oculaires ou buccaux d'infection herpétique, ou qui présente des convulsions ou un état septique. Un traitement empirique par Zovirax sera dans ce cas instauré j

# Le patient neutropénique fébrile

NEUTROPENIE < (500 -) 1000 / mm<sup>3</sup>

Fièvre > 38°

Hospitalisation pour 1<sup>er</sup> épisode de fièvre

OUI

NON

- 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

NON

Continuer même  
traitement

Identification  
d'un micro-organisme

OUI

NON

Traitement adapté

Ajouter TARGOCID :

10 mg/kg 2x/j IVD J1,  
1x/j J2 et suivants

Réponse en 24 - 48 heures

OUI

NON

Continuer même  
traitement

Identification d'un  
micro-organisme

OUI

NON

Traitement adapté

Ajouter FUNGIZONE :  
0,25 mg/kg 1x/j IV4h

/+ G-CSF (NEUPOGEN®) 5 γ/kg 1x/j S.C.

## Lecture pour les plus curieux :

### Approach to the child with fever of unknown origin

#### **INTRODUCTION —**

Fever is a common presenting complaint in children, accounting for nearly one-third of pediatric outpatient visits. The specific entity of "fever of unknown origin" (FUO), as opposed to a "fever without a source" (FWS), has occupied a special place within infectious diseases since the first definition of and series about FUO by Petersdorf and Beeson in 1961. Although the original definition has been modified, the assessment of broad categories of illness (including infections, connective tissue disease, and malignancy) as a cause of FUO remains useful.

#### **DEFINITIONS —**

The term FUO initially was reserved for adults with fevers  $>38.4^{\circ}\text{C}$  on at least several measurements over three or more weeks without an established cause after at least one week of investigation in the hospital. This exacting definition probably was never rigorously applied in pediatrics.

We apply the following definitions for FUO and FWS:

- FUO — Children with fever  $>38.3^{\circ}\text{C}$  of at least eight days' duration, in whom no diagnosis is apparent after initial outpatient or hospital evaluation that includes a careful history and physical examination and initial laboratory assessment.
- FWS — Children with fever lasting for one week or less without adequate explanation after a careful history and thorough physical examination.

The above definition of FUO is a reasonable working definition for clinical purposes. However, an agreed-upon definition has not been used in published studies of FUO in children. The required duration of fever for inclusion in various case series has ranged from five to seven days to three weeks. Some series used different durations depending upon the setting (inpatient versus outpatient). Several made a distinction between FUO and "prolonged fever".

FUO should be distinguished from FWS for three important reasons:

- The differential diagnoses and most frequent causes of each entity are distinct.
- Children with FWS usually require immediate testing and evaluation, whereas those with FUO generally do not need an emergency assessment.

- Expectant antibiotic therapy is not typically indicated in children with FUO, whereas treatment generally is recommended in a select group of infants with FWS.

**ETIOLOGY** — The number of infectious and noninfectious etiologies of FUO in children is extensive. FUO is usually caused by common disorders, often with an unusual presentation. This has been illustrated in several series of FUO in children, in which rare disorders (eg, Behcet syndrome, ichthyosis) are exceedingly uncommon.

Infectious diseases and connective tissue diseases are the most common etiologic categories of FUO in children; neoplastic disorders are less common and usually have manifestations other than fever.

In many cases, a definitive diagnosis is never established. In more recent series, there has been a trend toward an increasing proportion of undiagnosed cases. Many of the classic FUO case series in children were published before the routine availability of the sophisticated diagnostic testing methods that are currently available. With advances in diagnostic testing, children with diseases previously common in FUO series are now diagnosed earlier in their course of illness, leaving increasing numbers of children with difficult-to-diagnose conditions in FUO series.

**DIAGNOSTIC APPROACH** — Unless the child appears acutely ill, the evaluation for FUO usually begins as an outpatient. If outpatient investigation fails to disclose a cause for the fever, admission to the hospital provides an opportunity to review the detailed history, physical examination, and available laboratory data, and to observe the child in a controlled setting.

Performing a detailed and thorough history and physical examination is the first and most important component of the diagnostic evaluation of the child with FUO. Incomplete histories, ignored physical findings, and failure to correctly interpret existing laboratory data delayed accurate diagnoses in a number of series of pediatric FUO cases.

The clinician must be prepared to repeat the clinical assessment on multiple occasions to reassess historical features or clinical findings that might have been missed previously. A patient or parent eventually may recall information that was omitted, forgotten, or deemed unimportant when the initial history was obtained. New physical findings can appear, and subtle abnormalities not originally appreciated can become apparent. In one of the pediatric FUO series, significant physical findings that were not present at the time of admission developed in more than 25 percent of children during hospitalization.

We suggest that some basic tests be performed in the initial evaluation of all children with FUO. Subsequent diagnostic testing is guided by "potential diagnostic clues" from the serial clinical assessments and initial laboratory and radiographic evaluation. **HISTORY** — FUO is usually caused by common disorders, often with an unusual presentation. Although it is important to ask questions related to uncommon diseases, an uncommon presentation of a common entity always should be entertained.

**Fever** — It is essential to obtain as much detail about the fever as possible. Important aspects include:

- The duration, height, and pattern; parents can mistake normal variations in body temperature (eg, temperature elevations after exercise or late in the afternoon) for febrile episodes.
- How was the fever assessed? (eg, by touch, forehead strip, or measured with a thermometer; if measured with a thermometer, which type was used?). Rectal temperature is most accurate; however, in an older child, temperature recorded with an oral thermometer is usually adequate.
- Was the fever confirmed by someone other than the caregiver?
- Are there specific circumstances that precede the temperature elevation?
- Does the child appear ill or develop any signs or symptoms during the febrile episode? Absence of malaise or other generalized signs in a child with a history of high fevers can signal factitious fever.
- Whether and how quickly the fever responds to antipyretic drugs and whether other constitutional symptoms (eg, myalgias, headache, malaise, etc) persist when the fever abates; the persistence of constitutional symptoms is more worrisome. Lack of response to nonsteroidal-antiinflammatory antipyretics may indicate a noninflammatory condition as the cause of FUO (eg, dysautonomia, ectodermal dysplasia, thalamic dysfunction, diabetes insipidus) [[18](#)].
- Is there associated sweating? Patients with fever, sweating, and heat intolerance may have hyperthyroidism, whereas those with fever, heat intolerance, and absence of sweating may have ectodermal dysplasia.

**Fever pattern** — The pattern and duration of fever generally are not useful in making a specific diagnosis in children with FUO. However, the fever pattern, such as that observed in cases of malaria, occasionally can be illuminating. It is best documented by asking the family to keep a fever diary.

- Intermittent — Intermittent fevers with a high spike and rapid defervescence (often termed a hectic or spiking fever) suggest pyogenic infection but also can occur in patients with tuberculosis, lymphoma, and juvenile rheumatoid arthritis (JRA, also called juvenile idiopathic arthritis).
- Remittent — Remittent fevers are characterized by fluctuating peaks and a baseline that does not return to normal; they can appear to be intermittent if antipyretic agents are administered. Remittent fevers are seen most commonly with viral infections, but also may occur with bacterial infections (especially endocarditis), sarcoid, lymphoma, and atrial myxoma.
- Sustained — Sustained fevers persist with little or no fluctuation but can appear to be intermittent if antipyretic agents are administered. Typhoid fever, typhus, brucellosis, and many other infections characteristically follow this pattern.
- Relapsing — Relapsing fevers with periods during which patients are afebrile for one or more days between febrile episodes may be seen with malaria, rat-bite fever, *Borrelia* infection, and lymphoma.
- Recurrent — Recurrent episodes of fever over periods of more than six months' duration suggest metabolic defects, central nervous system (CNS) dysregulation of temperature control, periodic disorders (such as cyclic neutropenia, hyperimmunoglobulin D syndrome, and deficiencies of selected interleukin receptor sites), and immunodeficiency states.

**Associated complaints** — It is important to ask, and ask again, about past or current abnormalities or complaints. As examples:

- Red eyes that resolved spontaneously may suggest Kawasaki disease. Nasal discharge may suggest sinusitis.
- Recurrent pharyngitis with ulcerations may suggest the periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis syndrome. (PFAPA).
- Gastrointestinal complaints may suggest Salmonellosis, an intraabdominal abscess, hepatosplenic cat scratch, or inflammatory bowel disease.
- Limb or bone pain may suggest leukemia, osteomyelitis, or infantile cortical hyperostosis.

**Exposures** — It is important to ask specifically about the following exposures:

- Contact with infected or otherwise ill persons.
- Exposure to animals including household pets, domestic animals in the community, and wild animals.

- Travel history (including place of residence), extending back to birth. A number of diseases acquired in endemic areas can reemerge years after departure (eg, histoplasmosis, coccidioidomycosis, blastomycosis, malaria). The travel history should include:
  - The site(s) of travel
  - Prophylactic medications and immunizations before travel
  - Measures taken to prevent exposure to contaminated food and water
    - Whether artifacts, rocks, or soil from other geographic areas were brought into the home
    - Exposure to other persons with a recent history of travel
- Tick bites can be a clue to Rocky Mountain spotted fever, ehrlichiosis, tularemia, tick-borne relapsing fever, or Lyme disease. North American mosquitoes and some ticks carry a variety of arboviruses. (See appropriate topic reviews).
- Consumption of game meat, raw meat, or raw shellfish may be a clue to brucellosis, toxoplasmosis, tularemia, or hepatitis.
- A history of pica, specifically eating dirt, may be associated with diseases such as visceral larva migrans and toxoplasmosis.
- Exposure to medications (including prescription, topical, and nonprescription drugs) and nutritional supplements.
- History of surgical procedures; patients with a history of abdominal surgery have an increased risk of developing an intraabdominal abscess.

**Ethnic or genetic background** — Certain conditions associated with fever tend to occur among members of certain ethnic groups. As examples:

- Nephrogenic diabetes insipidus in Ulster Scots
- Familial Mediterranean fever in those of Sephardic Jewish, Armenian, Turkish, and Arab descent.
- Familial dysautonomia in those of Ashkenazi Jewish descent.

## **EXAMINATION**

**General assessment** — The patient with FUO should be evaluated while febrile. This is necessary to assess how ill the patient appears, to determine the effect of fever on sweating and the heart and respiratory rates, and to document any accompanying symptoms (eg, malaise or myalgias) or signs. The rash of JRA is characteristically evanescent and may be present only during fever.

The physical examination should begin with a general assessment of the patient's appearance, activity, vital signs, and growth parameters. Although it is important to evaluate the patient for weight loss, this is a nonspecific finding. Certain chronic diseases, such as inflammatory bowel disease (IBD), or endocrine abnormalities, such as pituitary gland impairment related to an intracranial lesion, characteristically result in disproportionate deceleration of linear growth or short stature.

Certain findings on physical examination help to signal a variety of conditions, as those described below.

**Skin and scalp** — Skin lesions, abnormalities, and rashes are a component of a number of conditions that may cause FUO; if skin findings are not present initially, the skin should be examined repeatedly. Examples include:

- The absence of sweat during fever may suggest dehydration related to diabetes insipidus, ectodermal dysplasia, or familial dysautonomia.
- Petechiae in infectious endocarditis (IE), bacteremia, and viral and rickettsial infections.
- The rash of Rocky Mountain spotted fever, which typically begins on the ankles and wrists and spreads to the palms and soles and centrally.
- Papular lesions in cat scratch disease.
- Eschar in tularemia.
- Erythema migrans in tick borne diseases: Lyme disease and southern tick-associated rash illness.
- The macular salmon-pink rash of JRA.
- Malar erythema in systemic lupus erythematosus (SLE).
- Palpable purpuric lesions in vasculitis (eg, polyarteritis nodosa).
- Urticarial and/or serpiginous macular rash and band of erythema at the lateral aspects of the hands and feet in serum sickness.
- Erythema nodosum may be present in children with infection, JRA, SLE, malignancy, and inflammatory bowel disease.
- A seborrheic rash can indicate histiocytosis., section on Skin and oral mucosa).
- Sparse hair, particularly of the eyebrows and eyelashes, and hypohidrosis may suggest anhidrotic ectodermal dysplasia.
- Patients with familial dysautonomia may have blotchy skin and multiple areas of skin trauma.

**Eyes** — The eye examination may provide a number of potential diagnostic clues, including:

- Palpebral conjunctivitis — Infectious mononucleosis, Newcastle disease (a viral infection associated with exposure to chickens or other birds).
- Bulbar conjunctivitis — Leptospirosis, Kawasaki disease.
- Phlyctenular conjunctivitis (with small, white, elevated lesions) — Tuberculosis.
- Ischemic retinopathy with hemorrhages and retinal detachment, ischemic optic neuropathy — Polyarteritis nodosa.
- Absence of the pupillary constrictor response — Hypothalamic or autonomic dysfunction.
- Absent tears and corneal reflexes — Familial dysautonomia. (Riley-Day syndrome).
- Abnormal fundoscopic examination — Miliary TB (choroid tubercles), toxoplasmosis (raised yellow-white, cottony lesions in a nonvascular distribution), vasculitis.

**Sinuses** — The sinuses should be palpated in patients with purulent or persistent nasal discharge; tenderness may suggest a diagnosis of sinusitis.

**Oropharynx** — The oropharynx should be examined carefully. Abnormalities of dentition and other lesions in the oropharynx may provide important clues to the underlying cause of fever. As examples:

- Pharyngeal hyperemia without exudate occasionally can be the only sign of infectious mononucleosis caused by EBV or CMV, toxoplasmosis, tularemia, or leptospirosis.
- Dental abscess and other oral or facial infections can cause persistent fever. Oral infections also can be associated with other infections (eg, sinusitis, brain abscess, mediastinal abscess).
- Anomalous dentition (hypodontia, adontia, or conical "peg teeth") is a characteristic of anhidrotic ectodermal dysplasia.
- A smooth tongue that lacks fungiform papillae or excessive salivation may suggest familial dysautonomia.
- Patients with leukemia or Langerhans cell histiocytosis can have gingival hypertrophy or inflammation and loosening or loss of teeth.

**Lymph nodes** — May be enlarged and tender to palpation in a number of conditions, including Kikuchi-Fujimoto disease.

**Chest** — Examination of the chest may reveal findings consistent with pneumonia. The presence of a cardiac murmur, especially one of new onset, may suggest infective endocarditis.

**Abdomen** — Hepatic or splenic enlargement is common in infections of the reticuloendothelial system (salmonellosis, brucellosis, etc), cat scratch disease, infective endocarditis, malaria, and many others. Tenderness on palpation of the liver edge may be noted in patients with liver abscess or cat scratch disease.

**Musculoskeletal** — The bones and muscles should be palpated for tenderness.

- Tenderness over a bone can indicate the presence of osteomyelitis, malignant invasion of the bone marrow, or infantile cortical hyperostosis.
- Muscle tenderness can be found in trichinellosis, various arboviral infections, dermatomyositis, or polyarteritis. Tenderness over the trapezius muscle may indicate subdiaphragmatic abscess.
- Hyperactive deep tendon reflexes may suggest hyperthyroidism..
- Hypoactive deep tendon reflexes may suggest familial dysautonomia.

**Genitourinary** — Patients with FUO should have a careful rectal, external genitalia, and pelvic examination (for sexually active female adolescents). The rectal examination is performed to evaluate the patient for perirectal tenderness or a mass, which can indicate a pelvic abscess or tumor. Stool should be examined for occult blood.

**DIAGNOSTIC TESTING** — The laboratory and imaging evaluations for FUO should be directed toward the likely causes of fever based upon the patient's age, duration of fever, and findings from the history and physical examination. In a review of 40 children with FUO referred to a pediatric rheumatology clinic (presumably after the more common causes of FUO had been ruled out), results of laboratory, radiologic, and pathologic studies were occasionally abnormal, but none of the tests resulted in a specific diagnosis.

The tempo of the evaluation is dictated by the appearance of the patient. The pace should be rapid if the child appears severely ill. It can be more deliberate if the child is less ill appearing. Sometimes the fever resolves without explanation before invasive diagnostic testing is undertaken.

**Initial tests** — We recommend the following tests for all children with FUO:

- Complete blood count (CBC) and careful examination of the peripheral smear
- Erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP)
- Aerobic blood cultures
- Urinalysis and urine culture
- Chest radiograph
- Tuberculin skin testing
- Serum electrolytes, blood urea nitrogen (BUN), creatinine, and hepatic enzymes
- HIV serology

Additional tests may be indicated depending upon the presence of clues from the history, examination, or initial tests.

- CBC, differential, and smear — The CBC and smear are to evaluate the child for anemia and thrombocytosis or thrombocytopenia. Anemia may be a clue to malaria, infective endocarditis, IBD, SLE, or tuberculosis. Thrombocytosis is a nonspecific acute phase reactant, but it can be a clue to Kawasaki disease.

The total white blood cell count (WBC) and the differential generally are less helpful, although children with  $>10,000$  polymorphonuclear leukocytes (PMN) or 500 nonsegmented neutrophils/mm<sup>3</sup> had a greater risk of severe bacterial infection in some series. If atypical lymphocytes are present, a viral infection is likely; bizarre or immature forms should prompt further evaluation for leukemia.

Eosinophilia may be a clue to parasitic, fungal, neoplastic, allergic, or immunodeficiency disorders.

- ESR and CRP — The ESR and CRP are nonspecific acute phase reactants, but serve as general indicators of inflammation. An elevated ESR or CRP makes factitious fever less likely. Following the course of an elevated ESR or CRP assists in monitoring disease progress. A normal ESR or CRP can slow the pace of more invasive investigation. However, ESR or CRP may be normal in noninflammatory conditions associated with FUO (eg, dysautonomia, ectodermal dysplasia, thalamic dysfunction, diabetes insipidus, drug fever). The ESR also may be lowered artifactually in conditions involving consumption of fibrinogen (such as disseminated intravascular coagulopathy), and may be raised in non-inflammatory disorders characterized by hypergammaglobulinemia.

- Blood cultures — Routine blood cultures should be obtained from all patients. Several sets of blood cultures should be obtained over 24 hours in patients in whom infective endocarditis is being considered.

The use of special media or environmental conditions or holding blood cultures in the laboratory for a longer-than-normal period of incubation is valuable in select cases. These techniques can facilitate the isolation of anaerobes, *Brucella*, *Leptospira*, and *Spirillum*.

- Urinalysis and urine culture — Urinalysis and urine culture are important diagnostic tests; UTI is among the most frequent causes of FUO in children. In one series, the two most frequent laboratory errors were failure to perform a urinalysis and failure to adequately pursue the finding of pyuria. Sterile pyuria can be a clue to Kawasaki disease or genitourinary tuberculosis.
- Chest radiograph — Patients with FUO should have a chest radiograph to evaluate for infiltrates and lymphadenopathy.
- PPD — All patients should have an intradermal intermediate-strength purified protein derivative (PPD) tuberculin skin test. Control skin testing is of limited value and is not recommended by most experts since patients with TB may have a positive control and negative PPD.
- Serum electrolytes, blood urea nitrogen (BUN), creatinine, and hepatic enzymes — Serum electrolytes, blood urea nitrogen (BUN), creatinine, and hepatic enzymes are obtained to evaluate renal and/or hepatic involvement. Hyponatremia may suggest diabetes insipidus; elevated hepatic enzymes may be a clue to a viral infection without distinctive features (eg, Epstein-Barr virus, cytomegalovirus), or brucellosis.
- HIV serology — HIV serology is suggested since the manifestations of primary HIV infection can be highly variable.

**Additional tests** — A number of other tests may be indicated in patients with clues from the history or physical, or abnormalities on general tests described above.

### **Laboratory tests**

- Stool studies — Stool cultures or examination for ova and parasites may be warranted in patients with loose stools or recent travel.

- Bone marrow — Bone marrow examination in children is most useful in diagnosing cancer (especially leukemia), histiocytic disorders, and hemophagocytic disease. It is not generally helpful in identifying infection.

In one review of 414 bone marrow examinations for the evaluation of FUO in children, an organism (Salmonella group D) was recovered from the bone marrow but no other site in only one case. By contrast, bone marrow results established noninfectious diagnoses in 8 percent of cases, including malignancy (6.7 percent), hemophagocytic syndromes (0.7 percent), histiocytosis (0.5 percent), and hypoplastic anemia (0.2 percent). Most of these disorders were suspected from clinical clues before the bone marrow examination was performed.

- Serologies — We suggest a targeted approach to serologic studies in children with FUO. As discussed above, we recommend HIV serology for all children with FUO since primary HIV has many manifestations. Serologic testing for syphilis should be performed in neonates, young infants, and adolescents with FUO. Other serologies that may be warranted, depending upon the case, include, brucellosis, tularemia, EBV, CMV, toxoplasmosis, bartonellosis, and certain fungal infections.

Serologies also can be useful for some parasitic infections such as extraintestinal amebiasis or strongyloidiasis and in other viral infections, such as lymphocytic choriomeningitis virus. Serology cannot be applied to most enteroviruses since there are too many different serotypes for general screening.

- Serum antinuclear antibody — Serum antinuclear antibody should be obtained for children older than 5 years of age with a strong family history of rheumatologic disease. A positive antinuclear antibody test suggests the presence of an underlying connective tissue disorder, particularly systemic lupus erythematosus.
- Immunoglobulins — Serum concentrations of IgG, IgA, and IgM should be measured in children with evidence of recurrent or persistent infection and in those with persistent fever and a negative initial evaluation. Low concentrations may indicate an immunodeficiency. Elevated levels also can be a clue, suggesting deficiency in another arm of the immune system, chronic infection, or an autoimmune disorder.

IgE levels are unlikely to be helpful unless there is evidence of allergy or infection, suggesting the hyperimmunoglobulin E syndrome (eg, eosinophilia).

Serum IgD levels should be obtained in patients with periodic or intermittent fever. Specific molecular genetic tests for other periodic disorders are available but should probably be obtained only after consultation with an expert in these conditions.

- Molecular testing — In certain cases, molecular testing (eg, polymerase chain reaction) can be useful. Examples include EBV, CMV, parvovirus, and bartonella. (See appropriate topic reviews).

**Imaging** — One of the most difficult decisions is when to pursue additional imaging in patients with FUO. Diagnostic imaging of the nasal sinuses, mastoids, and gastrointestinal (GI) tract should be performed initially only for specific indications, but may be warranted in all children in whom FUO persists without explanation for a long period.

- Abdominal imaging — Children with persistent fever, elevated ESR or CRP, anorexia, and weight loss should have studies to exclude inflammatory bowel disease, particularly if they also have abdominal complaints with or without anemia. However, imaging of the GI tract also should be pursued eventually in children whose fevers persist without other explanation and may be caused by conditions such as psoas abscess or cat scratch disease. Ultrasonography, computed tomographic (CT) scanning, and magnetic resonance imaging (MRI) can be useful in evaluating the abdomen. These tests can detect abscesses, tumors, and lymphadenopathy.
- CNS imaging — Imaging of the CNS with or without an electroencephalogram generally is not helpful in the evaluation of children with FUO.
- WBC scans — Gallium and indium-111 labeled WBC scanning can highlight inflammatory lesions and tumors, and provide noninvasive screening of the entire body. However, these tests are not diagnostic, and follow-up with other imaging studies is required. One group found that radionuclide scans seldom revealed an unsuspected diagnosis in children with FUO. Another found that gallium scanning can be helpful when there is suspicion of localized infection but is unlikely to be helpful in those with only systemic signs.
- Other imaging techniques — A number of other imaging techniques, including radiographic bone survey, technetium bone scan, and liver-spleen scan can be employed in selected cases when a thorough evaluation has failed to reveal the cause of FUO and suspicion for a source that could be revealed by these tests exists.
- PET scans — Positron emission tomography (PET) scanning is another technique that may be helpful in patients with persistent FUO who remain without a diagnosis after initial evaluation. In a review of prospective studies, (18)F-FDG

PET contributed to the diagnosis in 25 to 69 percent of cases of FUO. (18)F-FDG PET was more sensitive than Ga-citrate SPECT in detecting tumors, infection, and inflammation.

Studies of PET scans in the evaluation of FUO in children are limited. One group studied PET in 11 children with FUO awaiting liver transplant. The scans were positive in five, all of whom had positive bacterial cultures and/or histologic evidence of infection in the excised liver; other scanning procedures in these children had been negative. PET scans were negative in the other six children, none of whom had evidence of infection in the liver at the time of transplant.

- Immunoscintigraphy — Immunoscintigraphy is another technique that may be helpful in certain patients with persistent FUO who remain without a diagnosis after initial evaluation. In 30 neonates and infants with FUO, immunoscintigraphy with labeled antigranulocyte antibody had a sensitivity and specificity of 72 and 95 percent, respectively for detection of infection (as verified by conventional radiography, MRI, CT, biopsy, blood culture and clinical follow-up).

### **Other evaluations**

- Electrocardiography and echocardiography should be obtained in patients with positive blood cultures and suspicion for infective endocarditis.
- Ophthalmologic examination by slit lamp is useful in some patients with FUO to evaluate the presence of uveitis or leukemic infiltration.
- Biopsy (eg, of lymph nodes or liver) should be reserved for children with evidence of involvement of specific organs.
- Sophisticated abdominal imaging procedures largely have eliminated the need for exploratory laparoscopy or laparotomy in the evaluation of children with FUO.

**EMPIRICAL TREATMENT** — Empirical treatment with antiinflammatory medications or antibiotics generally should be avoided as diagnostic measures in children with FUO. Exceptions include nonsteroidal agents in children with presumed JRA and antituberculous drugs in critically ill children with possible disseminated TB.

Antiinflammatory drugs do not help to distinguish fevers of infections from those of noninfectious causes. Empirical trials of broad-spectrum antibiotics can mask or delay the diagnosis of important infections such as meningitis, parameningeal infection, infectious endocarditis, or osteomyelitis. Use of empirical antibiotics also can hamper the ability to

isolate an organism from the blood or a specific site if further culturing is warranted as the evaluation proceeds.

**OUTCOME** — In contrast to adults, most children with FUO have treatable or self-limited diseases. The fever resolves over time in most cases, and a specific diagnosis eventually can be made in others.

Despite this fact, the overall prognosis is far from benign. In two series from the 1970s, mortality was 9 percent in one group of 100 children with FUO and 6 percent in another group of 54 children. In more recent series, mortality is less frequent.

Curiously, the prognosis may be better when a diagnosis cannot be established after extensive evaluation. Of those without a definitive diagnosis, many appear to do well, although episodes of fever may recur.

In long-term follow-up (median 3.5 years, range 1.2 to 5.3 years) of 19 children with FUO for at least two weeks and in whom no diagnosis was established, 16 of 19 (82 percent) were afebrile and completely well. Two patients were subsequently diagnosed with JRA, one shortly after discharge and one 1.5 years later. One child, who had presented with abdominal pain and fever, had two episodes of intussusception (8 and 14 months after discharge), and the authors speculate that her initial episode might have been intussusception that spontaneously reduced.

Among 40 children who were referred for pediatric rheumatology evaluation with FUO of at least one month's duration and in whom no diagnosis was established, 37 were available for follow-up at a mean of 60.5 months. Two children developed inflammatory bowel disease IBD (one 7 months and one 3.5 years after initial evaluation); in both cases, fever resolved after initiation of appropriate therapy for IBD.

## **SUMMARY AND RECOMMENDATIONS**

- The diagnosis of fever of unknown origin (FUO) should be reserved for children with fever of at least eight days' duration in whom no diagnosis is apparent after initial evaluation either in the hospital or as an outpatient.
- Infections are the most common cause of FUO in children, followed by connective tissue disorders and neoplasms. However, in many cases, a definitive diagnosis is never established.
- A careful history and detailed physical examination are essential for all patients. These should be repeated on several occasions..
- The history should include details about the fever, associated complaints, and exposures (eg, to ill contacts, animals, insects, travel, drugs).

- The patient should be examined while febrile. Important aspects of the examination include vital signs, the skin, scalp, eyes, sinuses, oropharynx, chest, abdominal, and musculoskeletal and genitourinary systems.
- We suggest the following tests as part of the initial evaluation:
  - Complete blood count (CBC) and peripheral smear
  - Erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP)
  - Blood cultures
  - Urinalysis and urine culture
  - Chest radiograph
  - Tuberculin skin testing
  - Serum electrolytes, blood urea nitrogen (BUN), creatinine, and hepatic enzymes
  - HIV serology
- Additional tests and imaging studies should be based upon the findings of the history, examination, and initial tests. Diagnostic imaging of the nasal sinuses, mastoids, and gastrointestinal tract may be warranted eventually in all children in whom FUO persists without explanation.
- Empiric treatment with antiinflammatory medications or antibiotics generally should be avoided as diagnostic measures in children with FUO.

## GRAPHICS

### Causes of fever of unknown origin in children

Infectious disease	Collagen vascular disease
<b>Bacterial</b>	Juvenile rheumatoid arthritis
Bacterial endocarditis	Polyarteritis nodosa
Bartonella henselae	Systemic lupus erythematosus
Brucellosis	<b>Malignancies</b>
Leptospirosis	Hodgkin disease
Liver abscess	Leukemia/lymphoma
Mastoiditis (chronic)	Neuroblastoma
Osteomyelitis	<b>Miscellaneous</b>
Pelvic abscess	Central diabetes insipidus
Perinephric abscess	Drug fever

Pyelonephritis	Ectodermal dysplasia
Salmonellosis	Factitious fever
Sinusitis	Familial dysautonomia
Subdiaphragmatic abscess	Granulomatous colitis
Tuberculosis	Infantile cortical hyperostosis
Tularemia	Nephrogenic diabetes insipidus
<b>Viral</b>	Pancreatitis
Cytomegalovirus	Periodic fever
Hepatitis viruses	Serum sickness
Epstein-Barr virus (infectious mononucleosis)	Thyrotoxicosis
<b>Chlamydial</b>	Ulcerative colitis
Lymphogranuloma venereum	<b>Unclassified</b>
Psittacosis	Kawasaki disease
<b>Rickettsial</b>	Sarcoidosis
Q fever	
Rocky Mountain spotted fever	
<b>Fungal</b>	
Blastomycosis (nonpulmonary)	
Histoplasmosis (disseminated)	
<b>Parasitic</b>	
Malaria	
Toxoplasmosis	
Visceral larva migrans	

Reproduced with permission from: Lorin, MI, Feigin, RD, Fever without localizing signs and fever of unknown origin. In: Textbook of Pediatric Infectious Disease, 4th ed, Feigin, RD, Cherry, JD (Eds), WB Saunders, Philadelphia 1998. p.820. Copyright© 1998 Elsevier Science.

## Infections associated with animal exposure

Animal	Infection
<b>Cats</b>	
Saliva	Bartonella henselae, tularemia, Pasteurella multocida, rabies, Capnocytophaga
Feces	Salmonella, Campylobacter, Cryptosporidium, Giardia lamblia, Toxoplasma gondii, Toxocara cati, Echinococcus, Ancylostoma braziliense, Dipylidium caninum
Urine	Leptospirosis
Tick or flea bites	Lyme disease, ehrlichiosis, babesiosis, Yersinia pestis
Direct contact	Sporothrix schenckii, Microsporum canis
<b>Dogs</b>	
Saliva	Rabies, Brucella, Pasteurella multocida, Capnocytophaga,
Feces	Salmonella, Campylobacter, Giardia lamblia, Toxocara canis, Ancylostoma caninum Echinococcus, Dipylidium caninum
Urine	Leptospirosis
Insect bites (fleas, ticks, mosquitoes, sand flies)	Tularemia, Lyme disease, Rocky Mountain spotted fever, ehrlichiosis, babesiosis, Yersinia pestis, Dirofilaria immitis, Leishmania
Direct contact	Methicillin-resistant Staphylococcus aureus
<b>Horses</b>	
Saliva	Rabies
Feces	Salmonella, Campylobacter, Cryptosporidium, Giardia lamblia, Clostridium difficile
Mosquito bites	Equine encephalitis
Aerosol	Brucella, Rhodococcus equi, Coxiella burnetii
<b>Rabbits</b> (domestic or wild)	Salmonella, Tularemia, Yersinia, Cryptosporidium, Trichophyton, Pasteurella multocida, rabies, babesiosis
<b>Pet rodents</b>	
Saliva	Tularemia, rat bite fever, rabies

Feces	Salmonellosis
Direct contact or aerosol	Lymphocytic choriomeningitis virus, monkeypox, Trichophyton
<b>Wild rodents</b>	Hantavirus, Tularemia
<b>Bird feces</b>	Psittacosis, Cryptococcus, Histoplasmosis
<b>Wild and pet birds</b>	Avian influenza, West Nile virus, Chlamydia
<b>Fish</b>	Mycobacterium marinum
<b>Pet reptiles</b>	Salmonella, Edwardsiella tarda, Plesiomonas
<b>Wild reptiles</b>	Pentastomiasis
<b>Ferrets</b>	Salmonella, Campylobacter, cryptosporidiosis, toxocariasis, tuberculosis, leptospirosis, listeriosis, influenza, Giardia, Mycobacterium microti, rabies
<b>Flying squirrels</b>	Toxoplasma gondii, Staphylococci, Rickettsia prowazekii
<b>Monkeys</b>	B-virus (Cercopithecine herpesvirus 1) infection
<b>Cattle, sheep, goats</b>	E. coli, Campylobacter, Salmonella, Cryptosporidium, Brucella, C. burnetii, Tularemia

## Infections respiratoires aiguës courantes de l'enfant

Elles sont le **motif de consultation le plus fréquent** : tout enfant fait de nombreuses infections des voies aériennes entre 0 et 4 ans.

Quoiqu'en général **bénignes**, leur gravité peut venir : soit de leur répétition, soit de complications suppurées, soit de leur retentissement fonctionnel (laryngite, bronchiolite).

L'immense majorité de ces infections est **d'origine virale** (90% au moins) et ne justifient pas de traitement antibiotique. Les bactéries en cause sont essentiellement : le streptocoque A, le pneumocoque, l'hémophilus influenzae et les antibiotiques de choix, la pénicilline V ou G, les ampicillines, les macrolides.

Pour décider de l'origine virale ou bactérienne, donc de l'opportunité du traitement antibiotique, le médecin ne dispose, en pratique, le plus souvent, que d'arguments cliniques dont le plus important est le type et l'étage de l'infection (voir [tableau](#)).

Mais il faut souligner que bon nombre d'infections **à virus induisent une surinfection à germes figurés**.

La **récidive** si fréquente de ces manifestations respiratoires est liée, d'une part, à la multiplicité des virus, d'autre part, à l'immunité incomplète ou temporaire conférée par bon nombre d'entre eux chez l'enfant qui doit créer ses défenses.

Les nécessités didactiques conduisent à séparer les atteintes des voies respiratoires supérieures des localisations pulmonaires, bronchiques ou parenchymateuses, bien qu'elles soient souvent associées.

### 1 Affections des voies respiratoires supérieures

#### 1.1 Les rhino-pharyngites et leurs complications

Les rhino-pharyngites sont surtout observées chez le nourrisson, les angines chez l'enfant plus grand. Elles sont dues à l'inflammation du **tissu lymphoïde particulièrement abondant** et dont le développement se poursuit jusqu'à 4-5 ans, formant l'anneau de WALDEYER.

La rhino-pharyngite est de rencontre quasi-constante dans la pratique médicale infantile.

##### 1.1.1 Etiologie

###### 1.1.1.1 Facteurs déterminants

L'étiologie de la rhino-pharyngite est dominée par les **virus** qui trouvent, plus particulièrement dans les régions froides et humides, les conditions idéales pour se développer. Ceux qui affectionnent les voies respiratoires supérieures sont particulièrement **nombreux**.

Ils ont été **classés par famille** : myxovirus (influenzae, para-influenzae, syncytial respiratoire), adénovirus, rhinovirus, entérovirus, coronavirus.

Il faut y adjoindre le mycoplasme d'EATON, que l'on a reconnu être un germe figuré.

Dans chacun de ces groupes, on a pu individualiser de nombreux sérotypes pathogènes.

Les virus ne sont pas seuls en cause ; une **surinfection bactérienne** survient habituellement. Les fosses nasales contiennent en effet à l'état normal une flore variée non virulente (streptocoques de types divers, staphylocoques, hémophilus influenzae, aérobies...).

Lors de l'éclosion d'un coryza, ces germes se multiplient avec souvent une prédominance qui devient surinfection.

En fonction de l'âge ou d'une défaillance de l'état général, ces complications vont prolonger la maladie, faciliter les récurrences et le passage à la chronicité.

Les **facteurs allergiques**, s'ils existent, vont en favoriser la survenue et souvent se déroulent alors des séquelles cliniques où il est malaisé de se retrouver.

###### 1.1.1.2 Facteurs favorisants

Les fosses nasales sont, dans le jeune âge, des canaux étroits communiquant avec un cavum de petite dimension où s'étend en nappe le **tissu lymphoïde** dont le développement se fait au maximum au cours des premières années. L'inflammation de ce tissu produit ces intumescences que sont les végétations.

Le jeune enfant est incapable de se débarrasser des sécrétions nasales et pharyngées, et sa **position couchée** en favorise la stagnation et l'accumulation, visibles sous formes de coulées mucopurulentes dans

l'arrière gorge. La **trompe d'Eustache, courte et rectiligne**, s'ouvre largement sur ce carrefour et l'on a pu dire que les tympans étaient des classiques reflets de l'état du rhinopharynx.

**La vie en collectivité** (crèche) favorise la fréquence et l'**extension** de l'affection.

### 1.1.2 Aspects cliniques

Plusieurs modalités cliniques peuvent se rencontrer, de gravité variable :

#### 1.1.2.1 Le catarrhe simple ou coryza

Il est à peine à mentionner ; sans fièvre, il se traduit simplement par un **écoulement nasal clair** non infecté, peu abondant. Il persiste quelques jours et disparaît ensuite. Il entraîne souvent une **gêne respiratoire** par état plus ou moins oedémateux de la muqueuse nasale rétrécissant le conduit aérien. Si rhinorrhée acquise récidivante, penser à l'allergie.

#### 1.1.2.2 La rhino-pharyngite de l'enfant au-dessus de 2 ans

Cette limite un peu arbitraire est justifiée en raison de ce que l'on observe habituellement chez le nourrisson.

- **La fièvre** est le premier symptôme à apparaître : brutale, élevée, à 39°-40°, elle reste en plateau pendant deux à trois jours.

- Elle **réagit bien aux antithermiques**, et, à cet âge, retentit peu sur l'état général. La muqueuse nasale est rouge, irritée et produit des sécrétions plus ou moins épaisses : la voie est nasonnée, l'enfant respire bouche ouverte. La céphalée est inconstante. La toux et le larmoiement existent plus ou moins.

- **La dysphagie** traduit l'énanthème diffus de la cavité bucco-pharyngée ; mais les amygdales sont d'aspect subnormal, non infectées.

- Des douleurs auriculaires peuvent être notées, mais les conduits auditifs externes sont seuls irrités, les tympans sont normaux et conservent leur aspect blanc nacré.

- **Des adénopathies périphériques** sont fréquentes, de petit volume, indolores, sans péri-adénite, surtout rétro-cervicales ou rétro-maxillaires. Elles persisteront assez longtemps après l'épisode initial.

- A cet âge, **l'état général est peu touché**, hormis une anorexie passagère. Tout doit rentrer dans l'ordre en 3 jours avec une thérapeutique symptomatique.

#### 1.1.2.3 La rhino-pharyngite du nourrisson

- L'encombrement O.R.L prend davantage d'ampleur.

- **L'intensité de la fièvre** expose à des convulsions hyperthermiques.

- La dysphagie se traduit plus volontiers par une **anorexie** brutale pour les aliments solides ; seuls les liquides sont absorbés.

- L'inflammation nasale et le jetage qui en découle provoquent une **gêne respiratoire nette**. Les glaires sont expulsées par des efforts de toux ou d'éternuement ; une courte crise d'étouffement peut survenir, calmée par leur rejet. Des **vomissements** apparaissent vite, provoqués par leur réingestion. Secondairement, les selles peuvent aussi être perturbées ; les glaires ingérées en modifient la flore habituelle et en accélèrent la fréquence. Une diarrhée authentique peut en découler.

- Cet état **n'a pas de gravité en soi mais** sa durée pendant 2 à 3 jours et son retentissement sur l'état général provoquent l'inquiétude du milieu familial.

- L'évolution est favorable dans la majorité des cas. Cependant, l'extension du processus hypersécrétant à l'arbre trachéo-bronchique, l'infection secondaire ou le passage à la chronicité sont autant de complications qui peuvent secondairement évoluer pour leur propre compte.

### Etiologie des infections respiratoires de l'enfant

	VIRUS						
	Influenza e	Parainfluenz ae	VRS	Adénovirus	Rhinovir us	Coronaviru s	Entérovi rus
Rhinopharyngite	++	+++	+++	++	+++	++	++
Otite purulente							
Sinusite							
Angine		+	+	++			+++
Epiglottite							
Laryngite	++	++++	++	+	+		
Bronchite	+	+++	+++	+	+		
Bronchiolite		+	++++	+	+		
Pneumonie	+	+++	+++	+			

	BACTERIES					
	Streptoco que A	Streptocoque pneumoniae	Stahyolocoq ue aureus	Hemophilus influenzae	Anaérob ies	Mycoplasma pneumonia
Rhinopharyngite	+					
Otite purulente	+	++++	+	++++	++	+
Sinusite	+	++++	+	++++	++	
Angine	++++					
Epiglottite		+		++++		
Laryngite						
Bronchite						+
Bronchiolite						+
Pneumonie		++++	++	+		+++

**La fréquence des germes isolés est indiquée selon une échelle graduée de 0 à ++++.**

### 1.1.3 Le traitement

Bien qu'elles soient d'origine virale, elles sont encore souvent l'occasion d'une antibiothérapie dans l'espoir de raccourcir l'évolution et d'empêcher les complications bactériennes, notamment l'otite suppurée. Aucun de ces deux effets n'a cependant été démontré par des études comparatives sur une large échelle. Le traitement de la rhino-pharyngite non compliquée de l'enfant consiste dans le **contrôle de la fièvre** (paracétamol 60 mg/kg/j en 4 fois) et l'**aspiration drainage des mucosités** (poire en caoutchouc, gouttes NaCl 9‰). En cas de persistance : on ne doit **recourir à l'antibiothérapie qu'après 3 à 4 jours d'évolution** en raison d'une surinfection à rechercher (otite, pneumopathie).

### 1.1.4 Complications

#### 1.1.4.1 Les otites

Elles sont à dépister systématiquement lors de l'examen général et sont surtout fréquentes entre 0 et 2 ans. L'examen auriculaire doit être fait systématiquement car une otite peut exister sans aucun signe d'appel et nécessite cependant une thérapeutique appropriée.

L'**otite catarrhale** se traduit par une **phase d'inflammation transitoire** : le tympan n'est plus nacré, mais n'est ni bombé, ni gris. Les douleurs peuvent être intenses, mais tout rentre dans l'ordre en 24 heures. Il ne s'agit là que d'une **extension simple du processus général de la rhinopharyngite**.

L'**otite suppurée** apparaît plus volontiers au 2ème-3ème jour bien que, parfois, elle puisse être inaugurale. La fièvre est élevée, le jetage nasal est évident mais l'enfant pousse des **cris douloureux, intermittents, stridents**, très évocateurs. Il porte parfois ses mains aux oreilles. **Le tympan est gris, bombé**. A ce stade, **une paracentèse** exploratrice, faite par un spécialiste, va retrouver une sécrétion épaisse et sous tension ; son évacuation amènera une sédation rapide des douleurs et de la fièvre. Les **germes en cause** sont essentiellement le pneumocoque et l'hémophilus, plus rarement le streptocoque A, parfois une entérobactérie ou un staphylocoque chez le très jeune nourrisson.

L'otite suppurée **peut se rompre spontanément**. Le diagnostic en est fait "à postériori" : la fièvre est tombée, les cris ont disparu et l'on découvre un écoulement de l'oreille externe. Des récurrences sont possibles dans les jours qui suivent. En effet, l'expérience montre qu'il est difficile de stériliser complètement une oreille infectée malgré l'adjonction à ce stade d'antibiotiques. Après l'épisode initial, le tympan reste anormal dans son aspect et les récurrences seront fréquentes au cours des rhino-pharyngites ultérieures.

**Le traitement antibiotique** est souvent probabiliste. En raison de la résistance fréquente de l'hémophilus aux b lactamines, on utilise volontiers l'Augmentin ou Ciblorâ , le Pédiazoleâ (érythromycine + sulfamide) ou une céphalosporine de 3ème génération. La durée est de 7 à 10 jours en moyenne.

En effet, si les complications par extension ont pratiquement disparu (mastoidites), on voit encore des otites traînantes et des hypoacusies séquellaires dues en partie à une antibiothérapie trop courte et mal contrôlée. Une collection rétrotympanique plus ou moins épaisse et visqueuse se forme. C'est l'otite chronique à tympan fermé, grave en elle-même, génératrice de surdité importante ; elle peut évoluer vers l'**otite fibroadhésive** avec rétraction tympanique et nécrose de l'enclume. La paracentèse dans l'ensemble ne semble pas améliorer l'évolution ni les séquelles à long terme. Elle est cependant à faire si douleur intolérable, tympan bombé ou pour obtenir une culture du pus surtout après échec du traitement antibiotique.

#### 1.1.4.2 Les sinusites

Elles font généralement suite aux rhino-pharyngites. Fièvre, douleur et gonflement locaux sont, le plus souvent, absents (sauf dans l'ethmoïdite). Le diagnostic doit être évoqué devant une **rhinorrhée purulente persistante**, une toux chronique et grasse à prédominance nocturne, un écoulement purulent sur le pharynx, des épisodes récidivants d'otite, angine, bronchite, des épistaxis itératives, une fièvre intermittente inexpliquée.

Le diagnostic est confirmé par la présence éventuelle de pus au niveau du méat moyen en rhinoscopie et **surtout par l'opacité radiologique des sinus**. Les germes en cause sont le pneumocoque et l'hémophilus le plus souvent (90%).

**Traitement** : AMOXYCILLINE-Acide clavulanique ou ERYTHROMYCINE 100 mg/kg pendant 10-15 jours associée éventuellement à une corticothérapie (PREDNISONNE 1mg/kg, pour favoriser le drainage du sinus bouché par l'œdème). Un **traitement décongestif local** peut être mis en oeuvre et utiliser l'ARGYROPHEDRINE 0,5 ou 1%, 3 à 4 pulvérisations par jour. La récurrence après traitement demande le recours au spécialiste pour ponction, lavage ou drainage.

Il faut savoir que :

- **Les sinus maxillaires** existent à la naissance, qu'ils sont visibles sur une radio à partir de 18 mois et que leur inflammation est possible dès la cavitation (18 mois à 2 ans). Toutefois, la sinusite maxillaire est admise à partir de 3 ans.
- **Les sinus ethmoïdaux** existent et sont visibles sur une radio dès la naissance. L'ethmoïdite est possible à partir de 6 mois. Elle exige une surveillance étroite car elle peut entraîner des lésions osseuses, oculaires, neurologiques et vasculaires. Double antibiothérapie avec un anti-staphylococcique.
- **Les sinus frontaux et sphénoïdaux** n'apparaissent que vers 6-7 ans.

#### 1.1.4.3 Les laryngites

Le larynx comporte 3 étages :

- étage sus-glottique,
- l'orifice glottique,
- l'étage sous-glottique.

Sur le plan anatomique et fonctionnel, il faut souligner quelques particularités chez l'enfant :

- Le larynx sus-glottique est étroit.
- Le larynx sous-glottique est limité en avant par des structures cartilagineuses peu extensibles et est riche en structures lymphoïdes, ce qui explique le retentissement fonctionnel d'une diminution de calibre.

#### Clinique commune

Toutes les dyspnées laryngées sont des bradypnées inspiratoires avec tirage, habituellement sus-sternal signant l'origine haute et cornage (modification de la voix) et toux aboyante.

##### 1.1.4.3.1 L'épiglottite ou laryngite sus-glottique

C'est une maladie grave. L'épiglotte enflammée et souvent abcédée devient énorme, bascule et vient boucher le trou de la glotte.

Elle est presque toujours due à *Haemophilus influenzae*.

**Diagnostic** : L'épiglottite atteint l'enfant après 3 ou 4 ans, et associe : un syndrome de dyspnée laryngée, des signes généraux importants avec fièvre ; l'enfant est assis ou à 4 pattes, la dysphagie est si importante qu'il bave. Devant un tel tableau, il ne faut jamais essayer d'allonger l'enfant, sous peine de risque de mort immédiate par arrêt cardio-respiratoire.

**Le diagnostic de certitude est difficile, d'autant qu'il ne faut pas tenter d'examiner l'enfant, mais l'adresser immédiatement à l'hôpital où il sera examiné à proximité d'un matériel d'intubation et de trachéotomie.**

**Traitement** : L'antibiotique habituellement utilisé est l'AUGMENTIN ou une céphalosporine de 3ème génération : CLAFORAN - ROCEPHINE, qui peut être commencée à domicile, par voie parentérale. L'intubation éventuelle est très difficile, en position demi-assise. Si elle échoue, on a recours à la trachéotomie. Cette attitude doit être d'autant plus rigoureuse qu'il s'agit d'une affection qui guérit en 3 ou 4 jours sous traitement bien conduit. La vaccination contre l'hémophilus est une mesure préventive efficace.

#### 1.1.4.3.2 La laryngite sous-glottique

Le plus souvent virale, c'est une maladie sévère, mais pas grave comme l'épiglottite.

**Diagnostic** : C'est une dyspnée laryngée. La radio mettrait en évidence un épaississement muqueux sous-glottique. La laryngoscopie affirme le diagnostic en visualisant deux bourrelets rouges à l'étage sous-glottique.

**Traitement** : Il associe la mise en atmosphère humide, qui peut être réalisée dans la salle de bain, tous robinets d'eau chaude ouverts ; des anti-inflammatoires non stéroïdiens, des antalgiques, éventuellement des corticoïdes dont l'efficacité est discutée, souvent des antibiotiques.

#### 1.1.4.3.3 Laryngite glottique

Le croup, obstruction du trou de la glotte par les fausses membranes de la diphtérie laryngée, est rare. Le corps étranger enclavé dans la glotte est plus fréquent.

#### 1.1.4.3.4 Laryngite striduleuse ou "faux croup" ou "laryngite spasmodique"

C'est l'urgence nocturne par excellence. Passagère, elle ne dure que quelques heures. Son diagnostic différentiel avec la laryngite sous-glottique est difficile.

**Diagnostic** : Il s'agit d'un enfant souvent enrhumé. Les parents sont réveillés vers 1 heure du matin par un bruit de dyspnée laryngée. L'enfant n'est pas fébrile. Le faux croup peut être un mode d'entrée dans la rougeole. Il faut donc rechercher un signe de Koplik et rechercher le contagion possible.

**Traitement** : Il peut être fait à domicile, associant : une mise en atmosphère humide, des compresses humides chaudes autour du cou, des anti-inflammatoires non stéroïdiens, des antalgiques, des corticoïdes, plus efficaces dans cette indication. L'enfant s'endort une à trois heures après et reste un peu enrhumé le lendemain.

#### 1.1.4.4 Les trachéo-bronchites

Ce sont des complications habituelles dues surtout aux myxovirus para-influenzae : c'est la "bronchite" que connaissent bien les familles. **La toux est fréquente, grasse**, peu productive dans la mesure où le jeune enfant ne sait pas cracher ses sécrétions, parfois émétisante. Elle est en général plus nette en position couchée que debout : l'enfant jeune ingère ses glaires et ne commence à savoir se moucher que vers 4 ans environ. Ces trachéo-bronchites ne s'accompagnent **pas d'anomalies auscultatoires** : le murmure vésiculaire est conservé pourvu qu'on demande à l'enfant de tousser et d'ausculter après la quinte. Les bruits transmis sont une source d'erreurs classiques. Les radiographies pulmonaires ne retrouveraient qu'une accentuation des travées hilaires bilatérales, sans images systématisées.

Ces trachéo-bronchites peuvent, elles aussi, évoluer pour leur propre compte et, soit **devenir chroniques** traduisant ainsi une persistance des phénomènes inflammatoires, soit **se surinfecter**, surtout chez le grand enfant. Les sécrétions deviennent épaisses et verdâtres, et la température demeure à 37°1-38°. Elles représentent alors une indication aux antibiotiques, et tout particulièrement PENICILLINE. Mais elles peuvent aussi précéder des bronchopathies asthmatiformes ou des bronchiolites aiguës. La diffusion de l'infection respiratoire sur le trajet des voies aériennes supérieures est un bon signe clinique en faveur de son origine virale et dispense d'instituer un traitement antibiotique de première intention.

#### 1.1.4.5 Récidives et leur traitement

Elles sont **couramment observées dans les régions humides** et posent des problèmes de pratique médicale. Elles ne comportent aucun risque s'il ne s'agit chaque fois que de rhino-pharyngite isolée non compliquée.

Les **otites répétées** ont un potentiel de surinfection locale qui peut provoquer des antrites ou des mastoïdites, et des hypoacusies.

**L'infection des fosses nasales et des végétations adénoïdes** peut retentir sur la dynamique respiratoire et s'accompagner secondairement d'insuffisance respiratoire chronique, dont la fréquence, il est vrai, est faible.

L'irritation maintes fois répétée de l'arbre bronchique a été considérée par certains comme faisant le lit d'un asthme vrai. C'est dans le but de telles préventions qu'on peut recourir à divers moyens :

#### 1.1.4.5.1 Curage des végétations adénoïdes

Il est certain qu'il s'agit là d'un foyer d'appel permanent et qu'à la longue peut se constituer un tableau d'obstruction du cavum : enfant pâle, hypotrophique, qui respire bouche ouverte, ronfle en dormant, à la voix constamment nasonnée, c'est **l'aspect adénoïdien**, avec état sub-fébrile permanent. Mais on ne peut en garantir la totale efficacité. Pratiquée trop tôt, l'adénoïdectomie sera sans effet par la repousse locale ; trop tard, elle laissera derrière elle une infection semi-permanente du cavum et des fosses nasales. Le choix du moment est guidé par la fréquence des récurrences (au moins après la 3<sup>ème</sup> de l'année) ou vers l'âge de 4 ans.

#### 1.1.4.5.2 Injections de gamma-globulines

Elles ne se justifient que s'il existe une carence en immunoglobulines, totales ou en sous-classe d'IgG, ce qui est rare. Leur prescription nécessite au préalable un dosage sérique. Chez le nourrisson, il est préférable d'utiliser des Ig intraveineuses à la posologie de 300 mg/kg toutes les trois semaines.

#### 1.1.4.5.3 Les immunomodulateurs

Ces médicaments ont une action non spécifique au niveau du macrophage, ce qui active la réaction immunitaire. Ils sont donc indiqués en absence de déficit immunitaire évident. Toutefois on peut les prescrire en cure de 3 à 4 mois entre septembre et mars avant un bilan immunitaire systématique, chez les nourrissons âgés de 6 mois à 4 ans qui ont des rhinites à répétition d'abord claires puis purulentes. Ces surinfections diminuent ou disparaissent au cours de l'été et après l'âge de 5 ans. Le système immunitaire a acquis sa compétence.

**1.1.4.5.4 C'est pour eux qu'il faut avoir recours aux cures climatiques** et aux changements de climat. Il est souvent utile de les sortir des crèches où toutes les conditions sont remplies pour favoriser l'écllosion des épidémies virales.

**Au total**, autant la rhino-pharyngite aiguë est de diagnostic facile et de bonne évolution, autant elle posera des problèmes en cas de surinfection ou de récurrences. Il semble surtout qu'il faille peser les indications thérapeutiques qui doivent être économes dans la mesure où un facteur infectieux n'est pas prouvé.

### 1.2 Les angines

**Inflammation microbienne ou virale** des amygdales et du pharynx, l'angine, chez l'enfant, doit toujours être considérée avec attention.

Elle est beaucoup plus fréquente que chez l'adulte.

Tissu lymphoïde jeune et en pleine expansion dans les premières années de la vie, l'amygdale est un terrain d'élection pour les affections de quelque nature qu'elles soient.

La vie en collectivité suscite endémies ou épidémies. Une équipe du Centre International de l'Enfance, étudiant en milieu scolaire pendant des années, a montré qu'il y avait au moins 80 % des enfants qui étaient ou avaient été porteurs de streptocoques dans la gorge.

Il faut souligner la nécessité qui se pose avant tout de reconnaître et **d'identifier l'angine à streptocoques** et beaucoup plus rarement **l'angine diphtérique**, toutes deux particulièrement graves dans leurs complications immédiates et lointaines et qui réclament chacune un traitement particulier précoce et efficace.

#### 1.2.1 Examen clinique

##### 1.2.1.1 Examen local

L'examen de la gorge n'est **pas toujours chose facile** et dans bien des cas, l'enfant ne s'y prête pas volontiers. Il faut donc savoir agir avec douceur et sans précipitation, se mettre dans de bonnes conditions d'éclairage, l'enfant étant couché.

Il importe de ne pas avoir la simple vue des amygdales mais de tout l'intérieur de la bouche. Il n'est pas toujours aisé d'apercevoir un enduit pultacé plus ou moins caché dans les replis des piliers.

Il faut s'efforcer de ne procéder qu'à une seule investigation mais ne point hésiter à la recommencer s'il persiste

un doute d'exploration incomplète des amygdales, des piliers, de la luette, du voile du palais, de la paroi postérieure du pharynx, des muqueuses jugale, gingivale et linguale.

### 1.2.1.2 Examen régional

Il concerne les fosses nasales, les conjonctives, les oreilles, les aires ganglionnaires cervicales dont **l'inflammation peut être concomitante.**

### 1.2.1.3 Examen général

Il faut reconnaître une éruption et tous autres **signes associés** ou non : digestifs, broncho-pulmonaires, cardiaques, nerveux, articulaires, ganglionnaires...

**L'interrogatoire** notera les caractères de la fièvre, l'existence ou non d'anorexie, de dysphagie, de gêne respiratoire, de douleurs abdominales ou musculaires.

L'ensemble de cette enquête clinique doit pouvoir répondre à la question : s'agit-il d'une **angine maladie ou d'une angine symptôme** ? Comme on peut la rencontrer au cours d'une scarlatine, d'une mononucléose infectieuse, d'une méningite, d'une poliomyélite...

## 1.2.2 Etiologie

### 1.2.2.1 Données fournies par l'examen local

Cet examen objective des **aspects très divers** de l'atteinte amygdalienne : érythémateux, érythémato-pultacé, pseudo-membraneux, vésiculeux, ulcéreux, ulcéro-nécrotique, phlégmoneux.

L'atteinte est, dans la majorité des cas, bilatérale.

Ce sont les trois premiers qui posent surtout un problème étiologique devant engager une conduite thérapeutique spécifique.

#### - Angines érythémateuses et érythémato-pultacées :

Les angines érythémateuses sont surtout **d'origine virale** (8 à 9 fois sur 10 ) mais elles peuvent être d'origine bactérienne et streptococcique.

Les angines érythémato-pultacées sont, le plus souvent, **d'origine bactérienne**, et, dans la majorité des cas, d'origine streptococcique ; mais certaines peuvent être dues à des staphylocoques, des pneumocoques, des bacilles de Pfeiffer, de Friedlander. Elles sont plus rarement virales comme celles de la mononucléose infectieuse.

On connaît la **relative bénignité des angines virales** sur lesquelles l'antibiothérapie n'a d'ailleurs pas de prise et la **gravité des angines à streptocoques du groupe A b-hémolytique** que le traitement pénicilliné précoce guérit rapidement, empêchant les complications redoutables que sont le R.A.A. et la glomérulonéphrite. D'anciennes statistiques avait révélé que 1 % des angines à streptocoques étaient génératrices de R.A.A.. Cette affection ne s'observe plus que rarement ; cela tient au fait qu'il paraît de bonne conduite à beaucoup de praticiens d'entreprendre aussitôt pour toute angine diagnostiquée une cure par antibiotiques. Cependant, à l'heure actuelle où l'on essaie de limiter au mieux leur emploi dans la pratique courante, on peut, en s'aidant de la clinique et d'examens de laboratoire, avoir une attitude plus nuancée.

Le tableau ci-après énumère les critères de différenciation des angines streptococciques et des angines virales.

Angine aiguë streptococcique	Angine aiguë virale
- pas avant 3 ans	- dès le premier âge
- fièvre rapidement élevée (39-40°)	- fièvre variable
- frissons, céphalée, vives douleurs	
- dysphagie intense localisée à l'oropharynx	- dysphagie plus diffuse
- rouge spécialement vif mais rapidement recouvertes d'un enduit blanchâtre peu adhérent = angine érythémato-pultacée	- tuméfactions amygdaliennes modérées avec rougeur diffuse du pharynx, sans enduit le plus souvent = angine érythémateuse
- adénopathies sous angulo-maxillaires fermes, mobiles et douloureuses	- adénopathies plus étendues.
	- douleur locale avec sensation de cuisson
	- toux d'irritation
- langue saburrale ni toux, ni coryza, ni laryngite, ni bronchite	- atteinte extensive des voies respiratoires : coryza, laryngite, trachéite
	- conjonctivite uni ou bilatérale
	- myalgies
- leucocytose avec polynucléose	- leucopénie plutôt que leucocytose
	- notion épidémique.

Se référant à ces caractères distinctifs, BREESE et DISNEY ont pu conclure, d'une part, à une étiologie streptococcique, confirmée ultérieurement, dans 75 % de leurs 495 cas et, d'autre part, à une étiologie non streptococcique également confirmée dans 77 % de leurs 704 autres cas. Il n'en demeure pas moins qu'il y a eu 25 % d'erreurs environ.

Il est évident qu'au moindre doute, il ne faut pas hésiter à prescrire de la **PENICILLINE**, surtout dans l'impossibilité d'avoir le secours d'examens de laboratoire. Il faut aussi rappeler que toute angine survenant chez un ancien R.A.A. doit obligatoirement être traitée en raison des risques d'atteinte cardiaque.

#### 1.2.2.2 Les données fournies par le laboratoire

Le diagnostic d'angine bactérienne sera assuré par **l'identification d'un germe** après prélèvement de gorge. Il faut actuellement 24 heures pour reconnaître un streptocoque hémolytique et 48 heures pour l'identifier au groupe A B-hémolytique seul responsable des complications redoutées. Un typage plus précis n'est pas de pratique courante. Pour beaucoup d'auteurs, si l'on a, dans ce délai, la réponse du laboratoire, il n'y a pas préjudice pour le malade de l'avoir attendue avant d'engager le traitement, dans le cas, bien sûr, où l'angine a été diagnostiquée à son début.

Le prélèvement de gorge fait dans de bonnes conditions techniques (envoi et mise en culture) représente le seul moyen d'assurer le diagnostic. Le % de faux négatifs est faible.

Le dosage des antistreptolysines n'a guère d'intérêt à la phase initiale de la maladie et ne peut refléter qu'un certain degré d'immunité ancienne. Fait à ce stade, il n'apporte qu'un chiffre servant de référence pour un dosage ultérieur dans un délai de deux semaines.

**L'identification des virus** ne peut apporter que des données d'ordre épidémiologique et n'a pas, pour le moment, de corollaire d'ordre thérapeutique. L'hémogramme apporte aussi des données non négligeables indiquées dans le tableau ci-dessus.

### 1.2.3 Le traitement

#### 1.2.3.1 Angine virale,

érythémateuse, dont le contexte clinique répond assez étroitement à celui donné dans le tableau ci-dessus :

- on peut s'abstenir de toute antibiothérapie mais il est **toujours prudent de faire un prélèvement pharyngé**.
- Si le prélèvement s'avérait positif, recourir à l'antibiothérapie qu'il faudrait aussi mettre en oeuvre si l'évolution faisait penser à une surinfection.
- employer des **antiseptiques locaux** (collutoires pressurisés, pastilles à sucer) et des instillations nasales à base de soluté physiologique.
- en cas de fièvre élevée, prescrire des **antithermiques** notamment chez le jeune enfant où l'on a toujours la crainte de voir apparaître des convulsions mais dont la posologie ne doit pas entraîner une chute brutale de la température. Chez les enfants plus grands, il n'est pas toujours nécessaire de les employer et certains pensent que la fièvre favorise la sécrétion d'interféron, à action antivirale.

#### 1.2.3.2 Angine microbienne,

érythémateuse ou érythémato-pultacée : elle est "a priori" streptococcique.

- Pénicilline G en injection ou aussi bien Pénicilline V par voie orale, 1 à 2.000.000 unités/J pendant 10 jours.
- Erythromycine à donner à la dose de 50 mg/kg/j en cas d'intolérance à la Pénicilline.
- Ampicilline, 100 mg/kg, mais savoir que dans les angines à streptocoques les échecs sont de l'ordre de 15 %.

**En bref**, en matière d'angine **pas de surconsommation d'antibiotiques et rester fidèle à la Pénicilline**.

#### 1.2.3.3 Angines pseudo-membraneuses

**La fausse membrane** se reconnaît assez facilement. Elle se présente sous l'aspect d'un enduit continu, exsudat fibrineux : blanc jaunâtre ou grisâtre, de surface plus ou moins irrégulière, adhérent à la muqueuse mais pouvant en être détaché.

Elle doit immédiatement faire penser à la **diphthérie**, surtout si elle est rapidement extensive et si la muqueuse environnante est relativement pâle.

Mais elle peut se voir dans la **mononucléose infectieuse** ou même dans **certaines angines streptococciques** particulièrement graves. Notons aussi et plus particulièrement chez le nourrisson la possibilité d'étiologie mycosique.

Pour l'étiologie s'aider, bien entendu, de la notion ou non de vaccination antérieure. Faire toujours un prélèvement et, au **moindre doute** engager une **sérothérapie antidiphthérique** sitôt le prélèvement fait.

On doit d'autant plus craindre cette affection qu'on n'en a plus l'expérience et que des erreurs récentes viennent d'en rappeler la possibilité.

Si diphthérie ou crainte : sérothérapie 20.000 à 80.000 unités en une seule injection intra-musculaire.

Si streptococcie, recours à la pénicillinothérapie.

La mononucléose infectieuse relève du virus d'Epstein-Barr et ne nécessite que des soins locaux et une médication tonique.

#### 1.2.3.4 Autres aspects des angines

Ils sont plus rares et posent moins de problèmes de diagnostic étiologique.

- *aspect vésiculeux* : c'est celui :

- de l'**angine herpétique** avec ses excoriations polycycliques et d'autres localisations possibles, labiales et endobuccales. Les vésicules sont plus larges, plus douloureuses, plus nombreuses et plus antérieures.
- de l'**herpangine** du jeune enfant avec des vésicules de petite taille le long du bord libre du voile, s'ulcérant rapidement, s'accompagnant de myalgies et de céphalées et dûes au virus **Coxsackie A**.

Dans ces deux éventualités, si l'amygale est à peine rouge, l'atteinte de l'état général est assez marquée. Toujours virales ces angines ne demandent que des soins locaux et une médication tonique (Vit. C).

- *aspect ulcéreux et ulcéro-nécrotique :*

Au cours d'**hémopathies malignes ou bénignes** (mononucléose infectieuse) qu'identifient hémogrammes et myélogrammes.

Aspect unilatéral :

- de l'**angine de Vincent**, dans l'enfance, avec une ulcération irrégulière plus ou moins profonde provoquée par une association fusospirillaire. Répond bien à la pénicilline.
- du **phlegmon de la loge amygdalienne** avec bombement interne, dysphagie intense, trismus et otalgie. Ampicilline et traitement chirurgical.

#### 1.2.4 les angines récidivantes

- Souvent d'**origine streptococcique**, elles relèvent d'une pénicillinothérapie orale au long cours habituellement efficace et dont un des avantages est de retarder l'amygdalectomie jusqu'à l'âge de 4 ou 5 ans.

- Lorsque les **amygdales restent hypertrophiées et cryptiques**, elle recèlent de nombreux germes et il est souvent nécessaire de procéder à cette intervention.

Les angines récidivantes posent aussi le problème d'un déficit immunitaire dont il faut s'efforcer de reconnaître la cause générale ou locale. **On retrouve les problèmes posés par les rhinopharyngites.**

Les angines chez l'enfant, ne doivent jamais être considérées comme banales. Fréquentes et fort heureusement bénignes, dans la plupart des cas, elles doivent cependant amener chaque fois la réflexion du praticien en regard de leur étiologie et de leur traitement.

## 2 Affections pulmonaires, bronchiques et parenchymateuses

Plus encore que chez l'adulte elles sont, dans la grande majorité des cas, d'origine virale (virus influenzae et para-influenzae, virus syncytial respiratoire, adéno-virus...). Les atteintes primitives ou secondaires (surinfections) bactériennes relèvent surtout du pneumocoque, du staphylocoque, de l'hémophilus influenzae, du mycoplasme pneumoniae.

L'observation clinique permet de reconnaître des **aspects sémiologiques plus particuliers au jeune enfant** : une fréquence respiratoire plus grande, des signes de détresse tels que battements des ailes du nez, tirage, geignement, une cyanose d'installation plus rapide, une tachycardie élevée, une agitation excessive, un météorisme abdominal, alors qu'une bradycardie, une irrégularité respiratoire, un trop grand calme sont des signes de haute gravité de même qu'une acidose respiratoire.

Par contre, on ne note presque jamais d'expectoration, l'enfant déglutissant ses crachats jusqu'à l'âge de 4-5 ans. Rien de particulier n'est à relever du point de vue radiologique sinon, chez le nourrisson, l'obscurcissement des champs pulmonaires lors du cri et une hyperclarté relative à la reprise inspiratoire.

### 2.1 Infections virales

#### 2.1.1 La bronchite aiguë

Elle est habituellement virale. Elle est précédée ou accompagnée d'une atteinte naso-pharyngée. Le signe le plus constant est la toux sèche, rebelle, à recrudescence nocturne, devenant productive après deux à trois jours.

L'examen physique révèle secondairement des râles diffus.

La palpation montre des frémissements produits par les sécrétions dans les troncs bronchiques.

A la radiographie, il existe une intumescence hilare, avec accentuation des arborisations bronchiques.  
Le pronostic est bénin.

### 2.1.2 La bronchiolite aiguë du nourrisson

Etiologie presque exclusive : **le virus syncytial respiratoire** (VRS).

Elle s'observe surtout dans les tous premiers mois de la vie (70 à 80 % des cas, durant les 6 premiers mois).

L'obstruction bronchiolaire réalise une distension emphysémateuse du poumon, et de mauvais échanges gazeux au niveau de l'alvéole.

Précédée pendant 2 à 3 jours par une infection des voies aériennes supérieures, le début est brusque, et, en quelques heures, peut s'installer un **tableau alarmant**. Si la fièvre peut rester modérée, la toux est rebelle, l'enfant fait de grands efforts pour respirer et cette dyspnée est impressionnante ; une mousse aux lèvres apparaît souvent. L'enfant refuse de boire.

Le thorax est distendu, hypersonore, la respiration rapide et superficielle, avec tirage sous et intercostal.

A l'auscultation, il existe un sifflement expiratoire bronchique avec quelques râles alvéolaires fins, disséminés.

Un silence respiratoire est l'indice d'une obstruction grave.

Les radiographies montrent une hyperclarté diffuse, prédominant aux bases, avec abaissement et immobilité des coupes diaphragmatiques, distension thoracique, avec côtes horizontales. Les ombres broncho-vasculaires sont accentuées, mais il n'existe pas de foyer parenchymateux.

**L'évolution** est, le plus souvent, favorable, mais la mort brutale est toujours possible au cours d'une apnée, d'une défaillance cardiaque, d'une surinfection, ou d'un pneumothorax.

**Le traitement** comporte, outre l'oxygène et des aérosols fluidifiants, des antibiotiques si surinfection fondée sur des données bactériologiques. La kinésithérapie de drainage est un appoint indiscutable. Le passage en réanimation peut être nécessaire en raison :

- des difficultés respiratoires (acidose respiratoire), SaO<sub>2</sub> abaissée ;
- il n'y a pas en principe de défaillance cardiaque sauf cardiopathie préexistante. En ce cas on applique le traitement de la défaillance cardiaque congestive (voir cours).

La corticothérapie ne paraît pas avoir un intérêt.

**Le pronostic** lointain n'est pas toujours favorable en raison de séquelles broncho-pulmonaires favorisant des infections récidivantes et aggravantes ou des fibroses s'étendant à bas bruit. La relation avec la maladie asthmatique doit toujours être envisagée.

### 2.1.3 Les bronchopneumopathies de l'enfant

Elles s'expriment sensiblement de la même façon que chez l'adulte, avec, cependant, majoration du facteur favorisant que représente la plus fréquente atteinte préalable des voies aériennes supérieures.

Elles ont souvent un début insidieux, avec fièvre modérée, toux sèche, aspect congestif du visage. Le début peut être brutal avec céphalées, courbatures, fièvre élevée. Les signes d'auscultation pulmonaire, râles divers, n'apparaissent qu'au 2ème ou 3ème jour ; ils sont souvent discrets.

Les **radiographies** montrent des images très variées :

- intumescence hilare isolée ou associée,
- trainées hilifuges à prédominance hilo-basale donnant, avec l'épaississement hilare, l'aspect classique en "ailes de papillon",
- condensation segmentaire dense, ou plus ou moins floconneuse, nodules plus ou moins disséminés dans les deux champs pulmonaires,
- plus rarement aspect de miliaire,
- réaction pleurale scissurale ou de la grande cavité.

Toutes ces images persistent habituellement très longtemps, 16 % d'entre elles persistent après 21 jours et certaines peuvent durer deux mois. Elles peuvent s'accompagner d'adénopathies.

L'examen du sang donne un taux normal de leucocytes, ou une leucopénie, argument en faveur de l'origine virale

d'une pneumopathie. Mais la leucocytose en dehors de toute surinfection peut être rencontrée. Notamment quand les adénovirus sont en cause.

La vitesse de sédimentation est accélérée.

#### **2.1.4 Les bronchopneumopathies chroniques**

Elles ont fait l'objet **d'études récentes** et méritent une particulière attention depuis qu'on s'est rendu compte que 25 % d'adultes atteints de bronchite chronique avaient des antécédents respiratoires remontant à l'enfance.

Elles relèvent de causes diverses :

- certaines facilement reconnues comme la tuberculose, la mucoviscidose, la bronchectasie commune de l'enfant, les séquelles de bronchopneumopathies virales.
- certaines doivent être davantage recherchées comme les corps étrangers, les kystes congénitaux.
- certaines enfin sont plus rares comme le déficit en alpha 1 antitrypsine, la sclérose pulmonaire, la protéinose alvéolaire, une fistule trachéo-oesophagienne, une pneumopathie de déglutition par reflux gastro-oesophagien.

Une entité particulière a été décrite sous le nom de syndrome de MacLeod ou poumon hyperclair unilatéral, survenant après guérison clinique d'une bronchopneumopathie virale et caractérisée par une diminution du murmure vésiculaire, une hyperclarté du côté où siégeaient les opacités et une diminution ventilatoire et circulatoire avec obstruction des petites bronches.

Ce syndrome, de physiopathologie inconnue, est définitif.

## **2.2 Infections bactériennes**

### **2.2.1 La staphylococcie pleuro-pulmonaire**

Observée surtout dans les **premiers mois de la vie** doit avoir un développement particulier en raison de son originalité et de sa gravité.

### **2.2.2 La pneumonie à pneumocoques**

90 % des infections bactériennes se voient plus tard, après 2 ans, avec un début brutal, fièvre à 40°, souvent isolée, où le frisson est remplacé par un vomissement. La douleur n'est pas toujours thoracique, elle peut être abdominale si bien qu'on pense plutôt à un syndrome méningé ou à une appendicite. Dans la plupart des cas, herpès labial, pommettes rouges.

La radiographie pulmonaire montre déjà une opacité qui va rapidement devenir homogène et, de segmentaire, s'étendre à tout un lobe.

Les signes physiques classiques de palpation, percussion, auscultation n'apparaissent qu'au bout de 36 à 48 heures (râles crépitants, souffle tubaire...).

La toux est inconstante et sèche : on ne notera pas d'expectoration rouillée.

La N.F.S. montre une hyperleucocytose avec polynucléose. L'hyperfibrinémie est constante.

L'apyrexie est rapidement obtenue en 24 ou 48 heures au plus sous traitement antibiotique par Pénicilline (1 à 2 millions d'unités/j) ou amoxicilline à maintenir pendant 10 jours.

On n'observe plus que rarement, actuellement d'abcès pulmonaires ou de pleurésies purulentes : il est bon, toutefois, de s'assurer d'un retour à la normale par un cliché pulmonaire en cours et en fin de traitement.

L'apparition puis la multiplication de Pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline voir résistant impose des doses d'amoxicilline supérieures ou égales à 80 mg/kg/j.

### **2.2.3 La pneumonie à hémophilus influenzae**

Elle est moins souvent rencontrée en France qu'aux U.S.A. : on évoque cette possibilité devant des aspects radiologiques moins tranchés, une évolution plus longue par action moins spectaculaire de l'antibiothérapie.

### 2.2.4 Pneumonie à mycoplasme

C'est une pneumopathie interstitielle. Diagnostic confirmé par la sérologie.  
Traitement : macrolides.

## Angine érythémateuse



Prof O Battisti, infections respiratoires

14

## Angines érythémato-pultacées



Prof O Battisti, infections respiratoires

20

## La scarlatine



Prof O Battisti, infections respiratoires

23

## Herpangine (coxsackie, echovirus)



- Ω Incubation 2 à 9 jours
- Ω Enanthème franc de la partie postérieure du voile du palais, des piliers antérieurs des amygdales et de la luette, parsemé de vésicules claires entourées d'une auréole inflammatoire
- Ω Après une phase érosive, il s'estompe vers le 4ème ou 6ème jour.

Prof O Battisti, infections respiratoires

33

# Angines à fausses membranes

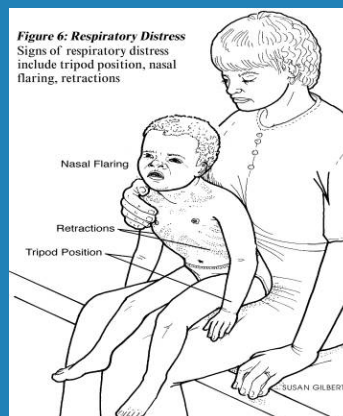
## 1. Mononucléose infectieuse



Prof O Battisti, infections respiratoires

26

## Epiglottite



Prof O Battisti, détresses respiratoires

# Epiglottite



## Lecture pour les plus curieux: Otitis Media With Effusion

American Academy of Family Physicians, American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery and American Academy of Pediatrics Subcommittee on Otitis Media With Effusion

### ABSTRACT

The clinical practice guideline on otitis media with effusion (OME) provides evidence-based recommendations on diagnosing and managing OME in children. This is an update of the 1994 clinical practice guideline "Otitis Media With Effusion in Young Children," which was developed by the Agency for Healthcare Policy and Research (now the Agency for Healthcare Research and Quality). In contrast to the earlier guideline, which was limited to children 1 to 3 years old with no craniofacial or neurologic abnormalities or sensory deficits, the updated guideline applies to children aged 2 months through 12 years with or without developmental disabilities or underlying conditions that predispose to OME and its sequelae. The American Academy of Pediatrics, American Academy of Family Physicians, and American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery selected a subcommittee composed of experts in the fields of primary care, otolaryngology, infectious diseases, epidemiology, hearing, speech and language, and advanced-practice nursing to revise the OME guideline.

The subcommittee made a strong recommendation that clinicians use pneumatic otoscopy as the primary diagnostic method and distinguish OME from acute otitis media.

The subcommittee made recommendations that clinicians should 1) document the laterality, duration of effusion, and presence and severity of associated symptoms at each assessment of the child with OME, 2) distinguish the child with OME who is at risk for speech, language, or learning problems from other children with OME and more promptly evaluate hearing, speech, language, and need for intervention in children at risk, and 3) manage the child with OME who is not at risk with watchful waiting for 3 months from the date of effusion onset (if known) or diagnosis (if onset is unknown).

The subcommittee also made recommendations that 4) hearing testing be conducted when OME persists for 3 months or longer or at any time that language delay, learning problems, or a significant hearing loss is suspected in a child with OME, 5) children with persistent OME who are not at risk should be reexamined at 3- to 6-month intervals until the effusion is no longer present, significant hearing loss is identified, or structural abnormalities of the eardrum or middle ear are suspected, and 6) when a child becomes a surgical candidate (tympanostomy tube insertion is the preferred initial procedure). Adenoidectomy should not be performed unless a distinct indication exists (nasal obstruction, chronic adenoiditis); repeat surgery consists of adenoidectomy plus myringotomy with or without tube insertion. Tonsillectomy alone or myringotomy alone should not be used to treat OME.

The subcommittee made negative recommendations that 1) population-based screening programs for OME not be performed in healthy, asymptomatic children, and 2) because antihistamines and decongestants are ineffective for OME, they should not be used for treatment; antimicrobials and corticosteroids do not have long-term efficacy and should not be used for routine management.

The subcommittee gave as options that 1) tympanometry can be used to confirm the diagnosis of OME and 2) when children with OME are referred by the primary clinician for evaluation by an otolaryngologist, audiologist, or speech-language pathologist, the referring clinician should document the effusion duration and specific reason for referral (evaluation, surgery) and provide additional relevant information such as history of acute otitis media and developmental status of the child. The subcommittee made no recommendations for 1) complementary and alternative medicine as a treatment for OME, based on a lack of scientific evidence documenting efficacy, or 2) allergy management as a treatment for OME, based on insufficient evidence of therapeutic efficacy or a causal relationship between allergy and OME. Last, the panel compiled a list of research needs based on limitations of the evidence reviewed.

The purpose of this guideline is to inform clinicians of evidence-based methods to identify, monitor, and manage OME in children aged 2 months through 12 years. The guideline may not apply to children more than 12 years old, because OME is uncommon and the natural history is likely to differ from younger children who experience rapid developmental change. The target population includes children with or without developmental disabilities or underlying conditions that predispose to OME and its sequelae. The guideline is intended for use by providers of health care to children, including primary care and specialist physicians, nurses and nurse practitioners, physician assistants, audiologists, speech-language pathologists, and child-development specialists. The guideline is applicable to any setting in which children with OME would be identified, monitored, or managed.

This guideline is not intended as a sole source of guidance in evaluating children with OME. Rather, it is designed to assist primary care and other clinicians by providing an evidence-based framework for decision-making strategies. It is not intended to replace clinical judgment or establish a protocol for all children with this condition and may not provide the only appropriate approach to diagnosing and managing this problem.

**Key Words:** acute otitis media • antibacterial • antibiotic

**Abbreviations:** OME, otitis media with effusion • AOM, acute otitis media • AAP, American Academy of Pediatrics • AHRQ, Agency for Healthcare Research and Quality • EPC, Southern California Evidence-Based Practice Center • CAM, complementary and alternative medicine • HL, hearing level

Otitis media with effusion (OME) as discussed in this guideline is defined as the presence of fluid in the middle ear without signs or symptoms of acute ear infection.<sup>1,2</sup> OME is considered distinct from acute otitis media (AOM), which is defined as a history of acute onset of signs and symptoms, the presence of middle-ear effusion, and signs and symptoms of middle-ear inflammation. Persistent middle-ear fluid from OME results in decreased mobility of the tympanic membrane and serves as a barrier to sound conduction.<sup>3</sup> Approximately 2.2 million diagnosed episodes of OME occur annually in the United States, yielding a combined direct and indirect annual cost estimate of \$4.0 billion.<sup>2</sup>

OME may occur spontaneously because of poor eustachian tube function or as an inflammatory response following AOM. Approximately 90% of children (80% of individual ears) have OME at some time before school age,<sup>4</sup> most often between ages 6 months and 4 years.<sup>5</sup> In the first year of life, >50% of children will experience OME, increasing to >60% by

2 years.<sup>6</sup> Many episodes resolve spontaneously within 3 months, but ~30% to 40% of children have recurrent OME, and 5% to 10% of episodes last 1 year or longer.<sup>1,4,7</sup>

The primary outcomes considered in the guideline include hearing loss; effects on speech, language, and learning; physiologic sequelae; health care utilization (medical, surgical); and quality of life.<sup>1,2</sup> The high prevalence of OME, difficulties in diagnosis and assessing duration, increased risk of conductive hearing loss, potential impact on language and cognition, and significant practice variations in management<sup>8</sup> make OME an important condition for the use of up-to-date evidence-based practice guidelines.

## METHODS

### General Methods and Literature Search

In developing an evidence-based clinical practice guideline on managing OME, the American Academy of Pediatrics (AAP), American Academy of Family Physicians, and American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery worked with the Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) and other organizations. This effort included representatives from each partnering organization along with liaisons from audiology, speech-language pathology, informatics, and advanced-practice nursing. The most current literature on managing children with OME was reviewed, and research questions were developed to guide the evidence-review process.

The AHRQ report on OME from the Southern California Evidence-Based Practice Center (EPC) focused on key questions of natural history, diagnostic methods, and long-term speech, language, and hearing outcomes.<sup>2</sup> Searches were conducted through January 2000 in Medline, Embase, and the Cochrane Library. Additional articles were identified by review of reference listings in proceedings, reports, and other guidelines. The EPC accepted 970 articles for full review after screening 3200 abstracts. The EPC reviewed articles by using established quality criteria<sup>9,10</sup> and included randomized trials, prospective cohorts, and validations of diagnostic tests (validating cohort studies).

The AAP subcommittee on OME updated the AHRQ review with articles identified by an electronic Medline search through April 2003 and with additional material identified manually by subcommittee members. Copies of relevant articles were distributed to the subcommittee for consideration. A specific search for articles relevant to complementary and alternative medicine (CAM) was performed by using Medline and the Allied and Complementary Medicine Database through April 2003. Articles relevant to allergy and OME were identified by using Medline through April 2003. The subcommittee met 3 times over a 1-year period, ending in May 2003, with interval electronic review and feedback on each guideline draft to ensure accuracy of content and consistency with standardized criteria for reporting clinical practice guidelines.<sup>11</sup>

In May 2003, the Guidelines Review Group of the Yale Center for Medical Informatics used the Guideline Elements Model<sup>12</sup> to categorize content of the present draft guideline. Policy statements were parsed into component decision variables and actions and then assessed for decidability and executability. Quality appraisal using established criteria<sup>13</sup> was performed with Guideline Elements Model-Q Online.<sup>14,15</sup> Implementation issues were

predicted by using the Implementability Rating Profile, an instrument under development by the Yale Guidelines Review Group (R. Shiffman, MD, written communication, May 2003). OME subcommittee members received summary results and modified an advanced draft of the guideline.

The final draft practice guideline underwent extensive peer review by numerous entities identified by the subcommittee. Comments were compiled and reviewed by the subcommittee cochairpersons. The recommendations contained in the practice guideline are based on the best available published data through April 2003. Where data are lacking, a combination of clinical experience and expert consensus was used. A scheduled review process will occur 5 years from publication or sooner if new compelling evidence warrants earlier consideration.

### **Classification of Evidence-Based Statements**

Guidelines are intended to reduce inappropriate variations in clinical care, produce optimal health outcomes for patients, and minimize harm. The evidence-based approach to guideline development requires that the evidence supporting a policy be identified, appraised, and summarized and that an explicit link between evidence and statements be defined. Evidence-based statements reflect the quality of evidence and the balance of benefit and harm that is anticipated when the statement is followed. The AAP definitions for evidence-based statements<sup>16</sup> are listed in Tables [1](#) and [2](#).

Guidelines are never intended to overrule professional judgment; rather, they may be viewed as a relative constraint on individual clinician discretion in a particular clinical circumstance. Less frequent variation in practice is expected for a strong recommendation than might be expected with a recommendation. Options offer the most opportunity for practice variability.<sup>17</sup> All clinicians should always act and decide in a way that they believe will best serve their patients' interests and needs regardless of guideline recommendations. Guidelines represent the best judgment of a team of experienced clinicians and methodologists addressing the scientific evidence for a particular topic.<sup>16</sup>

Making recommendations about health practices involves value judgments on the desirability of various outcomes associated with management options. Value judgments applied by the OME subcommittee were made in an effort to minimize harm and diminish unnecessary therapy. Emphasis was placed on promptly identifying and managing children at risk for speech, language, or learning problems to maximize opportunities for beneficial outcomes. Direct costs also were considered in the statements concerning diagnosis and screening and to a lesser extent in other statements.

#### **1A. PNEUMATIC OTOSCOPY: CLINICIANS SHOULD USE PNEUMATIC OTOSCOPY AS THE PRIMARY DIAGNOSTIC METHOD FOR OME, AND OME SHOULD BE DISTINGUISHED FROM AOM**

*This is a strong recommendation based on systematic review of cohort studies and the preponderance of benefit over harm.*

## 1B. TYMPANOMETRY: TYMPANOMETRY CAN BE USED TO CONFIRM THE DIAGNOSIS OF OME

*This option is based on cohort studies and a balance of benefit and harm.*

Diagnosing OME correctly is fundamental to proper management. Moreover, OME must be differentiated from AOM to avoid unnecessary antimicrobial use.<sup>18,19</sup>

OME is defined as fluid in the middle ear without signs or symptoms of acute ear infection.<sup>2</sup> The tympanic membrane is often cloudy with distinctly impaired mobility,<sup>20</sup> and an air-fluid level or bubble may be visible in the middle ear. Conversely, diagnosing AOM requires a history of acute onset of signs and symptoms, the presence of middle-ear effusion, and signs and symptoms of middle-ear inflammation. The critical distinguishing feature is that only AOM has acute signs and symptoms. Distinct redness of the tympanic membrane should not be a criterion for prescribing antibiotics, because it has poor predictive value for AOM and is present in ~5% of ears with OME.<sup>20</sup>

The AHRQ evidence report<sup>2</sup> systematically reviewed the sensitivity, specificity, and predictive values of 9 diagnostic methods for OME. Pneumatic otoscopy had the best balance of sensitivity and specificity, consistent with the 1994 guideline.<sup>1</sup> Meta-analysis revealed a pooled sensitivity of 94% (95% confidence interval: 91%-96%) and specificity of 80% (95% confidence interval: 75%-86%) for validated observers using pneumatic otoscopy versus myringotomy as the gold standard. Pneumatic otoscopy therefore should remain the primary method of OME diagnosis, because the instrument is readily available in practice settings, cost-effective, and accurate in experienced hands. Non-pneumatic otoscopy is not advised for primary diagnosis.

The accuracy of pneumatic otoscopy in routine clinical practice may be less than that shown in published results, because clinicians have varying training and experience.<sup>21,22</sup> When the diagnosis of OME is uncertain, tympanometry or acoustic reflectometry should be considered as an adjunct to pneumatic otoscopy. Tympanometry with a standard 226-Hz probe tone is reliable for infants 4 months old or older and has good interobserver agreement of curve patterns in routine clinical practice.<sup>23,24</sup> Younger infants require specialized equipment with a higher probe tone frequency. Tympanometry generates costs related to instrument purchase, annual calibration, and test administration. Acoustic reflectometry with spectral gradient analysis is a low-cost alternative to tympanometry that does not require an air-tight seal in the ear canal; however, validation studies primarily have used children 2 years old or older with a high prevalence of OME.<sup>25-27</sup>

Although no research studies have examined whether pneumatic otoscopy causes discomfort, expert consensus suggests that the procedure does not have to be painful, especially when symptoms of acute infection (AOM) are absent. A nontraumatic examination is facilitated by using a gentle touch, restraining the child properly when necessary, and inserting the speculum only into the outer one third (cartilaginous portion) of the ear canal.<sup>28</sup> The pneumatic bulb should be compressed slightly before insertion, because OME often is associated with a negative middle-ear pressure, which can be assessed more accurately by releasing the already compressed bulb. The otoscope must be

fully charged, the bulb (halogen or xenon) bright and luminescent,<sup>29</sup> and the insufflator bulb attached tightly to the head to avoid the loss of an air seal. The window must also be sealed.

#### **Evidence Profile: Pneumatic Otoscopy**

- Aggregate evidence quality: A, diagnostic studies in relevant populations.
- Benefit: improved diagnostic accuracy; inexpensive equipment.
- Harm: cost of training clinicians in pneumatic otoscopy.
- Benefits-harms assessment: preponderance of benefit over harm.
- Policy level: strong recommendation.

#### **Evidence Profile: Tympanometry**

- Aggregate evidence quality: B, diagnostic studies with minor limitations.
- Benefit: increased diagnostic accuracy beyond pneumatic otoscopy; documentation.
- Harm: acquisition cost, administrative burden, and recalibration.
- Benefits-harms assessment: balance of benefit and harm.
- Policy level: option.

### **1C. SCREENING: POPULATION-BASED SCREENING PROGRAMS FOR OME ARE NOT RECOMMENDED IN HEALTHY, ASYMPTOMATIC CHILDREN**

*This recommendation is based on randomized, controlled trials and cohort studies, with a preponderance of harm over benefit.*

This recommendation concerns population-based screening programs of all children in a community or a school without regard to any preexisting symptoms or history of disease. This recommendation does not address hearing screening or monitoring of specific children with previous or recurrent OME.

OME is highly prevalent in young children. Screening surveys of healthy children ranging in age from infancy to 5 years old show a 15% to 40% point prevalence of middle-ear effusion.<sup>5,7,30-36</sup> Among children examined at regular intervals for a year, ~50% to 60% of child care center attendees<sup>32</sup> and 25% of school-aged children<sup>37</sup> were found to have a middle-ear effusion at some time during the examination period, with peak incidence during the winter months.

Population-based screening has not been found to influence short-term language outcomes,<sup>33</sup> and its long-term effects have not been evaluated in a randomized, clinical trial. Therefore, the recommendation against screening is based not only on the ability to identify OME but more importantly on a lack of demonstrable benefits from treating children so identified that exceed the favorable natural history of the disease. The New Zealand Health Technology Assessment<sup>38</sup> could not determine whether preschool screening for OME was effective. More recently, the Canadian Task Force on Preventive Health Care<sup>39</sup> reported that insufficient evidence was available to recommend including or excluding

routine early screening for OME. Although screening for OME is not inherently harmful, potential risks include inaccurate diagnoses, overtreating self-limited disease, parental anxiety, and the costs of screening and unnecessary treatment.

Population-based screening is appropriate for conditions that are common, can be detected by a sensitive and specific test, and benefit from early detection and treatment.<sup>40</sup> The first 2 requirements are fulfilled by OME, which affects up to 80% of children by school entry<sup>2,5,7</sup> and can be screened easily with tympanometry (see recommendation 1B). Early detection and treatment of OME identified by screening, however, have not been shown to improve intelligence, receptive language, or expressive language.<sup>2,39,41,42</sup> Therefore, population-based screening for early detection of OME in asymptomatic children has not been shown to improve outcomes and is not recommended.

### Evidence Profile: Screening

- Aggregate evidence quality: B, randomized, controlled trials with minor limitations and consistent evidence from observational studies.
- Benefit: potentially improved developmental outcomes, which have not been demonstrated in the best current evidence.
- Harm: inaccurate diagnosis (false-positive or false-negative), overtreating self-limited disease, parental anxiety, cost of screening, and/or unnecessary treatment.
- Benefits-harms assessment: preponderance of harm over benefit.
- Policy level: recommendation against.

## 2. DOCUMENTATION: CLINICIANS SHOULD DOCUMENT THE LATERALITY, DURATION OF EFFUSION, AND PRESENCE AND SEVERITY OF ASSOCIATED SYMPTOMS AT EACH ASSESSMENT OF THE CHILD WITH OME

*This recommendation is based on observational studies and strong preponderance of benefit over harm.*

Documentation in the medical record facilitates diagnosis and treatment and communicates pertinent information to other clinicians to ensure patient safety and reduce medical errors.<sup>43</sup> Management decisions in children with OME depend on effusion duration and laterality plus the nature and severity of associated symptoms. Therefore, these features should be documented at every medical encounter for OME. Although no studies have addressed documentation for OME specifically, there is room for improvement in documentation of ambulatory care medical records.<sup>44</sup>

Ideally, the time of onset and laterality of OME can be defined through diagnosis of an antecedent AOM, a history of acute onset of signs or symptoms directly referable to fluid in the middle ear, or the presence of an abnormal audiogram or tympanogram closely after a previously normal test. Unfortunately, these conditions are often lacking, and the clinician is forced to speculate on the onset and duration of fluid in the middle ear(s) in a child found to have OME at a routine office visit or school screening audiometry.

In 40% to 50% of cases of OME, neither the affected children nor their parents or caregivers describe significant complaints referable to a middle-ear effusion.<sup>45,46</sup> In some children, however, OME may have associated signs and symptoms caused by inflammation or the presence of effusion (not acute infection) that should be documented, such as

- Mild intermittent ear pain, fullness, or "popping"
- Secondary manifestations of ear pain in infants, which may include ear rubbing, excessive irritability, and sleep disturbances
- Failure of infants to respond appropriately to voices or environmental sounds, such as not turning accurately toward the sound source
- Hearing loss, even when not specifically described by the child, suggested by seeming lack of attentiveness, behavioral changes, failure to respond to normal conversational-level speech, or the need for excessively high sound levels when using audio equipment or viewing television
- Recurrent episodes of AOM with persistent OME between episodes
- Problems with school performance
- Balance problems, unexplained clumsiness, or delayed gross motor development<sup>47-50</sup>
- Delayed speech or language development

The laterality (unilateral versus bilateral), duration of effusion, and presence and severity of associated symptoms should be documented in the medical record at each assessment of the child with OME. When OME duration is uncertain, the clinician must take whatever evidence is at hand and make a reasonable estimate.

#### **Evidence Profile: Documentation**

- Aggregate evidence quality: C, observational studies.
- Benefits: defines severity, duration has prognostic value, facilitates future communication with other clinicians, supports appropriate timing of intervention, and, if consistently unilateral, may identify a problem with specific ear other than OME (eg, retraction pocket or cholesteatoma).
- Harm: administrative burden.
- Benefits-harms assessment: preponderance of benefit over harm.
- Policy level: recommendation.

### **3. CHILD AT RISK: CLINICIANS SHOULD DISTINGUISH THE CHILD WITH OME WHO IS AT RISK FOR SPEECH, LANGUAGE, OR LEARNING PROBLEMS FROM OTHER CHILDREN WITH OME AND SHOULD EVALUATE HEARING, SPEECH, LANGUAGE, AND NEED FOR INTERVENTION MORE PROMPTLY**

*This recommendation is based on case series, the preponderance of benefit over harm, and ethical limitations in studying children with OME who are at risk.*

The panel defines the child at risk as one who is at increased risk for developmental difficulties (delay or disorder) because of sensory, physical, cognitive, or behavioral factors listed in Table 3. These factors are not caused by OME but can make the child less tolerant

of hearing loss or vestibular problems secondary to middle-ear effusion. In contrast the child with OME who is not at risk is otherwise healthy and does not have any of the factors shown in Table 3.

Earlier guidelines for managing OME have applied only to young children who are healthy and exhibit no developmental delays.<sup>1</sup> Studies of the relationship between OME and hearing loss or speech/language development typically exclude children with craniofacial anomalies, genetic syndromes, and other developmental disorders. Therefore, the available literature mainly applies to otherwise healthy children who meet inclusion criteria for randomized, controlled trials. Few, if any, existing studies dealing with developmental sequelae caused by hearing loss from OME can be generalized to children who are at risk.

Children who are at risk for speech or language delay would likely be affected additionally by hearing problems from OME,<sup>51</sup> although definitive studies are lacking. For example, small comparative studies of children or adolescents with Down syndrome<sup>52</sup> or cerebral palsy<sup>53</sup> show poorer articulation and receptive language associated with a history of early otitis media. Large studies are unlikely to be forthcoming because of methodologic and ethical difficulties inherent in studying children who are delayed or at risk for further delays. Therefore, clinicians who manage children with OME should determine whether other conditions coexist that put a child at risk for developmental delay (Table 3) and then take these conditions into consideration when planning assessment and management.

Children with craniofacial anomalies (eg, cleft palate; Down syndrome; Robin sequence; coloboma, heart defect, choanal atresia, retarded growth and development, genital anomaly, and ear defect with deafness [CHARGE] association) have a higher prevalence of chronic OME, hearing loss (conductive and sensorineural), and speech or language delay than do children without these anomalies.<sup>54-57</sup> Other children may not be more prone to OME but are likely to have speech and language disorders, such as those children with permanent hearing loss independent of OME,<sup>58,59</sup> specific language impairment,<sup>60</sup> autism-spectrum disorders,<sup>61</sup> or syndromes that adversely affect cognitive and linguistic development. Some retrospective studies<sup>52,62,63</sup> have found that hearing loss caused by OME in children with cognitive delays, such as Down syndrome, has been associated with lower language levels. Children with language delays or disorders with OME histories perform more poorly on speech-perception tasks than do children with OME histories alone.<sup>64,65</sup>

Children with severe visual impairments may be more susceptible to the effects of OME, because they depend on hearing more than children with normal vision.<sup>51</sup> Any decrease in their most important remaining sensory input for language (hearing) may significantly compromise language development and their ability to interact and communicate with others. All children with severe visual impairments should be considered more vulnerable to OME sequelae, especially in the areas of balance, sound localization, and communication.

Management of the child with OME who is at increased risk for developmental delays should include hearing testing and speech and language evaluation and may include speech and

language therapy concurrent with managing OME, hearing aids or other amplification devices for hearing loss independent of OME, tympanostomy tube insertion, [54,63,66,67](#) and hearing testing after OME resolves to document improvement, because OME can mask a permanent underlying hearing loss and delay detection. [59,68,69](#)

#### Evidence Profile: Child at Risk

- Aggregate evidence quality: C, observational studies of children at risk; D, expert opinion on the ability of prompt assessment and management to alter outcomes.
- Benefits: optimizing conditions for hearing, speech, and language; enabling children with special needs to reach their potential; avoiding limitations on the benefits of educational interventions because of hearing problems from OME.
- Harm: cost, time, and specific risks of medications or surgery.
- Benefits-harms assessment: exceptional preponderance of benefits over harm based on subcommittee consensus because of circumstances to date precluding randomized trials.
- Policy level: recommendation.

#### 4. WATCHFUL WAITING: CLINICIANS SHOULD MANAGE THE CHILD WITH OME WHO IS NOT AT RISK WITH WATCHFUL WAITING FOR 3 MONTHS FROM THE DATE OF EFFUSION ONSET (IF KNOWN) OR DIAGNOSIS (IF ONSET IS UNKNOWN)

*This recommendation is based on systematic review of cohort studies and the preponderance of benefit over harm.*

This recommendation is based on the self-limited nature of most OME, which has been well documented in cohort studies and in control groups of randomized trials. [2,70](#)

The likelihood of spontaneous resolution of OME is determined by the cause and duration of effusion. [70](#) For example, ~75% to 90% of residual OME after an AOM episode resolves spontaneously by 3 months. [71-73](#) Similar outcomes of defined onset during a period of surveillance in a cohort study are observed for OME. [32,37](#) Another favorable situation involves improvement (not resolution) of newly detected OME defined as change in tympanogram from type B (flat curve) to non-B (anything other than a flat curve). Approximately 55% of children so defined improve by 3 months, [70](#) but one third will have OME relapse within the next 3 months. [4](#) Although a type B tympanogram is an imperfect measure of OME (81% sensitivity and 74% specificity versus myringotomy), it is the most widely reported measure suitable for deriving pooled resolution rates. [2,70](#)

Approximately 25% of newly detected OME of unknown prior duration in children 2 to 4 years old resolves by 3 months when resolution is defined as a change in tympanogram from type B to type A/C1 (peak pressure >200 daPa). [2,70,74-77](#) Resolution rates may be higher for infants and young children in whom the preexisting duration of effusion is generally shorter, and particularly for those observed prospectively in studies or in the course of well-child care. Documented bilateral OME of 3 months' duration or longer resolves spontaneously after 6 to 12 months in ~30% of children primarily 2 years old or older, with only marginal benefits if observed longer. [70](#)

Any intervention for OME (medical or surgical) other than observation carries some inherent harm. There is little harm associated with a specified period of observation in the child who is not at risk for speech, language, or learning problems. When observing children with OME, clinicians should inform the parent or caregiver that the child may experience reduced hearing until the effusion resolves, especially if it is bilateral. Clinicians may discuss strategies for optimizing the listening and learning environment until the effusion resolves. These strategies include speaking in close proximity to the child, facing the child and speaking clearly, repeating phrases when misunderstood, and providing preferential classroom seating.<sup>78,79</sup>

The recommendation for a 3-month period of observation is based on a clear preponderance of benefit over harm and is consistent with the original OME guideline intent of avoiding unnecessary surgery.<sup>1</sup> At the discretion of the clinician, this 3-month period of watchful waiting may include interval visits at which OME is monitored by using pneumatic otoscopy, tympanometry, or both. Factors to consider in determining the optimal interval(s) for follow-up include clinical judgment, parental comfort level, unique characteristics of the child and/or his environment, access to a health care system, and hearing levels (HLs) if known.

After documented resolution of OME in all affected ears, additional follow-up is unnecessary.

#### **Evidence Profile: Watchful Waiting**

- Aggregate evidence quality: B, systematic review of cohort studies.
- Benefit: avoid unnecessary interventions, take advantage of favorable natural history, and avoid unnecessary referrals and evaluations.
- Harm: delays in therapy for OME that will not resolve with observation; prolongation of hearing loss.
- Benefits-harms assessment: preponderance of benefit over harm.
- Policy level: recommendation.

#### **5. MEDICATION: ANTIHISTAMINES AND DECONGESTANTS ARE INEFFECTIVE FOR OME AND ARE NOT RECOMMENDED FOR TREATMENT; ANTIMICROBIALS AND CORTICOSTEROIDS DO NOT HAVE LONG-TERM EFFICACY AND ARE NOT RECOMMENDED FOR ROUTINE MANAGEMENT**

*This recommendation is based on systematic review of randomized, controlled trials and the preponderance of harm over benefit.*

Therapy for OME is appropriate only if persistent and clinically significant benefits can be achieved beyond spontaneous resolution. Although statistically significant benefits have been demonstrated for some medications, they are short-term and relatively small in magnitude. Moreover, significant adverse events may occur with all medical therapies.

The prior OME guideline<sup>1</sup> found no data supporting antihistamine-decongestant combinations in treating OME. Meta-analysis of 4 randomized trials showed no significant

benefit for antihistamines or decongestants versus placebo. No additional studies have been published since 1994 to change this recommendation. Adverse effects of antihistamines and decongestants include insomnia, hyperactivity, drowsiness, behavioral change, and blood-pressure variability.

Long-term benefits of antimicrobial therapy for OME are unproved despite a modest short-term benefit for 2 to 8 weeks in randomized trials.<sup>1,80,81</sup> Initial benefits, however, can become nonsignificant within 2 weeks of stopping the medication.<sup>82</sup> Moreover, ~7 children would need to be treated with antimicrobials to achieve one short-term response.<sup>1</sup> Adverse effects of antimicrobials are significant and may include rashes, vomiting, diarrhea, allergic reactions, alteration of the child's nasopharyngeal flora, development of bacterial resistance,<sup>83</sup> and cost. Societal consequences include direct transmission of resistant bacterial pathogens in homes and child care centers.<sup>84</sup>

The prior OME guideline<sup>1</sup> did not recommend oral steroids for treating OME in children. A later meta-analysis<sup>85</sup> showed no benefit for oral steroid versus placebo within 2 weeks but did show a short-term benefit for oral steroid plus antimicrobial versus antimicrobial alone in 1 of 3 children treated. This benefit became nonsignificant after several weeks in a prior meta-analysis<sup>1</sup> and in a large, randomized trial.<sup>86</sup> Oral steroids can produce behavioral changes, increased appetite, and weight gain.<sup>1</sup> Additional adverse effects may include adrenal suppression, fatal varicella infection, and avascular necrosis of the femoral head.<sup>3</sup> Although intranasal steroids have fewer adverse effects, one randomized trial<sup>87</sup> showed statistically equivalent outcomes at 12 weeks for intranasal beclomethasone plus antimicrobials versus antimicrobials alone for OME.

Antimicrobial therapy with or without steroids has not been demonstrated to be effective in long-term resolution of OME, but in some cases this therapy can be considered an option because of short-term benefit in randomized trials, when the parent or caregiver expresses a strong aversion to impending surgery. In this circumstance, a single course of therapy for 10 to 14 days may be used. The likelihood that the OME will resolve long-term with these regimens is small, and prolonged or repetitive courses of antimicrobials or steroids are strongly not recommended.

Other nonsurgical therapies that are discussed in the OME literature include autoinflation of the eustachian tube, oral or intratympanic use of mucolytics, and systemic use of pharmacologic agents other than antimicrobials, steroids, and antihistamine-decongestants. Insufficient data exist for any of these therapies to be recommended in treating OME.<sup>3</sup>

### **Evidence Profile: Medication**

- Aggregate evidence quality: A, systematic review of well-designed, randomized, controlled trials.
- Benefit: avoid side effects and reduce cost by not administering medications; avoid delays in definitive therapy caused by short-term improvement then relapse.
- Harm: adverse effects of specific medications as listed previously; societal impact of antimicrobial therapy on bacterial resistance and transmission of resistant pathogens.
- Benefits-harms assessment: preponderance of harm over benefit.

- Policy level: recommendation against.

## **6. HEARING AND LANGUAGE: HEARING TESTING IS RECOMMENDED WHEN OME PERSISTS FOR 3 MONTHS OR LONGER OR AT ANY TIME THAT LANGUAGE DELAY, LEARNING PROBLEMS, OR A SIGNIFICANT HEARING LOSS IS SUSPECTED IN A CHILD WITH OME; LANGUAGE TESTING SHOULD BE CONDUCTED FOR CHILDREN WITH HEARING LOSS**

*This recommendation is based on cohort studies and the preponderance of benefit over risk.*

### **Hearing Testing**

Hearing testing is recommended when OME persists for 3 months or longer or at any time that language delay, learning problems, or a significant hearing loss is suspected. Conductive hearing loss often accompanies OME<sup>1,88</sup> and may adversely affect binaural processing,<sup>89</sup> sound localization,<sup>90</sup> and speech perception in noise.<sup>91-94</sup> Hearing loss caused by OME may impair early language acquisition,<sup>95-97</sup> but the child's home environment has a greater impact on outcomes<sup>98</sup>; recent randomized trials<sup>41,99,100</sup> suggest no impact on children with OME who are not at risk as identified by screening or surveillance.

Studies examining hearing sensitivity in children with OME report that average pure-tone hearing loss at 4 frequencies (500, 1000, 2000, and 4000 Hz) ranges from normal hearing to moderate hearing loss (0-55 dB). The 50th percentile is an ~25-dB HL, and ~20% of ears exceed 35-dB HL.<sup>101,102</sup> Unilateral OME with hearing loss results in overall poorer binaural hearing than in infants with normal middle-ear function bilaterally.<sup>103,104</sup> However, based on limited research, there is evidence that children experiencing the greatest conductive hearing loss for the longest periods may be more likely to exhibit developmental and academic sequelae.<sup>1,95,105</sup>

Initial hearing testing for children 4 years old or older can be done in the primary care setting.<sup>106</sup> Testing should be performed in a quiet environment, preferably in a separate closed or sound-proofed area set aside specifically for that purpose. Conventional audiometry with earphones is performed with a fail criterion of more than 20-dB HL at 1 or more frequencies (500, 1000, 2000, and 4000 Hz) in either ear.<sup>106,107</sup> Methods not recommended as substitutes for primary care hearing testing include tympanometry and pneumatic otoscopy,<sup>102</sup> caregiver judgment regarding hearing loss,<sup>108,109</sup> speech audiometry, and tuning forks, acoustic reflectometry, and behavioral observation.<sup>1</sup>

Comprehensive audiologic evaluation is recommended for children who fail primary care testing, are less than 4 years old, or cannot be tested in the primary care setting. Audiologic assessment includes evaluating air-conduction and bone-conduction thresholds for pure tones, speech-detection or speech-recognition thresholds,<sup>102</sup> and measuring speech understanding if possible.<sup>94</sup> The method of assessment depends on the developmental age of the child and might include visual reinforcement or conditioned orienting-response audiometry for infants 6 to 24 months old, play audiometry for children 24 to 48 months old, or conventional screening audiometry for children 4 years old and older.<sup>106</sup> The auditory brainstem response and otoacoustic emission are tests of auditory pathway

structural integrity, not hearing, and should not substitute for behavioral pure-tone audiometry.<sup>106</sup>

### Language Testing

Language testing should be conducted for children with hearing loss (pure-tone average more than 20-dB HL on comprehensive audiometric evaluation). Testing for language delays is important, because communication is integral to all aspects of human functioning. Young children with speech and language delays during the preschool years are at risk for continued communication problems and later delays in reading and writing.<sup>110-112</sup> In one study, 6% to 8% of children 3 years old and 2% to 13% of kindergartners had language impairment.<sup>113</sup> Language intervention can improve communication and other functional outcomes for children with histories of OME.<sup>114</sup>

Children who experience repeated and persistent episodes of OME and associated hearing loss during early childhood may be at a disadvantage for learning speech and language.<sup>79,115</sup> Although Shekelle et al<sup>2</sup> concluded that there was no evidence to support the concern that OME during the first 3 years of life was related to later receptive or expressive language, this meta-analysis should be interpreted cautiously, because it did not examine specific language domains such as vocabulary and the independent variable was OME and not hearing loss. Other meta-analyses<sup>79,115</sup> have suggested at most a small negative association of OME and hearing loss on children's receptive and expressive language through the elementary school years. The clinical significance of these effects for language and learning is unclear for the child not at risk. For example, in one randomized trial,<sup>100</sup> prompt insertion of tympanostomy tubes for OME did not improve developmental outcomes at 3 years old regardless of baseline hearing. In another randomized trial,<sup>116</sup> however, prompt tube insertion achieved small benefits for children with bilateral OME and hearing loss.

Clinicians should ask the parent or caregiver about specific concerns regarding their child's language development. Children's speech and language can be tested at ages 6 to 36 months by direct engagement of a child and interviewing the parent using the Early Language Milestone Scale.<sup>117</sup> Other approaches require interviewing only the child's parent or caregiver, such as the MacArthur Communicative Development Inventory<sup>118</sup> and the Language Development Survey.<sup>119</sup> For older children, the Denver Developmental Screening Test II<sup>120</sup> can be used to screen general development including speech and language. Comprehensive speech and language evaluation is recommended for children who fail testing or whenever the child's parent or caregiver expresses concern.<sup>121</sup>

### Evidence Profile: Hearing and Language

- Aggregate evidence quality: B, diagnostic studies with minor limitations; C, observational studies.
- Benefit: to detect hearing loss and language delay and identify strategies or interventions to improve developmental outcomes.
- Harm: parental anxiety, direct and indirect costs of assessment, and/or false-positive results.
- Balance of benefit and harm: preponderance of benefit over harm.
- Policy level: recommendation.

## 7. SURVEILLANCE: CHILDREN WITH PERSISTENT OME WHO ARE NOT AT RISK SHOULD BE REEXAMINED AT 3- TO 6-MONTH INTERVALS UNTIL THE EFFUSION IS NO LONGER PRESENT, SIGNIFICANT HEARING LOSS IS IDENTIFIED, OR STRUCTURAL ABNORMALITIES OF THE EARDRUM OR MIDDLE EAR ARE SUSPECTED

*This recommendation is based on randomized, controlled trials and observational studies with a preponderance of benefit over harm.*

If OME is asymptomatic and is likely to resolve spontaneously, intervention is unnecessary even if OME persists for more than 3 months. The clinician should determine whether risk factors exist that would predispose the child to undesirable sequelae or predict nonresolution of the effusion. As long as OME persists, the child is at risk for sequelae and must be reevaluated periodically for factors that would prompt intervention.

The 1994 OME guideline<sup>1</sup> recommended surgery for OME persisting 4 to 6 months with hearing loss but requires reconsideration because of later data on tubes and developmental sequelae.<sup>122</sup> For example, selecting surgical candidates using duration-based criteria (eg, OME >3 months or exceeding a cumulative threshold) does not improve developmental outcomes in infants and toddlers who are not at risk.<sup>41,42,99,100</sup> Additionally, the 1994 OME guideline did not specifically address managing effusion without significant hearing loss persisting more than 6 months.

Asymptomatic OME usually resolves spontaneously, but resolution rates decrease the longer the effusion has been present,<sup>36,76,77</sup> and relapse is common.<sup>123</sup> Risk factors that make spontaneous resolution less likely include<sup>124,125</sup>:

- Onset of OME in the summer or fall season
- Hearing loss more than 30-dB HL in the better-hearing ear
- History of prior tympanostomy tubes
- Not having had an adenoidectomy

Children with chronic OME are at risk for structural damage of the tympanic membrane<sup>126</sup> because the effusion contains leukotrienes, prostaglandins, and arachidonic acid metabolites that invoke a local inflammatory response.<sup>127</sup> Reactive changes may occur in the adjacent tympanic membrane and mucosal linings. A relative underventilation of the middle ear produces a negative pressure that predisposes to focal retraction pockets, generalized atelectasis of the tympanic membrane, and cholesteatoma.

Structural integrity is assessed by carefully examining the entire tympanic membrane, which, in many cases, can be accomplished by the primary care clinician using a handheld pneumatic otoscope. A search should be made for retraction pockets, ossicular erosion, and areas of atelectasis or atrophy. If there is any uncertainty that all observed structures are normal, the patient should be examined by using an otomicroscope. All children with these tympanic membrane conditions, regardless of OME duration, should have a comprehensive audiologic evaluation.

Conditions of the tympanic membrane that generally mandate inserting a tympanostomy tube are posterosuperior retraction pockets, ossicular erosion, adhesive atelectasis, and

retraction pockets that accumulate keratin debris. Ongoing surveillance is mandatory, because the incidence of structural damage increases with effusion duration.<sup>128</sup>

As noted in recommendation 6, children with persistent OME for 3 months or longer should have their hearing tested. Based on these results, clinicians can identify 3 levels of action based on HLs obtained for the better-hearing ear using earphones or in sound field using speakers if the child is too young for ear-specific testing.

1. HLs of  $\geq 40$  dB (at least a moderate hearing loss): A comprehensive audiologic evaluation is indicated if not previously performed. If moderate hearing loss is documented and persists at this level, surgery is recommended, because persistent hearing loss of this magnitude that is permanent in nature has been shown to impact speech, language, and academic performance.<sup>129-131</sup>
2. HLs of 21 to 39 dB (mild hearing loss): A comprehensive audiologic evaluation is indicated if not previously performed. Mild sensorineural hearing loss has been associated with difficulties in speech, language, and academic performance in school,<sup>129,132</sup> and persistent mild conductive hearing loss from OME may have a similar impact. Further management should be individualized based on effusion duration, severity of hearing loss, and parent or caregiver preference and may include strategies to optimize the listening and learning environment (Table 4) or surgery. Repeat hearing testing should be performed in 3 to 6 months if OME persists at follow-up evaluation or tympanostomy tubes have not been placed.
3. HLs of  $\geq 20$  dB (normal hearing): A repeat hearing test should be performed in 3 to 6 months if OME persists at follow-up evaluation.

In addition to hearing loss and speech or language delay, other factors may influence the decision to intervene for persistent OME. Roberts et al<sup>98,133</sup> showed that the caregiving environment is more strongly related to school outcome than was OME or hearing loss. Risk factors for delays in speech and language development caused by a poor caregiving environment included low maternal educational level, unfavorable child care environment, and low socioeconomic status. In such cases, these factors may be additive to the hearing loss in affecting lower school performance and classroom behavior problems.

Persistent OME may be associated with physical or behavioral symptoms including hyperactivity, poor attention, and behavioral problems in some studies<sup>134-136</sup> and reduced child quality of life.<sup>46</sup> Conversely, young children randomized to early versus late tube insertion for persistent OME showed no behavioral benefits from early surgery.<sup>41,100</sup> Children with chronic OME also have significantly poorer vestibular function and gross motor proficiency when compared with non-OME controls.<sup>48-50</sup> Moreover, vestibular function, behavior, and quality of life can improve after tympanostomy tube insertion.<sup>47,137,138</sup> Other physical symptoms of OME that, if present and persistent, may warrant surgery include otalgia, unexplained sleep disturbance, and coexisting recurrent AOM. Tubes reduce the absolute incidence of recurrent AOM by ~1 episode per child per year, but the relative risk reduction is 56%.<sup>139</sup>

The risks of continued observation of children with OME must be balanced against the risks of surgery. Children with persistent OME examined regularly at 3- to 6-month intervals, or sooner if OME-related symptoms develop, are most likely at low risk for physical,

behavioral, or developmental sequelae of OME. Conversely, prolonged watchful waiting of OME is not appropriate when regular surveillance is impossible or when the child is at risk for developmental sequelae of OME because of comorbidities (Table 3). For these children, the risks of anesthesia and surgery (see recommendation 9) may be less than those of continued observation.

### Evidence Profile: Surveillance

- Aggregate evidence quality: C, observational studies and some randomized trials.
- Benefit: avoiding interventions that do not improve outcomes.
- Harm: allowing structural abnormalities to develop in the tympanic membrane, underestimating the impact of hearing loss on a child, and/or failing to detect significant signs or symptoms that require intervention.
- Balance of benefit and harm: preponderance of benefit over harm.
- Policy level: recommendation.



**8. REFERRAL: WHEN CHILDREN WITH OME ARE REFERRED BY THE PRIMARY CARE CLINICIAN FOR EVALUATION BY AN OTOLARYNGOLOGIST, AUDIOLOGIST, OR SPEECH-LANGUAGE PATHOLOGIST, THE REFERRING CLINICIAN SHOULD DOCUMENT THE EFFUSION DURATION AND SPECIFIC REASON FOR REFERRAL (EVALUATION, SURGERY) AND PROVIDE ADDITIONAL RELEVANT INFORMATION SUCH AS HISTORY OF AOM AND DEVELOPMENTAL STATUS OF THE CHILD**

*This option is based on panel consensus and a preponderance of benefit over harm.*

This recommendation emphasizes the importance of communication between the referring primary care clinician and the otolaryngologist, audiologist, and speech-language pathologist. Parents and caregivers may be confused and frustrated when a recommendation for surgery is made for their child because of conflicting information about alternative management strategies. Choosing among management options is facilitated when primary care physicians and advanced-practice nurses who best know the patient's history of ear problems and general medical status provide the specialist with accurate information. Although there are no studies showing improved outcomes from better documentation of OME histories, there is a clear need for better mechanisms to convey information and expectations from primary care clinicians to consultants and subspecialists. [140-142](#)

When referring a child for evaluation to an otolaryngologist, the primary care physician should explain the following to the parent or caregiver of the patient:

- Reason for referral: Explain that the child is seeing an otolaryngologist for evaluation, which is likely to include ear examination and audiologic testing, and not necessarily simply to be scheduled for surgery.
- What to expect: Explain that surgery may be recommended, and let the parent know that the otolaryngologist will explain the options, benefits, and risks further.

- Decision-making process: Explain that there are many alternatives for management and that surgical decisions are elective; the parent or caregiver should be encouraged to express to the surgeon any concerns he or she may have about the recommendations made.

When referring a child to an otolaryngologist, audiologist, or speech-language pathologist, the minimum information that should be conveyed in writing includes:

- Duration of OME: State how long fluid has been present.
- Laterality of OME: State whether one or both ears have been affected.
- Results of prior hearing testing or tympanometry.
- Suspected speech or language problems: State whether there had been a delay in speech and language development or whether the parent or a caregiver has expressed concerns about the child's communication abilities, school achievement, or attentiveness.
- Conditions that might exacerbate the deleterious effects of OME: State whether the child has conditions such as permanent hearing loss, impaired cognition, developmental delays, cleft lip or palate, or an unstable or nonsupportive family or home environment.
- AOM history: State whether the child has a history of recurrent AOM.

Additional medical information that should be provided to the otolaryngologist by the primary care clinician includes:

- Parental attitude toward surgery: State whether the parents have expressed a strong preference for or against surgery as a management option.
- Related conditions that might require concomitant surgery: State whether there have been other conditions that might warrant surgery if the child is going to have general anesthesia (eg, nasal obstruction and snoring that might be an indication for adenoidectomy or obstructive breathing during sleep that might mean tonsillectomy is indicated).
- General health status: State whether there are any conditions that might present problems for surgery or administering general anesthesia, such as congenital heart abnormality, bleeding disorder, asthma or reactive airway disease, or family history of malignant hyperthermia.

After evaluating the child, the otolaryngologist, audiologist, or speech-language pathologist should inform the referring physician regarding his or her diagnostic impression, plans for additional assessment, and recommendations for ongoing monitoring and management.

#### **Evidence Profile: Referral**

- Aggregate evidence quality: C, observational studies.
- Benefit: better communication and improved decision-making.
- Harm: confidentiality concerns, administrative burden, and/or increased parent or caregiver anxiety.
- Benefits-harms assessment: balance of benefit and harm.
- Policy level: option.



**9. SURGERY: WHEN A CHILD BECOMES A SURGICAL CANDIDATE, TYMPANOSTOMY TUBE INSERTION IS THE PREFERRED INITIAL PROCEDURE; ADENOIDECTOMY SHOULD NOT BE PERFORMED UNLESS A DISTINCT INDICATION EXISTS (NASAL OBSTRUCTION, CHRONIC ADENOIDITIS). REPEAT SURGERY CONSISTS OF ADENOIDECTOMY PLUS MYRINGOTOMY, WITH OR WITHOUT TUBE INSERTION. TONSILLECTOMY ALONE OR MYRINGOTOMY ALONE SHOULD NOT BE USED TO TREAT OME**

*This recommendation is based on randomized, controlled trials with a preponderance of benefit over harm.*

Surgical candidacy for OME largely depends on hearing status, associated symptoms, the child's developmental risk (Table 3), and the anticipated chance of timely spontaneous resolution of the effusion. Candidates for surgery include children with OME lasting 4 months or longer with persistent hearing loss or other signs and symptoms, recurrent or persistent OME in children at risk regardless of hearing status, and OME and structural damage to the tympanic membrane or middle ear. Ultimately, the recommendation for surgery must be individualized based on consensus between the primary care physician, otolaryngologist, and parent or caregiver that a particular child would benefit from intervention. Children with OME of any duration who are at risk are candidates for earlier surgery.

Tympanostomy tubes are recommended for initial surgery because randomized trials show a mean 62% relative decrease in effusion prevalence and an absolute decrease of 128 effusion days per child during the next year.<sup>139,143-145</sup> HLs improve by a mean of 6 to 12 dB while the tubes remain patent.<sup>146,147</sup> Adenoidectomy plus myringotomy (without tube insertion) has comparable efficacy in children 4 years old or older<sup>143</sup> but is more invasive, with additional surgical and anesthetic risks. Similarly, the added risk of adenoidectomy outweighs the limited, short-term benefit for children 3 years old or older without prior tubes.<sup>148</sup> Consequently, adenoidectomy is not recommended for initial OME surgery unless a distinct indication exists, such as adenoiditis, postnasal obstruction, or chronic sinusitis.

Approximately 20% to 50% of children who have had tympanostomy tubes have OME relapse after tube extrusion that may require additional surgery.<sup>144,145,149</sup> When a child needs repeat surgery for OME, adenoidectomy is recommended (unless the child has an overt or submucous cleft palate), because it confers a 50% reduction in the need for future operations.<sup>143,150,151</sup> The benefit of adenoidectomy is apparent at 2 years old,<sup>150</sup> greatest for children 3 years old or older, and independent of adenoid size.<sup>143,151,152</sup> Myringotomy is performed concurrent with adenoidectomy. Myringotomy plus adenoidectomy is effective for children 4 years old or older,<sup>143</sup> but tube insertion is advised for younger children, when potential relapse of effusion must be minimized (eg, children at risk) or pronounced inflammation of the tympanic membrane and middle-ear mucosa is present.

Tonsillectomy or myringotomy alone (without adenoidectomy) is not recommended to treat OME. Although tonsillectomy is either ineffective<sup>152</sup> or of limited efficacy,<sup>148,150</sup> the risks of hemorrhage (~2%) and additional hospitalization outweigh any potential benefits unless a distinct indication for tonsillectomy exists. Myringotomy alone, without tube placement or

adenoidectomy, is ineffective for chronic OME,<sup>144,145</sup> because the incision closes within several days. Laser-assisted myringotomy extends the ventilation period several weeks,<sup>153</sup> but randomized trials with concurrent controls have not been conducted to establish efficacy. In contrast, tympanostomy tubes ventilate the middle ear for an average of 12 to 14 months.<sup>144,145</sup>

Anesthesia mortality has been reported to be ~1:50 000 for ambulatory surgery,<sup>154</sup> but the current fatality rate may be lower.<sup>155</sup> Laryngospasm and bronchospasm occur more often in children receiving anesthesia than adults. Tympanostomy tube sequelae are common<sup>156</sup> but are generally transient (otorrhea) or do not affect function (tympanosclerosis, focal atrophy, or shallow retraction pocket). Tympanic membrane perforations, which may require repair, are seen in 2% of children after placement of short-term (grommet-type) tubes and 17% after long-term tubes.<sup>156</sup> Adenoidectomy has a 0.2% to 0.5% incidence of hemorrhage<sup>150,157</sup> and 2% incidence of transient velopharyngeal insufficiency.<sup>148</sup> Other potential risks of adenoidectomy, such as nasopharyngeal stenosis and persistent velopharyngeal insufficiency, can be minimized with appropriate patient selection and surgical technique.

There is a clear preponderance of benefit over harm when considering the impact of surgery for OME on effusion prevalence, HLs, subsequent incidence of AOM, and the need for reoperation after adenoidectomy. Information about adenoidectomy in children less than 4 years old, however, remains limited. Although the cost of surgery and anesthesia is nontrivial, it is offset by reduced OME and AOM after tube placement and by reduced need for reoperation after adenoidectomy. Approximately 8 adenoidectomies are needed to avoid a single instance of tube reinsertion; however, each avoided surgery probably represents a larger reduction in the number of AOM and OME episodes, including those in children who did not require additional surgery.<sup>150</sup>

### **Evidence Profile: Surgery**

- Aggregate evidence quality: B, randomized, controlled trials with minor limitations.
- Benefit: improved hearing, reduced prevalence of OME, reduced incidence of AOM, and less need for additional tube insertion (after adenoidectomy).
- Harm: risks of anesthesia and specific surgical procedures; sequelae of tympanostomy tubes.
- Benefits-harms assessment: preponderance of benefit over harm.
- Policy level: recommendation.

## 10. CAM: NO RECOMMENDATION IS MADE REGARDING CAM AS A TREATMENT FOR OME

*There is no recommendation based on lack of scientific evidence documenting efficacy and an uncertain balance of harm and benefit.*

The 1994 OME guideline<sup>1</sup> made no recommendation regarding CAM as a treatment for OME, and no subsequent controlled studies have been published to change this conclusion. The current statement of "no recommendation" is based on the lack of scientific evidence documenting efficacy plus the balance of benefit and harm.

Evidence concerning CAM is insufficient to determine whether the outcomes achieved for OME differ from those achieved by watchful waiting and spontaneous resolution. There are no randomized, controlled trials with adequate sample sizes on the efficacy of CAM for OME. Although many case reports and subjective reviews on CAM treatment of AOM were found, little is published on OME treatment or prevention. Homeopathy<sup>158</sup> and chiropractic treatments<sup>159</sup> were assessed in pilot studies with small numbers of patients that failed to show clinically or statistically significant benefits. Consequently, there is no research base on which to develop a recommendation concerning CAM for OME.

The natural history of OME in childhood (discussed previously) is such that almost any intervention can be "shown" to have helped in an anecdotal, uncontrolled report or case series. The efficacy of CAM or any other intervention for OME can only be shown with parallel-group, randomized, controlled trials with valid diagnostic methods and adequate sample sizes. Unproved modalities that have been claimed to provide benefit in middle-ear disease include osteopathic and chiropractic manipulation, dietary exclusions (such as dairy), herbal and other dietary supplements, acupuncture, traditional Chinese medicine, and homeopathy. None of these modalities, however, have been subjected yet to a published, peer-reviewed, clinical trial.

The absence of any published clinical trials also means that all reports of CAM adverse effects are anecdotal. A systematic review of recent evidence<sup>160</sup> found significant serious adverse effects of unconventional therapies for children, most of which were associated with inadequately regulated herbal medicines. One report on malpractice liability associated with CAM therapies<sup>161</sup> did not address childhood issues specifically. Allergic reactions to echinacea occur but seem to be rare in children.<sup>162</sup> A general concern about herbal products is the lack of any governmental oversight into product quality or purity.<sup>160,163,164</sup> Additionally, herbal products may alter blood levels of allopathic medications, including anticoagulants. A possible concern with homeopathy is the worsening of symptoms, which is viewed as a positive, early sign of homeopathic efficacy. The adverse effects of manipulative therapies (such as chiropractic treatments and osteopathy) in children are difficult to assess because of scant evidence, but a case series of 332 children treated for AOM or OME with chiropractic manipulation did not mention any side effects.<sup>165</sup> Quadriplegia has been reported, however, after spinal manipulation in an infant with torticollis.<sup>166</sup>

### Evidence Profile: CAM

- Aggregate evidence quality: D, case series without controls.

- Benefit: not established.
- Harm: potentially significant depending on the intervention.
- Benefits-harms assessment: uncertain balance of benefit and harm.
- Policy level: no recommendation.

## **11. ALLERGY MANAGEMENT: NO RECOMMENDATION IS MADE REGARDING ALLERGY MANAGEMENT AS A TREATMENT FOR OME**

*There is no recommendation based on insufficient evidence of therapeutic efficacy or a causal relationship between allergy and OME.*

The 1994 OME guideline<sup>1</sup> made no recommendation regarding allergy management as a treatment for OME, and no subsequent controlled studies have been published to change this conclusion. The current statement of "no recommendation" is based on insufficient evidence of therapeutic efficacy or a causal relationship between allergy and OME plus the balance of benefit and harm.

A linkage between allergy and OME has long been speculated but to date remains unquantified. The prevalence of allergy among OME patients has been reported to range from less than 10% to more than 80%.<sup>167</sup> Allergy has long been postulated to cause OME through its contribution to eustachian tube dysfunction.<sup>168</sup> The cellular response of respiratory mucosa to allergens has been well studied. Therefore, similar to other parts of respiratory mucosa, the mucosa lining the middle-ear cleft is capable of an allergic response.<sup>169,170</sup> Sensitivity to allergens varies among individuals, and atopy may involve neutrophils in type I allergic reactions that enhance the inflammatory response.<sup>171</sup>

The correlation between OME and allergy has been widely reported, but no prospective studies have examined the effects of immunotherapy compared with observation alone or other management options. Reports of OME cure after immunotherapy or food-elimination diets<sup>172</sup> are impossible to interpret without concurrent control groups because of the favorable natural history of most untreated OME. The documentation of allergy in published reports has been defined inconsistently (medical history, physical examination, skin-prick testing, nasal smears, serum immunoglobulin E and eosinophil counts, inflammatory mediators in effusions). Study groups have been drawn primarily from specialist offices, likely lack heterogeneity, and are not representative of general medical practice.

### **Evidence Profile: Allergy Management**

- Aggregate evidence quality: D, case series without controls.
- Benefit: not established.
- Harm: adverse effects and cost of medication, physician evaluation, elimination diets, and desensitization.
- Benefits-harms assessment: balance of benefit and harm.
- Policy level: no recommendation.

## RESEARCH NEEDS

### Diagnosis

- Further standardize the definition of OME.
- Assess the performance characteristics of pneumatic otoscopy as a diagnostic test for OME when performed by primary care physicians and advanced-practice nurses in the routine office setting.
- Determine the optimal methods for teaching pneumatic otoscopy to residents and clinicians.
- Develop a brief, reliable, objective method for diagnosing OME.
- Develop a classification method for identifying the presence of OME for practical use by clinicians that is based on quantifiable tympanometric characteristics.
- Assess the usefulness of algorithms combining pneumatic otoscopy and tympanometry for detecting OME in clinical practice.
- Conduct additional validating cohort studies of acoustic reflectometry as a diagnostic method for OME, particularly in children less than 2 years old.

### Child At Risk

- Better define the child with OME who is at risk for speech, language, and learning problems.
- Conduct large, multicenter, observational cohort studies to identify the child at risk who is most susceptible to potential adverse sequelae of OME.
- Conduct large, multicenter, observational cohort studies to analyze outcomes achieved with alternative management strategies for OME in children at risk.

### Watchful Waiting

- Define the spontaneous resolution of OME in infants and young children (existing data are limited primarily to children 2 years old or older).
- Conduct large-scale, prospective cohort studies to obtain current data on the spontaneous resolution of newly diagnosed OME of unknown prior duration (existing data are primarily from the late 1970s and early 1980s).
- Develop prognostic indicators to identify the best candidates for watchful waiting.
- Determine whether the lack of impact from prompt insertion of tympanostomy tubes on speech and language outcomes seen in asymptomatic young children with OME identified by screening or intense surveillance can be generalized to older children with OME or to symptomatic children with OME referred for evaluation.

### Medication

- Clarify which children, if any, should receive antimicrobials, steroids, or both for OME.
- Conduct a randomized, placebo-controlled trial on the efficacy of antimicrobial therapy, with or without concurrent oral steroid, in avoiding surgery in children with OME who are surgical candidates and have not received recent antimicrobials.

- Investigate the role of mucosal surface biofilms in refractory or recurrent OME and develop targeted interventions.

### **Hearing and Language**

- Conduct longitudinal studies on the natural history of hearing loss accompanying OME.
- Develop improved methods for describing and quantifying the fluctuations in hearing of children with OME over time.
- Conduct prospective controlled studies on the relation of hearing loss associated with OME to later auditory, speech, language, behavioral, and academic sequelae.
- Develop reliable, brief, objective methods for estimating hearing loss associated with OME.
- Develop reliable, brief, objective methods for estimating speech or language delay associated with OME.
- Evaluate the benefits and administrative burden of language testing by primary care clinicians.
- Agree on the aspects of language that are vulnerable to or affected by hearing loss caused by OME, and reach a consensus on the best tools for measurement.
- Determine whether OME and associated hearing loss place children from special populations at greater risk for speech and language delays.

### **Surveillance**

- Develop better tools for monitoring children with OME that are suitable for routine clinical care.
- Assess the value of new strategies for monitoring OME, such as acoustic reflectometry performed at home by the parent or caregiver, in optimizing surveillance.
- Improve our ability to identify children who would benefit from early surgery instead of prolonged surveillance.
- Promote early detection of structural abnormalities in the tympanic membrane associated with OME that may require surgery to prevent complications.
- Clarify and quantify the role of parent or caregiver education, socioeconomic status, and quality of the caregiving environment as modifiers of OME developmental outcomes.
- Develop methods for minimizing loss to follow-up during OME surveillance.

### **Surgery**

- Define the role of adenoidectomy in children 3 years old or younger as a specific OME therapy.
- Conduct controlled trials on the efficacy of tympanostomy tubes for developmental outcomes in children with hearing loss, other symptoms, or speech and language delay.
- Conduct randomized, controlled trials of surgery versus no surgery that emphasize patient-based outcome measures (quality of life, functional health status) in addition to objective measures (effusion prevalence, HLs, AOM incidence, reoperation).

- Identify the optimal ways to incorporate parent or caregiver preference into surgical decision-making.

#### **CAM**

- Conduct randomized, controlled trials on the efficacy of CAM modalities for OME.
- Develop strategies to identify parents or caregivers who use CAM therapies for their child's OME, and encourage surveillance by the primary care clinician.

#### **Allergy Management**

- Evaluate the causal role of atopy in OME.
- Conduct randomized, controlled trials on the efficacy of allergy therapy for OME that are generalizable to the primary care setting.

This evidence-based practice guideline offers recommendations for identifying, monitoring, and managing the child with OME. The guideline emphasizes appropriate diagnosis and provides options for various management strategies including observation, medical intervention, and referral for surgical intervention. These recommendations should provide primary care physicians and other health care providers with assistance in managing children with OME.

## Le paludisme

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 Fois / Semaine	1 Fois / Jour
Moins de 10Kg	½ comp.	¼ comp.
10 à 20 Kg	1 comp.	½ comp.
20 à 30 Kg	1 ½ comp.	1 comp.
30 à 40 Kg	2 comp.	1 ¼ comp.
40 à 50 Kg	2 ½ comp.	1 ½ 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 endéans les 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>e</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 Bichlorydrate 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 si 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 ).

La pathologie parasitaire de l'enfant est classique, mais souvent méconnue.

Elle nécessite une étude soignée du contexte géographique, de l'environnement socio-économique, des migrations de population. Le problème étant très différent dans les régions tempérées et les pays tropicaux, nous étudierons successivement :

- les parasitoses intestinales autochtones de l'enfant,
- les parasitoses intestinales d'enfant ayant vécu ou voyagé dans les régions d'endémie connue.

### 1 Parasitoses intestinales autochtones

en fait cosmopolites les plus fréquentes sont l'Oxyurose, l'Ascariodiose, la Lambliaose, la Taeniasis, la Trichocéphalose, la Distomatose.

#### 1.1 Oxyurose

L'oxyurose est une helminthiase cosmopolite particulièrement répandue chez l'enfant.

##### 1.1.1 Rappel parasitologique :

l'oxyure (*entérobius vermicularis*) est un ver cylindrique blanc de 1/2 cm à 1 cm de long. Les vers adultes vivent dans la région caeco-appendiculaire. La femelle après fécondation migre et va pondre ses oeufs au niveau de la marge de l'anus. Ces oeufs sont embryonnés lors de la ponte et directement infestants. Il s'agit d'une maladie très contagieuse se transmettant aisément dans les collectivités.

##### 1.1.2 Manifestations cliniques :

Le symptôme le plus fréquent est le **prurit anal** lié à la fixation des femelles à la marge anale. Il est souvent vespéral, volontiers intermittent. Il peut être responsable de lésions de grattage, de lésions inflammatoires. Un **prurit vulvaire** lui est souvent associé chez la fillette. Des troubles digestifs fonctionnels, des troubles nerveux (troubles du caractère, insomnie...) ont été décrits.

##### 1.1.3 Diagnostic :

souvent fait par la mère qui voit des vers adultes à la surface des selles ou au niveau de la marge anale. La recherche des oeufs doit se faire par le test de Graham (scotch test) : le matin avant la toilette et avant toute défécation, on applique un ruban de cellophane adhésive sur la peau dépliée de la marge : les oeufs adhèrent à la face collante qui est appliquée sur la lame. L'examen au microscope montre des oeufs de 50µ à 60µ de long sur 30µ de large. Ce test doit être répété s'il est négatif et effectué à l'entourage. La numération formule sanguine peut montrer une hyperéosinophilie modérée.

##### 1.1.4 Traitement :

- Pamoate de Pyrantel 1 prise unique de 10 mg/kg de poids.
- Mebendazole (VERMOX) prise unique de 0,10 mg quel que soit l'âge et le poids.

Quelque soit le médicament utilisé :

- prescrire une deuxième cure de 3 semaines après la première,

- hygiène efficace,
- nettoyage des mains,
- traiter les membres de la famille ou de la collectivité.

## **1.2 Ascarirose**

### **1.2.1 Rappel parasitologique :**

L'ascaris humain (*ascaris lumbricoïdes*) est un nématode de grande taille (15 à 25 cm) de couleur rosée. Les adultes vivent dans l'intestin grêle. Après fécondation, les femelles pondent des oeufs non embryonnés éliminés avec les selles. Dans le sol, l'oeuf s'embryonne. La contamination se fait par ingestion d'oeufs avec des aliments souillés. Dans l'estomac, la coque de l'oeuf est dissoute libérant la larve qui perce la paroi digestive, parvient au foie par le système porte puis au poumon par le système sus-hépatique, la VCI et le coeur droit.

Elle perce l'alvéole pulmonaire, remonte l'arbre respiratoire pour être déglutie et retourner dans l'iléum où le ver devient adulte.

Le temps qui sépare la contamination de l'émission des oeufs dans les selles est de deux mois environ.

### **1.2.2 Les manifestations cliniques :**

#### **- Au stade larvaire :**

La larve, en migrant à travers le poumon, détermine le syndrome de Löffler : toux, infiltrat labile, hyperéosinophilie.

#### **- Au stade adulte :**

La parasitose se traduit par une diarrhée mais surtout les migrations peuvent entraîner une occlusion du grêle, le passage dans la cavité péritonéale, une obstruction biliaire ou du Wirsung.

### **1.2.3 Le diagnostic :**

Au stade larvaire, il sera évoqué devant l'hyperleucocytose avec hyperéosinophilie ; mais l'examen parasitologique demeure négatif dans les selles jusqu'au 60ème jour après l'infestation. Les réactions sérologiques (immunodiffusion- hémagglutination) sont difficiles à interpréter en raison des réactions croisées.

Au stade adulte, l'hyperéosinophilie est modérée voire absente ; on découvre rarement un ver adulte dans les selles. Ainsi, le diagnostic repose sur l'examen parasitologique des selles : oeufs typiques ovoïdes de 50µ à 75µ de long sur 40µ à 60µ de large.

### **1.2.4 Le traitement**

- Lévamisol 3 mg/kg - une prise unique,
- Mébendazole (VERMOX),

Une intervention s'impose en cas de complications chirurgicales (biliaires, pancréatiques).

## **1.3 Giardiase**

La lambliaose est une parasitose de l'intestin grêle due à un protozoaire flagellé (*Giardia Lamblia*). Cosmopolite, souvent bien toléré elle peut engendrer des troubles digestifs sévères chez l'enfant.

Elle est spécifique à l'homme et existe sous deux formes : forme végétative (trophozoïde) et forme kystique. La contamination se fait par ingestion de kystes.

### **1.3.1 Manifestations cliniques**

La parasitose est souvent latente. Elle peut entraîner des douleurs abdominales, des diarrhées, un syndrome de mal absorption pseudocoeliaque. Un déficit immunitaire notamment en IgA favorise la pathologie.

### **1.3.2 Le diagnostic**

Il repose sur l'examen des selles à la recherche de formes végétatives ou kystiques.

### **1.3.3 Traitement**

- Metronidazole (FLAGYL) : 25 mg/kg/ jour en 2 prises pendant 7 jours, voire 15 jours.

## **1.4 Taeniase**

Taenia saginata est la plus répandue en France (hôte intermédiaire : le boeuf).

Taenia solium est le tenia du porc.

### **1.4.1 Rappel parasitologique**

Il s'agit d'un ver plat (plathelminthe). Le ver adulte mesure 4 à 10 m de long. Il vit fixé à la muqueuse intestinale par son scolex. Le corps est formé d'anneaux qui contiennent des oeufs. Ils sont après s'être détachés, émis dans les selles. Les oeufs souillent le milieu extérieur. Avalés par l'hôte intermédiaire (le boeuf ou le porc), ils deviennent dans le tissu musculaire des cysticerques.

L'homme se contamine en mangeant de la viande (de boeuf ou de porc) mal cuite. Le cysticerque devient adulte en 2 ou 3 mois.

### **1.4.2 Diagnostic**

Le diagnostic est porté devant la découverte d'anneaux dans les sous- vêtements. L'eosinophilie sanguine est très variable.

### **1.4.3 Traitement**

La Niclosamide est un bon choix. Chez l'enfant de plus de 7 ans, on donne 2 comprimés le matin à jeun et 2 comprimés une heure plus tard. Les comprimés seront mastiqués longuement avant d'être avalés. IL faut attendre 3 heures après la dernière prise pour autoriser l'alimentation. De 2 à 7 ans, on réduit la posologie de moitié. Au-dessous de 2 ans, du quart.

En cas d'échec, on pourra répéter la cure ou proposer un autre médicament : dihydroxydephenylmethane, semence de courge, sels d'étain, Paramomcine.

La prévention repose sur les contrôles vétérinaires en abattoir et la bonne cuisson des viandes.

## **1.5 Tricocéphalose**

### **1.5.1 Rappel parasitologique**

Il s'agit d'un ver rond hématophage, vivant dans la région caeco-appendiculaire. Les oeufs non embryonnés sont typiques. Ils s'embryonnent en milieu extérieur et deviennent infectant pour l'homme. Les trichocephales s'enfoncent dans la muqueuse et se nourrissent de sang.

### **1.5.2 Manifestations cliniques**

Le pouvoir pathogène est fonction du nombre de vers hébergés pouvant provoquer une anémie et une diarrhée sanglante si l'infestation est massive.

### 1.5.3 Diagnostic

- Mise en évidence des oeufs dans les selles,
- N.F.S. normale.

### 1.5.4 Traitement

- Abstention thérapeutique habituelle chez les sujets pauci-infectés sans troubles cliniques.
- Diphétarsonne 1 à 2 comprimés/jour selon l'âge pendant 10 jours.
- Mebendazole : 100 mg par prise, deux fois par jour pendant 3 ou 4 jours consécutifs.

## 1.6 Distomatose à grande douve (fasciolase) *Fasciola hepatica*

### 1.6.1 Rappel parasitologique

La grande douve est un parasite des bovidés et des moutons. L'adulte vit dans les canaux biliaires. Les oeufs sont disséminés dans la nature par déjections du bétail. Les oeufs s'embryonnent dans l'eau, libérant le miracidium (embryon cilié) qui gagne un hôte intermédiaire (limnée). Celui-ci se transforme en cercaire, qui quitte le mollusque et se fixe sur les herbes en devenant métacercaire infestante. L'homme se contamine en consommant du cresson sauvage.

### 1.6.2 Clinique

La **phase d'invasion** réalise une "hépatite toxi-infectieuse" associée à une hyperéosinophilie. A la **phase d'état**, en l'absence de traitement, se trouve réalisé un tableau d'angiocholite chronique, crises de coliques hépatiques, angiocholite, douleurs abdominales, fièvre, ictère.

### 1.6.3 Diagnostic

Hyperéosinophilie : toute hyperéosinophilie importante (40 %) doit faire évoquer cette contamination. Les oeufs dans les selles sont absents mais les réactions sérologiques spécifiques sont positives. A la phase d'état l'hyperéosinophilie doit toujours attirer l'attention. La recherche des oeufs est difficile. Le tableau oriente vers une pathologie des voies biliaires et c'est lors de l'intervention que l'on découvre le parasite.

### 1.6.4 Traitement

A la phase d'invasion, le traitement repose sur la déhydroémétine - 1 mg/jour pendant 10 jours sous-cutané en surveillant le coeur, le rein, les réflexes ostéo-tendineux.

## 2 Parasitose intestinale d'enfants ayant vécu ou voyagé dans les régions d'endémie connue

### 2.1 L'amibiase (*Entamoeba histolytica*)

Elle existe en Afrique, Asie, Amérique Latine. L'infestation se fait par consommation d'eau, de fruits ou de légumes souillés de kystes parasitaires. L'amibe hématophage attaque la paroi colique.

#### 2.1.1 Le tableau clinique

Le tableau clinique habituel est fait chez l'enfant :  
- d'une diarrhée sanglante ou dysentérique.

### **2.1.2 Diagnostic**

Dans ses formes aiguës, il se fait par examen des selles fraîches montrant la présence d'amibes. (Forme pathogène *Entamoeba histolytica*).

### **2.1.3 Forme clinique**

Localisation hépatique entraînant un tableau associant fièvre avec hépatomégalie douloureuse, syndrome inflammatoire. Le diagnostic peut être fait par immunofluorescence. L'échographie hépatique retrouve une image hypoechogène d'abcès.

### **2.1.4 Traitement**

- Métronidazole (Flagyl) efficace en cas de maladie intestinale (30 à 50 mg/kg/j).
- Amoebicide de contact (Intetrix) pour des porteurs sains.

## **2.2 Bilharziose**

La bilharziose intestinale est due à *Shistosoma Mansoni*. La maladie existe en Afrique et en Amérique Latine. La contamination se fait au cours de bains, par un hôte intermédiaire.

### **2.2.1 Signes cliniques**

Il s'agit d'une diarrhée plus ou moins accentuée, d'un état dysentérique. Il existe une hyperéosinophilie sanguine.

### **2.2.2 Diagnostic**

Il est fait par la découverte d'oeufs dans les selles, au besoin par biopsie de la muqueuse rectale. Les tests immunologiques en immunofluorescence sont d'une grande utilité.

### **2.2.3 Le traitement**

Le traitement le plus efficace est la Nitridazole 25 mg/kg 24 h pendant 7 jours.

## **2.3 Ankylostomiase**

Maladie des régions chaudes et humides. Contamination par le contact des pieds nus avec la boue riche en larves. Les larves traversent la peau, se localisent au duodénum et deviennent adultes.

### **2.3.1 Les signes cliniques**

Ils associent des douleurs abdominales et des diarrhées. L'examen des selles peut mettre en évidence la présence d'oeufs.

### **2.3.2 Traitement**

- Levamisole : Une seule prise de 6 mg/kg.

## **2.4 Anguillulose**

Anguillulose ou strangyloïdose existe dans les mêmes régions que l'ankylostomiase. La contamination se fait par pénétration des larves à travers la peau.

### **2.4.1 Les signes cliniques**

Ils se résument à des douleurs abdominales.

**2.4.2 Le diagnostic** est difficile. Il faut utiliser les selles des méthodes d'enrichissement.

### **2.4.3 Traitement**

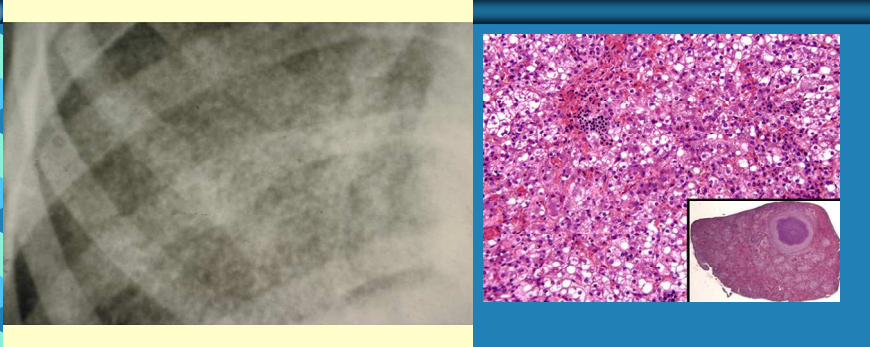
- Thiabendazole dose unique - 50 mg/kg en une prise.

## Primo-infection tuberculeuse

On désigne sous le nom de primo-infection tuberculeuse, l'ensemble des manifestations qui accompagnent ou suivent la pénétration de mycobactérium tuberculosis (bacille de Koch), dans un organisme humain.

Elle n'est que le début d'une maladie qui peut se manifester pendant toute la vie, d'où la dénomination de tuberculose initiale.

**La primo-infection Tuberculeuse**



**Distinction selon :**

- l'atteinte ou non du système nerveux central
- forme intra ou extra-pulmonaire

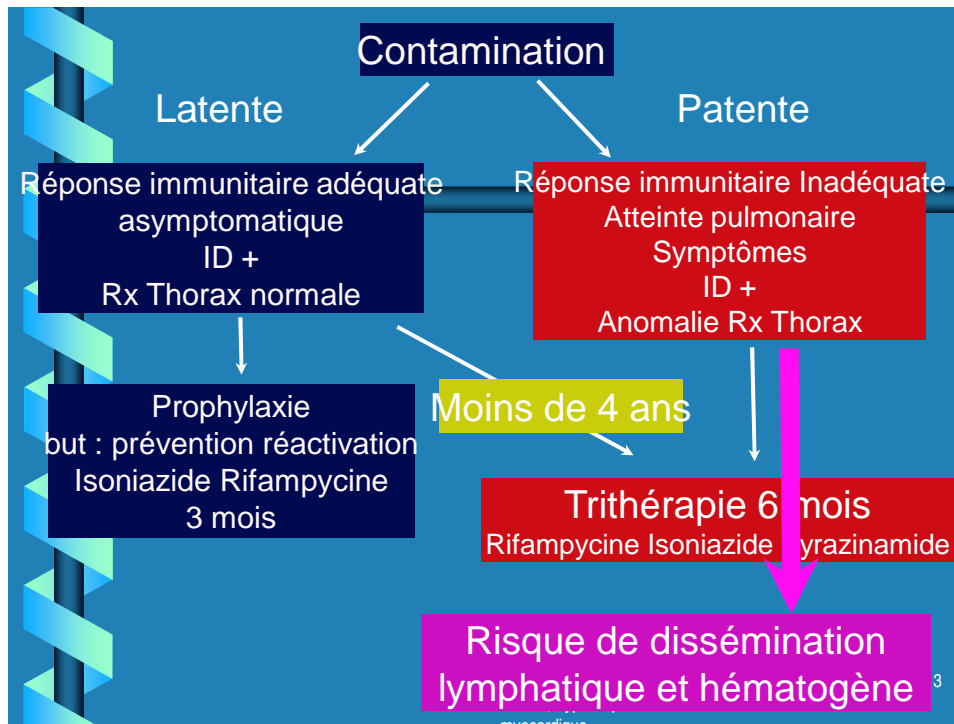
Prof O Battisti, tuberculose, mucoviscidose, hypertrophie myocardique

1

La contamination est avant tout inter-humaine, le plus souvent familiale. Le recul de l'infection est dû à la pratique, rendue obligatoire, en France, de la vaccination par le BCG et l'amélioration des conditions socio-économiques. Néanmoins, il apparaît toujours des cas isolés ou des foyers d'épidémie, autour d'un sujet contagieux.

### 1 Signes de la tuberculose initiale

Il faut distinguer deux formes : latente et patente.



## 1.1 Tuberculose initiale de forme latente :

Le seul symptôme est le **virage des réactions cutanées à la tuberculine** qui, de négatives deviennent positives, traduisant ainsi l'apparition de l'allergie tuberculinique. Cette découverte est toujours le fait d'une recherche systématique. Un examen clinique, minutieux et complet, ne découvre aucun signe général, fonctionnel ou physique, aucun signe radiologique ou bactériologique.

On ne peut parler de tuberculose latente que dans ces conditions précises et après des examens répétés qui ne révèlent rien.

Le diagnostic de tuberculose initiale reposant uniquement sur l'apparition de l'allergie tuberculinique, il est capital de savoir la rechercher.

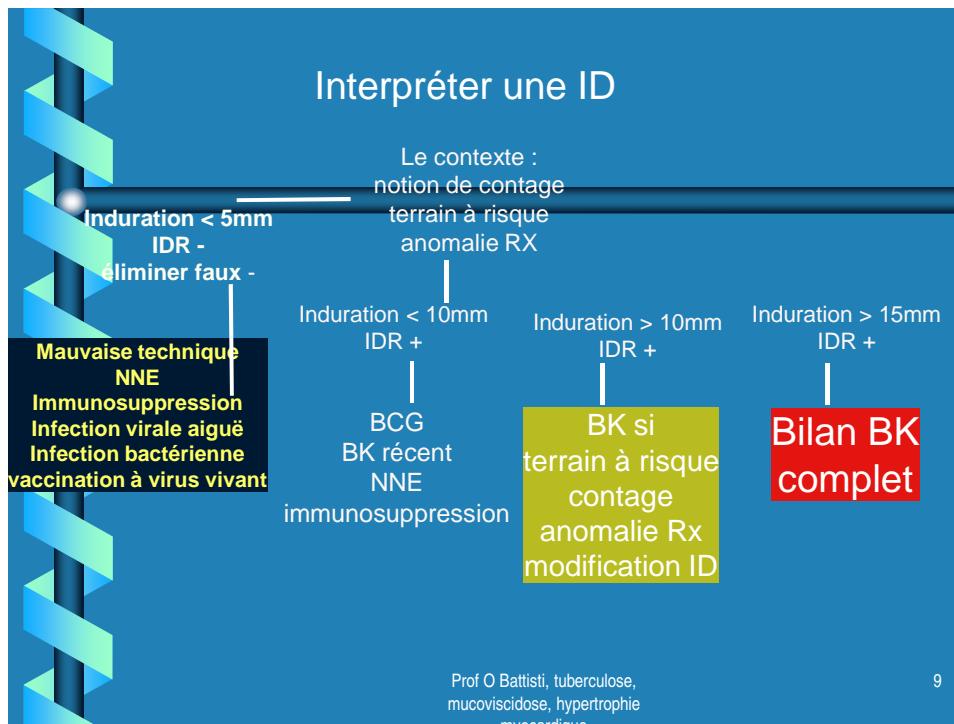
### Recherche de l'allergie tuberculinique :

Plusieurs tests sont utilisés : qualitatifs ou quantitatifs.

#### 1.1.1 Test qualitatif :

D'utilisation simple et pratique, ils ne peuvent donner une idée de l'intensité de l'allergie.

**La réaction transdermique** : réalisée par la bague Mérieux ou Monotest.



**Technique** : la tuberculine est déposée sur un chaton de matière plastique muni de piquants. Il suffit d'appliquer ceux-ci contre la peau et de les maintenir au contact pendant quelques instants.

**Lecture** : au 4ème jour.

- négative : aucune réaction locale,
- positive : érythème + induration supérieure à 2 mm.

### 1.1.2 Les tests quantitatifs

**L'intra-dermo réaction de Mantoux** :

Cette méthode est très précise. Elle permet de faire pénétrer dans l'épaisseur du derme une quantité mesurable de tuberculine. En pédiatrie, on utilisera des solutions de tuberculine contenant 10 unités de tuberculine dans 1/10ème de ml à injecter. Des solutions trop fortes (à 50 unités) sont à déconseiller, car elles donnent de fausses réactions positives : réactions croisées avec d'autres mycobactéries atypiques, pouvant donc n'être pas spécifiques.

**Technique** : il faut employer une seringue étanche, graduée en centièmes de millilitre et une aiguille courte et fine à biseau court, parfaitement adaptée à la seringue.

L'aiguille est introduite tangentiellement à la peau, biseau en haut. Dès que le biseau a disparu, on pousse doucement l'injection qui doit être strictement intradermique. Il apparaît une petite papule. La distension des pores de la peau provoque le phénomène de peau d'orange. Cette constatation permet d'assurer que l'injection est bien intradermique. Le volume de la solution injectée doit toujours être de 1/10<sup>ème</sup> de ml.

**Lecture** : 3 jours après l'injection (72<sup>ème</sup> heure). Lorsqu'elle est positive, il y a rougeur et induration au point d'injection. L'élément essentiel est l'induration perçue au doigt. Cette induration doit être mesurée pour pouvoir être comparée ultérieurement à d'autres intra-dermo. Elle est dite positive lorsque la **taille de l'induration atteint ou dépasse 10 mm.**

## Conclusion

Seule l'intra-dermo-réaction faite dans ces conditions permet d'obtenir une induration mesurable au millimètre comparable d'un examen à l'autre et d'un malade à l'autre sans tenir compte de la réaction érythémateuse qui n'est pas spécifique. Cette réaction est forte chez les sujets tuberculés, faible chez ceux qui sont infectés par une mycobactérie atypique ou chez les sujets qui ont eu une vaccination antérieure par le BCG souvent ancienne et oubliée.

## 1.2 Tuberculose initiale de forme patente

En plus du virage des réactions cutanées à la tuberculine, elle s'accompagne de **signes cliniques, radiologiques, bactériologiques, isolés ou associés.**

### 1.2.1 Manifestations générales

#### 1.2.1.1 *Formes discrètes* :

Ce sont les plus fréquentes : l'enfant est fatigué, anorectique ; il maigrit, travaille mal avec souvent un clocher fébrile vespéral. Ces signes deviennent alarmants par leur persistance et incitent à la recherche de la réaction tuberculique. Seule est à retenir la notion de virage récent.

#### 1.2.1.2 *Formes bruyantes* :

La **typhobacillose**. Le début est brusque. Chez un enfant en pleine santé, la fièvre s'élève rapidement à 39 ou 40°, avec céphalées, anorexie. La langue est propre, il existe une discrète splénomégalie.

Tout état fébrile prolongé avec conservation de l'état général doit faire évoquer une fièvre d'invasion tuberculeuse.

#### 1.2.1.3 *Erythème noueux* :

Eruption longtemps considérée comme spécifique de la tuberculose, on sait qu'elle relève maintenant d'autres étiologies. Néanmoins, son apparition doit toujours comporter une étude de l'allergie tuberculique.

Les éléments sont des nouures enchassées dans le derme, rouges ou rosées, douloureuses à

la pression, peu nombreuses, évoluant par poussées qui se succèdent à un ou deux jours d'intervalle. Elles siègent à la face d'extension des membres, face antérieure du tibia surtout, parfois face postérieure de l'avant bras. Ces nouures, de tailles variées, deviennent en quelques jours moins sensibles, prennent une teinte violacée. Elles disparaissent en deux ou trois semaines.

#### **1.2.1.4 Kérato-conjonctivite phlycténulaire :**

Elle peut être isolée ou accompagner un érythème noueux. Elle réalise un tableau de conjonctivite unilatérale avec gêne oculaire, photophobie, larmolements. Le pronostic est bon, la guérison sans séquelles.

## **2 Examens complémentaires**

Quel que soit le tableau clinique réalisé, même en cas d'examen systématique de l'enfant, divers examens biologiques seront demandés.

### **2.1 Les examens courants de laboratoire**

Hémogramme, vitesse de sédimentation globulaire (accélérée)... n'apportent rien de valablement positif pour le diagnostic.

### **2.2 Recherche de l'allergie tuberculique**

Il en est autrement de la **recherche de l'allergie tuberculique** (cf. plus haut : forme latente)

### **2.3 Recherche du bacille de Koch**

De même, la **recherche du bacille de Koch** est indispensable pour permettre d'affirmer le diagnostic et guider la thérapeutique en cas de résistance aux antibiotiques. Elle se fera :

#### **2.3.1 Par tubage gastrique :**

Sur un enfant à jeun : examen répété pendant plusieurs jours (au moins 3 jours de suite) et à renouveler si négativité le mois suivant. Le prélèvement sera examiné directement sur lame, cultivé en milieux spéciaux et inoculé au cobaye. Dans la série de GERBEAU, chez 16,8 % des malades, ces prélèvements se sont révélés positifs.

Malgré ce petit nombre de résultats positifs, cette recherche est indispensable.

#### **2.3.2 Par examen et inoculation de l'expectoration**

Dans les rares cas où elle existe. Chez les grands enfants, la production d'une expectoration peut être provoquée par inhalation de sérum salé hypertonique.

### 2.3.3 Par prélèvement endoscopique

Quand l'examen est réalisé.

## 2.4 Signes radiographiques pulmonaires

### 2.4.1 Le processus infectieux

La contamination par voie aérienne étant la plus fréquente, les bacilles inhalés se localisent habituellement en un point du poumon, s'y multiplient, créant le nodule primaire, ou chancre d'inoculation, le plus souvent de petite dimension et volontiers arrondi.

L'infection s'étend par les voies lymphatiques. Les **ganglions satellites** du territoire atteint sont alors envahis, augmentent de volume. Ils peuvent **se fistuler** et se vider par l'orifice de fistulisation. Ils siègent aux carrefours des axes bronchovasculaires prenant contact avec les vaisseaux, les nerfs et la paroi bronchique. L'inflammation péri-ganglionnaire atteint l'exo puis l'endobronche, comprimant les éléments péri-bronchiques. Les bronches peuvent être ainsi déplacées ou écrasées. **L'obstruction bronchique** est due pour une part à ce mécanisme d'écrasement, pour une autre part, à l'inflammation péri-ganglionnaire ayant gagné l'endobronche. Ces étapes évolutives expliquent les images radiologiques.

### 2.4.2 Les images radiologiques

Elles sont faites de 3 éléments : adénopathies médiastinales, lésion parenchymateuse, atélectasie ou emphysème.

#### 2.4.2.1 Les lésions parenchymateuses :

Il s'agit généralement d'un nodule unique, le chancre arrondi ou ovalaire, dont le diamètre va de 5 à 20 mm. Les nodules multiples sont exceptionnels. Ils siègent le plus souvent au sommet. Sous traitement précoce, dans 50 % des cas le nodule disparaît en moins de 4 mois, dans 40 % des cas, il devient dense et se calcifie, la calcification commençant entre le 6ème et le 8ème mois de l'évolution.

#### 2.4.2.2 Les adénopathies :

Les adénopathies médiastinales se traduisent par des opacités arrondies à bord convexe en dehors, débordant les limites du hile. Elles peuvent être multiples, uni ou bilatérales, s'étendant sur une partie ou sur toute la hauteur du médiastin. Leurs contours sont polycycliques. Le ganglion latéro-trachéal droit a une importance particulière parce qu'il draine tous les lymphatiques du poumon droit et du lobe inférieur gauche. D'autre part, il peut s'ouvrir dans la trachée et provoquer chez le nourrisson la mort subite par inondation trachéo- bronchique.

Ces adénopathies persistent souvent, diminuant de volume en se sclérosant, elles peuvent se calcifier ou même disparaître.

Bien souvent, dans les formes évolutives, au cours des premiers mois, même sous

thérapeutique, ces adénopathies s'étendent, se fistulisent et se compliquent de troubles de la ventilation.

#### **2.4.2.3 Les opacités systématisées :**

Elles apparaissent dans 20 à 40 % des observations et dans les trois premiers mois de l'évolution ; mais elles peuvent survenir jusqu'au 12ème mois après le début de la maladie. Il s'agit d'opacités objectivant un trouble de ventilation dont la topographie segmentaire ou lobaire souvent nettement accusée indique le territoire bronchique atteint.

Ces opacités systématisées sont d'autant plus fréquentes que les enfants sont plus jeunes. Elles apparaissent brusquement d'un examen radiologique à l'autre. Leur évolution est toujours la même en l'absence de traitement. Elles persistent sans se modifier pendant plusieurs semaines ou mois, puis se rétractent progressivement devenant plus étroites, plus denses et s'amenuisent quelquefois de plus en plus, ne persistent que sous l'aspect d'une opacité allongée, fine.

#### **2.4.2.4 L'emphysème bulleux par compression et mécanisme de soupape est plus rare.**

Des images superposables sont obtenues par tomodynamométrie avec souvent plus de précision.

### **3 Enquête étiologique**

Le contamineur doit être soigneusement recherché par l'interrogatoire et l'examen systématique de tout l'entourage de l'enfant.

Lorsqu'il s'agit d'un enfant de moins de trois ans et en particulier d'un nourrisson ou lorsque plusieurs sujets de la fratrie sont atteints, l'origine est en règle familiale. Lorsque l'enfant est d'âge scolaire, l'enquête doit être plus élargie.

Si le contagion est mis en évidence, il importe d'en préciser la date, l'importance et la durée.

### **4 Evolution**

L'évolution de la primo-infection ne se conçoit plus maintenant que traitée.

#### **4.1 Formes latentes**

Le pronostic spontané est meilleur que celui des formes patentes. Mais le pourcentage de complications n'est pas nul. Dans le délai de 5 ans (relativement court en matière de tuberculose) on observe, suivant l'âge, de 1 à 6 % de complications méningées, miliaires, pulmonaires ou pleurales. La connaissance de ces faits impose le traitement systématique de cette forme latente.

On sera alors en droit de penser que la primo-infection ne sera marquée que par le virage

des réactions tuberculiques si la surveillance clinique et radiologique ne découvre aucune lésion organique pendant au moins un an.

## 4.2 Formes patentes

Malgré le traitement peuvent apparaître deux types de complications :

### 4.2.1 Les opacités systématisées :

Quel que soit le mécanisme (compression de la bronche, granulome endobronchique et oedème de l'endobronche) ces opacités systématisées pouvant avoir une conséquence, une dilatation des bronches ultérieures. C'est dire qu'il importe de les découvrir le plus précocément possible afin de lever l'obstacle, soit par bronchoscopie (ablation du granulome) soit par un traitement par les corticoïdes. La persistance d'une atélectasie, pendant plus de trois semaines, entraîne habituellement l'apparition de bronchectasies dans les mois qui suivent. C'est pourquoi, ces enfants traités seront suivis systématiquement par une radiographie de face et profil du thorax, tous les trois mois pendant les six premiers mois au moins de l'évolution.

### 4.2.2 Les fistulisations

- Fréquence : 13 à 25 % selon les statistiques.
- Date de la fistulisation : précoce dans plus de la moitié des cas. Cependant 20 % des fistulisations peuvent se produire entre le 5ème et le 8ème mois du traitement.
- Signes cliniques : la fistulisation peut être totalement latente et découverte lors d'une endoscopie systématique. Une toux coqueluchoïde est loin d'être exceptionnelle. Elle est sèche ou productive, tenace.

Cet accident peut s'accompagner ou être précédé de fièvre (dans 70 % des cas), d'amaigrissement ou de stagnation pondérale.

Quant aux signes physiques, ils sont extrêmement discrets.

- Toute modification brusque de l'image radiologique constitue une indication à l'endoscopie.

On retrouve un infiltrat tâcheté (dissémination bronchogène) une opacité systématisée ou une image claire au sein d'un ganglion (caverne ganglionnaire).

- L'examen bactériologique est l'examen essentiel du diagnostic. Il découvre des BK dans le liquide gastrique, alors que jusque là les examens étaient négatifs.
- La **bronchoscopie** met en évidence :

- soit un bombement de la paroi ;
- soit une hernie inflammatoire du ganglion de la bronche ;
- soit une fistulisation avec émission d'un caséum épais, blanc ou jaunâtre que l'on prélèvera ;
- soit un granulome inflammatoire au pourtour de la fistule.

Quant aux autres complications d'ordre général : **dissémination hématogène**, elles ne se voient plus actuellement avec le traitement.

## 5 Formes cliniques particulières

### 5.1 Méningite tuberculeuse

La méningite tuberculeuse, si elle est devenue moins fréquente, reste encore exceptionnellement grave, du fait de la difficulté diagnostique et du retard apporté à la mise en oeuvre du traitement.

Elle frappe dans la majorité des cas, dans le semestre ou l'année qui suit le contact infectant et surtout l'enfant entre 2 et 6 ans. La contamination paraît se faire à partir de foyers encéphaliques juxta-méningés apparus au moment d'une dissémination hématogène.

**Une phase prodromique** est marquée par des signes variés : troubles du caractère, altération de l'état général, état subfébrile, crises convulsives isolées. Tous ces faits, alors que l'examen clinique semble n'apporter aucune étiologie, doivent conduire à explorer l'allergie tuberculinique et si celle-ci est positive, pratiquer une ponction lombaire.

**Le tableau se complète** par la suite. La fièvre, seul signe constant, dépasse habituellement 38° : elle s'accompagne de vomissements, peu nombreux, transitoires, d'asthénie, de troubles du caractère et de la conscience allant de la simple obnubilation au coma.

Des douleurs abdominales sont fréquentes, faisant poser le diagnostic d'appendicite. Les otalgies ne sont pas rares. Une atteinte des paires crâniennes peut apparaître.

Devant une incertitude étiologique, il ne doit jamais être prescrit à un enfant en état fébrile un antibiotique d'action antituberculeuse. Dans la crainte d'une méningite tuberculeuse, il faut alors procéder de la manière suivante :

- recherche de l'allergie : l'intra-dermo-réaction est le plus souvent franchement positive, mais exceptionnellement elle est négative, ce qui n'élimine pas le diagnostic.
- radiographie du thorax : montre souvent des séquelles d'une primo-infection, parfois miliaire, quelquefois rien.
- examen du fond d'oeil : montre souvent un flou papillaire et une fois sur trois des tubercules choroïdiens.
- une ponction lombaire : le liquide est clair ou opalescent avec :

- hyperleucocytose de 30 à 500 éléments, à prédominance lymphocytaire,
- hyperalbuminorachie de 0,60 à 2,5 g/l et plus,
- glycorachie basse, inférieure à 0,30 g/l,
- abaissement du taux des chlorures, inférieur à 6,5 g/l,
- élévation de l'acide lactique supérieure à 300 mg/l.

**Toute méningite lymphocytaire avec hypoglycorachie doit faire rechercher une méningite tuberculeuse** qui est possible même en l'absence d'éléments de primo-infection évidente.

- On doit rechercher le BK (coloration de Ziehl, immunofluorescence, ensemencement, inoculation). L'identification du BK par biologie moléculaire est un moyen rapide d'identification.
- Vitesse de sédimentation, souvent accélérée.
- E.E.G. divers aspects (ondes lentes plus ou moins généralisées, signe de souffrance globale, tracé anarchique de mauvais pronostic).

## 5.2 Formes du nourrisson

- Début progressif avec état fébrile et toux,
- Ou brutal et rapide de miliaire  $\pm$  généralisée, ou de méningite,
- Adénopathies médiastinales ou péribronchiques souvent multiples et volumineuses,
- Gravité du pronostic.

## 6 Traitement

### 6.1 Traitement préventif

C'est la vaccination par le BCG. Celle-ci est souhaitable dès les premiers jours de la vie. Sinon, elle doit être faite dès la prise en charge d'un enfant, après avoir vérifié que la cuti était négative. Elle peut être réalisée par injection de 0,1 ml de suspension BCG strictement intra-dermique. En fait, on utilise le plus **LA MULTIPUNCTURE** (Monovax) Il est essentiel de vérifier dans les trois mois qui suivent si les réactions tuberculiques sont devenues positives et de le porter sur le carnet de santé. L'état de cette allergie tuberculique sera vérifié systématiquement tous les ans jusqu'à trois ans, puis tous les deux ans.

## Médicaments anti-tuberculeux

Nom	Posologie (mg/Kg/j)	Dose max (mg)	Précautions
isoniazide	5-10	300	Toxicité hépatique Neuropathie Convulsions
rifampycine	10-15	600	inducteur hépatique
ethambutol	20	2500	névrite optique
pyrazinamide	20-30	20000	hépatotoxicité Hyperuricémie Arthralgie

Prof O Battisti, tuberculose, mucoviscidose, hypertrophie myocardique

18

## Schéma récent recommandé en cas de TBC avérée

- ⌚ **Phase 1: Pendant 2 mois: H R Z I E\* 1 ou H R I S\*\* 1 Z S**
- ⌚ **Phase 2: Les 4 mois suivants: H R**
- ⌚ **En 1 prise quotidienne avec adjonction de Vit B6**
- ⌚ **En cas d'atteinte du SNC, la phase 2 est portée à 10 mois.**
- ⌚ **Monitoring du patient: expectorations, RX, fonction hépatique, vision des couleurs, acide urique, audiogramme si S**
- ⌚ **\* pas avant 6 ans; \*\* pas pendant la grossesse**

Prof O Battisti, tuberculose, mucoviscidose, hypertrophie myocardique

19

En cas de réaction devenue négative, la revaccination au BCG est indiquée.

### Complications de la vaccination :

- Complications générales : aucune.
- Complications locales : l'adénite à BCG ; elle est le plus souvent due à une faute technique et injection sous-cutanée. Elle n'entraîne aucun retentissement général, mais du fait de sa fistulisation peut durer plusieurs semaines ou mois.

## Traitement :

Lorsque le ganglion est proche de la fistulisation, ponction à l'opposé du point déclive avec un vaccinostyl et lavage intra-cavitaire du ganglion avec une solution de TRECATOR. Cette ponction et ce lavage seront à refaire 3 à 4 jours plus tard. Habituellement après 2 à 3 ponctions, la guérison est obtenue.

## 6.2 Traitement curatif

### 6.2.1 Les différents anti-tuberculeux utilisés :

Le traitement anti-tuberculeux est donné en prise, le matin à jeun. Compte tenu des propriétés microbiologiques du BK, il serait préférable de laisser un délai d'une heure entre la prise médicamenteuse et le petit-déjeuner, ce qui en pratique quotidienne n'est pas toujours aisé à obtenir.

- **La Rifampicine** : actif sur les BK intra-cellulaires et extra-cellulaires, c'est un inducteur enzymatique hépatique qui n'a pas de toxicité directe. Il est utilisé à la dose de 10 à 15 mg/kg avant 2 ans et 10 mg/kg au delà de 2 ans. Les complications sont rares :

- accidents immuno-allergiques,
- érythème,
- prurit,
- douleurs abdominales,
- myalgies,
- des chocs anaphylactiques ont été décrits, ainsi que d'exceptionnelles anémies hémolytiques.

- **L'Isoniazide-INH** est également un produit très actif mais pour lequel il existe beaucoup plus de souches résistantes. Sa posologie est de 15 mg/kg avant 2 ans, 10 mg/kg au-delà de 2 ans. Il peut avoir une toxicité hépatique qui se traduit par une cytolyse particulièrement s'il est associé avec la Rifampicine du fait de son action d'induction enzymatique, la surveillance notera alors une élévation des transaminases ; il est beaucoup plus rare d'observer la survenue d'un ictère. La posologie doit être réduite lorsque le taux des transaminases approche dix fois les valeurs normales. Il est préférable avant le traitement de réaliser un test d'acétylation qui consiste à rechercher la dose ajustée d'INH qui permet d'obtenir un taux sérique minimum efficace d'1 à 2 ug/ml 3 heures après la prise. Les adjuvants vitaminiques ne sont pas indispensables chez l'enfant. Les pansements gastriques modifient l'absorption de l'INH.

- **L'Ethambutol** est considérablement moins actif que l'INH, il est bactériostatique et a l'inconvénient de posséder une zone toxique proche de la zone thérapeutique. Il doit être utilisé à la dose de 20 à 25 mg/kg. Chez le grand enfant une surveillance de la vision des couleurs est nécessaire pour détecter la survenue (relativement rare) d'une névrite rétro-bulbaire.

- **Le Pyrazinamide** : c'est le plus puissant des anti-tuberculeux, il était beaucoup moins utilisé les deux dernières décennies car considéré comme très hépato-toxique. Il permet de raccourcir la durée totale du traitement. Des complications à

type de cytolysse hépatique traduite par une élévation des transaminases, d'hyperuricémie ou d'arthralgies sont très peu fréquentes chez l'enfant mais impliquent l'existence de contrôles biologiques réguliers. La posologie est de 20 à 30 mg/kg.

**- Streptomycine :**

- Action bactériostatique certaine ;
- Mauvaise diffusion dans le LCR ;
- Nourrissons : 5 cg/kg/j, I. M. ;
- Grand enfant : 3 cg/kg/j, I. M. ;
- Crainte de surdité d'apparition souvent rapide et évolutive ;
- Ne pas employer plus de 2 mois.

**- Acide para amino salicylique ou P.A.S. :**

- Faible action bactériostatique ;
- Quelquefois troubles digestifs mineurs ;
- 0,30g/kg/j per os ou I. V. ;
- Ne pas dépasser 12 g/j.

- **Les corticoïdes** sont rarement utilisés en association avec les anti-tuberculeux, cependant leur usage peut être nécessaire en cas de troubles de ventilation de survenue récente, lors de la présence d'une adénopathie compressive ou d'une sténose inflammatoire bronchique. Cette association a également été utilisée lorsque l'on a observé des granulomes endobronchiques, ceci suppose bien entendu qu'une endoscopie bronchique ait été réalisée.

Il est nécessaire d'être prudent chez le nourrisson où l'existence d'une adénopathie latéro-trachéale compressive, en regard de laquelle la muqueuse de la trachée est fragile, contre-indique l'indication des corticoïdes qui majorent le risque de fistulisation.

Une pleurésie séro-fibrineuse implique également une association avec un traitement par corticoïdes, l'assèchement plus rapide réduit le risque de pachypleurite.

La posologie est d'1 à 2 mg/kg/jour pendant quinze jours à un mois avec ensuite un arrêt progressif.

Actuellement, en France, on n'utilise plus la streptomycine ni l'acide para-amino salicylique ou P.A.S., mais ces deux médicaments sont encore largement employés dans certains pays en raison de leur moindre coût.

## **6.2.2 Les indications**

La primo-infection tuberculeuse de l'enfant, même dans sa forme latente, doit être traitée pour écarter le risque de survenue ultérieurement d'une tuberculose malade.

### ***6.2.2.1 Indication du traitement des primo-infections tuberculeuses latentes : (virage simple)***

Ces primo-infections doivent être traitées même si elles ne sont pas récentes car une évolution vers une tuberculose pulmonaire n'est pas rare.

Le traitement doit comporter une bi-chimiothérapie (INH, Rifampicine) pendant six mois. Ce traitement évite les risques de résistance apparaissant lors des monothérapies.

#### **6.2.2.2 Traitement des primo-infections tuberculeuses patentes :**

Deux schémas sont encore utilisés :

1. Un traitement de neuf mois associant INH-Rifampicine-Ethambutol pendant trois mois, puis une double chimiothérapie par INH-Rifampicine pendant six mois ; on a au préalable vérifié la sensibilité du BK à l'INH.

2. Un schéma de traitement d'une durée de six mois comportant quatre anti-tuberculeux INH-Rifampicine-Pyrazinamide-Ethambutol pendant deux mois, puis relais par une double chimiothérapie par INH-Rifampicine pendant quatre mois. Le taux de rechute après arrêt du traitement est très faible. La poursuite du traitement au-delà des périodes indiquées est parfois nécessaire en cas d'absence de guérison radiologique.

#### **6.2.2.3 Indication du traitement d'un nourrisson de parents bacillifères :**

Si les intradermo-réactions sont négatives et les radios de thorax normales, l'enfant sera surveillé s'il a plus de 2 ans. Chez l'enfant de moins de 2 ans, il est préférable d'envisager une chimio-prévention par INH-Rifampicine ; si aucun signe clinique, radiologique et si les réactions cutanées tuberculiques restent négatives, le traitement peut être interrompu après trois mois et l'enfant sera alors vacciné.

#### **6.2.3 Cas particuliers**

- Atelectasie par compression bronchique ganglionnaire : corticothérapie sauf dans le cas d'adénopathies latéro-trachéales droites où le risque de rupture intra-trachéale est à redouter (intervention chirurgicale en cas de compression trachéale et de risque de fistulisation).

- Méningite tuberculeuse. Traitement de 9 mois à 1 an avec 4 antibiotiques durant 2 mois puis 2 antibiotiques (idem formes patentes).

Il faut toujours adapter le traitement en fonction de l'antibiogramme.

Les études faites depuis plusieurs années ont montré que le traitement systématique (durée 9 mois minimum, 18 mois maximum) de la primo-infection tuberculeuse, en a fait disparaître les complications générales et a atténué de façon très importante le risque évolutif ultérieur de maladie tuberculeuse dans ses diverses manifestations.

Maladie fréquente touchant surtout le nourrisson, qu'il faut savoir évoquer systématiquement devant un tableau de détresse respiratoire à cet âge. Ce diagnostic devra être une hantise devant toute polypnée fébrile.

### 1 Etiologie

Les staphylococcies pleuro-pulmonaires surviennent à tout âge, mais surtout avant 6 mois. Pas de prédominance de sexe.

Frappent surtout :

- Les enfants hypotrophiques, anciens prématurés ;
- Les enfants des collectivités (crèche, pouponnière, maternité, hôpitaux) ;
- Les enfants atteints de mucoviscidose, d'a-gamma-globulinémie, ou de malformations pulmonaires.

Il faut en souligner la fréquence lors des saisons froides.

### 2 Clinique

Le début est habituellement brutal et associe trois ordres de signes, dont l'association fait porter le diagnostic :

#### 2.1 Signes respiratoires

Polypnée, toux sèche, tirage, cyanose qui s'exagère lors de la mobilisation de l'enfant.

#### 2.2 Signes abdominaux

Météorisme abdominal +++, qui peut faire penser à une occlusion.

#### 2.3 Signes généraux

Température qui atteindra souvent 39 à 40°, surtout asthénie, enfant abattu, au teint pâle et grisâtre.

#### 2.4 Signes physiques

Difficiles à mettre en évidence lors de l'examen ; seule une recherche soigneuse permettra de découvrir une diminution modérée du murmure vésiculaire, surtout une matité. Une défaillance cardiaque est possible.

### 3 Examens complémentaires

#### 3.1 Radiologiques

Le tableau exige des clichés de thorax de face et de profil, en position assise.

##### 3.1.1 Images des premières heures :

Opacités floconneuses à limites floues, parenchymateuses. Toujours bien vérifier le cul de sac. Rechercher une ligne bordante. Retenir la rapidité d'évolution. Répéter au moindre doute les clichés.

### 3.1.2 Images radiologiques du lendemain :

Elles associent des images pleurales et parenchymateuses ; il s'agit d'opacités plus ou moins localisées et segmentaires, non homogènes au sein desquelles apparaissent vers le 3ème ou 4ème jour des bulles isolées ou groupées. Ces images aériques claires, circulaires correspondent à une perte de substance bien limitée. Leur apparition se fait sans expression clinique. Elles peuvent toujours, par rupture de leur paroi, constituer des bulles géantes entraînant une détresse respiratoire par compression, par pneumothorax. Cette évolution particulière exige une surveillance radiologique bi-quotidienne avec nouveaux clichés à la moindre aggravation respiratoire.

### 3.1.3 Images pleurales :

- le plus souvent, pleurésie purulente avec opacité de la base.
- pyopneumothorax secondaire à l'éclatement dans la plèvre d'une bulle sous tension. Cet accident évolutif peut survenir du 3ème au 15ème jour de la maladie. Son installation est extrêmement brutale avec accentuation des signes de détresse respiratoire.

### 3.2 De laboratoire

- **Numération formule** : anémie modérée, leucocytose à polynucléose. La présence de leucopénie est habituellement le témoin des formes sévères.
- **Ponction de plèvre** : met en évidence la pleurésie purulente avec présence de staphylocoque ; il est capital de la découvrir. Cette ponction doit être faite systématiquement, même lorsqu'il n'y a qu'un comblement de cul de sac.
- **Hémoculture** : qui découvre souvent ce germe.

## 4 Evolution

Les morts sont encore possibles au cours de cette affection malgré l'antibiothérapie et de trois manières :

1. par forme toxique : il s'agit d'un tout petit nourrisson avec leucopénie et tableau de choc dans les 24 premières heures.
2. par pneumothorax : il s'agit d'une faute de surveillance, inadmissible actuellement.
3. dans les formes bilatérales.

En fait, dans l'immense majorité des cas, la guérison est obtenue. La température revient à la normale après le 10ème jour.

Les complications respiratoires, bulles géantes, pyopneumothorax, peuvent survenir jusqu'au 15ème jour, d'où la nécessité d'une étroite surveillance clinique et radiologique avec, auprès de l'enfant, tout le matériel pour intervenir sans délai et drainer en cas d'accident.

Après guérison du processus infectieux, il existe toujours une "restitutio ad integrum" quelles qu'aient été les lésions réalisées par la maladie.

## 5 Traitement

**Le traitement de la staphylococcie pleuro-pulmonaire est avant tout un traitement antibiotique.**

Les antibiotiques les plus utilisables actuellement sont : l'oxacilline, les céphalosporines, la fosfomycine. Les aminosides sont associés au moins dans le traitement initial. La Vancomycine est très active sur le staphylocoque doré mais elle est peu diffusible. Chaque fois que le germe peut être isolé le traitement sera guidé par l'antibiogramme. En cas de staphylocoque méthicillino résistant l'association fosfomycine et oxacilline est en général efficace. Les premiers jours du traitement de la Riamycine peut être associée.

**La durée du traitement antibiotique** est de 4 à 6 semaines. La voie parentérale peut être éventuellement relayée par une antibiothérapie orale.

**Le pneumothorax et le pyopneumothorax** peuvent obliger à un drainage de 4 à 7 j. environ avec un drain de Joly. Ceci s'impose dès que l'épanchement est abondant.

## L'Infection urinaire chez l'enfant

L'infection Urinaire se différencie chez l'enfant de chez l'adulte par les points suivants

- Elle signe souvent une pathologie rénale sous-jacente: uropathie malformative, calculs...
- Elle s'accompagne de symptômes systémiques et d'un état septique
- L'anamnèse ne permet pas de relever une symptomatologie spécifique (mictalgie, pollakiurie..)
- Elle peut s'accompagner de troubles hydroélectrolytiques.
- Ignorée, la pyélonéphrite chronique peut hypothéquer l'avenir de la fonction rénale et conduire à l'insuffisance rénale
- Facteurs favorisant hors uropathies malformatives: mauvaise hygiène, infection prépucciale, phimosis, corps étrangers, oxyurose, mycoses vaginales. Vessie neurogène. Résidu post mictionnel.

L'infection urinaire survient par voie hématogène chez le nourrisson, ou par voie ascendante chez le plus grand enfant.

**Une cystite bactérienne aiguë** se complique secondairement de pyélonéphrite aiguë, par le biais du reflux vésico urétéral: celui ci peut être transitoire, favorisé par l'inflammation pariétale, soit favorisée par une malformation anatomique de l'implantation urétérale.

**La pyélonéphrite aiguë** est une infection du parenchyme rénal (corticale & médullaire). L'inflammation et l'oedème, et ensuite les micro-abcès confluents peuvent détruire le parenchyme. Elle est favorisée par une malformation obstructive. Rapidement diagnostiquée et bien traitée, elle guérit sans séquelles. Négligée, elle peut conduire à la pyélonéphrite chronique et à l'insuffisance rénale.

### La démarche clinique de la PNA en dix étapes

1. **Reconnaître le syndrome septique\* et suspecter l'infection urinaire:**  
Devant un nourrisson qui fait une forte température ( $>38,5^{\circ}\text{C}$ ), l'infection du haut appareil urinaire sera suspectée en l'absence de foyer clinique évident. Le syndrome septique sur infection urinaire peut se voir chez un nourrisson dès les premiers jours de vie: Température, frissons, vomissements, refus alimentaires, teint grisâtre, mauvais état général, peu actif, diminution du contact, extrémités froides. Sensibilité des flancs, et parfois palpation d'une néphromégalie. Douleurs lombaires, mictalgies et pollakiurie sont plus nettes chez le plus grand enfant. Passer à l'étape N°6 si patient choqué....
2. **Prélèvement d'un échantillon d'urine** pour analyse microscopique et bactériologique. La pyurie est indicative, mais certaines infections ne s'accompagnent pas de pyurie. Une hématurie peut survenir dans les cystites aiguës, surtout causées par E Coli. Le diagnostic bactériologique n'est pas toujours aisé:
  - Difficultés liées au prélèvement: mauvaise toilette, irritation muqueuse ou cutanée.
  - Sacs collecteurs adhésifs. Ne peuvent rester plus d'une heure. Se détachent, peuvent causer une irritation du siège
  - Sondage urinaire: **proscrit**, surtout chez le garçon au vu du risque de lésions de l'urètre.

- Urine à mi-jet chez le grand enfant.
- La ponction sus-pubienne (1 travers de doigt au dessus de la symphyse pubienne) sous transillumination ou échographie chez le nourrisson < 1 an. Éviter les contaminations, grande fiabilité du résultat.
- Infection parfois masquée par l'usage préalable d'antibiotiques.
- L'échantillon doit être envoyé directement au laboratoire, et maintenu réfrigéré .

Germes responsables: E Coli, Proteus Mirabilis sont les plus fréquents lors des premières infections. D'autres germes gram négatifs sont retrouvés ensuite. L'infection urinaire survient par voie ascendante ou hématogène.

3. **Prise de sang:** Une hémoculture est systématiquement prélevée . Un ionogramme, urée créatinine est prélevé. Une hyponatrémie est parfois présente chez le nourrisson en cas de PNA. Outre les examens d'urine, on réalise un prélèvement sanguin: augmentation de la leucocytose neutrophile, CRP élevée
4. Une **échographie** permettra éventuellement de déceler l'infection du parenchyme rénal: zone hypoéchogène, parfois abcès. Elle montrera une éventuelle dilatation en cas de reflux, syndrome de jonction.
5. La **scintigraphie** au DMSA peut être plus sensible pour déceler une infection aiguë du parenchyme , ou des cicatrices d'infection ancienne.
6. Après prélèvements bactériologiques: **mise en perfusion et antibiothérapie** visant les grams négatifs: Cefuroxime ou autre céphalosporine ± aminoglycoside . En cas de choc, volémisation du patient: Physio 10à20 cc/kg en 30 minutes.  
NB: Cette étape doit être la **priorité immédiate si patient en mauvais état général, choqué...**
7. **Evolution attendue:** L'enfant devient afebrile dans les 24 à 72 heures. Le traitement est poursuivi par voie intraveineuse jusqu'à normalisation du sédiment urinaire. Relai per os ensuite pour un total de 10 jours.
8. L'enfant est ensuite mis sous **prophylaxie infectieuse** : Furadantine, 3 mg/kg/jour. Alternatives: amoxicilline 30 mg/kg, Cotrimoxazole 6mg/kg
9. Une imagerie par **cystographie sus-pubienne** est programmée à distance de l'infection, après contrôle du sédiment urinaire, afin de déceler une malformation
10. En cas de malformation établie **poursuite de la prophylaxie infectieuse, prolongée ou jusqu'à correction chirurgicale si nécessaire.**

#### Autres présentations de l'infection urinaire

**Bactériurie asymptomatique:** Une infection urinaire peut, ne fuisse que transitoirement, être asymptomatique ou se manifester chez le nourrisson par des symptômes peu évocateurs tels que T° intermittente, mauvaise prise de poids , nausées, vomissements, diarrhée.

Le plus grand enfant peut présenter des douleurs abdominales, une énurésie secondaire, des mictalgies, des urgences mictionnelles.

Devant de tels symptômes et surtout en cas de poussées de température inexplicables (c.a.d. sans foyer clinique retrouvé), récidivantes, il faut toujours évoquer et rechercher une infection urinaire.

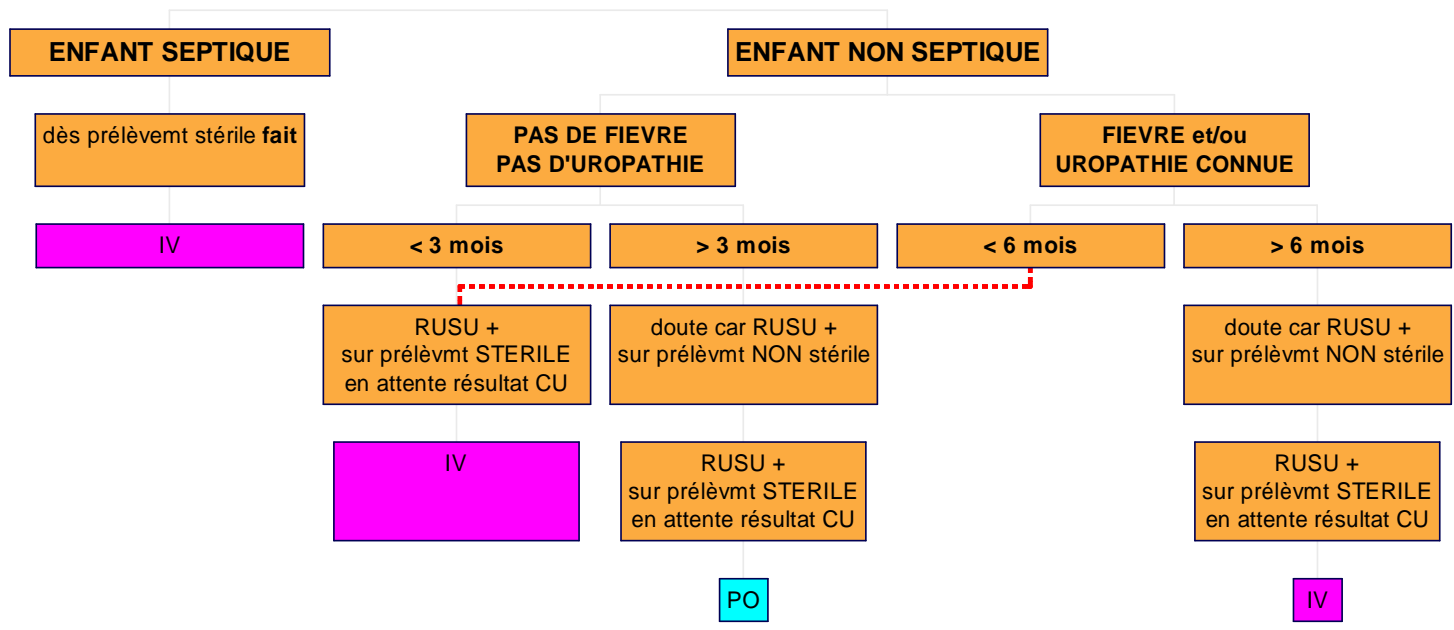
#### Présentation sous forme de cholestase néonatale

L'infection urinaire (souvent E Coli) à bas bruit chez un nouveau né peut se présenter sous forme d'ictère cholestatique. L'analyse d'urine fait partie de cette mise au point.

**Pyélonéphrite Chronique:** Celle ci ne devrait plus se voir qu'en cas d'uropathies malformatives sévères imparfaitement corrigibles. L'inflammation chronique provoque une destruction progressive avec fibrose des glomérules et des tubes, suivie d'une fibrose interstitielle. Diminution de l'épaisseur de la corticale en échographie et cicatrices. Apparition de protéinurie, hématurie et HTA. Insuffisance rénale progressive. Auparavant, la pyélonéphrite chronique était la première cause de transplantation rénale chez l'enfant. Cette évolution a largement disparu depuis l'échographie et la prise en charge rapide et efficace des PNA et des malformations du tractus urinaire. Il est donc capital de reconnaître l'infection urinaire et de suivre la démarche ci dessus.

Rein de Pyélonéphrite chronique: atrophie, déformation, rétraction

\*NB: autres causes de syndrome septique chez un nourrisson: pneumonie, méningite, infection articulaire, septicémie.



## LES MENINGITES DE L'ENFANT

- Il faut surtout reconnaître très rapidement une méningite pour débiter un traitement en urgence.
- D'où l'importance de la distinction entre méningites virales et bactériennes.
- D'où la difficulté lorsque l'enfant a déjà eu des antibiotiques qui passent la barrière méningée : Méningites décapitées.

1/ Quand faire une PL à la recherche d'une méningite ?

a) Chez tout enfant fébrile de moins d'un an chez lequel aucune explication n'est retrouvée à la fièvre.

b) Devant un syndrome infectieux en période néonatale et au cours du premier mois : Gros foie, grosse rate, thrombopénie, avec ou sans fièvre.

c) Devant des signes évoquant une inflammation méningée :

- Syndrome rachidien: raideur de nuque, attitude en flexion.
- Signes d'irritation méningée: céphalées, vomissement, fontanelle bombante.
- Signes de souffrance cérébrale: baisse de vigilance, Convulsions, déficits.
- Le tout dans un contexte infectieux.

2/ Le résultat de la PL est-il formel ?

- OUI si PN altérés, ou si germes au direct, ou si antigènes solubles positifs.  
L'hypoglycorachie renforce le diagnostic et est un élément de sévérité.
- OUI si à l'inverse,
  - le LCR est normal: Cel < 10, Prot. N = Méningisme.
  - ou si Cel. Lymphocytaires largement prédominantes, ou si Prot. < 1 g en dehors de tout traitement.
- NON si Prot. > 1 g, formule panachée, prise d'antibiotiques.

Dans le doute il faut traiter.

3/ Le traitement est une urgence et doit être débuté dès la PL faite, voire avant en cas d'état de choc grave.

Mais quel antibiotique choisir ?

4/ Le germe peut-il être connu dès la première PL ? : OUI en dehors de la période néonatale:

- Si germes au direct :
  - Diplocoque gram - = Méningocoque
  - Diplocoque Gram + = Pneumocoque
  - Coco bacille Gram - = Hémophilus
- Si les AG solubles permettent le diagnostic du germe
- Si la culture pousse.

Il faut cependant traiter dès la PL faite.

5/ Les germes de la période néonatale:

Ils sont différents: Escherichia coli, Streptocoque B, Listeria monocytogène.

6/ Y-a-t-il des signes cliniques plus évocateurs de situation cliniques:

OUI

- La conservation de l'état général malgré une forte fièvre, est plutôt en faveur d'une méningite virale.
- La brutalité du début avec une phase clinique de type septicémique, la présence de purpura évoquent plus le Méningocoque.
- La présence d'une otite comme point de départ évoque plutôt le Pneumocoque.
- L'Hémophilus peut lui, être révélé par une otite ou une septicémie.

7/ Quel traitement mettre en route quand on ne connaît pas le germe ?

- CEFOTAXIME ( Claforan ) IV 200 mg/kg/j ou CEFTRIAXONE ( Rocéphine ) IV 100 mg/kg/j associé à
- AMIKACINE ( Amiklin ) IV 15 mg/kg/j

Au traitement antibiotique, on associe dans les formes sévères:

- de l'Albumine en cas de collapsus,
- une restriction hydrique, ( 80 ml/kg/j )

- du Soludécadron : 0,15 mg/kg x 4/j pendant 48 h.
- du Phénobarbital : 10 à 15 mg/kg à J1
- des antipyrétiques.

#### 8/ Quelle surveillance effectuer ?

- Clinique tous les jours,
- PL de contrôle 36 à 48 h après,
- CRP/NFS à 48 h,
- NFS à l'arrêt du traitement,
- EchoTF à la sortie ou après surveillance du PC 6 mois,
- Contrôle de l'audition à distance.

#### 9/ Y-a-t-il des variations dans le traitement en fonction des germes ?

- Pour le Méningocoque: la Cefotaxime est suffisante à 200 mg/kg/j pendant 5 à 7 jours.
- Pour l'Hémophilus:
  - L'antibiothérapie est donnée 7 à 10 jours
  - on peut associer l'Amikacine ( Amiklin ) 15 mg/kg/j pendant 5 jours.
- Pour le Pneumocoque:
  - La Cefotaxime est donnée : à 300 mg/kg/j pendant 10 jours au moins,
  - en cas de résistance aux Pénicillines: Vancomycine 60 mg/kg/j.

#### 10/ Y-a-t-il une prophylaxie ?

- Pour le Méningocoque:
  - La déclaration est obligatoire
  - La prophylaxie des sujets contacts est:
    - Rifampicine,
      - Adulte: 200 mg 2 fois par Jours,
      - Enfant 1 mois et plus 10 mg/kg x 2 /j,
      - Enfant < 1 mois 5 mg/kg x 2/J, Pendant 2 Jours.
    - Ou Spiramycine pendant 5 Jours si contre-indication.
  - Vaccination possible pour souches A et C
- Pour l'Hémophilus B:
  - Pas de déclaration ni de prophylaxie obligatoire
  - Rifampicine possible aux mêmes doses pendant 4 jours.
  - Vaccination préconisée à 2 ou 3 mois.
- Pour le Pneumocoque:
  - Aucune déclaration ou prophylaxie obligatoire conseillée

- Vaccination seulement chez les sujets à risque.

## Les détresses infectieuses

### PRISE EN CHARGE INITIALE D'UN CHOC SEPTIQUE

#### Prise en charge initiale (MINUTE 0)

<b>CHOC ?</b>	<b>ABC (O<sub>2</sub> 100% d'office) intubation ?</b>
<b>Tachycardie</b> , conscience, compensation respiratoire, pouls centraux et périph.,	<b>VOIE D'ACCES</b> 2 périphériques si très rapide

temps de recoloration >3sec.

Centrale si hypoTA et/ou échec périphérique

**DECOMPENSE ?** OUI si hypotension Intra osseuse si échec ou si absence de pouls

(voir normes hypotension chez l'enfant)

Biologie : HEMOC (y compris si via intra osseuse), hémato, CRP, glycémie, protéines, enzymes hépatiques, coagulation et PDF, pH, fonction rénale, ions, calcium, phosphore, lactate, cortisol (tube sec 2ml).

#### Soutien volémique agressif (MINUTE 5)

Antibiothérapie !	20cc/kg IV rapide LP ou Voluven 6% (SSPP si < 1an)
(Après hémoculture !!!)	en moins de 20 minutes Cfr annexe



Appel garde REA	Réévaluer
-----------------	-----------

(Tachycardie, TA, conscience...)



Répéter si nécessaire

NB : Soutien volémique agressif

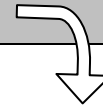
20cc/kg IV rapide

parfois nécessaire (> 40-60 cc /kg)

(Durant la première heure).



Après 2x 20 cc /kg (MINUTE 10-20)



ABC  
franche

Choc persistant – TA corrigée

Choc sévère - hypoTA

Conscience ? Intubation?



Voie centrale d'office

Monitoring invasif PA ?!

Dopamine (Dynatra®) IVC

10-20 µg /kg /min

Continuer remplissages !



Choc réfractaire à la dopamine ou choc sévère d'emblée

ABC

Adrénaline IVC : 0.1 – 1µg/kg/min

Intubation d'office

Noradrénaline (Lévophed®) IVC : 0.1 – 1µg/kg/min

PA invasive d'office

Choix à adapter selon choc hyperdynamique (Noradré) ou choc « froid » (Adré)



Continuer remplissages !

## Choc réfractaire aux catécholamines

ABC

Envisager Hydrocortisone\*

\*Voir annexe si purpura fulminans

## Annexes

### Définitions selon l'âge :

AGE	PA systolique minimale (mmHg)	Tachycardie (bpm)
0-1 mois	50	>180
1 mois – 1 an	70	
1 ans – 10 ans	70 + (2 x âge en années)	>160
> 10 ans	90	

### Solutés de remplissage :

- Pas de supériorité démontrée des solutions colloïdes (SSPP, Voluven, Albumine 5 %) par rapport au LP en terme de morbidité et de mortalité, mais nécessité de donner des volumes plus importants en LP ?

- Voluven (6 %) premier choix parmi les colloïdes après un an.

- Dans la pratique :

<i>LP si plus rapidement disponible</i>	
<i>&lt; 1an</i>	<i>SSPP</i>
<i>&gt; 1an</i>	<i>Voluven</i>

Administration de plasma frais congelé à envisager si diathèse hémorragique ou selon bilan de coagulation. Globules rouges concentrés à envisager si choc compensé et Hb <7g /dl ou choc décompensé et Hb <10g /dl.

### Antibiothérapie empirique :

<b>&lt; 3 mois</b>	Ampicilline = PENTREXYL <sup>®</sup> (≠ CLAMOXYL <sup>®</sup> ) +Cefotaxime = CLAFORAN <sup>®</sup> (Pas d'Amukin systématique)
<b>&gt; 3 mois</b>	Ceftriaxone = ROCEPHINE <sup>®</sup>

Préparation des **drogues hémodynamiques** :

DOPAMINE (et DOBUTAMINE)

50mg /50 ml → Poids /3 en ml = 5µg /kg /min (ex: 6 kg → 2ml /kg=5 µg /kg /min)

ADRENALINE et NORADRENALINE

1mg/50ml → Poids/3 en ml = 0.1µg /kg /min

**HydrocortisoneU** : (=Soluortef<sup>®</sup>) (≠Solumedrol)

Purpura Fulminans : 2mg/kg/8h d'office pendant 3 jours (> 3 jours si cortisol bas à l'admission).

Adulte : 100 mg /8h

Purpura fulminant avec choc résistant à la dopamine : 50mg /kg (durée selon cortisolémie initiale).

Choc réfractaire aux catécholamines (adré/noradré) : 50mg /kg (durée selon cortisolémie initiale).

Place de la **ponction lombaire** :

La présence d'un choc (comme la présence de pétéchies évolutives et/ou d'une diathèse hémorragique) est une contre-indication à la réalisation d'une ponction lombaire. Celle-ci sera discutée en dehors de la phase de stabilisation.

Si **purpura fulminant** :

Frottis nasal appuyé ; AG soluble sang, urine, LCR ; PCR sur LCR.

Déclaration maladie transmissible

Indication de protéine C ?

Si **choc septique sévère** :

Discuter indication d'une hémodiafiltration continue veino-veineuse (équilibre volémique et effet sur les toxines et médiateurs inflammatoires).



## TRAITEMENTS PARTICULIERS

### ■ Méningite tardive à streptoco $\beta$ groupe B [ $\pm$ 1 mois, sérotype 3 (80 %)]

- Empirique : AMPI = PENTREXYL + CEFTRIAXONE
- Si identification : CEFTRIAXONE (car Amp. modifie trop la flore).
- Pas de gammaglobuline I.V.

■ **Si choc septique** : cortisolémie à l'admission (*voir protocole purpura fulminans*) + 2 mg /kg /8 h d'hydrocortisone (= SOLUCORTEF®) pendant 3 jours ( $\neq$  prednisolone).

### DUREE

NEONATO	ENFANT								
(strepto B, bacille Gram-) <b>14 à 21 j</b>  en fonction - de la vitesse de négativation de la CRP - de l'évolution clinique	<table style="border: none;"> <tr> <td>Méningo</td> <td>7 j</td> <td rowspan="3" style="font-size: 3em; vertical-align: middle;">}</td> <td rowspan="3" style="vertical-align: middle;">si pas de complication</td> </tr> <tr> <td>Pneumo</td> <td>10 j</td> </tr> <tr> <td>HiB</td> <td>10 j</td> </tr> </table>	Méningo	7 j	}	si pas de complication	Pneumo	10 j	HiB	10 j
Méningo	7 j	}	si pas de complication						
Pneumo	10 j								
HiB	10 j								

**Remarques** : Infection invasive HiB \* 1-2 cas / partie francophone Belgique /an

\* Immunisation si  $\geq$  2 injection si < 1 an

\* Des cas sporadiques > 4-5 ans et adultes

=> dose vaccin HiB à tout âge chez l'enfant si pas vacciné

**Doses** : Ampicilline 200 mg /kg /jour en 6x /jour !

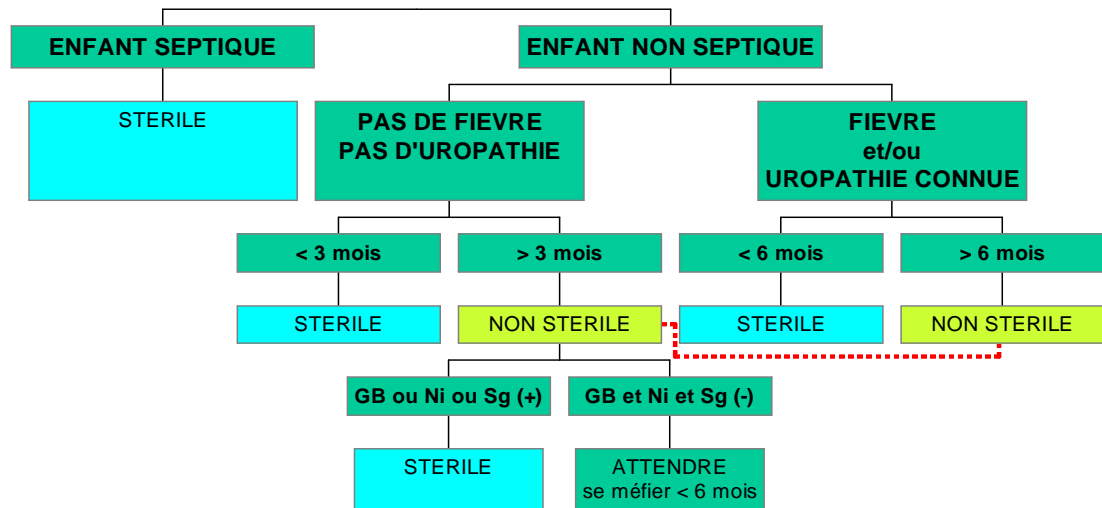
Ceftriaxone 100 mg /kg /jour en 1x /jour !

Cefuroxime 200 mg /kg /jour en 6x /jour !

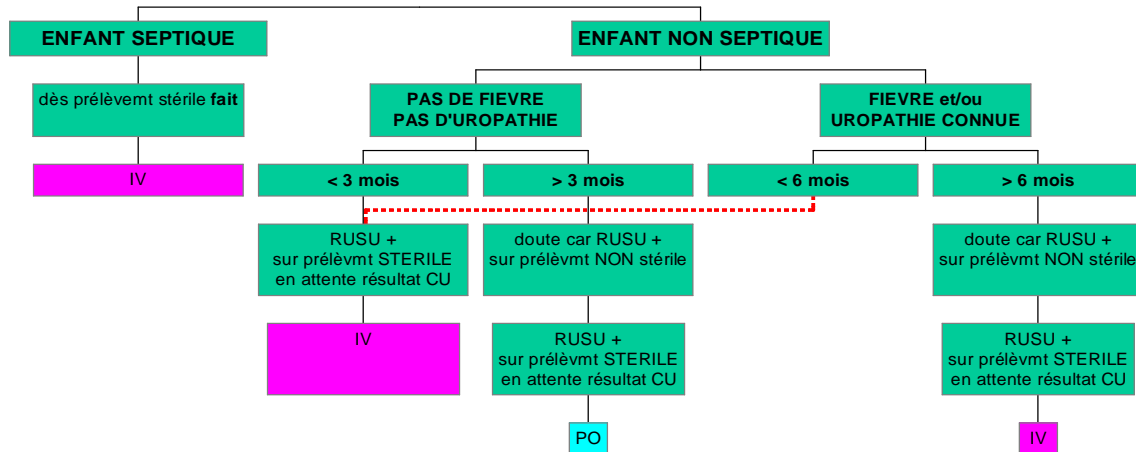
Amikin 20 mg /kg /jour en 1x /jour IV 30 min.

Cefotaxime 200 mg /kg /jour en 6x /jour !

# Technique de prélèvement



# Quand et comment traiter?



## Quelle antibiothérapie?

- **PO**
    - TMP-SMX 40/8 mg/Kg en 2x
    - ou amoxy.clav. 40 mg/Kg en 3x
  - **IV**
    - Amoxy-clav. 100 mg/Kg en 4x + 75 mg/Kg d'amoxicilline en charge pour 1ère dose si septique\*
    - Amukin 20 mg/Kg en 15-30', idéalement 30' après fin amoxy.clav.
- \*Choc septique et/ou méningite : Claforan+amukin +ampi (< 1mois)

## Maladie de Kawasaki (Syndrome adénocutanéomuqueux)

### 1 Signes cliniques

#### 1.1 Signes majeurs

##### 1.1.1 Fièvre

Rénitente, inexpliquée. 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 anévrisme 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 anévrysmes : Héparinothérapie, ...

## 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 séoprévalence 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 (**Figure**). 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** électorive 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** intrapartal 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** intrapartal et trithérapie au bébé (cfr ci-dessous)

4. Si la maman n'a pas été traitée :

- Traitement intrapartal 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<sup>o</sup> 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.

<sup>3</sup> 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.

<sup>3</sup> 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) 4 mg/kg/12h (= 2x/j) per os

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

+ Nevirapine (Viramune) sirop 50 mg/5 ml) 1 dose de 2 mg/kg per os entre la 48<sup>ème</sup> et la 72<sup>ème</sup> 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
<b>12/18 mois</b>	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 indécélable 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 répllication 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 tuberculique seront réalisés une fois par an.

La vaccination par le BCG est contre-indiquée en raison des risques de bécégite 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 tomodensitométrie 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 (toxoplasme 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 lactico-déshydrogénase 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**

<b>Indications du traitement antirétroviral</b>
<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>
<b>Modifications du traitement</b>
<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>
<b>En évaluation</b>
<p>Choix de la multithérapie initiale Thérapie séquentielle de principe Traitement de tout nouveau-né infecté asymptomatique Place des antiprotéases : précoce d'emblée ou tardive après échec d'une autre trithérapie</p>

### 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.

### 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 décru 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 **déferescence brutale** et l'apparition au 3ème-5ème jour d'un **exanthème** maculo-papuleux rose pâle et d'un **élanthème** 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'élanthème.**

**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** (détachement 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 contusifforme). 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.

### 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.

## Exposé supplémentaire : l'ostéo-arthrite, une approche par l'imagerie

*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'épiphysaire 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 ũdeme des parties molles et un ũdeme médullaire sont retrouvés. La présence d'un chenal serpigineux 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'ostŃome ostŃo•de; 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 épaissement 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-canalair 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 *granulomatose 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 cals 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, hépato-splénomégalie. 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.

### 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 tomодensitométrique 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 lomboaortiques.

## 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 2ème 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 quelqu'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 cytotlasme bleuté, du MNI test, de la réaction de Paul-Bunnell-Davidsohn qui est positive à partir du 7ème 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'hypermensibilité.

#### 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 hépatopathie 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 promyélocytaires. 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.



Figure : adénopathie cervicale dans le cadre d'une mycobactérie atypique.

# Diarrhées aiguës et déshydratations

La diarrhée aiguë est une urgence médicale.

Elle se caractérise par une augmentation de la teneur des selles en eau et en électrolytes.

Toute diarrhée aiguë comporte donc un risque de perte hydro-électrolytique et de déshydratation d'autant plus chez l'enfant que son organisme comporte 65 à 75 % d'eau pour 50 à 60 % chez l'adulte.

La meilleure connaissance des phénomènes physiopathologiques a permis, au cours des dix dernières années, une amélioration incontestable dans la prise en charge thérapeutique par l'utilisation de solutions hydroélectrolytiques administrées par voie orale.

## 1 Rappel physiologique

### 1.1 Métabolisme de l'eau

- Que ce soit pour l'absorption ou pour l'excrétion, *les mouvements de l'eau au niveau de la muqueuse intestinale sont toujours passifs et suivent les mouvements des ions et surtout du sodium.*

- **L'absorption** du sodium est soit passive suivant un gradient de concentration lumière-milieu intérieur, soit active. Cette absorption active est couplée à l'absorption du chlore mais surtout des nutriments dits simples : glucose, acides aminés. Elle nécessite une intégrité, du moins fonctionnelle, de l'entérocyte.

- **L'excrétion** du sodium, également couplée à l'excrétion du chlore, est un phénomène actif.

- Il existe en permanence un équilibre entre l'absorption et l'excrétion du sodium et donc de l'eau, qui réalise le *cycle entérosystémique de l'eau.*

### 1.2 Les systèmes de défense du tube digestif

- **Eléments 'luminaux' :**

- Mucus (  $\phi$  caliciformes)
- IgA sécrétoires
- Flore saprophyte
- Flux alimentaire
- Sécrétions gastrique et bilieuse

- **La barrière entérocytaire**

- Bordure en brosse et Glycocalix
- Renouvellement rapide et maturation constante des entérocytes.

- **L'immunité spécifique :**

- Cellules immuno-compétentes du tissu conjonctif riches en lymphocytes, macrophages, etc...

### **Particularités chez l'enfant :**

Il existe une immaturité des défenses digestives en particulier sécrétions digestives, sécrétions d'IgA (d'où l'intérêt de l'allaitement maternel), flore microbienne, immunité spécifique.

## **2 Rappel physiopathologique et étiologies**

### **2.1 Les infections bactériennes entérotoxiques**

Les bactéries entérotoxiques, au premier rang desquelles vient l'Escherichia Coli dans nos climats, agissent en adhérant à la muqueuse intestinale et en sécrétant une entérotoxine qui pénètre la muqueuse et va stimuler la sécrétion de sodium et donc d'eau. Le choléra est le type le plus grave de diarrhée sécrétoire. Les salmonelles, shigelles peuvent également agir par effet toxinique.

### **2.2 les infections bactériennes invasives**

Les bactéries invasives, pénètrent et détruisent l'entérocyte. Elles diminuent les possibilités d'absorption intestinale et sont responsables d'une réaction exsudative donnant un aspect glairosanglant aux selles.

Les bactéries invasives sont essentiellement les salmonelles, shigelles, yersinia, campylobacter, etc...

### **2.3 les infections virales**

Elles représentent la grande majorité des diarrhées aiguës dans les pays industrialisés et sont essentiellement dues au rotavirus.

Les virus provoquent des diarrhées aiguës par la conjonction de différents effets :

- colonisation et destruction des entérocytes,
- lésions ultrastructurales avec diminution des possibilités d'absorption du sodium couplé aux nutriments,
- déficit en disaccharidases.

Les lésions sont, en règle, réversibles en quelques jours.

### **2.4 Les infections parasitaires**

- Lamblia (cosmopolite)
- Amibiase (en pays d'endémie)

## **2.5 enfin, les infections extradigestives**

- O.R.L : otite, mastoïdite,
- broncho-pulmonaires,
- urinaires,
- méningites

peuvent s'accompagner de diarrhée.

La diarrhée, étant chez le nouveau-né un signe non spécifique d'infection néonatale, doit faire rechercher une infection systémique.

## **3 Conduite à tenir devant une diarrhée aiguë du nourrisson**

### **3.1 Clinique**

#### **3.1.1 l'interrogatoire précise :**

##### **Le mode de début :**

- Apparition d'une selle liquide chez un enfant préalablement en bonne santé,
- Diarrhée précédée de signes digestifs :
  - refus alimentaire,
  - vomissements,
  - douleurs abdominales,
  - parfois véritable tableau subocclusif trompeur avec niveaux liquides sur l'ASP (le TR entraîne alors la débacle diarrhéique).
- Diarrhée précédée de troubles extradigestifs : infection ORL ou autre...
- Déshydratation grave ou collapsus parfois d'emblée révélateur.

##### **Le caractère des selles :**

- nombre,
- volume,
- aspect

On peut parfois individualiser :

- un syndrome cholériforme (diarrhée toxinique) avec diarrhée profuse, aqueuse, afécale,
- un syndrome dysentérique (diarrhée invasive) avec diarrhée glaireuse, sanglante accompagnée de douleurs abdominales.

**NB :** la couleur des selles n'a aucune signification pathologique particulière.

**Les signes d'accompagnement** pouvant potentialiser la déshydratation :

- fièvre,
- refus alimentaire ou vomissement.

**Le poids** : dernier poids connu avant la diarrhée aiguë,

**Le régime antérieur**

**Les antécédents personnels et familiaux**

**Un éventuel contagage :**

- ingestion d'eau de puits,
- épidémie en collectivité (crèche).

**Le traitement** déjà entrepris :

- solution de réhydratation
- antibiotique

### 3.1.2 L'examen clinique

**Le poids**, élément essentiel :

- Comparé au dernier poids connu (ou calculé par "extrapolation" de la courbe) il permet de différencier :

- la déshydratation mineure < 5 %
- la déshydratation modérée 5 à 10 %
- la déshydratation grave > 10 %

**Les signes de déshydratation :**

- *Extracellulaire* :

- Le pli cutané "paresseux" ou persistant.
- Signes oculaires :
  - cerne,
  - enfoncement des globes,
  - hypotonie des globes.
- Dépression de la fontanelle.
- Signes hémodynamiques :
  - hypotension,
  - pouls filant,
  - marbrures,
  - allongement du temps de recoloration,
  - oligoanurie.

- *Intracellulaire* :

- Soif.
- Sécheresse des muqueuses.
- Fièvre.
- Troubles de la conscience (de la torpeur au coma).

#### **Les signes d'acidose métabolique :**

- Polypnée "sine materia" (sans anomalie pulmonaire).

### **3.2 Les examens complémentaires**

le plus souvent non nécessaires.

#### **Pour juger du retentissement de la diarrhée aiguë :**

- Ionogramme sanguin et urinaire (--> hydratation intracellulaire)
- Hématocrite et Protidémie (--> hydratation extracellulaire)
- Gaz du sang ou ph et RA veineuse (--> acidose métabolique).

#### **Pour rechercher l'étiologie de la diarrhée :**

- Examen virologique des selles :

- recherche de rotavirus par méthode Elisa ou Agglutination,
- a plus un intérêt épidémiologique que thérapeutique

- Coproculture avec éventuellement recherche spécifique de Yersinia et Campylobacter.
- Intérêt épidémiologique mais parfois thérapeutique lorsque la diarrhée aiguë se prolonge ou s'accompagne de signes systémiques (fièvre, frissons, signes extradiigestifs).
- Parasitologie des selles essentiellement pour rechercher une Lambliase ou Giardiase (voire amibiase au retour d'un pays d'endémie).

### **3.3 Le traitement diététique des diarrhées aiguës du nourrisson**

Quand il est bien conduit, le traitement purement diététique permet d'obtenir une évolution favorable dans la très grande majorité des cas. Le recours à la réhydratation parentérale n'est réservé qu'aux seuls cas avec déshydratation grave (supérieure à 10 %).

Le traitement diététique comporte deux étapes :

- prévention ou correction des troubles hydroélectrolytiques,
- apport calorique précoce.

#### **3.3.1 La prévention ou correction des troubles hydroélectrolytiques**

= les solutions "minérales" ou hydroélectrolytiques.

##### **3.3.1.1 Principes :**

Quelque soit l'étiologie de la diarrhée, les possibilités d'absorption intestinale des électrolytes persistent, au moins partiellement, et doivent être utilisées.

La meilleure connaissance des mécanismes du transport de l'eau et des électrolytes a permis l'élaboration de solutions de réhydratation orale dites hydrominérales ou hydroélectrolytiques. D'abord mises au point par l'OMS dans les pays du tiers monde, elles ont permis de diminuer nettement la mortalité et la morbidité dues aux diarrhées aiguës, avec un coût très faible et une grande facilité d'utilisation.

Ces solutions sont maintenant utilisées (et adaptées) dans les pays occidentaux.

Les principes de composition sont simples :

- **Apport d'électrolytes** (Na, K, Cl) adapté aux pertes fécales. Celles-ci sont en général moins importantes en Europe que dans le tiers monde et une concentration en sodium de 40 à 50 meq/l semble adéquate. L'utilisation de la solution OMS à 90 meq de Na/l risque d'entraîner une hypernatrémie dans nos régions.

- **Prévention de l'acidose** par addition éventuelle de bicarbonates ou citrates.

- **Stimulation de l'absorption intestinale du sodium par du glucose** apporté à la concentration de 20 g/l ; éventuellement sous forme de saccharose (glucose + fructose) ou de polymères de glucose (Malto-Dextrine) nécessitant cependant l'action des disaccharidases intestinales.

- **Respect de l'osmolalité** de la lumière intestinale en gardant comme limite 200 à 300 mosmol/litre de solution. Une osmolalité supérieure peut à elle seule entraîner un "appel d'eau" intraluminal avec diarrhée osmotique.

- Enfin, sans que cela soit le but initial de la solution hydrosélectrolytique, elle représente un **apport calorique** non négligeable.

### **3.3.1.2 Les présentations de la solution minérale :**

En règle générale, elles se présentent sous forme de sachet à diluer dans 200 ml d'eau.

### **3.3.1.3 Les modalités d'apport de la solution :**

Elles sont essentielles et reposent sur des principes simples :

- **Donner la solution à volonté (Ad libitum)**. L'enfant adapte lui-même la quantité absorbée par le simple mécanisme de la soif, meilleur marqueur de l'hydratation.

- Ne pas craindre de **dépasser les besoins habituels de l'enfant**. Du fait de la déshydratation, de la poursuite éventuelle de la diarrhée, les besoins sont souvent très élevés et l'enfant peut boire jusqu'à 200 ml/kg/jour et même plus.

- Donner, surtout au début, **des prises très fractionnées** (quelques dizaines de ml) à de très courts intervalles. Ceci permet d'éviter les vomissements, eux-mêmes souvent dus au déficit énergétique lié à la diarrhée et disparaissant avec l'apport d'une solution sucrée.

### **3.3.1.4 Les autres modalités de réhydratation**

La traditionnelle "soupe de carottes" a constitué longtemps l'essentiel des moyens de lutte contre la diarrhée aiguë et déshydratation du nourrisson.

Elle semble devoir être abandonnée car on peut schématiquement lui reprocher deux faux avantages (elle améliore l'aspect des selles sans correction des troubles électrolytiques, elle

rassure la famille de façon abusive) et deux vrais inconvénients (apport sodé très variable et souvent insuffisant, apport calorique quasi nul).

### 3.3.2 l'apport calorique précoce

Après un à deux jours maximum de réhydratation par solution hydroélectrolytique, il est impératif de réalimenter l'enfant.

Le maintien d'une diète calorique peut aboutir rapidement chez l'enfant, et surtout le nourrisson aux réserves caloriques faibles, à un état de dénutrition pouvant lui-même contribuer à la poursuite de la diarrhée.

**Le nourrisson de moins de 3 mois** représente un terrain particulièrement à risque.

La réalimentation doit être particulièrement prudente d'autant plus si l'enfant a des facteurs de risque supplémentaires (hypotrophie, diarrhée trainante ou récidivante, âge < 1 mois, sevrage récent du lait maternel). Dans ces cas, il paraît prudent de proposer d'emblée une réalimentation à base d'hydrolysats de protéines (cf). En l'absence de ces facteurs de risque, le schéma de réintroduction à concentration progressive reste valide avec une surveillance attentive du fait du risque élevé d'intolérance aux PLV.

**Chez le nourrisson de 3 à 9-12 mois**, la réalimentation la plus simple consiste à réintroduire le lait habituel de l'enfant à concentrations croissantes sur deux à trois jours (par exemple 5, 10, 13 % soit une mesure de lait pour 80, 40, 30 ml d'eau). Ce type de réalimentation est le plus souvent bien toléré et a l'avantage d'être pratique et d'utiliser le lait habituel de l'enfant. Certains produits diététiques (HN RL, HN 25, Diargal, AL110, OLAC), enrichis en caséine et en triglycérides à chaîne moyenne, et dans lesquels le lactose est remplacé par de la dextrine, sont parfois utilisés pour quelques jours à la réalimentation. Il ne s'agit cependant pas de laits adaptés aux intolérances aux protéines du lait de vache et ils ne peuvent être prescrits pour des régimes prolongés.

Quand la reprise du lait habituel se solde par un échec, on évoque la possibilité d'un syndrome post-entéritique avec sensibilisation aux protéines alimentaires, acquise au moment de la diarrhée aiguë, éventuellement associée à un déficit en disaccharidases (lactose).

Il est alors justifié de mettre en route un régime d'exclusion des protéines allergisantes (sans protéines de lait de vache surtout) en utilisant des hydrolysats de protéines (Nutramigen, Pregestimil, Galliagene, Alafre, Peptijunior, Pregomine) également sans lactose.

**Chez le nourrisson "grand" à l'alimentation diversifiée**, il est aisé de réintroduire des repas diversifiés antidiarrhéiques (riz, carottes, pomme de terre, banane, pomme, etc...) permettant un apport calorique suffisant et la suppression provisoire de l'alimentation lactée. Après l'âge de 9 à 12 mois, il est le plus souvent possible de réintroduire d'emblée un lait entièrement reconstitué.

### 3.4 La réhydratation par voie veineuse

Elle se justifie lorsque la déshydratation est supérieure à 10 % ou lorsqu'il existe une hémodynamique précaire (l'état hémodynamique n'est pas obligatoirement corrélé au degré de déshydratation).

#### *Schématiquement*

### 1. Pendant la **phase initiale** des 4 - 6 premières heures :

- perfusion de la moitié de la **perte de poids**
- correction de l'acidose sur 1 à 2 heures :
  - bicarbonate à 14 %0
  - formules Bicar en mmol = BE x poids / 3

le plus souvent 10 à 20 ml Bicarbonate 14 %0/kg

- lutte contre le **collapsus**
  - macromolécules
  - % de la perte de poids en ml/kg - 10 à 20 ml/kg

### 2. Poursuite de la réhydratation

- 2ème moitié de la perte de poids
- + besoins de base : P + 200 ml / 10  
= 100 ml/kg chez le nourrisson < 12 mois  
Ne pas dépasser 200 ml/kg : risque d'intoxication à l'eau

### 3. Nature des solutés

- **Au départ :**
  - G 5 % ou G 10 %
  - + NaCl 3 g/l
  - KCl 1,5 g/l
  - Gluco Ca 1,5 g/l
- **Adapter les solutions** sur le ionogramme (sang et urine)
- **Le problème du Potassium :**
  - surveillance de la diurèse
  - si la diurèse reprend : pas de problème
  - si oligoanurie et kaliémie supérieure à 5 : pas de K dans la perfusion et évoquer une atteinte rénale organique (thrombose des veines rénales).

En fait, dans la majeure partie des cas, l'insuffisance rénale de la déshydratation est fonctionnelle (due au déficit de perfusion glomérulaire) et la kaliémie est plutôt basse par pertes fécales de potassium.

La réalimentation se fait sur le même mode qu'après utilisation de solution minérale.

### 3.5 Le traitement médicamenteux

#### 3.5.1 Les antibiotiques

Leur usage systématique est inutile voire dangereux puisque :

- d'une part la majorité des diarrhées sont d'origine virale (70 % au moins),
- d'autre part l'antibiothérapie risque de déséquilibrer encore plus la flore intestinale normale,
- enfin, l'efficacité "in vitro" des antibiotiques sur un germe isolé en coproculture est loin d'être accompagnée d'une efficacité "in vivo" (ils peuvent être source de sélection ou de portage chronique).

On limite donc l'antibiothérapie aux diarrhées :

- évoluant de façon anormalement prolongée ou
- manifestement invasives (glairo-sanglantes) ou
- accompagnées de signes généraux
- ou enfin chez les très jeunes enfants.

Les antibiotiques **habituellement utilisés** sont les suivants :

- Salmonelle : Clamoxyl ou Bactrim ou Rocephine IV
- Shigelle : Clamoxyl ou Bactrim
- Campylobacter : Clamoxyl ou Bactrim ou Erythromycine
- Choléra : Tétracyclines
- Giardia : Flagyl

**NB** : l'antibiothérapie pour une infection extradiigestive (ORL, urinaire, etc...) reste justifiée.

#### 3.5.2 Les agents anti-diarrhéiques :

- Les produits absorbants : modifient l'aspect des selles sans diminuer la perte hydro-électrolytique.
- Les ferments lactiques et levures : n'ont pas d'efficacité démontrée.
- Le loperamide (ou autres opiacés) : a un effet anti sécrétoire in vitro mais son intérêt en pratique clinique reste à démontrer.

### 3.6 Le traitement préventif

Repose essentiellement sur :

- l'allaitement maternel par le rôle immunologique du lait de femme.
- l'hygiène alimentaire de l'enfant.
- l'hygiène des collectivités d'enfants.

## **Conclusion**

Les diarrhées aiguës représentent encore une des premières causes d'hospitalisation des nourrissons.

L'utilisation de solutions de réhydratation et la réalimentation précoce permettent cependant d'éviter d'une part la déshydratation et d'autre part la dénutrition.

Grâce au traitement seulement diététique et sans l'aide de médicaments, à l'efficacité très discutable, l'évolution d'une diarrhée aiguë peut être simple et rapidement favorable.

L'allaitement maternel représente quant à lui le meilleur traitement préventif de la diarrhée aiguë chez le jeune nourrisson.

## **LES HEPATITES : état global du problème**

→ L'hépatite A peut causer des hépatites fulminantes et le décès. La vaccination est recommandée pour les drogués, homosexuels et les patients porteurs d'hépatopathie chronique. Une prophylaxie secondaire est préconisée pour les membres de la famille d'un patient atteint.

→ Pour ce qui concerne l'hépatite B, la vaccination universelle est maintenant largement appliquée. Des échecs de vaccination s'observent cependant chez les prématurés de petit poids, chez les patients infectés in utero. Le taux de non réponse augmente à l'âge adulte. Les porteurs chroniques du virus peuvent progresser vers la cirrhose et l'hépatocarcinome ( ce risque atteignant 50% pour les hommes infectés dès la naissance ). La consommation d'alcool doit être évitée. L'interféron est susceptible de tripler le taux de séroconversion HBe et de décupler le taux de séroconversion HBs, raccourcissant la durée d'évolution, et théoriquement le risque d'évolution défavorable. Cependant, des virus pré-core mutants peuvent être sélectionnés par la pression immunitaire après séroconversion, tant naturelle qu'induite par interféron. De même, la Lamivudine quadruple le taux d'élimination de l'antigène e chez l'adulte. Les variants YMDD apparaissent chez 15% des patients traités par lamivudine après un an.

→ L'hépatite C quant à elle est principalement acquise chez l'enfant par transmission verticale, le risque étant lié à la présence du génome viral circulant chez la mère, et à la charge virale au moment de l'accouchement. Le risque est plus élevé si la mère est également HIV positive, et qui plus est si l'enfant est lui même co-infecté par ce virus.

Le traitement par interféron seul a une efficacité limitée, et l'on préconise actuellement des traitements combinés avec la Ribavirine , dont le taux de succès

atteint 30% à 40%. Ce traitement n'est à envisager qu'en cas d'anomalies enzymatiques et histologiques, avec répllication virale active.

LES HEPATITES : état plus précis du problème

## HEPATITE A

Cette maladie peut maintenant être prévenue, bien que la vaccination universelle ne soit pas actuellement recommandée. En raison du taux bas de séroprotection dans les populations des pays industrialisés, celles-ci deviennent plus vulnérables aux épidémies. Dans notre pays, la prévalence de la séroprotection est de 5,4% dans le groupe d'enfants de 0 à 14 ans, 17,5% entre 15 et 24 ans, 31,7% entre 25 et 34 ans, 60,8% entre 35 et 44 ans, 73,4% entre 45 et 54 ans, 84% entre 55 et 64 ans et 83,2% chez les séniors. A côté de la transmission de personne à personne, ce virus très résistant peut persister des mois dans le milieu environnant, et donc être à la source de contamination durables. De la nourriture ou du matériel contaminé peuvent être la source de larges épidémies, parfois disséminées sur plusieurs régions : c'est ainsi que des fraises congelées contaminées ont été à l'origine d'une épidémie s'étendant sur plusieurs états d'Amérique du nord. Les drogués, les homosexuels sont également des groupes à risque.

Sa réputation de bénignité tient au caractère fréquemment a- ou peu symptomatique lorsqu'elle est contractée en bas âge : néanmoins, le médecin ne doit pas perdre de vue que les formes symptomatiques peuvent se compliquer d'évolution bi-phasiques et/ou fulminantes, entraînant le décès si la situation est méconnue et le patient référé trop tard pour transplantation.

L'hépatite A pourrait également être un risque particulier pour les patients souffrant d'autres hépatopathies chroniques. Sept sur dix-sept porteurs chroniques du virus C suivi prospectivement ont développé une hépatite fulminante<sup>6</sup>. La vaccination des patients atteints d'hépatopathie chronique est souhaitable, avec des taux de réponse de 73 à 83%<sup>7</sup>. Trop souvent, l'hépatite A a la réputation d'être nécessairement bénigne, et le risque potentiel d'évolution défavorable vers l'hépatite fulminante ou le décès est méconnu<sup>3,8</sup>. En cas de persistance de l'ictère, il y a lieu de suivre les fonctions de synthèse (quick ou INR) et d'être attentif aux signes d'encéphalopathie. Dans une étude sentinelle américaine, 13% des patients atteints d'hépatite A ont dû être hospitalisés et 0,2% sont décédés. Le risque de décès et d'hépatite fulminante est plus élevé avant 5 ans et après 50 ans (2,7%) .

Le vaccin de l'hépatite A a démontré son efficacité en prophylaxie secondaire : donné aux contacts familiaux dans les 8 jours des symptômes, le vaccin réduit l'incidence d'infection de 13,3% à 2,8%. Il est calculé que la vaccination de 18 contacts familiaux permet de prévenir un cas secondaire.

Le vaccin combiné A et B se donne selon le schéma 0-1-6 mois, avec un taux de réponse de 98,8% (anti HBV) et 100% (anti HAV) dès la seconde dose .

## HEPATITE B

### *Incidence- fréquence-modes de contamination*

L'hépatite B peut être aiguë ou chronique, et cette dernière forme peut évoluer pendant plusieurs décennies, ce qui explique l'immense réservoir humain pour ce virus. L'OMS estime à environ 400 millions le nombre de porteurs chroniques du virus VHB. En Belgique, un peu moins de 1% de la population est porteur chronique, et 6 à 7% de la population a été en contact avec le virus. Il s'agit de la première des maladies sexuellement transmissibles. Les enfants sont quant à eux contaminés à la naissance, le risque atteignant 90% s'ils naissent d'une mère HBe ag+ et HBs ag+. Il est de 20% si la mère a déjà éliminé l'HBe ag et est uniquement HBs ag+.

Lorsque la contamination a lieu à la naissance, 90% des enfants développeront une forme chronique. Si la contamination a lieu plus tard dans la vie, adolescence, âge adulte), 90% des hépatites B évoluent sur un mode aigu, et 10% passent à la chronicité.

## MODES DE TRANSMISSION DE L'HEPATITE B

**Materno infantile:** 90% si mère HBe et HBs ag+ ; 20% si mère uniquement HBs ag+

**Sexuelle:** adolescents, jeunes adultes, rapports non protégés

**Piqûres:** drogués, personnel soignant, piercing, tatouages, "frères de sang" (Scoutisme !!!)...

**Transfusion sanguine:** risque résiduel réel, vu l'acceptation de donneurs HBc ac+

**Horizontale:** Promiscuité, lésions cutanées, parasitoses:  
Transmission non sexuelle

## *Virologie*

Le virus de l'hépatite B est un virus à ADN. Il pénètre la cellule, et intègre le noyau sous forme circulaire très stable. Il produit des transcrits d'ARNm. Les uns servent à la fabrication des protéines virales au niveau du réticulum endoplasmique. Un transcrit complet subit l'action de la transcriptase réverse, et donne naissance à un brin négatif d'ADN. L'ADN polymérase virale synthétise la chaîne complémentaire, formant un ADN en partie bicaténaire qui est ensuite assemblé avec les protéines virales pour former une particule virale complète.

**Sérologie:** Le diagnostic est facilité par la présence de protéines virales, antigéniques, dans le sérum la phase aiguë ou chez le porteur chronique: les antigènes e (**HBe ag**) et s (**HBs ag**). Un troisième antigène, HBc, est uniquement retrouvé dans le foie. Ces trois antigènes donnent naissance à des anticorps. Les **anti HBc** sont présents dès le début de la maladie et ne signent donc pas la guérison: Ils sont d'abord de nature IgM, et ensuite IgG qui persistent à vie: **Les anti-HBc sont le témoin d'un contact actuel ou antérieur avec le virus naturel.** (Les anti-HBc ne sont pas retrouvés chez un sujet vacciné).

**HEPATITE B aiguë :** Celle ci évolue en quelques semaines . Elle peut prendre tous les degrés de gravité: asymptomatique, hépatite aiguë , hépatite fulminante La première phase de la guérison coïncide avec la disparition de l'HBe ag et l'apparition d'anti HBe. A ce stade, la réplication virale est inhibée (disparition de l'ADN sérique) et les enzymes se normalisent. Les anti Hbe ne persistent pas à vie.

- La deuxième phase de la guérison se caractérise par la perte de l'HBs ag et l'apparition d'anti HBs: le patient est guéri. Les anti HBs persistent à vie.

Un patient qui a eu une hépatite B aura donc des anti HBs et des anti HBc.

### **HEPATITE B chronique:**

Dans ce cas, le patient reste pendant des mois, des années, des décennies porteurs des HBs et HBe ag, sans apparition des anticorps correspondant. On peut détecter l'ADN viral dans le sérum, à des taux variables. Son hépatite chronique peut évoluer vers la cirrhose et le cancer du foie (hépatocarcinome). Un hépatocarcinome peut même survenir sans cirrhose.

- La première phase de la guérison coïncide avec la disparition de l'HBe ag et l'apparition d'anti HBe. A ce stade, la réplication virale est inhibée (disparition de l'ADN sérique) et les enzymes se normalisent. *Il existe cependant des situations où la réplication virale continue malgré la séroconversion HBe ag-ac. Il s'agit alors d'un virus appelé "pré-core mutant", qui se multiplie et reste pathogène malgré la présence d'HBe ac et sans plus produire l'HBe ag.*
- La deuxième phase de la guérison se caractérise par la perte de l'HBs ag et l'apparition d'anti HBs:
- Cette phase peut suivre de plusieurs années la première phase de séroconversion HBe

### **PROPHYLAXIE**

Vaccin: Il est constitué d'antigène s recombinant, et donne lieu à l'apparition d'anti HBs. Administré en bas âge, en trois doses (0-1-6 ou 12 mois), il suscite une réponse chez plus de 95% des enfants. Il doit être administré dans le deltoïde ( pas dans la fesse!!). En cas de contact chez un sujet non vacciné (nouveau né de mère porteuse, piqûre...), on administre à la fois le vaccin et des gammaglobulines. Le préservatif doit être utilisé en cas de contact sexuel avec un sujet porteur chronique, tant qu'une vaccination efficace n'aura pas été effectuée.

*L'hépatite B reste un sujet de préoccupation majeure . La vaccination universelle a été adoptée aux EU en 1991 , et le taux d'immunisation a atteint 86% en 1996. Cependant, un cinquième des médecins n'est pas encore convaincu de son importance . Dans les zones endémiques, la vaccination permet de diminuer le taux de portage dans la population, y compris chez les enfants non vaccinés par réduction de la transmission horizontale . Il s'agit en fait du premier vaccin qui puisse diminuer l'incidence d'un cancer pédiatrique, l'hépatocarcinome. Chez*

*l'enfant à terme, la vaccination en période néonatale permet d'atteindre un taux de séroprotection chez 95% des enfants, mais chez les prématurés de petit poids, le taux de réponse est moindre : il est préconisé d'attendre un poids de 2kg, ou un âge de 2 mois 20. L'échec de vaccination d'enfants nés de mère porteuse est lié à la présence de l'ag HBs à la naissance, témoignant d'une infection in utéro, telles qu'observée chez 2.4% de 665 nouveaux nés de mères porteuses . Tous ces enfants deviennent porteurs chroniques.*

*Le schéma de vaccination classiquement utilisé dans notre pays comprend 3 doses du vaccin selon le schéma 0,1,6. Il est utile de savoir que un espacement des doses n'entraîne pas de modifications du taux de protection, ni des taux géométriques d'anticorps, par exemple en comparaison avec un schéma 0-12-24 mois.*

*Malgré la disponibilité de la vaccination, la prévalence de l'hépatite B n'a pas diminué aux EU entre 1980 & 1994, avec un nombre estimé de 330000 nouveaux cas par an, dont 16000 à 18000 sous forme d'hépatites aiguës 23. De plus , l'augmentation d'incidence de l'hépatocarcinome aux EU est attribuée au nombre croissant de patients atteints d'hépatites B ou C , et du fait que les patients infectés dans les années 60&70 atteignent maintenant 2 à 3 décennies d'évolution*

*Sur une série de 610 patients adultes , le taux de progression vers la cirrhose atteint 21% après 10 ans et 37% après 15 ans, la consommation d'alcool étant un facteur d'évolution indépendant . Il en ressort que les adolescents porteurs du virus devraient s'abstenir de consommer de l'alcool, lequel pourrait être en cause dans les formes plus agressives retrouvées chez l'adulte par rapport aux enfants. Dans cette même étude, le taux de progression vers l'hépatocarcinome atteignait 5% à 10 ans et 19% à 15 ans . L'hépatocarcinome peut apparaître en dehors de la cirrhose . Parmi les patients infectés à la naissance et pour les porteurs chroniques du virus (HBs ag +), le risque de développer un hépatocarcinome au cours de la vie entière atteint 50% pour les hommes et 20% pour les femmes . Le risque augmente avec la durée d'évolution et la sévérité de l'atteinte histologique . Les études d'histoire naturelle sont peu nombreuses, et contaminées par les traitements reçus. Sur 185 enfants méditerranéens suivi en moyenne pendant 13 ans, 84% éliminèrent l'HBe ag, et 6% l'HBs ag. Neuf patients ont récidivé, certains infectés par un virus pré-core mutant et deux (2%) développèrent un hépatocarcinome . Une minorité des patients inclus dans cette étude avaient été infectés à la naissance, et des études similaires chez des patients dans cette situation restent nécessaires.*

*Les virus pré-core mutant coexistent avec le virus " sauvage " chez 10 à 25% des enfants porteurs d'hépatite B chronique, et ce pourcentage monte à 39% après séroconversion HBe . Le mutant pourrait être sélectionné par la pression immunitaire de l'hôte, ce qui pourrait expliquer le pourcentage plus élevé de mutants chez des enfants infectés tardivement (65%), en comparaison avec celui des enfants infectés à la naissance (37.5%), qui ont une tolérance immunitaire accrue vis à vis du virus .*

## **TRAITEMENT**

**Mis à part la vaccination, tout traitement susceptible d'éradiquer le virus HBV est susceptible de réduire le risque de cirrhose et d'hépatocarcinome .Le premier traitement enregistré pour cette affection est l'Interferon alpha.**

*Une large étude multicentrique, multinationale comprenant 144 enfants a été conduite par notre service pour évaluer l'efficacité de l'interféron alpha 2 B pour promouvoir la perte de l'antigène e chez des enfants porteurs chroniques avec ascension des transaminases . Les enfants recevaient de l'interféron alpha 2 B, 6MU/m , 3 fois par semaine, pendant 6 mois 16. Le taux d'élimination de l'HBe ag atteignait 26% à un an et 33% à 18 mois, versus 11% chez les patients contrôles. De plus, dix pourcents des patients traités développent une séroconversion pour HBs, versus 1% des patients contrôles. (Gastroenterology 1998;114:988-995). Au vu de ces données pédiatrique, l'interféron serait à même d'augmenter l'espérance de vie, réduire les coûts de la maladie et peut être les complications d'hépatocarcinome.*

*A côté de l'interféron, la Lamivudine est actuellement un des traitements les plus prometteurs de l'hépatite B chronique 32. Dans l'étude princeps réalisée chez des patients adultes chinois, la dose de 100 mg/jour permet d'inhiber rapidement la réplication virale et de promouvoir la perte de l'HBe ag chez 16% versus 4% des patients. Le taux de normalisation des transaminases atteint 72% versus 24% dans le groupe placebo. Néanmoins, un virus " mutant ", plus récemment rebaptisé " variant ", peut apparaître chez 14% des patients après un an de traitement . Ce virus variant serait en fait présent en tant qu'espèce minoritaire avant le traitement, et serait sélectionné par celui ci .*

*Plus récemment, une étude réalisée aux Etats-Unis a confirmé que 32% des patients traités pendant un an éliminent l'antigène e, versus 11% dans le groupe contrôle. Quatre mois après la fin du traitement, 29% des patients sont HBe ag négatifs versus 15% des contrôles. La séroconversion e (apparition d'anticorps HBe), 4 mois après la fin du traitement, est de 17% versus 9% pour le groupe contrôle. Une amélioration histologique est observée chez 52pc des patients traités et chez 23% des contrôles) .*

*La lamivudine est particulièrement utilisée en préparation à la transplantation hépatique : elle permet en général une stabilisation, voire une amélioration clinique . Après transplantation, elle prévient la récurrence de l'infection virale, l'émergence de virus variants étant chez ces patients associée à une charge virale élevée avant traitement .*

#### **Lamivudine chez l'enfant:**

*Chez l'enfant, une étude pharmacocinétique a permis de définir la dose utile de 3mg/kg, la dose adulte étant indiquée à partir de 12 ans . L' étude d'efficacité au long cours a montré que ce traitement était efficace chez les enfants qui ont des transaminases élevées, à partir de 2 x limite supérieure de la normale (34% versus 12% de seroconversion à 1 an) . Le taux de résistance du au virus YMDD mutant était de 19% à 1 an. Les études d'efficacité à plus long terme sont en cours.*

**CE TRAITEMENT NE DOIT PAS ETRE DONNE SANS DISCRIMINATION A TOUT ENFANT PORTEUR DU VIRUS**

Actuellement, l'espoir est basé sur un nouvel analogue de nucléoside, l'Adefovir (Gilead), qui présente un profil d'efficacité et de sécurité similaire à celui de la Lamivudine, sans toutefois induire de mutations et de résistance à ce stade, bien que ce risque reste théoriquement possible.

## L'HEPATITE C

La transmission de l'hépatite C étant parentérale, le taux d'infection est moindre chez l'enfant que chez l'adulte. La plupart ont été infectés par transfusion ou dérivés sanguins avant 1990. Malgré sa relative inefficacité, la transmission verticale est actuellement la principale source de contamination des enfants, en cause dans plus de nonante pour cent des cas survenus après 1990, alors qu'auparavant les transfusions étaient responsables de 54% des cas. Près de la moitié des mères avaient subi des injections ou utilisaient des stupéfiants. Ainsi, l'usage de drogue intraveineuses par les mères devient la principale cause d'infection des enfants en Europe. Il est dès lors recommandé de tester les enfants de mère HCV positives, ou ayant des risques d'hépatite C, tels que usage de drogues intraveineuses, transfusions avant le dépistage, ou hémodialyse.

Le taux de transmission de la mère porteuse à l'enfant avoisine les 3 pour cent. Il est nul en l'absence de virémie maternelle, et atteint 5 pour cent en cas de présence d'ARN viral circulant au moment de l'accouchement. L'allaitement maternel n'augmente globalement pas le risque de transmission, mais l'allaitement est toutefois déconseillé car pourrait transmettre l'infection en cas de charge virale circulante élevée chez la mère (immunodéprimée..) ou lorsque l'hépatite maternelle est symptomatique. La hauteur de la charge virale peut influencer le risque de transmission verticale, et la charge virale pourrait augmenter en fin de grossesse. La co-infection par le virus HIV augmente le risque infectieux de 7.5% à 40%.

Dans le domaine de la transplantation hépatique, une infection via le greffon était retrouvée chez 11% des patients transplantés avant 1990, entraînant hépatite chronique et parfois cirrhose dans les années suivant la transplantation. Depuis la détection systématique, les infections acquises via la transplantation ont disparu dans notre expérience, bien que certains rapportent encore une incidence de 4%. Le traitement à l'interféron après transplantation n'a pas démontré d'utilité, et pourrait même déclencher des rejets et des insuffisances hépatiques causant le décès chez 23% (4/11) des patients traités.

Une incidence similaire (14.6%) d'hépatite C a été observée après chirurgie cardiaque en bas âge.

En raison de la relative rareté de cette affection chez l'enfant, les études d'histoire naturelle restent insuffisantes. De même, il n'existe pas d'étude d'efficacité des traitements à large échelle.

Des données encourageantes ont récemment été publiées, démontrant un relativement bon pronostic au long cours des enfants infectés en bas âge par multitransfusion. Entre 12 et 27 ans après l'intervention, quarante-cinq pour cent des patients avec sérologie HCV positive n'avaient pas de virus détectable.

dans le sérum. Parmi les enfants positifs pour l'HCV RNA (55%), un seul avait des transaminases élevées, peut être en raison d'une cardiopathie congestive. Trois sur patients biopsiés avaient des lésions histologiques progressives, tous trois ayant peut-être une autre pathologie responsable. Ces patients cardiaques n'étaient pas immunodéprimés, au contraire des enfants transplantés ou ayant souffert de pathologies malignes .

L'hépatite C présente la plupart du temps une évolution bénigne à l'âge pédiatrique, mais sa propension à la chronicité pendant des décennies risque de conduire à la cirrhose et à l'hépatocarcinome. Une telle évolution est à craindre chez ±20% des patients , tandis que 15% des patients guérissent spontanément, et 25% gardent une évolution bénigne 49.

### **Traitement**

Pour les patients évolutifs, des essais de traitements ont été tentés chez l'enfant comme chez l'adulte. Par l'utilisation d'interféron seul (3MU/m<sup>2</sup> 3x/sem pendant 6 mois), un taux de rémission, incluant normalisation des enzymes et négativation de l'ARN viral est obtenu chez 19% des patients 50. D'autres ont obtenu des résultats moins encourageants, avec un taux de guérison définitive en dessous de 10% 51. Il est actuellement établi chez l'adulte qu'un traitement combinant Interféron et Ribavirin (25mg/kg/jour), et une période prolongée de traitement ( 6 mois à 1 an) sont à même d'améliorer significativement le taux de réponse : ainsi , le taux de réponse durable (6 mois après arrêt du traitement) atteint 30%, versus 13% pour l'interféron seul. Ce traitement combiné a également démontré son efficacité chez les patients qui ont rechuté après traitement à l'interféron seul : 48% de réponse, versus 8% pour un retraitement à l'interféron seul . A ce stade, nous utilisons des traitements combinés chez des enfants dont l'hépatite est particulièrement agressive sur le plan biochimique et histologique.

Dernièrement, des données ont été publiées chez l'adulte concernant l'utilisation d'interféron pegylé, c'est-à-dire couplé à du polyéthylène glycol, ce qui augmente sa demi-vie, ralentit la résorption, et permet une seule injection hebdomadaire. La tolérance est meilleure, tant chez le patient atteint d'hépatite chronique que chez le cirrhotique. Les résultats sont également significativement meilleurs qu'avec interféron classique (3MU, 3x/sem)

Le traitement actuel , "gold standard", est l'association d'interféron pegylé et de ribavirine, permettant d'atteindre des réponses durables chez 46% des patients porteurs du génotype 1 et chez plus de 75% de ceux porteurs des génotypes 2&3 (Etude Roche, Pegasys). Tous patients confondus (Etude Shering-Plough, Peginteron) le taux de réponse durable est de 54% pour une durée de traitement de 1 an, dose de Ribavirine de 1200 mg; la réponse des génotypes 1 dans cette étude est de 42%. (Voir figures ci dessous).

Actuellement, le traitement recommandé est de 6 mois pour le génotype 2 ou 3, et de 1 an pour le génotype 1.

## VACCINATIONS DE L'ENFANT

### 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 (Méningitec 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								
Âges 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
<a href="#">Poliomyélite</a>	X	X	X	-	X	X	-	-
<a href="#">Diptérie</a> <a href="#">Tétanos</a> <a href="#">Coqueluche</a>								
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	-	-	-
<a href="#">Hépatite B</a>	X	X	X	-	X	-	Rattrapage si pas fait en bas âge	-
<a href="#">Rougeole</a> <a href="#">Rubéole</a> <a href="#">Oreillons</a>	-	-	-	X X X	-	Rattrapage si pas fait en bas âge	X X X	Rattrapage si pas fait à 12 ans
<a href="#">Méningocoque C</a>	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,....

*Nous passons en revue quelques maladies infectieuses classiques.*

### → 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 une 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.

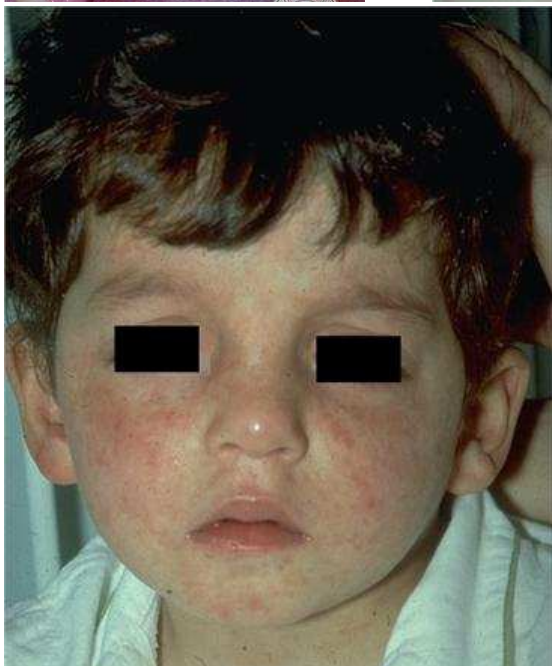
Le traitement sera dirigé contre le microbe, et on surveillera notamment les urines, les taux des ASLO.

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.

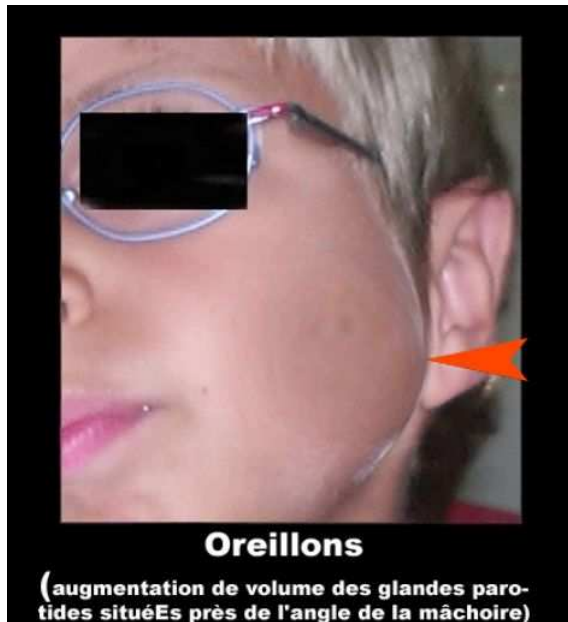
La maladie est caractérisée par une altération de l'état général, avec fièvre, une éruption cutanée, des *adénopathies occipitales*.



## → 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° 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.

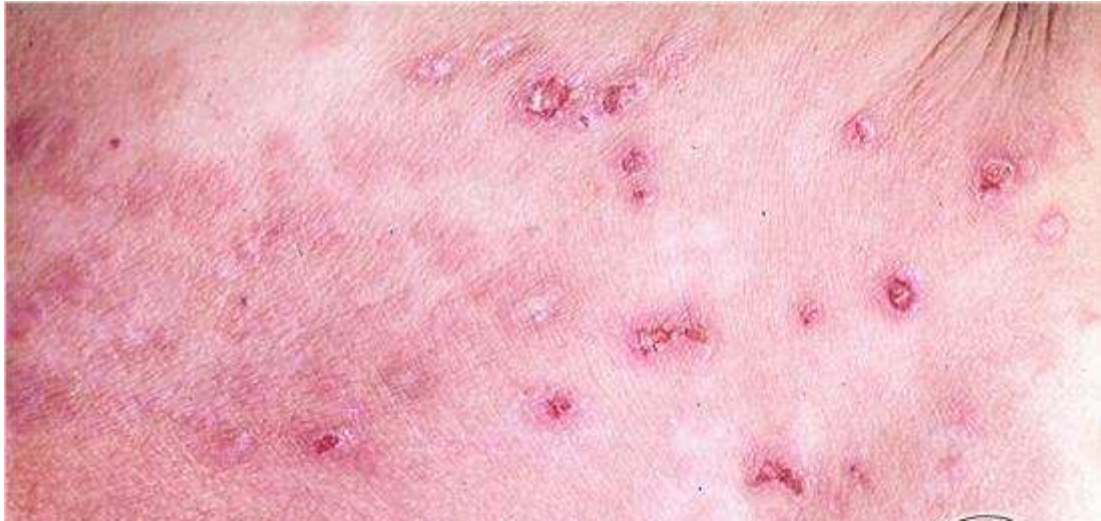
Pour les éruptions fort marquées, l'Académie américaine de Pédiatrie donne son accord pour l'administration d'acyclovir au stade précoce afin d'écourter la maladie.

L'altération de l'état général et la fièvre doivent éviter des médicaments 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 radicaire



→ quelques formes de stomatite

**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.



*Fig 11. Prominent periorificial crusting and generalized erythroderma with peeling of superficial epidermis in staphylococcal scalded skin syndrome.*

# BORRELIA

## 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 gavée 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.

### 23 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)

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 (cf photo de rostre), 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.