
UNIVERSITE DE NANTES

UNITE DE FORMATION ET DE RECHERCHE D'ODONTOLOGIE

Année 2003

Thèse n°

Les maladies immunodéficientes acquises en
pédiatrie. Relations et interrelations avec les
maladies parodontales.

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE
DOCTEUR en CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement par

Sandrine CLERC
(16/02/1971)

Le 06 janvier 2004 devant le jury ci-dessous

JURY

Président : Monsieur le Professeur Alain DANIEL
Assesseur : Mademoiselle le Professeur Marie-Christine FRAYSSE
Assesseur : Monsieur le Docteur Gilles AMADOR DEL VALLE

Directeur : Monsieur le Docteur Philippe LEMAITRE

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	7
CHAPITRE 1 : DEFINITION ET DESCRIPTION DES DIFFERENTS TERMES DU SUJET	8
<u>1-Le parodonte</u>	9
1.1-Le parodonte sain. L'espace biologique	9
1.2-Les lésions gingivales	9
1.2.1-La lésion initiale	9
1.2.2-La lésion primaire ou gingivite établie	10
1.2.3-La lésion gingivo-parodontale avancée ou parodontite	10
<u>2-L'immunologie</u>	11
2.1-L'immunité naturelle ou innée	12
2.1.1-Les barrières naturelles physiques	12
2.1.1.1-La peau	12
2.1.1.2-Les muqueuses	12
2.1.1.3-L'antagonisme microbien	13
2.1.2-Les barrières physiques ou cellulaires	13
2.1.2.1-Les cellules phagocytaires	14
2.1.2.2-Le système du complément	14
2.1.2.3-Les cytokines ou lymphokines	16
2.1.2.3.1-II-1, II-6 et TNF	17
2.1.2.3.2-II-2	17
2.1.2.3.3-II-3	18
2.1.2.3.4-II-4, II-5 et II-6	18
2.1.2.3.5-Interférons : INF	18
2.1.2.3.6-Les facteurs de croissance hématopoïétiques	18
2.1.2.4-Les protéines de la phase aigüe	19
2.1.2.5-CNK (Natural Killer)	19
2.1.2.6-Les polynucléaires éosinophiles	19
2.2-L'immunité acquise spécifique	19
2.2.1-Les cellules de l'immunité	20
2.2.1.1-Les cellules présentatrices de l'antigène ou CPA	20
2.2.1.2-Les lymphocytes	21
2.2.1.2.1-Les lymphocytes B et immunité humorale	21
a-Originé	21
b-Fonction	21
c-Les anticorps	21
2.2.1.2.2-Les lymphocytes T et immunité cellulaire	25
a-Les lymphocytes T auxiliaires ou CD4	26

b-Les lymphocytes T CD8 ou cytotoxiques Tc	26
c-Les lymphocytes ni T ni B	27
2.3-Les organes lymphoïdes	27
2.3.1-Les organes lymphoïdes centraux	27
2.3.1.1-Le thymus	28
2.3.1.2-La moelle osseuse	29
2.3.2-Les organes lymphoïdes secondaires	29
2.3.2.1-Les ganglions lymphatiques	30
2.3.2.2-La rate	31
2.3.2.3-Les tissus lymphoïdes annexes aux muqueuses	32
<u>3-L'immaturité immunologique de l'enfant</u>	32
3.1-Les barrières cellulaires et clinique de l'immunité innée	33
3.1.1-Les granulocytes	33
3.1.2-Les monocytes et les macrophages	33
3.1.3-Le complément sérique	33
3.2-La réponse globale chez le nouveau-né	33
<u>4-L'immunodéficience acquise</u>	35
4.1-L'immunodéficience congénitale et/ou héréditaire	35
4.2-L'immunodéficience acquise	35
<u>5-La pédiatrie</u>	36
5.1-Le nouveau-né	36
5.2-L'enfance	36
5.3-L'adolescence	36
CHAPITRE 2 : LE PARODONTE DE L'ENFANT, LES PATHOLOGIES	37
<u>1-Les spécificités parodontales chez l'enfant</u>	38
1.1-Le parodonte en denture lactéale	38
1.2-Le parodonte en denture mixte	38
<u>2-Etiopathogénie des maladies parodontales</u>	39
2.1-Pathogénicité bactérienne en parodontologie	39
2.1.1-L'opportuniste	40
2.1.2-L'étiologie polymicrobienne	41
2.1.3-Les facteurs de virulence des bactériémies	41
2.1.3.1-Les facteurs contrôlant la colonisation	42
2.1.3.2-Les facteurs contrôlant la lyse tissulaire	42

2.1.3.2.1-Par action directe	42
2.1.3.2.2-Par action indirecte	43
2.1.3.2.3-Par pénétration des bactéries dans les tissus	44
2.1.3.3-Les facteurs contournant les systèmes de défense de l'hôte	44
2.2-Les bactéries parodonto-pathogènes	45
2.2.1-La gingivite : la gingivite chronique	45
2.2.2-Les parodontites juvéniles	46
2.2.2.1-Parodontites juvéniles localisées	46
2.2.2.2-Parodontites juvéniles généralisées	47
2.2.3-La parodontite prépubertaire	47
2.2.4-La gingivite et la parodontite associées au VIH	47
2.2.5-La gingivite ulcéro-nécrotique	47
CHAPITRE 3 : LES MALADIES LIEES A L'IMMUNODEPRESSION EN PEDIATRIE ET LEURS MANIFESTATIONS PARODONTALES EVENTUELLES	49
<u>1-Exploration de l'immunité</u>	50
1.1-L'interrogatoire	50
1.2-Examen clinique	51
1.3-Le bilan	51
1.3.1-Examens courants	51
1.3.2-Autres examens	52
<u>2-Déficit acquis en immunoglobulines. Généralités</u>	53
<u>3-Déficit acquis en complément. Généralités</u>	54
3.1-Conséquences buccales	54
<u>4-Déficit acquis en immunité cellulaire. Généralités</u>	55
<u>5- Déficit secondaire aux infections virales</u>	56
5.1-Infections virales congénitales	56
5.2-Infections par le virus de l'immunodéficience acquise	56
5.2.1-Voie de contamination	57
5.2.2-Diagnostic	57
5.2.2.1-Avant 18 mois	57
5.2.2.2-Après 18 mois	58
5.2.3-La maladie chez l'enfant	58

5.2.4-La thérapeutique	59
5.2.4.1-Le suivi initial	59
5.2.4.2-L'enfant non infecté	59
5.2.4.3-L'enfant infecté	60
5.2.5-Conséquences buccales générales	60
5.2.5.1-Principales lésions toujours associées au VIH	61
5.2.5.1.1-Candidose buccale	61
5.2.5.1.2-La leucoplasie chevelue	61
5.2.5.1.3-Le sarcome de Kaposi	61
5.2.5.1.4-Le lymphome non Hodgkinien	62
5.2.5.1.5-La gingivite linéaire érythémateuse	62
5.2.5.1.6-La GUNA	63
5.2.5.1.7-La PUNA	63
5.2.5.2-Lésions parodontales fréquemment observées chez le patient	63
5.2.5.3-Autres lésions possibles	64
5.3-Infections virales aiguës	64
5.3.1-Les virus responsables d'un déficit immunitaire	64
5.3.2-Les conséquences des infections virales sur un terrain immunodéficientaire	65
5.3.2.1-Le virus de la varicelle et du zona : VZV	65
5.3.2.1.1-Conséquences buccales de la varicelle	65
5.3.2.1.2-Conséquences buccales du zona	65
5.3.2.2-L'herpes simplex type I ou II	66
5.3.2.3-La rougeole	67
5.3.2.4-Les hépatites	67
5.3.2.4.1-Hépatite A	67
5.3.2.4.2-Hépatite B	67
5.3.2.4.3-Hépatite C	68
5.4-Infections virales chroniques	68
<u>6-Déficits immunitaires et infections bactériennes : relations</u>	68
6.1-Déficits dus aux infections bactériennes	68
6.2-Conséquences des infections bactériennes sur un terrain immunodéficient	69
6.3-Conséquences buccales	69
6.3.1-La tuberculose	70
6.3.2-Infections à streptocoques	70
6.3.3-Conséquences buccales de la syphilis	70
<u>7-Déficits liés aux infections parasitaires et mycoses</u>	71
7.1-Incidences des infections parasitaires sur un sujet immunodéficient	71
7.1.1-La pneumocystose	72
7.1.2-La toxoplasmose	72
7.1.3-L'anguillulose	72
7.1.4-Les parasitoses rares	72
7.2-Incidences des mycoses sur un sujet immunodéficient	73
7.2.1-Les candidoses	73

7.2.2-Les aspergilloses	74
7.2.3-Les cryptococcoses	75
7.2.4-Autres mycoses	75
<u>8-Déficits secondaires à des infections néoplasiques</u>	76
8.1-La maladie de Hodgkin	76
8.1.1-Conséquences buccales	77
8.2-Les leucémies aiguës de l'enfant	77
8.2.1-Les leucémies aiguës lymphoblastiques	78
8.2.2-Les leucémies aiguës myéloblastiques	78
8.2.3-Conséquences buccales des leucémies aiguës	78
<u>9-Déficits secondaires au traitement immunosuppresseurs</u>	79
9.1-Les thiopurines	79
9.1.1-Conséquences buccales	79
9.2-Les agents alkylants ou alcoylants	80
9.2.1-Conséquences buccales	80
9.3-Les glucocorticoïdes	80
9.4-Le sérum anti-lymphocytaire	81
9.5-Les cyclosporines, rapamycines et FK 506	81
9.5.1-Conséquences buccales	81
9.6-Les anticorps monoclonaux	82
9.7-La désoxyspergualine	82
9.8-L'irradiation	82
9.8.1-Conséquences buccales	83
<u>10-Les déficits liés à la malnutrition</u>	84
10.1-Le Kwashiorkor	85
10.1.1-Conséquences buccales	85
10.2-Le marasme	86
<u>11-Les déficits liés à la splenectomie</u>	86
<u>12-Les déficits liés à l'insuffisance rénale et autres modifications métaboliques</u>	86
<u>13-Les déficits liés à l'hypoprotidémie</u>	87
<u>14-Les déficits liés à la sarcoïdose</u>	87
14.1-Conséquences buccales	87

<u>15-Les déficits liés à la trisomie 21</u>	88
15.1-Conséquences buccales	88
<u>16-Généralités sur les influences de la maladie parodontale sur le système immunitaire.</u>	88
CONCLUSION	90
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	91

INTRODUCTION

Le processus immunitaire et ses dérèglements sont au centre de ce travail dont le but est de décrire la place qu'il occupe, son influence, au niveau des maladies parodontales, et ceci, pendant l'enfance.

Il sera question de l'évaluation de l'état parodontal, dans sa généralité, des caractéristiques d'un parodonte sain chez l'enfant et de ses lésions (d'après l'ancienne classification).

Puis seront décrits les différents systèmes immunitaires et l'environnement pédiatrique sera défini.

Nous ciblerons ensuite plus spécifiquement cette étude chez les enfants en évoquant leurs particularités cliniques buccales et étiopathogénie des maladies parodontales.

La réponse immunitaire sera par la suite plus largement étudiée, ses dysfonctionnements face aux diverses agressions et les conséquences buccales induites.

Nous rappellerons succinctement les actions des bactéries et de leurs toxines sur le système immunitaire local que nous avons développé plus en détails auparavant.

CHAPITRE 1 :
DEFINITION ET DESCRIPTION
DES DIFFERENTS TERMES
DU SUJET

1-Le parodonte

Il se définit comme étant l'ensemble des tissus environnants l'organe dentaire et le liant à l'os alvéolaire.

L'évaluation de l'état parodontal est indispensable au diagnostic et à la réalisation du plan de traitement. Cet acte doit conduire le praticien à déterminer si le parodonte est malade ou non, trouver l'étiologie s'il y a pathologie. Il lui est donc indispensable de bien connaître les différentes caractéristiques d'un parodonte sain au départ. Nous considérerons ici que cette connaissance est acquise. On ne développera que des généralités dans ce chapitre, ce domaine étant étudié de façon plus approfondie plus tard.

1.1-Le parodonte sain. L'espace biologique

Classiquement l'espace biologique est un endroit existant entre le fond du sillon gingivo-dentaire et la crête osseuse alvéolaire. Il doit être impérativement respecté et exempt de toute inflammation et donc d'agression bactérienne lors de tout acte thérapeutique sous peine de voir apparaître inflammation, lyse osseuse et récession.

Il est de 2 à 3 mm, varie entre chaque individu mais reste relativement stable d'une dent à une autre chez un même individu.

L'évaluation préalable de cet espace se fera à l'aide du sondage et à la radiographie.

1.2-Les lésions gingivales

Une gingivite ne s'installe pas d'emblée, il y a différents degrés de gravité qui présentent chacun des signes histopathologiques spécifiques mais pouvant coexister.

1.2.1-La lésion initiale

La lésion initiale se traduit par une augmentation de l'activité des mécanismes de défense du tissu gingival (SCROEDER et coll ; 1973-1975). Il suffit de quelques jours sans brossage pour

voir apparaître une réponse inflammatoire substantielle, celle ci varie selon les individus. On répertorie quelques signes cliniques généraux :

- Rougeur de la gencive marginale = énanthème ;
- Une tuméfaction qui enlève à la gencive son aspect granité en peau d'orange pour devenir rouge et luisante ;
- Une tendance au saignement lors du sondage du sillon gingivo-dentaire ;
- Une augmentation de la quantité et une modification du contenu du fluide gingival (qui peut servir d'élément diagnostique de la sévérité de la gingivite).

A ce stade, si des mesures de contrôle de plaque bactérienne sont reprises, la gingivite initiale est totalement réversible pour la plupart des individus (Lindhe 1975).

1.2.2-La lésion primaire ou gingivite établie

C'est une aggravation de lésion initiale et de ses signes cliniques. Une réaction de fibrose peut survenir induisant une hyperplasie gingivale. Il faut alors faire attention aux fausses poches parodontales car l'œdème de la gencive marginale entraîne son déplacement coronaire et donc un approfondissement du sillon gingival au sondage.

Il n'y a, à ce stade, ni migration apicale de l'épithélium de jonction, ni perte osseuse.

1.2.3-La lésion gingivo-parodontale avancée ou parodontite

Ce genre de lésion apparaît plus facilement chez les enfants (Zachrison, 1972). On trouve généralement les caractéristiques suivantes :

- Persistance d'une inflammation aiguë.
- Apparition de véritables poches parodontales présentant une profondeur pathologique.
- Perte de tissus osseux au niveau de la crête alvéolaire, visible sur une radiographie, et perte du système d'attache de la dent dans son alvéole.

- Mobilité(s) dentaire(s) pathologique(s) avec plus ou moins une migration.

Tous ces paramètres étant localisés ou généralisés.

Ensuite, en cas de parodontite non soignée ou maîtrisée, la progression de la parodontite peut entraîner des écoulements purulents, et une ou des expulsion(s) spontanée(s) de certains organes dentaires. Cette progression s'effectue en général par des poussées inflammatoires qui peuvent être la conséquence de l'invasion tissulaire par les bactéries (Frank, 1980).

2-L'immunologie

« Branche de la biologie étudiant les réactions immunitaires normales et pathologiques. »

L'immunologie est une discipline vaste recoupant de nombreux champs de la biologie et de la pathologie. Elle a pour objet l'étude de l'ensemble des réactions de l'organisme contre l'intrusion de toute substance étrangère.

Initialement réservée aux moyens de lutte contre les microbes, l'immunologie intéresse d'autres domaines comme les défenses anti-tumorales, l'immunité de greffe, l'auto-immunité ainsi qu'à ses dysfonctionnements.

On reconnaît au système immunitaire 3 fonctions :

- Définir le soi biologique.
- La reconnaissance du non soi.
- Organiser la lutte contre le non soi à l'aide de mécanismes spécifiques ou non.

L'immunité, du latin « Immunitas » signifiant : l'exception de, met en jeu deux processus apparus successivement au cours de l'évolution des espèces :

- L'immunité non spécifique, d'action immédiate.
- L'immunité spécifique, qui se développe en quelques jours et dépend de la reconnaissance spécifique de la substance étrangère, précédent sa destruction ; dont elle garde le souvenir.

2.1-L'immunité naturelle ou innée.

Elle englobe l'ensemble des systèmes anti-microbiens qui ne dépendent pas d'un contact antérieur avec l'agent infectieux. (29)

2.1.1-Les barrières naturelles physiques

Une partie de notre immunité naturelle est présente pour prévenir l'implantation dans notre organisme d'agents pathogènes, assurer leur élimination, inhiber leur prolifération et participer au besoin à la phase d'induction des réponses immunitaires. (30)

2.1.1.1-La peau

Lorsqu'elle est intacte, la peau constitue une barrière imperméable à beaucoup d'agents infectieux. Située au premier rang avec les muqueuses, elle présente des caractéristiques physico-chimiques (pH, effets inhibiteurs de l'acide lactique et des acides gras de la sueur, sécrétions sébacées...) qui lui permettent de repousser beaucoup de microbes.

Le staphylocoque doré fait exception car il infecte souvent le follicule pileux et les glandes cutanées relativement vulnérables. (1)

2.1.1.2-Les muqueuses

On insistera sur l'importance des revêtements muqueux des épithéliomas respiratoires et digestifs qui forment une interface considérable entre l'hôte et l'extérieur (supérieure à 500 m carré). Comme la peau, celles ci se comportent comme une barrière physique lorsqu'elles sont intactes et possèdent de plus :

- Le mucus qui empêche l'adhésion des bactéries et des microbes aux cellules épithéliales.
- Action mécanique de la toux, de l'éternuement, de la salive...
- Le M.A.L.T: Mucosal Associated Lymphoid Tissue.

- L'Anneau de Waldeyer : "Ensemble des formations lymphoïdes de la cavité bucco-pharyngienne comprenant l'amygdale linguale, les amygdales palatines, tubaires et pharyngiennes".

2.1.1.3-L'antagonisme microbien

Il est exercé par la flore saprophyte ou commensale à l'image d'une compétition :

- Vis à vis des nutriments essentiels.
- Production par la flore commensale de bactériocines contre des agents potentiellement pathogènes.

Ceci explique que tout traitement médicamenteux ou tout autre événement entraînant la disparition de cette flore va entraîner une augmentation de la prédisposition aux infections opportunistes avec *Candida-albicans* par exemple.

Ainsi est mis en place une immunité locale naturelle, pouvant être spécifique, car il est difficile d'isoler un seul type d'immunité. Elle est capable de réponse immunitaire de type cellulaire ou humoral avec notamment l'action des Ig A sécrétrices jouant un rôle essentiel de neutralisation et d'opsonisation. (29) Son fonctionnement est de plus en plus exploré et compris (mise au point de vaccins efficaces par voie muqueuse orale. (25).

2.1.2-Les barrières physiques ou cellulaires.

Elles sont constituées de systèmes anti-microbiens « non spécifiques » car ils ne dépendent pas d'un contact antérieur avec un agent infectieux et les mêmes facteurs moléculaires ou cellulaires étant mis en jeu quel que soit l'agent pathogène. Elle peut voir son efficacité augmentée dans le cadre de l'immunité acquise spécifique (25).

Lorsque les micro-organismes passent les barrières naturelles et pénètrent dans l'organisme, deux principaux mécanismes entrent en jeu :

- Destruction par des facteurs chimiques solubles.
- Phagocytose.

Ils peuvent être directement efficaces et neutraliser à eux seuls les agents pathogènes ou au contraire intervenir en retardant l'infection, en préparant ou amplifiant la réponse immune spécifique.

2.1.2.1-Les cellules phagocytaires

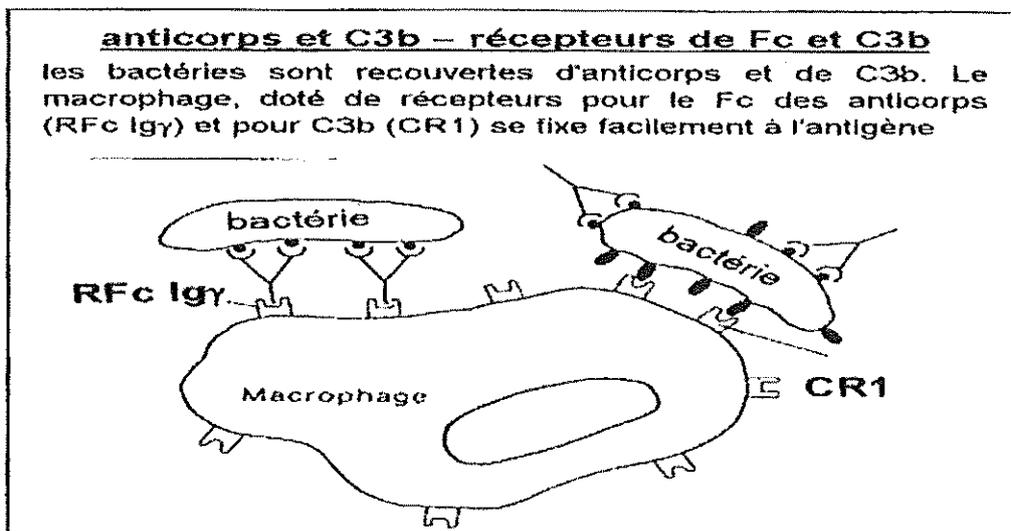
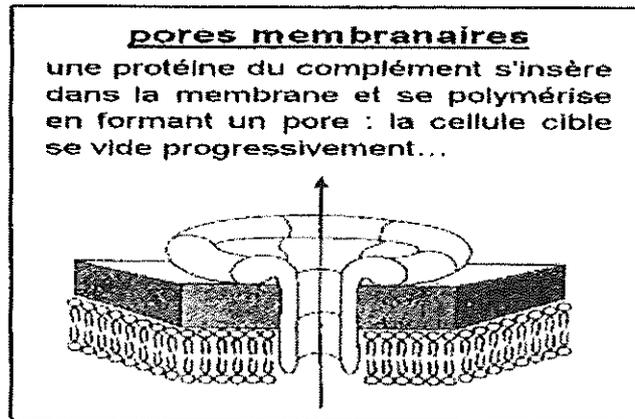
1) Les polynucléaires neutrophiles : principale ligne de défense contre les bactéries pyogènes. Ils sont prédominants dans le sang et ont une cellule souche hématopoïétique.

2) Le système monocyte / macrophage : Le macrophage dérive du pro-monocyte médullaire ensuite monocyte sanguin et macrophage résident qui appartient aux phagocytes mononucléés. Ces cellules défendent l'organisme par la phagocytose. Elles possèdent un grand nombre de lysosomes grâce auxquels elles jouent un rôle primordial dans l'élimination des bactéries, virus, parasites, cellules vieilles ou endommagées.

Elles participent à l'immunité spécifique par leur fonction de présentation de l'antigène à d'autres cellules immunitaires.

2.1.2.2-Le système du complément

Il est composé d'une série complexe d'une vingtaine de protéines plasmatiques, qui peuvent être considérées comme des éléments essentiels de l'immunité innée, ainsi que de 5 protéines membranaires à fonctions régulatrices.



Les protéines plasmatiques peuvent être regroupées en 4 unités fonctionnelles :

- 1) 3 unités d'activation : voie lectine, voie alterne et voie classique (C3- C3a + C3b).
- 2) Une unité effectrice commune qui conduit à la formation de pores dans la membrane cytoplasmique de la cellule cible.

Elles forment un système auto-catalytique de 9 protéines (C1 à C9). Le composant C3 s'avère le plus important en quantité et en activité, activé soit par la voie alterne soit par la voie classique, il joue le rôle de plaque tournante. (4)Le complément est utilisé pour attirer les cellules phagocytaires qui possèdent des récepteurs pour C3b, ce dernier favorisant leur activité en recouvrant l'antigène.

Le système du complément intervient aussi dans la réaction inflammatoire de façon précoce :

- L'afflux de PN, l'augmentation de la perméabilité vasculaire constituent une réaction inflammatoire aiguë puissamment anti-microbienne.

- La synthèse de facteurs pro-inflammatoires (C5 à C8), différents des facteurs chimiotactiques, aboutit à l'activation des macrophages tissulaires.

2.1.2.3-Les cytokines ou lymphokines

Les différentes cellules immunitaires interagissent pour finalement produire le rejet de l'antigène. Elles agissent donc de façon concertée. Pour communiquer entre elles, elles utilisent des messagers chimiques ou cytokines.

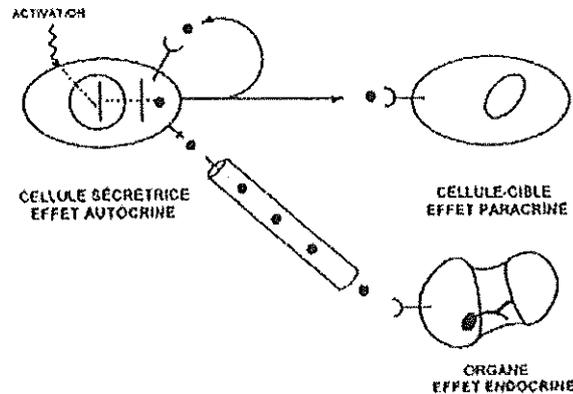
Ces cytokines interviennent dans le dialogue entre lymphocytes, macrophages et autres cellules intervenant au cours de la réaction inflammatoire et des réponses immunitaires.

Ce sont des petites glycoprotéines, véritables signaux captés et décodés par des récepteurs cellulaires, ne présentant pas d'homologie dans leur structure.

L'induction de la synthèse de ces facteurs solubles et leurs activités biologiques propres ne sont pas spécifiques de l'antigène (V FERRANT).Elles sont d'origine macrophagiques, lymphocytes Th (helper), les CPA (cellules présentant l'antigène) et endothéliales..(J ASTRUC Immunité anti-infectieuse) .

Elles exercent leurs effets sur les cellules qui les produisent par autocrinie, sur d'autres cellules par action paracrine ou encore à distance sur des organes ou tissus par action endocrine.

autocrine, paracrine, endocrine



Les principales cytokines connues sont les **interleukines** (IL 1 à IL15), les **interférons** (IFN α , β et γ), les **facteurs de croissance hématopoïétiques** (les CSF), les facteurs de nécrose des tumeurs TNF α et TNF β et le facteur de croissance des tumeurs, TGF β .

2.1.2.3.1-IL-1, IL-6 et TNF(Tumor Necrosis Factor) alpha

Principalement sécrétés par les macrophages, ces molécules augmentent l'adhésivité des cellules endothéliales et donc le nombre des cellules au niveau du site inflammatoire.

IL-1 est aussi un co-signal d'activation des lymphocytes Th : elle stimule leur prolifération, favorise l'expression des récepteurs d'IL-2 et augmente leur production de cytokines.

2.1.2.3.2- IL-2

Elle est un puissant stimulant des lymphocytes T qui en expriment le récepteur spécifique lorsqu'ils sont activés. Elle permet alors la division et la multiplication des lymphocytes spécifiques de l'Ag produisant des lymphokines ou des lymphocytes T cytotoxiques.

L'induction du récepteur à IL-2 de haute affinité se fait en quelques heures mais diminue déjà 48 h après la stimulation. Cela permet d'expliquer l'amplification rapide des lymphocytes T spécifiques de l'Ag et le retour au repos de ces mêmes cellules après disparition de l'Ag.

2.1.2.3.3-IL-3

Est un facteur de croissance hématopoïétique à large spectre, produit par les lymphocytes T, pluripotent qui agit sur toutes les lignées granuleuses et monocytaires. Il est aussi très actif sur les éosinophiles et mastocytes, sur lesquels agit aussi l'IL-5.

2.1.2.3.4- IL-4, Il-5 et Il-6

Elles sont principalement des activateurs des lymphocytes B et sont produites notamment par les cellules Th(helper 2) : Elles favorisent la différenciation des lymphocytes B et, en contribuant au « switch » (ou « commutation isotypique »), à la synthèse d'anticorps de différentes classes.

2.1.2.3.5-Interférons : IFN

Ce sont des agents antiviraux à large spectre .Ils ont la propriété d'initier à l'intérieur des cellules la synthèse de protéines inhibant la réplication virale (4).

- IFN alpha synthétisé par leucocytes.
- IFN bêta synthétisé par fibroblastes
- IFN gamma qui lui, est produit exclusivement par les lymphocytes T activés et permet d'augmenter l'expression des molécules de classe 1 et 2 du CMH.Il augmente ainsi par activation des macrophages l'activité cytotoxique des cellules CTA et NK ainsi que la production des Ig G.

2.1.2.3.6-Les facteurs de croissance hématopoïétiques

GM-CSF, G-CSF, M-CSF sont d'origine principalement fibroblastique et endothéliale, stimulent la multiplication et la différenciation des lignées conduisant aux granulocytes et aux monocytes/macrophages.

2.1.2.4-Les protéines de la phase aiguë

Ce sont des protéines plasmatiques synthétisées suite à la libération de IL 1 et IL 6, par les macrophages, en réponse à l'activation des produits microbiens tels que les endotoxines.

- CRP : C Réactive Protéine dont la concentration plasmatique peut être multipliée par 100 lors d'une inflammation.

2.1.2.5-C N K (Natural Killer)

Ce sont de grands lymphocytes ne portant aucun des marqueurs B ou T, qualifiés de cellules tueuses naturelles car elles exercent un effet cytotoxique direct sur les cellules anormales qui n'expriment pas certaine molécule d'histocompatibilité (CMH de classe 1). Cela inclut :

- cellules étrangères
- cellules du soi ayant perdu la capacité d'exprimer les molécules .
- cellules tumorales.
- Cellules infectées par les virus .

2.1.2.6-Les polynucléaires éosinophiles

Ils permettent la mise à mort de parasites volumineux qui ne peuvent être phagocytés en raison de leur taille importante.

2.2-L'immunité acquise spécifique.

La spécificité est une des caractéristiques essentielles de la réponse immune adaptative. C'est un ensemble de réactions, mises en place par l'organisme, vis à vis d'un antigène ou d'un épitope donné (motif responsable du pouvoir antigénique d'un corps. FLAMMARION p 318).

Elle se déroule en quatre étapes :

- La reconnaissance ;

- L'activation ;
- La production d'effecteurs ;
- La mise en place d'une mémoire immunitaire après un premier contact antigénique.

2.2.1-Les cellules de l'immunité

Plusieurs types cellulaires participent au développement des réactions immunitaires spécifiques :

- CPA ou cellules présentant l'antigène ;
- Des cellules effectrices : les lymphocytes B et T qui présentent au niveau de cette réponse immunitaire une dichotomie qui correspond à la fois à une spécialisation fonctionnelle de chaque catégorie et à leur complémentarité.

2.2.1.1-Les cellules présentatrices de l'antigène ou CPA

Les cellules présentatrices de l'antigène 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).

Les principales cellules présentatrices de l'antigène sont :

- **Le système des phagocytes mononucléés**, comprenant les monocytes circulants et les macrophages tissulaires. Ces derniers 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 Langherans 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 leur récepteur BCR.

- **Les cellules dendritiques folliculaires** des ganglions lymphatiques et de la rate possèdent des récepteurs pour le fragment Fc des IgG ou pour le fragment C3 du complément. 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.

2.2.1.2-Les lymphocytes

Les lymphocytes sont présents dans le sang, la lymphe et dans tous les organes lymphoïdes.

Dans le sang ils représentent 20 à 40 % des leucocytes.

Deux types principaux coexistent : les lymphocytes T et les lymphocytes B, la formule leucocytaire ne les distingue pas. Ils 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 et la moelle osseuse.

Les lymphocytes sont les cellules effectrices de l'immunité spécifique. Cette immunocompétence 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 ou polysaccharidique. Le motif de l'antigène reconnu par le récepteur s'appelle un déterminant antigénique ou épitope.

2.2.1.2.1-Les lymphocytes B et immunité humorale

a) Origine des lymphocytes B

Ils représentent 5 à 15 % des cellules lymphoïdes périphériques et sont responsables de l'immunité humorale. Ils prennent naissance dans la moelle et se différencient dans les structures équivalentes à la bourse de Fabricius, les plaques de Peyer. Ils gagnent ensuite les organes lymphoïdes périphériques.

b) Fonction

Chaque lymphocyte B porte à sa surface des récepteurs pour un antigène unique. Par leur récepteur BCR les lymphocytes B reconnaissent directement les antigènes, qu'ils soient solubles et circulant dans le milieu intérieur ou qu'ils soient particuliers (parasite, bactérie, virus..).

Les lymphocytes B possèdent également des récepteurs CR pour le composant C3 du complément et des récepteurs pour le fragment Fc des immunoglobulines G (RFc IgG).

Lorsqu'un antigène se lie aux récepteurs des lymphocytes B avec lequel il s'ajuste bien, la liaison entraîne un premier signal, mais pour que les lymphocytes soit activé un second signal est nécessaire : il est fourni par des molécules d'adhésion et par des cytokines. Les lymphocytes est ensuite le siège de modifications morphologiques considérables telles que l'augmentation de taille....On assiste à une multiplication clonale rapide dans les organes lymphoïdes secondaires soit vers l'état de plasmocytes sécréteurs d'anticorps spécifiques de l'antigène en cause soit vers l'état de lymphocytes B mémoires.

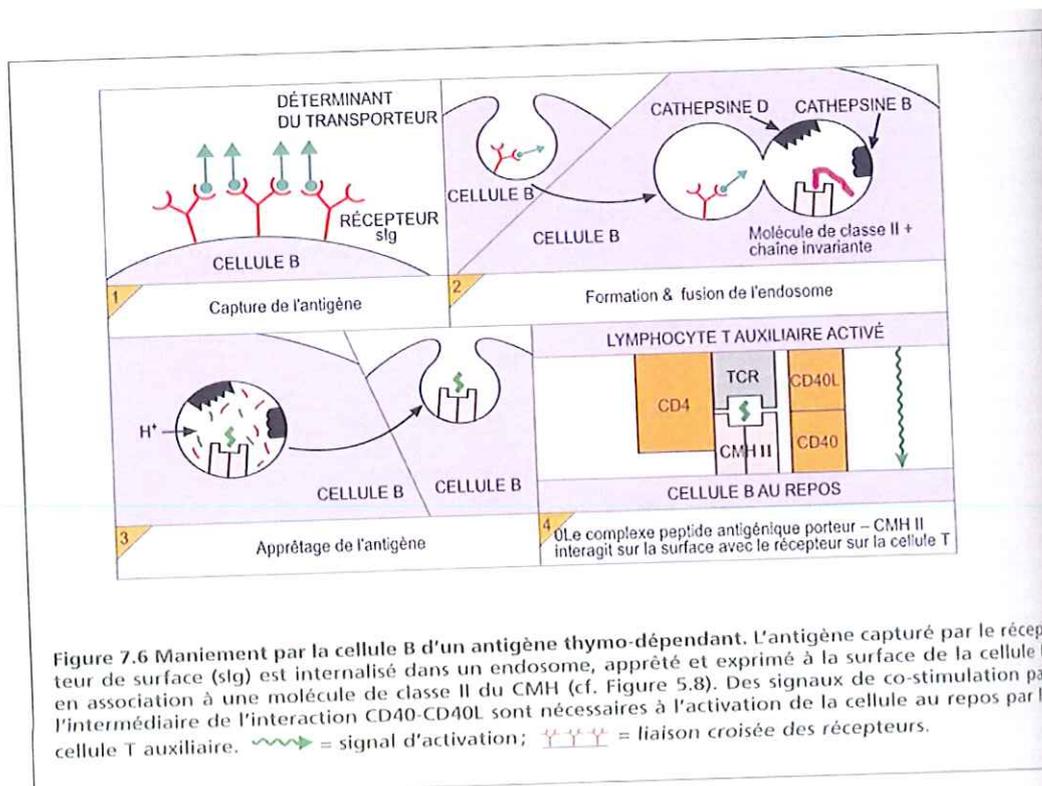


Schéma p 100 du livre I ROITT sur l'activation du lymphocyte.

c) Les anticorps

Ce sont des immunoglobulines constituées de glycoprotéines comprenant quatre chaînes :

- Deux chaînes lourdes identiques H (heavy) d'une longueur de 400 résidus d'acides aminés.
- Deux chaînes légères identiques L (light) longues de 214 résidus d'acides aminés.

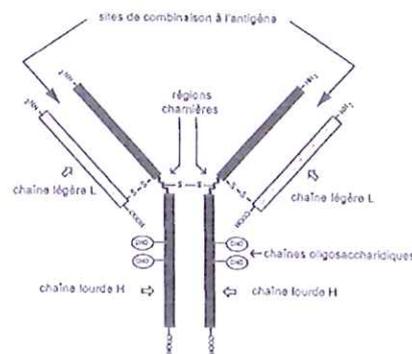
- Elles sont réunies entre elles par des ponts disulfures.

Une immunoglobuline (Ig) est un anticorps de spécificité inconnue.

Un anticorps est une immunoglobuline de spécificité connue.

4UNITAIRE

Un anticorps (Ac) est une immunoglobuline de spécificité connue



Neuf types de chaînes lourdes définissent 9 classes et sous classes d'immunoglobulines : **IgG** (G1, G2, G3 et G4) **IgM**, **IgA** (A1 et A2), **IgD** et **IgE**.

Les chaînes lourdes peuvent être réunies à deux types de chaînes légères : kappa et lambda.

Les immunoglobulines ont une structure en Y :

- les deux branches de l' Y sont les fragments Fab (fragment antigen vasculaire) dont les extrémités sont le site de fixation à l' antigène.

- le pied de l'Y est appelé fragment Fc (fragment cristallisable) et portant la spécificité de la 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 complexes immuns éliminés par les phagocytes. L'antigène étant une substance qui en pénétrant dans l'organisme provoque la formation d'anticorps spécifiquement dirigés contre lui. Il peut se présenter sous de multiples formes comme une bactérie, un virus, une molécule alimentaire...C'est seulement une partie bien précise de l'antigène, appelée déterminant antigénique, qui va se combiner avec l'anticorps. Une même molécule antigénique peut être porteuse de plusieurs déterminants antigéniques semblables ou différents.

L'anticorps est donc une molécule intermédiaire spécifique et agissant comme un récepteur(1). Il peut se lier à des micro-organismes par sa partie ayant l'unité de reconnaissance de l'antigène, partie variable d'un anticorps à un autre, ou se lier aux compléments et cellules phagocytaires par sa partie biologique = partie constante permettant l'activation de ces derniers.

Leur fonction essentielle est donc de neutraliser et d'éliminer les agents pathogènes extracellulaires et leurs toxines car les anticorps n'accèdent pas au milieu intracellulaire.

Les différentes classes d'Ig :

Leur maturation est très variable dans l'enfance et leur spécialisation varie.

L'électrophorèse du plasma ou sérum permet la séparation des protéines. Les Ig se retrouvent dans la fraction des protéines sériques normalement dans les proportions suivantes : IgG= 75%, IgA 15%, IgM 7.5%, IgD1%, IgE- de 1%. Les pourcentages restants contiennent des Ig inclassables.

- Ig G :

Elle a deux sites de reconnaissance de l'antigène. Elle est bivalente et mono-spécifique . Les deux sites sont identiques et ont une même affinité antigénique. Les IgG sont les plus importantes dans la réponse immunitaire secondaire, les IgG mémoires persistent un certain temps après l'immunisation. Elles peuvent passer à travers le placenta et être à l'origine d'une immunité héritée par le fœtus et le nouveau-né. Leur passage à travers les espaces extravasculaires permet de neutraliser les toxines bactériennes et de se fixer aux cellules phagocytaires, aux cellules infectées et aux micro-organismes. Il s'ensuit une stimulation de défense cellulaire.

- Ig A :

Ce sont les dernières à maturer complètement chez l'enfant et sont surtout impliquées sous leur forme dimérique dans l'immunité muqueuse locale. (28). Les IgA sécrétoires possèdent en plus une pièce sécrétoire. Elles ne passent pas par le sang : elles sont synthétisées directement par les plasmocytes des muqueuses. Elles constituent la première ligne de défense spécifique humorale (V. Ferrant).On les trouve dans toutes les sécrétions du système digestif, respiratoire, génital, larmes, sueur, salive..., régularisant les flores commensales.

- Ig M :

En raison de leur valence élevée (10), elles ont une activité cytolytique très importante, elles lysent les antigènes dès le départ. Beaucoup d'anticorps naturels sont des IgM : les agglutinines des groupes sanguins sont de ce type. Les IgM sont produites principalement au cours de la réponse primaire à l'antigène puis IgG et IgA prennent le relais et sont seules synthétisées de façon rapide au cours de la réponse secondaire.(27).

- Ig E :

Il n'y a qu'une petite proportion de plasmocytes qui les synthétise et sont présentes dans le sérum qu'à une très faible concentration. Les IgE sont aussi liés aux mastocytes : le contact avec antigène provoque la dégranulation de ces derniers et la libération d'amines vasoactives. Ce processus est responsable des symptômes allergiques : asthme, rhume des foins, urticaire...développés en présence d'allergènes.

Les anticorps neutralisent toxines circulantes et virus en phase de virémie. Ils ont un pouvoir opsonisant sur les bactéries et favorisent la phagocytose. Ils sont inopérants sur les agents pathogènes en situation intracellulaire.

2.2.1.2.2-Les lymphocytes T et immunité cellulaire

L'immunité cellulaire s'effectue principalement par les lymphocytes T surtout CD4 et CD8 activés par IL1 et IL2. Ils font leur maturation dans le thymus. Ils sont spécialisés dans la lutte contre les organismes intracellulaires comme les virus. Les lymphocytes T reconnaissent l'antigène de surface lorsque celui-ci est combiné avec des molécules du CMH =complexe majeur d'histocompatibilité.

Le récepteur pour l'antigène s'appelle le TCR (T cell Receptor).

Les TCR sont constitués de 2 chaînes polypeptidiques associées constituant un site de reconnaissance de l'épitope.

Contrairement aux lymphocytes B, le TCR 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 du CMH.

Les lymphocytes T expriment aussi à leur surface les molécules CD3, associée au récepteur spécifique pour l'antigène TCR. Le TCR est le module de reconnaissance et le CD3 le module de transduction du signal.

On distingue deux populations principales de lymphocytes T d'après la présence de protéines membranaires spécifiques.

a) Les lymphocytes T auxiliaires ou CD4

Ce sont des lymphocytes helper, ils reconnaissent l'antigène s'il est associé aux molécules de classe II du CMH. Ces dernières sont des protéines membranaires du Complexe Majeur d'Histocompatibilité et expriment le soi c'est à dire l'individu. On distingue les molécules de classe I qui sont présentes sur toutes les cellules nucléées de l'organisme et les molécules de classe II qui ne sont présentes que sur certaines cellules nucléées. Les antigènes présentés sont exogènes et ont été préparés par certaines cellules : les CPA. Ces agents pathogènes peuvent être des parasites ou des bactéries à développement intracellulaire (Mycobactérium, tuberculosis).

Leur activation entraîne :

- Prolifération de ces cellules lymphocytaires.
- Synthèse de cytokines.
- Activation des cellules de la réaction immunitaire : les macrophages, lymphocytes B mais aussi les lymphocytes T circulants.
- Formation de cellules mémoires.

Les CD4 participent surtout aux réactions inflammatoires et d'hypersensibilité retardée en déclenchant des réactions en cascade avec les macrophages et le recrutement des infiltrats inflammatoires lympho-macrophagiques. Elles peuvent aboutir au granulome inflammatoire.(34).

Selon l'environnement dans lequel ils se trouvent, les lymphocytes Th se différencient soit en lymphocytes Th1 ou Th2 :

- TH1 orientent la réponse immunitaire vers l'immunité à médiation cellulaire (Tc).
- TH2 orientent la réponse immunitaire vers l'immunité à médiation humorale (production d'anticorps).

b) Les lymphocytes T CD8 ou cytotoxiques Tc.

Ils reconnaissent les peptides associés aux molécules du CMH de classe I. Les antigènes présentés sont des antigènes endogènes, produits par la cellule. Ce sont en général des protéines virales, cette reconnaissance aboutit à leur activation et à la destruction des CPA.Cf action de IFN gamma.

Ils sont spécifiques de cet antigène et jouent un rôle primordial dans la défense de l'organisme contre les infections virales et contre le développement des tumeurs.

c) Les lymphocytes ni T ni B

Ces lymphocytes ne portent aucun des marqueurs B ou T.

Ce sont les cellules NK, qualifiées de cellules tueuses naturelles car elles exercent un effet cytotoxique direct sur les cellules anormales : cellules infectées par des virus ou cellules tumorales. Un récepteur membranaire détecte l'absence de molécules de CMH à la surface des cellules cibles. L'action de ces cellules s'exerce en dehors de toute sensibilité préalable à l'antigène .

Les lymphocytes T et B constituent donc un pool de cellules qui conserveront la mémoire du premier contact et seront prêtes lors d'un contact ultérieur à fournir « une réponse secondaire » plus rapide, plus ample ,plus efficace et plus spécifique.

2.3-Les organes lymphoïdes

Le système lymphoïde est composé d'organes lymphoïdes centraux et secondaires. Les cellules lymphoïdes prennent naissance, sont différenciées et sont stockées dans des organes lymphoïdes spécialisés.

Les lymphocytes sont issus de cellules souches hématopoïétiques totipotentes présentes successivement dans le sac vitellin, le foie et la rate chez l'embryon puis dans la moelle osseuse chez l'enfant et chez l'adulte.

Les cellules souches hématopoïétiques se différencient en cellules souches lymphoïdes qui donnent naissance aux lymphocytes pro-T et pro-B.

2.3.1-Les organes lymphoïdes centraux

Ce sont les organes de maturation et le site majeur de la lymphopoïèse. Les lymphocytes pro-T migrent vers le thymus et les lymphocytes pro-B dans la moelle osseuse.

Au cours de leur développement dans ces organes les lymphocytes vont acquérir leur différenciation et leur compétence. C'est là que seront sélectionnées les cellules utiles : celles qui possèdent la capacité de reconnaître les antigènes étrangers à l'organisme.

2.3.1.1-Le thymus

Il est situé derrière le sternum, dans le médiastin antérieur, au-dessus du cœur. C'est organe lympho-épithélial comprenant deux zones :

- Le cortex, peuplé de thymocytes corticaux.
- Une zone médullaire qui contient, en densité plus faible, des lymphocytes T matures et différenciés.

Il subit, à partir de la puberté, une involution très progressive mais ne disparaît jamais complètement.

Le TCR des lymphocytes T doit reconnaître en même temps un épitope associé à une molécule CMH de classe I ou II :

- 1 er 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 les molécules du CMH : Il est éliminé par apoptose, sinon il est conservé. Cette sélection est impressionnante : 5% des thymocytes seulement sont conservés et migreront ensuite vers la zone médullaire.

- 2 eme 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, s'il ne reconnaît pas : il sera conservé.

Les lymphocytes conservés sont 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.

2.3.1.2-La moelle osseuse

La moelle osseuse est localisée dans les os plats et dans les épiphyses des os longs. Elle est constituée notamment de cellules adipeuses et des tissus hématopoïétiques (moelle rouge) dans lequel se trouvent les cellules souches totipotentes.

Ces dernières se différencient et sont à l'origine de toutes les cellules sanguines : hématies, plaquettes, monocytes, macrophages, lymphocytes pro-T et pro-B. Elles sont donc génératrices de toutes les lignées lymphocytaires, granulocytaires et monocytaires.

Chez le fœtus, la cellule souche lymphocytaire siège au niveau du foie fœtal (lymphopoïèse dès la 9^{ème} semaine) puis dans la moelle. Ces organes peuvent redevenir une source de progéniteur dans les maladies où la moelle osseuse est détruite par exemple : splénomégalie myéloïde. (J P Soullillou).

Outre sa fonction hématopoïétique, la moelle osseuse se comporte également comme un organe lymphoïde primaire pour la différenciation et la maturation des lymphocytes B.

La sélection médullaire :

Les cellules de la moelle osseuse expriment des molécules de CMH de classe I et II qu'elles présentent aux lymphocytes pré-B immatures :

- Soit le BCR reconnaît une molécule CMH et la liaison entraîne la mort du lymphocyte par apoptose.
- Soit le BCR ne reconnaît pas les molécules du CMH et il est sélectionné, devient immunocompétent et quitte la moelle osseuse par voie sanguine.

2.3.2-Les organes lymphoïdes secondaires

Contrairement aux organes lymphoïdes primaires, ils se développent ou développent certaines de leurs structures en fonction du contexte antigénique environnant et seront donc atrophiés chez les êtres vivants axéniques (vivants en milieu stérile).

Leur colonisation par les cellules immunocompétentes commence, chez l'homme, un peu avant la naissance. Les lymphocytes T et B se répartissent notamment par le phénomène de « homing » : une grande partie des lymphocytes va être confinée en des localisations

spécifiques. C'est au sein de ces structures particulières que se passe la rencontre entre l'antigène et les cellules immunocompétentes pour initier la réponse immunitaire.

2.3.2.1-Les ganglions lymphatiques

On en dénombre environ 1000 répartis dans l'ensemble de l'organisme et disposés sur le trajet des voies lymphatiques, particulièrement au niveau des confluent. Ils sont traversés par des canaux lymphatiques et vascularisés par une artère et une veine ce qui permet une diffusion rapide.

Le parenchyme ganglionnaire comprend trois zones successives :

- Zone corticale, la plus externe, constituée d'amas ovalaires de lymphocytes B. Avant stimulation antigénique, ces follicules **primaires** sont aux repos et formés de petits lymphocytes B serrés et de cellules dendritiques folliculaires. Ceux-ci persistent chez les animaux axéniques et sont donc des structures innées, indépendantes de toute stimulation antigénique.

Trois à cinq jours après une stimulation antigénique, des follicules secondaires se forment au sein du follicule primaire. Ils se caractérisent par la présence d'un centre germinatif clair où les mitoses sont nombreuses et où les lymphocytes sont transformés en immunoblastes, précurseurs des plasmocytes.

- La zone paracorticale est une aire thymo-dépendante, riche en lymphocytes T et en cellules présentant l'antigène : cellules dendritiques. Cette zone diminue après thymectomie.

- La médullaire est une zone mixte où migrent surtout les lymphocytes B. On y trouve aussi des lymphocytes T, lymphoblastes, plasmocytes et macrophages.

- Structure de transfert (J p Souillou)entre le sang et la lymphe : Les cellules de l'endothélium cubique, de la veinule post-capillaire, présentent un récepteur particulier où se fixent les lymphocytes. Cela leur permet de passer dans le secteur lymphatique.

Grâce au drainage par la lymphe, les ganglions permettent la surveillance de nombreux territoires : la peau, les organes profonds....La lymphe traverse les ganglions en arrivant par les

lymphatiques afférents et en repartant par les lymphatiques efférents qui se réunissent entre eux pour former des vaisseaux lymphatiques confluent dans le canal thoracique puis dans la veine sous clavière. Cette circulation s'effectue toujours des tissus vers le sang en traversant les ganglions.

La lymphe apporte les antigènes aux ganglions où ils sont captés par des cellules CPA 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, en devenant plasmocytes, soit passent dans la médullaire où sont produits les anticorps soit vont s'établir dans la moelle osseuse.

2.3.2.2-La rate

Située dans l'hypocondre gauche, c'est l'organe lymphoïde le plus volumineux. C'est un réservoir de cellules lymphocytaires et sa vascularisation abondante permet de la considérer comme un filtre sanguin (100 à 200 ml /mn). Elle n'est pas drainée par une circulation lymphatique. Le parenchyme de la rate est constitué de deux sortes de tissus : la pulpe blanche et la pulpe rouge.

- La pulpe blanche qui se constitue essentiellement de structures lymphoïdes en forme de manchons autour des axes sanguins artériolaires à embranchement.

- La pulpe rouge qui occupe le plus grand espace est constituée de sinus veineux et de cordons cellulaires de BILLROT..formant un tissu réticulé lâche. Ces structures où le sang circule lentement sont abondamment pourvues de macrophages qui phagocytent les hématies vieilles où altérées et permettent aussi l'élimination de cellules opsonisées.

Le rapport pulpe blanche sur pulpe rouge est normalement de 40 % mais il peut atteindre 70% en cas de stimulation antigénique répétée, chronique par voie sanguine. La rate est le lieu principal de capture des antigènes, la pulpe rouge servant de filtre et la blanche étant l'organe de réponse.

Fonctions de la rate :

- Organe phagocytaire principal : même si la rate n'est pas un organe indispensable à la vie, la splénectomie prédispose à des infections graves, avec une susceptibilité particulière pour les bactéries encapsulées : pneumocoque, méningocoque.. La mortalité est élevée chez les

enfants splénectomisés qui présentent des infections hématogènes. Ce type d'infection est responsable de 35% de la mortalité des patients splénectomisés.

- Elle est le lieu de synthèse des anticorps lorsque des antigènes sont présentés par voie sanguine, avec ou sans coopération des lymphocytes T.

- Production de lymphocytes B mémoire dans les follicules lymphoïdes de la zone marginale.

- Phénomène de « chasse splénique » qui consiste en une contraction de l'organe permettant d'injecter dans la circulation une réserve de cellules sanguines en cas de besoin.

2.3.2.3-Les tissus lymphoïdes annexes aux muqueuses

(MALT).(J.P.souillou).

On y remarque une prépondérance de la réponse humorale car ils sont constitués d'une part de lymphocytes et de plaques de Peyer, ces lymphocytes sont surtout des lymphocytes B et des lymphocytes T du type Helper. On observe une production considérable d'anticorps appartenant à l'isotype Ig A. Ces derniers peuvent traverser les cellules épithéliales digestives ou ils acquièrent une pièce sécrétoire leur conférant une résistance aux enzymes digestifs, permettant d'assurer la protection des muqueuses.

Au début 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 : B.A.L.T pour Bronchus Associated Lymphoïd Tissue.

Au niveau du tube digestif on retrouve le G.A.LT pour Gut Associated.. qui contient à lui seul une grande partie des cellules immunitaires.

Au début de la réponse immune, les lymphoblastes quittent les follicules lymphoïdes et vont effectuer leur maturation dans les ganglions mésentériques pour gagner ensuite la circulation générale par le canal thoracique.

3-L'immaturité immunologique de l'enfant

D'après n° 25 et 29.

3.1- Les barrières cellulaires et clinique de l'immunité innée.

3.1.1-Les granulocytes

Ils sont à la naissance en nombre élevé : supérieurs à 10.000/mm³. Leur fonction bactéricide est satisfaisante mais diminuée lors d'un épisode de surinfection.

3.1.2-Les monocytes et les macrophages

Ceux du nouveau-né ont acquis toutes les fonctions à l'exception d'une diminution de la sécrétion prostaglandines E₂.

3.1.3-Le complément sérique

Le complément sérique = CH 50 est équivalent à 50% du taux de l'adulte pour le rejoindre dès les premières semaines.

3.2- La réponse globale chez le nouveau-né.

La production d'Ig G commence au 6^{ème} mois de la vie intra-utérine et devient maximale à la 40^{ème} semaine, quelques fois supérieure de 5 à 10 % à la mère. De ce fait une prématurité s'accompagne d'un faible taux d'Ig G à la naissance (29). Les Ig G sont l'exception, par leur abondance par rapport aux autres Ig, car acquise par la mère par transfert trans-placentaire. Ce processus est dépendant des structures Fc spécifiques de cette catégorie. Leur taux sérique chute durant les 3 premiers mois de la vie car :

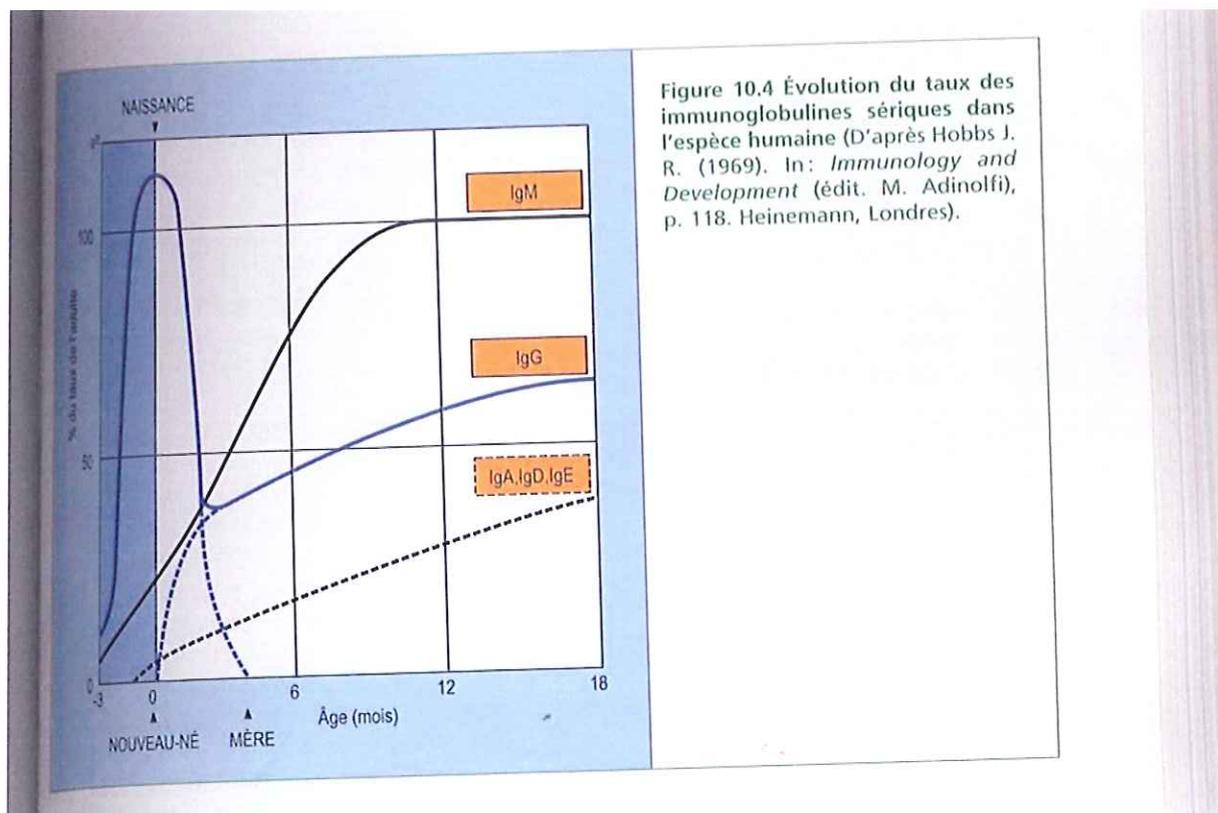
- Elles ont une durée de $\frac{1}{2}$ vie d'environ 30 jours ;
- Augmentation du volume sanguin.

Ensuite le taux de synthèse est supérieur aux taux de disparition des Ig G maternelles.

La sous classe des Ig G₂ sera basse au cours de la première année, or la majorité des anticorps anti-polysaccharidiques (pneumocoque, méningocoque, Haémophilus) sont de type Ig G₂ ; Ce qui peut expliquer la fréquence des infections O.R.L et pulmonaires. Avant d'interpréter un taux d'immunoglobulines chez un enfant il faut se référer aux courbes de référence pour l'âge.

Cf le schéma du taux sérique des immunoglobulines chez le fœtus et le nouveau-né d'après I. ROITT.P

135



Au cours de la vie fœtale, la stimulation des lymphocytes B en plasmocytes est possible et paraît précoce car une production d'Ig M a été vue dès la 12^{ème} semaine. Les productions Ig G et d'Ig A sont plus tardives.

Sauf en cas d'exposition intra-utérine à des antigènes (rubéole), le nouveau-né présente des ganglions lymphatiques et une rate relativement sous développés.

Sa capacité à rejeter un greffon et à produire des anticorps est assez efficace à la naissance.

(25)

Le taux général d'Ig est bas la première année. Les anticorps de classe A et M présents dans le lait maternel, surtout en début de lactation, jouent un rôle important contre les infections.

Les Ig A atteignent le taux adulte vers la quatrième année.

Les Ig E atteignent le taux adulte vers l'âge de 10 ans. Chez l'enfant atteint d'infections ORL récidivantes, on a pu mettre en évidence une hyper Ig E dans environ 50% des cas (23). Cette dernière semble être à la fois la cause et conséquence des infections virales.

Les cellules pré T migrent très tôt vers les 10-12^{ème} semaine vers le thymus, ensuite sous l'action de la thymuline la maturation progressive des cellules s'effectue et s'accompagne d'une migration en périphérie vers les zones thymo-dépendantes de la rate et des ganglions. Dans le sang d'un fœtus de 20 à 22 semaines on peut détecter la présence de lymphocytes T permettant un diagnostic anténatal à cette période. Ils sont rapidement matures dès les premières semaines de la vie.

4-L'immunodéficience acquise.

L'immunodéficience est due à un fonctionnement inadéquat du système immunitaire ou à une destruction de celui-ci.

Synonyme d'immunosuppression : c'est l'incapacité pour un individu de produire des réponses immunitaires normales.

Toute situation du système immunitaire fragilisant l'organisme de façon passagère ou durable favorise la survenue de pathologies plus ou moins graves. Elles peuvent être acquises ou congénitales et ou héréditaires.

4.1-L'immunodéficience congénitale et/ou héréditaire

On effectue une différence entre un déficit immunitaire :

- Congénital : synonyme d'inné « caractère de ce qui existe à la naissance ».
- Héréditaire : Qui se transmet des ascendants aux descendants.

Message héréditaire : ensemble des facteurs génétiques transmis à la descendance.

Donc tout caractère héréditaire est donc congénital mais l'inverse n'est pas vrai !

4.2-L'immunodéficience acquise.

On parle aussi d'immunosuppression provoquée ou secondaire. La capacité de réponse immunitaire peut être déprimée de façon non spécifique par de nombreux facteurs : la

malnutrition, insuffisance rénale, les maladies virales qui entraînent des déficits « viro-induits » (cf la rougeole humaine), la peste bovine, le VIH..., les agents thérapeutiques (cf RX, médicaments..)

Nous développerons plus loin ce chapitre.

5-La pédiatrie

C'est la médecine des enfants, on y distingue plusieurs phases sans limitations précises.

5.1-Le nouveau-né.

En pédiatrie, c'est l'enfant qui vient de naître et au sens strict lorsqu'il a moins de un jour. Habituellement, on parle d'un enfant de moins de sept jours environ et par extension de moins de vingt huit jours.

5.2-L'enfance.

On entend, par enfance, la phase de l'existence qui fait suite à l'état de nourrisson et qui précède l'adolescence. On distingue :

- La première enfance de deux à six ans.
- La seconde enfance de six à douze ans.

5.3-L'adolescence.

Période de la vie qui fait suite à la puberté et se termine à l'âge adulte vers seize ans.

CHAPITRE 2
LE PARODONTE CHEZ L'ENFANT,
LES PATHOLOGIES

1-Les spécificités parodontales chez l'enfant

Le praticien doit savoir que le parodonte de l'enfant est différent de l'adulte dans son aspect et dans sa résistance au développement de pathologies. On évitera bien des diagnostics erronés en sachant différencier, des processus liés à l'évolution de la dentition du jeune enfant qui s'étend de l'âge 6 mois (incisive temporaire) à la mise en occlusion de la deuxième molaire vers 14 ans, des véritables pathologies aux multiples étiologies.

1.1-Le parodonte en denture lactéale.

Modéer T, Matsson L, Svaton B. Peridontal diseases in children and adolescents. Pediatr dent 2000 ; 44 : 633-658.

Du fait de l'anatomie particulière des dents lactéales, d'un réseau capillaire plus abondant, la gencive apparaît plus rouge, plus ou moins kératinisée, avec un aspect plus épais. La gencive marginale en denture temporaire stable est rose, de consistance ferme et élastique avec un aspect qui peut être lisse ou finement granité. L'anatomie cervicale des dents temporaires et la proéminence des bombés vestibulaires lui confèrent un aspect ourlé et épais. Au fur et à mesure de l'évolution de la dentition la hauteur de la gencive adhérente va s'équilibrer entre le maxillaire où elle est la plus haute et la mandibule, le sulcus présente une valeur moyenne de 1 mm. Au niveau des diastèmes on trouve une gencive recouverte d'un épithélium ortho ou para kératinisé.

L'image radiographique de l'espace desmodontal est plus large et on a une communication plus importante avec les processus alvéolaires du fait d'orifices apicaux plus larges et de nombreux canaux pulpo-parodontaux. On peut voir, dans le desmodonte, des résidus de la gaine de Hertwig ou de l'épithélium de l'organe de l'émail. L'os alvéolaire est moins épais notamment au niveau antérieur.

1.2-Le parodonte en denture mixte.

C'est une période qui s'étend de l'éruption des premières molaires et des incisives permanentes inférieures à la mise en place des deuxièmes molaires définitives c'est-à-dire : sur une durée de six à huit ans en moyenne. C'est surtout pendant cette période d'éruption et

de transformation de la cavité buccale que le clinicien devra savoir distinguer une situation physiologique, due au phénomène principal de la chute des dents temporaires et à l'éruption des dents définitives, d'une pathologie. On constate principalement :

- Une gencive inflammatoire, épaisse, rouge et pouvant être flasque. Elle réagit très rapidement aux agressions locales de type plaque dentaire, dispositifs orthodontique.
- L'augmentation de la profondeur du sulcus.
- Une image des crêtes osseuses variables au cours de l'éruption (rectiligne, concave, linéaire..). Sur les dents en éruptions fonctionnelles, une distance inférieure à 2 mm est considérée normale sinon elle signe un défaut osseux.

2-Etiopathogénie des maladies parodontales

La recherche et la concertation entre cliniciens, bactériologistes et immunologistes a permis de mettre en évidence deux grands groupes de facteurs intervenants dans l'étiopathogénie des maladies parodontales :

- 1- Facteurs bactériens.
- 2- Facteurs immunitaires.

Ce sont des maladies définies comme des lésions à composante inflammatoire résultant d'une agression bactérienne au niveau de l'espace gingivo-dentaire, modulée par les facteurs immunologiques de l'hôte. Ces derniers interviennent sur l'évolution de la maladie. Les bactéries apparaissent comme le facteur étiologique primaire et c'est la réaction de l'organisme, sous le contrôle du système immunitaire, qui détermine l'évolution de la maladie.(5 ;8 ;18)

- Soit vers la guérison et les facteurs immunitaires sont des facteurs de protection.
- Soit vers la progression et les facteurs immunitaires sont des facteurs de destruction.

2.1-Pathogénicité bactérienne en parodontologie

La composition de la flore bactérienne buccale est sous la dépendance de différents facteurs changeant au cours de la croissance et de la maturation de l'enfant tels que : les caractéristiques

de l'hôte, la contamination bactérienne, l'alimentation et l'adhérence. A cela il nous faut ajouter la transmission des germes pathogènes pour le parodonte au sein d'une même famille.

En raison de son écologie, la cavité buccale présente plus de deux cents espèces et genres bactériens différents ce qui en fait un site du corps humain tout à fait particulier. L'environnement buccal exerce un effet de sélection sur les bactéries et conditionne les espèces bactériennes à tropisme buccal.

L'interaction hôte bactéries est essentiellement dynamique du fait des relations de coopération comme d'antagonisme des bactéries entre elles. Une des difficultés majeures à identifier les bactéries responsables des parodontopathies vient de la nécessité de faire la différence entre la flore commensale (composée de bactéries qui entretiennent des relations stables avec l'hôte sans conséquences pathologiques et toujours présentes dans la bouche) et les espèces de la flore pathogène.

2.1.1-L'opportunisme

Quand une pathologie est déclenchée par une bactérie pathogène opportuniste, il s'agit d'une rupture d'équilibre dans la relation entre l'hôte et une bactérie commensale. Ce déséquilibre va avoir pour effet de favoriser la prédominance d'une population bactérienne qui sera dite opportuniste. Cet événement peut survenir à la suite d'une diminution des défenses locales ou générales de l'hôte qui baissent certains facteurs d'inhibition normalement actifs sur les bactéries ou encore survenir par augmentation importante d'un apport nutritionnel exogène favorisant une espèce donnée dans sa compétition avec d'autres espèces au sein de l'écosystème.

Könönen et coll ont remarqué que de nombreuses bactéries anaérobies Gram-négatif, parmi lesquelles certaines sont des bactéries à potentiel parodonto-pathogène, étaient déjà présentes dans les bouches des nouveau-nés.

Exemples : - *Prevotella melaninogenica* à 70 %.

- *Fusobacterium nucleatum* à 60 %.

- Genre *Veillonella* à 57 %.

- *Prevotella* non pigmentés à 57 %.

- *Bacteroides gracilis* à 23 %.

- Genre *Leptotrichia* à 17 %.

- Genre *étiopathogénie* à 13 %.

- *Prevotella intermedia* à 7 %.

2.1.2-L'étiologie polymicrobienne

Des études assez récentes suggèrent que la gingivite et la parodontite soient des infections polymicrobiennes. Environ une vingtaine d'entre elles se voient attribuer un rôle possible dans le déclenchement des parodontopathies, cette liste s'allonge au fur et à mesure des études microbiologiques : *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Eikenella corrodens*, *étiopathogénie rectus*, *Eubacterium sp*, *Selenomonas sp*, *Bacteroides forsythus*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Treponema sp* etc. Cette liste est très limitée ici et n'inclut pas toutes les espèces qui colonisent la poche parodontale.

Il s'agit d'infections polymicrobiennes de type mixte car c'est une infection où l'on retrouve à la fois des bactéries aérobies ou facultatives et des bactéries anaérobies, ces dernières étant prédominantes. Le pouvoir pathogène n'est donc pas dévolu exclusivement à l'une ou l'autre des espèces bactériennes. Pour que l'on puisse attribuer un potentiel parodonto-pathogène à une espèce bactérienne présente, il faut qu'elle soit virulente, que le sujet se montre sensible à ce pathogène qui devra être en nombre suffisant pour dépasser les limites de résistance du sujet et que d'autres espèces bactériennes favorisent le processus ou encore ne le contrarient pas. Il n'existe pas une seule bactérie responsable, qui soit le dénominateur commun de toutes les maladies parodontales, pour expliquer l'étiologie des parodontopathies on doit considérer des groupes de bactéries.

Un traitement rationnel visera donc à éliminer l'agent étiologique majeur qui sera l'espèce identifiée par sa mise en relation de sa présence dominante et des symptômes cliniques de la maladie. En thérapeutique préventive, il peut sembler plus approprié de prendre pour cible une des espèces qui l'a précédée et lui a « préparé le terrain ».

2.1.3-Les facteurs de virulence des bactéries.

On en distingue trois types essentiellement :

- Les facteurs contrôlant la colonisation ;
- Les facteurs contrôlant la lyse tissulaire ;
- Les facteurs contournant les systèmes de défense de l'hôte.

2.1.3.1-Les facteurs contrôlant la colonisation

L'aptitude d'une bactérie à coloniser le sillon gingivo-dentaire dépend de sa capacité à s'y fixer. La plupart des bactéries parodonto-pathogènes possèdent à leur surface des molécules spécialisées appelées adhésines pour reconnaître, notamment, des surfaces enduites de salive et/ou minéralisées et s'y fixer.

Les bactéries peuvent se fixer les unes aux autres. C'est l'adhérence inter-bactérienne homotypique ou hétérotypique ayant un rôle fondamental dans la colonisation et la diversité microbienne de la plaque.

Outre les conditions de l'habitat tels que le pH ou la température qui doivent être favorables, les bactéries doivent trouver les nutriments nécessaires à leur développement. Une grande partie des ressources indispensables au métabolisme des bactéries parodonto-pathogènes provient à la fois des tissus de l'hôte (collagène) et du fluide gingival qui apporte beaucoup de dérivés du sérum, des facteurs de croissances (vitamine K) etc. A cela il faut rajouter le métabolisme d'autres bactéries fournissant d'autres éléments.

Un autre facteur déterminant de la colonisation est la compétition entre bactéries différentes et désireuses d'occuper le même habitat. Elles se présentent sous deux formes :

- Soit une lutte pour un même nutriment.
- Soit une espèce secrète une substance antagoniste pour une autre espèce par exemple *A. actinomycetemcomitans* produit une bactériocine active sur *Streptococcus sanguis*.

2.1.3.2. Les facteurs contrôlant la lyse tissulaire

Il existe trois mécanismes de lyse tissulaire :

- par action directe ;
- par action indirecte ;
- par pénétration des bactéries dans les tissus.

2.1.3.2.1-Par action directe

C'est l'activité lytique des bactéries capables de libérer, soit par sécrétion soit par autolyse, des enzymes dites protéolytiques et appelées protéinases lorsqu'elles sont spécifiques ou protéases lorsqu'elles ne le sont pas. Par exemple : la collagénase et la pseudo-trypsine.. qui permettent la dégradation et l'utilisation des protéines du tissu conjonctif.

Hyaluronidase et chondroïtine sulfatase agissent sur la substance intercellulaire.

De nombreuses bactéries produisent aussi des métabolites cytotoxiques sur les fibroblastes tels que : ammoniac, acides gras...

2.1.3.2.2-Par action indirecte

Les bactéries à potentiel parodonto-pathogène sont susceptibles d'entraîner une lyse tissulaire du parodonte indirectement par libération de toxines et d'enzymes qui déclenchent la synthèse d'enzymes lytiques chez certaines cellules présentes dans le parodonte. C'est le phénomène constaté chez les macrophages qui produisent des endopeptidases (clivent les constituants de la matrice extracellulaire) sous l'influence du lipopolysaccharide des bactéries Gram-négatif et d'autres molécules de l'enveloppe bactérienne.

Un autre mécanisme indirect existe faisant appel à des manifestations immunopathologiques et mettant en jeu l'inflammation. Beaucoup d'antigènes des bactéries du parodonte sont capables d'activer la production de médiateurs, les cytokines, par les lymphocytes et les macrophages attirés sur place. Les cytokines les plus actives sont l'interleukine-1 (IL-1) et le facteur de nécrose des tumeurs (TNF- α). Ces dernières vont, à leur tour, activer chez certaines cellules cibles, soit inflammatoires soit constitutives du parodonte, des mécanismes endogènes de destruction tissulaire faisant appel à des métalloprotéinases matricielles (MMP).

En plus de la voie des MMP, les mécanismes endogènes de destruction tissulaire empruntent la voie phagocytaire et la résorption osseuse ostéoclasique. Les fibroblastes, macrophages et les cellules épithéliales, dans une moindre mesure, détiennent la faculté de phagocyter des fragments de fibres de collagène et de les dégrader sous l'influence des cathepsines, protéinases intracellulaires.

L'IL-1 stimule la production de prostaglandines, prostaglandine E plus particulièrement, qui est un puissant médiateur de la résorption osseuse. Elles augmentent la perméabilité vasculaire et déclenchent la chimiotaxie des leucocytes. Les stéroïdes sont des inhibiteurs de la libération de prostaglandines.

L'inflammation est un des mécanismes menant à la perte d'attache et à la lyse des tissus de soutien de la dent.

2.1.3.2.3-Par pénétration des bactéries dans les tissus parodontaux

L'invasion du tissu conjonctif par les bactéries a été maintes fois démontrée. On trouve une invasion massive de spirochètes dans la gingivite ulcéro-nécrotique par exemple. On a détecté la pénétration de deux espèces bactériennes gram-négatif qui sont *A. actinomycetemcomitans*, forte présence dans le conjonctif gingival des lésions de PJJ, et *P. gingivalis*. Le traitement mécanique de cette maladie devra donc être secondé d'un traitement antibiotique adapté. On comprend aisément que la présence même de ces bactéries au sein de ces tissus facilite les mécanismes de destruction que l'on vient d'évoquer.

2.1.3.3-Facteurs contournant les systèmes de défense de l'hôte

Les bactéries parodonto-pathogènes disposent de plusieurs moyens pour échapper aux barrières de protection et aux systèmes de défense locale de l'hôte infecté :

- La capsule : elle protège certaines bactéries contre la phagocytose exercée dans l'espace gingivo-dentaire par les polynucléaires neutrophiles, les monocytes et les macrophages.
- Certaines bactéries produisent une catalase (enzyme ferriporphyrinique) qui inactive le peroxyde d'hydrogène, H₂O₂, et les anions des neutrophiles, leur permettant ainsi d'échapper à la bactériolyse.
- Une leucotoxine particulièrement produite par *A.a.*, entraîne la formation de pores dans la membrane cytoplasmique menant à la lyse osmotique des cellules de type neutrophiles et lymphocytes T et B. Elle confère donc une virulence plus importante à la bactérie.
- Exemple de *P. gingivalis* : cette bactérie présente un arsenal enzymatique d'inactivation des défenses immunitaires locales de l'hôte particulièrement riche et efficace. Des protéinases spécifiques des immunoglobulines, IgG-IgM-IgA, lui permettent de les transformer en peptides et de les utiliser comme nutriments. Des protéases actives sur C3, C4 et C5 lui donnent la possibilité d'inactiver le complément

présent sur place. Ces attributs de *P. gingivalis* sont à l'origine d'une paralysie locale du système de défense humoral et de la phagocytose. On assiste ainsi à « un effet parapluie » car d'autres bactéries profiteront de cela dans le voisinage. Certaines de ces enzymes sont capables d'entraîner l'inactivation ou la dégradation de molécules inflammatoires laissant le champ libre au processus inflammatoire local.

2.2-Les bactéries parodonto-pathogènes

En général, la flore bactérienne dominante associée à la parodontite de l'adulte est distincte de celle de la parodontite juvénile localisée et distincte encore de la flore normale ou de celle de la gingivite. Mais toutes les études ne permettent pas un consensus clair entre elles et cela est due à la difficulté des travaux : nombre de patients, multitudes des sites à étudiés, les différentes techniques de culture, le site lésionnel pouvant être en phase de quiescence ou en phase de destruction active. Pour chacune des formes cliniques de parodontopathies que nous évoquerons ici, on ne soulignera que quelques espèces bactériennes qui se distinguent par leur prévalence ou leur incidence élevée.

2.2.1-La gingivite : la gingivite chronique

Une gingivite ne conduit pas toujours à une parodontite : chez certains patients une gingivite peut rester chronique pendant des années sans qu'il y ait perte d'attache. Dans un cas, la parodontite destructrice est le corollaire d'une gingivite car l'inflammation provoquée par la gingivite permet la colonisation de l'espace gingivo-dentaire par des bactéries pathogènes qui déclenchent le processus. La prévention de la parodontite se résumera à traiter la gingivite dans ce cas. Sinon, gingivite et parodontite seraient deux processus pathologiques distincts, chacun possédant sa propre étiologie et alors prévenir et/ou traiter la gingivite n'assurerait en rien la prévention de la parodontite.

La flore d'un sillon gingival sain est composée surtout de bactéries aérobies ou facultatives gram-négatif à prédominance d'*Actinomycètes* et de *streptocoques*.

La gingivite chronique :

Des analyses bactériologiques de la flore de la gingivite chronique révèlent que, si les micro-organismes Gram-positifs (coloration) ou facultatifs (au niveau respiratoire) sont encore majoritaires, leurs proportions ont diminué au profit des bactéries Gram-négatif et des anaérobies.

- Bactéries gram-positifs dominantes : *Actinomyces naeslundii*, *Streptococcus sanguis*, *Streptococcus mitis* et *Peptostreptococcus micros*.
- Bactéries gram-négatif: *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella intermedia*, *Veillonella parvula*...

On retrouvera également, à l'examen microscopique direct, des Haemophilus, des spirochètes et d'autres germes mobiles.

La gingivite chronique peut rester stable pendant des années sans évoluer vers la parodontite. On constate une augmentation des bactéries incriminées dans la destruction parodontale lors d'épisodes de saignement spontané.

Lors du passage d'un état sain à une parodontite, on constate une modification de la flore qui s'enrichit en bactéries anaérobies. On assiste à « une dérive anaérobie ». Par exemple les bactéries aérobies passent de 75% en moyenne dans un état sain à 10 % chez un patient ayant une parodontite chronique. Les bactéries anaérobies passent par conséquent de 25% à 90% en suivant cette même évolution.

2.2.2-Les parodontites juvéniles

2.2.2.1-Les parodontites juvéniles localisées

Au niveau bactériologique, on considère que l'agent étiologique majeur de la PJJ = parodontite juvénile localisée, (d'après l'ancienne classification), est *l'Actinobacillus actinomycetemcomitans* car c'est l'espèce prédominante dans les sites atteints où les bacilles gram-négatifs atteignent 65%. L'acquisition de cette bactérie se fera tôt dans la vie, surtout chez les enfants dont l'un des parents est porteur d'une parodontite.

On retrouve d'autres bacilles gram-négatifs dans cette flore toujours complexe tels que : *Fusobacterium nucleatum*, *Eikenella corrodens*, *étiopathogénie sputorum* et une ou plusieurs espèces des genres *étiopathogénie* et *Prevotella*.

2.2.2.2-Les parodontites juvéniles généralisées

Une prédominance de *Porphyromonas gingivalis* est souvent observée ce qui laisse penser à une relation entre PJG (parodontite juvénile généralisée) et la parodontite à progression rapide.

2.2.3-La parodontite pré pubertaire

On distingue là aussi une forme généralisée et localisée, elles touchent les dents de lait et définitives. La distinction entre les flores bactériennes associées à ces deux formes de parodontopathies n'est pas facile, on sait que la flore sous gingivale est dominée par *A. actinomycetemcomitans*, avec la présence de *P. intermedia*, *P. gingivalis*, *Eikenella corrodens*, *F. nucleatum*, *étiopathogénie sputigena*. Elle se rapproche donc de la PJJ avec cette différence importante qu'elle affecte les dents de laits.

2.2.4-La parodontite et la gingivite associées au VIH

On ne développera ici que les bactéries les plus souvent rencontrées, le VIH entraînant une multitude de formes de maladies à différents stades de sa progression.

Les gingivites et parodontites dites associées au VIH sont souvent une manifestation clinique précoce de l'infection du sujet par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), lui-même responsable du syndrome de l'immunodéficience acquise ou SIDA. La flore que l'on retrouve chez les sujets atteints du SIDA présente, en partie, une composition similaire à celle retrouvée chez le sujet non séropositif : *A. actinomycetemcomitans*, *C. rectus* et *P. intermedia*.

Quelques microorganismes inhabituels de la parodontite sont aussi présents : *Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium necrophorum*, *Eubacterium aerofaciens*, *Pseudomonas aeruginosa*, de nombreux entériques et des *Candida* rendant cette parodontite particulièrement insidieuse. La résorption osseuse est précédée d'une augmentation de *C. rectus* qui présente un rôle pathogène et prédateur de la parodontite associée au VIH.

2.2.5-La gingivite ulcéro-nécrotique

L'histopathologie montre une forte pénétration du conjonctif gingival par les spirochètes qui sont dominants à 35% environ. On trouve aussi des *P. intermedia* et quelques espèces appartenant au genre *Fusobacterium*.

CHAPITRE 3 :

LES MALADIES LIEES A
L'IMMUNODEPRESSION
EN PEDIATRIE ET LEURS
MANIFESTATIONS PARODONTALES
EVENTUELLE

Les déficits immunitaires ont toujours suscité l'intérêt des médecins et chercheurs car leur analyse minutieuse a permis des progrès considérables dans la compréhension du rôle des cellules et des molécules impliquées dans le fonctionnement physiologique du système immunitaire ainsi que dans leurs traitements.

La fréquence apparente des déficits immunitaires augmente à mesure que les connaissances progressent.

On considère actuellement qu'un enfant traverse plusieurs phases de déficience immunitaire au moins durant les premiers mois de sa vie et à l'occasion d'infections virales. Ces dernières peuvent présenter un degré de gravité variable, être partielles et transitoires ou encore dans les formes les plus complètes et sévères entraîner une absence de développement du système immunitaire avec pour conséquence, en l'absence de traitement, la mort avant l'âge de 1 an. Les mêmes enfants porteurs de la même infection peuvent être protégés par un isolement très précoce dans des « bulles » parfaitement stériles et présenteront un développement parfaitement normal. Illustration parlante de la fonction principale du système immunitaire indispensable à notre survie : la lutte anti-infectieuse.(25)

1-Exploration de l'immunité.

L'exploration de l'immunité s'avère recourir à des examens lourds, plus ou moins onéreux et complexes et ne s'effectuera donc qu'après une démarche bien précise et un interrogatoire complet. Néanmoins un diagnostic précoce et complet est essentiel afin de dépister les déficits immunitaires, mettre en place un traitement si possible et prévenir les complications à venir.

1-L'interrogatoire.

Il consiste à reconnaître une situation clinique réellement évocatrice d'un déficit immunitaire. Elle nécessite un interrogatoire détaillé permettant de préciser le genre des signes cliniques, leur fréquence, leur moment d'apparition et notamment l'âge de début. Les manifestations cliniques évocatrices d'un déficit immunitaire sont essentiellement constituées par la survenue d'infections traînantes et récidivantes. Mais il faut se méfier car :

- Un enfant d'âge scolaire « normal » peut présenter entre 6 à 12 épisodes infectieux respiratoires par an.
- Les infections cutanées récidivantes à gram + ne sont pas toujours révélatrices d'un déficit immunitaire.

Au niveau des antécédents on retrouve régulièrement des infections fréquentes et sévères, des infections à micro-organismes opportunistes, histoires familiales infectieuses anormales, réponses anormales aux vaccins « vivants », diarrhée chronique, antécédents de transfusion, de toxicomanie..

1.2-Examen clinique.

Chaque malade suspect de déficit immunitaire doit être soumis à un examen clinique complet qui s'attardera notamment à déterminer avec soins le volume du foie et de la rate, la présence ou l'absence d'amygdales, de végétations adénoïdes et de ganglions. De nombreuses maladies présentent des signes cliniques particuliers, hors de l'infection, qui représentent des éléments d'orientation précieux pour le diagnostic. Par exemple : une hypocalcémie du nouveau-né (syndrome de Di George) ou une réaction du greffon de l'hôte intra-utérine suggèrent un déficit sévère d'immunité cellulaire.

Cela nous permet un début d'exploration du système immunitaire et un début de bilan des conséquences possibles d'un éventuel déficit immunitaire.

1.3-Le bilan

Un grand nombre d'examens et de tests immunologiques peuvent actuellement être mis en œuvre pour accéder au diagnostic du déficit immunitaire. Il importe de connaître la signification exacte et les indications précises de chaque test en fonction du contexte clinique afin d'en assurer une sélection, imposée chez le nourrisson par sa fragilité et les petites quantités de sang disponible.

1.3.1-Examens courants

- NFS avec formule leucocytaire, à interpréter en fonction de l'âge.
- Radiographies thoraciques, pulmonaires qui, sous plusieurs incidences, nous permettent d'apprécier le volume du thymus.
- Prélèvements multiples pour des examens bactériologiques, virologiques, mycologiques et parasitologiques.
- Sérologie : VIH, CMV..

1.3.2-Autres examens

- Dosage pondéral des Ig. Il sera primordial d'interpréter les résultats des dosages immunoglobulinémiques sériques en fonction de l'âge du patient. Comme nous l'avons expliqué dans la première partie, il est très difficile d'affirmer une hypogammaglobulinémie pathologique au cours des premiers mois de la vie. Les Ig G sont alors d'origine maternelle et la synthèse des Ig M apparaît assez rapidement mais peut rester d'importance modérée jusque vers le 3^{ème} mois environ. Donc seul un important déficit en Ig M pourra alors être affirmé.
- Fonction des anticorps par le dosage des anticorps naturels ou acquis comme la rubéole ou celui des anticorps post vaccins. Une absence d'anticorps naturels, hémagglutinines anti-A et/ou anti-B n'est pathologique qu'à partir du 6^{ème} mois de la vie si, bien sur, le sujet n'est pas du groupe AB.
- Dosage du complément : total et fractions.
- Exploration de la phagocytose et de la bactéricidie. Ce sont les propriétés essentielles des polynucléaires et des macrophages dont on peut étudier les différentes étapes séparément.
- Différentes techniques de biologie moléculaires sont actuellement de plus en plus utilisées afin d'obtenir des informations plus précises sur l'anomalie causale.

Tous ces examens sont effectués dans le but d'aboutir à un diagnostic aussi précis que possible et d'identifier la pathologie. Cela permettra de poser l'indication d'un traitement adapté et d'une prévention des complications d'autant plus efficace que précoce.

2-Déficits acquis en immunologie. Généralités

Certaines maladies ou traitements sont responsables d'un déficit acquis en Ig et entraînent des complications similaires à celles que l'on observe dans l'hypogammaglobulinémie : ce groupe de maladies est très hétérogène. Il inclut des déficits immunitaires congénitaux ou acquis qui se révèlent cliniquement par des infections fréquentes et sévères, des broncheectasies... On peut retrouver un déficit de l'immunité humorale au cours de :

- Hémopathies lymphoïdes : leucémie lymphoïde chronique, lymphomes qui affectent la production des anticorps. (17).

Les atteintes buccales peuvent s'observer dans toutes les variétés de leucémies, mais les lésions les plus caractéristiques surviennent surtout dans les leucémies aiguës que nous développerons ultérieurement. Dans les leucémies chroniques la muqueuse buccale est moins atteinte, cliniquement elle se traduit par une pâleur, des pétéchies, des ulcérations superficielles et des hémorragies qui surviennent pendant les soins dentaires. On observera plus rarement une hypertrophie gingivale, des infections herpétiques ou un pemphigus.

- Myélome, la maladie de Waldenström qui diminue la production des anticorps au bénéfice d'une production anormale monoclonale d'Ig. Cela aura pour conséquence une prédisposition anormale aux infections à germes encapsulés et à gram négatif (19).

La maladie de Waldenström est une affection rare chez l'enfant. Les symptômes généraux sont habituellement fatigue, pâleur, adénopathies., des hémorragies oculaires, nasales et de la muqueuse buccale (gingivale) persistantes, des pétéchies, ecchymoses et ulcérations. Le diagnostic différentiel se fera avec le purpura et les leucémies.

Le myélome et notamment le myélome multiple présente des localisations osseuses diverses avec une atteinte des maxillaires et plus particulièrement de la mandibule. Les signes cliniques les plus fréquents et souvent précoces sont : une paresthésie, des douleurs, une mobilité dentaire et tuméfaction osseuse. Le diagnostic différentiel se fera avec les lymphomes non Hodgkiniens, le kyste gingival et tumeurs bénignes ou malignes.

- Hypoprotidémie et malnutrition: Les défauts de protides et les fuites protidiques rencontrées au cours des syndromes néphrétiques, entéropathies exsudatives, d'eczéma sévère ainsi que les

brûlures étendues seront également responsables d'une hypogammaglobulinémie et de complications infectieuses.

- Syndrome VIH qui sera développé ultérieurement, ces patients présentent souvent des anomalies fonctionnelles des lymphocytes B responsables d'une fréquence accrue d'infections bactériennes.

3-Déficits acquis en complément. Généralités

On observe principalement un déficit secondaire en complément au cours d'un Lupus Erythémateux Disséminé ou LED dont certains sont induits par des traitements comme l'hydralazine, lorsqu'elle est employée à forte dose dans l'hyper tension artérielle ou l'isoniazide (traitement de la tuberculose).

Cette maladie se caractérise par des manifestations cliniques plurifocales (peau, articulation, os) mais aussi par des manifestations biologiques d'auto-immunité. Le développement d'auto-anticorps anti C3 s'accompagne d'infections récidivantes à germes encapsulés avec une fréquence estimée à 16%.(31).

3-1 Conséquences buccales.

La muqueuse buccale est atteinte dans environ 25 % des cas, généralement en association avec les lésions cutanées et très rarement de façon isolées. Les lésions buccales typiques sont situées le plus fréquemment sur la muqueuse jugale suivie par la lèvre inférieure, le palais, la gencive et la langue.

Elles se caractérisent par une zone centrale atrophique, rouge, bien délimitée et bordée en périphérie par une zone surélevée faites de stries blanchâtres disposées en rayons. Des ulcérations, plaques blanches et érosions sont possibles et évoluent vers une cicatrisation atrophique.(10)

4-Déficits acquis en immunité cellulaire. Généralités

Le degré et le type de déficit acquis en immunité cellulaire varient selon la cause et sont rarement isolés.

- Les infections virales à cytomégalovirus CMV, au virus Epstein Barr EBV, VIH, la rougeole, infections bactériennes ou parasitaires telles que la lèpre, la tuberculose, la leishmaniose peuvent être responsables d'un déficit immunitaire secondaire, sans avoir forcément des conséquences cliniques.(36).

- Lymphomes, leucémies, tumeurs solides, l'insuffisance rénale et le diabète s'accompagnent d'anomalies de l'immunité cellulaire. Les affections lymphoprolifératives B telles que le myélome multiple et la macroglobulinémie de Walden ström (infections communes à bactéries pyogènes) contrastent avec la situation de la maladie de Hodgkin au cours de laquelle les patients présentent toutes les caractéristiques d'une sensibilité accrue, par déficit de l'immunité à médiation cellulaire, au bacille tuberculeux, à Brucella, à Cryptococcus et au virus de Varicelle-zona. (I. ROITT :200/212)

- Des brûlures sévères et des lymphangiectasies intestinales peuvent entraîner une lymphopénie.

- Traitements cytotoxiques et immunosuppresseurs sont les principaux pourvoyeurs d'immunodépression. Une substance immunodépressive est une substance qui diminue ou supprime les réponses immunitaires. Les produits de ce groupe sont utilisés dans le traitement de certaines maladies où l'activité immunitaire est supposée excessive ou inappropriée soit dans la prévention du rejet d'organes transplantés.

Exemple de substance :

& Alkylant : « Substance antinéoplasique qui en se combinant aux acides nucléiques, inhibe la division cellulaire des cellules cancéreuses et dont l'action est très proche des radiations ionisantes.

& Les corticoïdes : ils affectent tous les aspects de l'immunité, de la réponse anticorps à l'immunité cellulaire. Ce sont de puissants médicaments anti-inflammatoires.

& Sérum Anti-lymphocytaire : « Sérum hétérologue qui neutralise les fonctions des lymphocytes. Il est obtenu en injectant à l'animal des lymphocytes humains. On peut n'injecter que les anticorps ou globulines lymphocytaires » FLAMMARION.

5-Déficits secondaires aux infections virales

Nous allons à présent aborder sous un autre angle les principaux déficits immunitaires secondaires rencontrés en pédiatrie. La vie de chaque personne comprend donc plusieurs épisodes de défaillance immunitaire partielle ou totale et secondaire à diverses maladies, traitements ou carences. Leur physiopathologie est plus complexe que celle des déficits immunitaires primitifs car plurifactorielle. Certaines causes comme la malnutrition entraînent une répartition géographique inégale de ces déficits, affectant principalement les pays en voie de développement.

Les infections virales peuvent être à la fois la conséquence et la cause d'un déficit immunitaire. Cela entraîne le patient dans un cercle vicieux car le virus provoque une altération d'immunité cellulaire et humorale contribuant à son tour à la persistance du virus chez les sujets infectés.

5.1-Infections virales congénitales

Le virus de la rubéole, le cytomégalovirus ou l'Herpès simplex peuvent provoquer des altérations immunologiques prolongées voire définitives. Le degré d'atteinte du système immunitaire dépend du stade de développement du fœtus ou de l'embryon au moment de l'infection virale. Dans la plupart des cas, ce déficit immunitaire s'accompagne d'autres anomalies ou malformations.

Par exemple, dans le cas de la rubéole congénitale, c'est l'immunité cellulaire qui est déprimée, les Ig M étant généralement augmentées alors que les Ig G et les Ig A sont abaissées. Des anticorps anti-rubéole sont produits.

5.2-Infections par le virus de l'immunodéficience humaine.

Les rétrovirus sont responsables des plus graves déficits immunitaires viro-induits. Le VIH est un rétrovirus qui peut pénétrer dans l'organisme par voie muqueuse ou sanguine.(3)

5.2.1-Voie de contamination

- Voie sanguine ou dérivés sanguins ; de nombreux enfants, par exemple hémophiles, ont été infectés par transfusion sanguine avant le dépistage appliqué systématiquement aux donneurs mis en place, en France, pendant l'été 1985.
- Voie transplacentaire avec en moyenne 20% des enfants nés de mère infectée par le VIH contaminé. Le passage du virus au fœtus peut être relativement précoce pendant la grossesse : pendant les deux derniers trimestres de celle-ci et n'est donc pas systématiquement prévenu par la césarienne avant terme. Le taux de transmission est augmenté en cas de symptômes cliniques et/ou de lymphopénie CD4 inf à 200/mm³ chez la mère.
- Par l'allaitement, mais ce risque supplémentaire est difficile à apprécier et ne doit pas être surestimé au vu des analyses récentes du taux de transmission dans les pays où l'allaitement maternel est de règle.(13).
- Chez le plus grand enfant ou l'adolescent la contamination peut résulter d'une transmission sanguine par seringue (toxicomanie) ou d'un acte sexuel.(32).

Certains facteurs influencent la transmission mère enfant tels que : le stade clinique, le taux de CD4, la charge virale, un traitement par zidovudine au cours de la grossesse et de façon plus hypothétique : la susceptibilité génétique de l'enfant et sa réponse immunitaire spécifique anti-VIH.

5.2.2-Diagnostic

5.2.2.1-Avant 18 mois.

Du fait du passage systématique des anticorps maternels, le diagnostic d'infection VIH fondé sur la sérologie anti-VIH est difficile pendant les 6 premiers mois de la vie. En période périnatale, il repose depuis plusieurs années sur la détection du virus par culture lymphocytaire et/ou par PCR-ADN (polymérase chain reaction). La spécificité et la sensibilité de ces tests ont été étudiés à travers de nombreuses études et sont maintenant bien établies.

Il peut aussi être assuré par la recherche d'anticorps spécifiques de VIH 1 et 2, de l'antigène p24.

La recherche du virus doit s'effectuer dès la naissance en évitant les prélèvements de sang du cordon ombilical. Mais la sensibilité de ces tests, diminuée en période néo-natale, impose de les répéter dans les premiers jours de la vie. La sensibilité augmente rapidement pour atteindre 100% entre 1 et 3 mois d'âge.

Deux tests positifs sont nécessaires pour établir définitivement le diagnostic d'infection et deux tests négatifs obtenus sur deux prélèvements effectués après l'âge d'un mois sont pratiquement synonymes de non infection. Dans tous les cas la sérologie doit être contrôlée vers l'âge de 15 à 18 mois. Récemment, il a pu être démontré que la détection de l'ARN plasmatique était aussi performante que la recherche par PCR-ADN. Certains enfants nés de mère séropositive présentent des tests positifs durant les premiers mois de vie alors que les tentatives d'isolement ultérieures du virus restent négatives vers l'âge de 15-18 mois qui correspond à la disparition des anticorps maternels transmis. Cette situation, exceptionnelle, impose une certaine prudence dans l'interprétation des résultats biologiques et l'annonce de l'infection.

5.2.2.2-Après 18 mois.

Le diagnostic, comme chez l'adulte, repose uniquement sur la détection des anticorps anti-VIH de type Ig G par Elisa et Western-blot. Deux tests sont aussi nécessaires pour affirmer le diagnostic.

5.2.3-La maladie chez l'enfant.

La maladie de l'enfant, dans sa présentation clinique et ses caractéristiques biologiques, est proche de celle de l'adulte et donc les stratégies thérapeutiques peuvent être similaires. Certains auteurs (2) distinguent deux formes de maladies :

- Une forme lente et évolutive qui concerne les enfants dont la maladie ressemble à celle de l'adulte. La symptomatologie est modeste s'il n'y a pas de perturbation immunitaire majeure.
- Une forme précoce et sévère qui touche les enfants ayant une réplication virale élevée dès la naissance évoquant une réplication virale in utéro. Dès

la naissance les enfants présentent des adénopathies, hépatosplénomégalie qui passent quelque fois inaperçues.

La maladie serait plus sévère chez l'enfant que chez l'adulte et le nombre de sujets demeurant asymptomatiques moins élevé. Après transmission materno-foétale, on estime qu'un sida mortel peut se développer chez 90% des nourrissons et enfants avant l'âge de 5 ans. On retrouve les manifestations cliniques de la forme précoce : apparition fréquente d'adénopathies multiples et d'une hépatosplénomégalie vers l'âge de 6 mois. On constate ensuite des infections de plus en plus sévères à germes opportunistes dont *Pneumocystis carinii*, avec la possibilité d'un développement d'une inflammation liée au vaccin BCG fait à la naissance, atteinte neurologique (encéphalite à VIH ou à germe opportuniste)... Cette liste n'est pas exhaustive, on peut y trouver aussi une thrombopénie ou un sarcome de kaposi plus rare.

5.2.4-La thérapeutique.

5.2.4.1-Le suivi initial

- Procédure diagnostic telle que nous les avons décrite plus haut.
- Traitement préventif par AZT jusqu'à l'âge de 6 semaines ou autres molécules appartenant à un protocole de prophylaxie.
- Dès les premières semaines de la vie, il est nécessaire de rechercher d'autres infections d'origine maternelle telles que CMV, toxoplasme, hépatite B et C, syphilis. Cela se fera très tôt car leurs conditions de répliquations chez la femme enceinte et de transmission à l'enfant dans un contexte de séropositivité sont différentes et requièrent des mesures particulières de détection.
- Evaluation du risque de transmission intrafamiliale de tuberculose et prophylaxie éventuelle...

5.2.4.2-L'enfant non infecté

On arrête la prophylaxie du *Pneumocystis* commencée à un mois, arrêt du suivi à 18 mois après des résultats négatifs de la sérologie. On effectue un calendrier vaccinal normal et complet y compris le BCG.

5.2.4.3-L'enfant infecté

- Evaluation de l'évolution de CD4 et quantification virale tous les 3 mois jusqu'à 18 mois puis tous les 4 à 6 mois.
- Discussion du type de traitement antiviral si besoin.
- Prophylaxie anti-infectieuse si nécessaire.
- Le calendrier vaccinal peut être maintenu excepté pour le BCG susceptible d'induire des manifestations inflammatoire disséminées plusieurs années après l'inoculation. La place du vaccin anti-pneumocoque n'est pas tout à fait définie.
- IDR tuberculine une fois par an.
- Accompagnement nutritionnel et psychologique.

Des progrès importants sont à attendre de la thérapeutique dans les années à venir. Actuellement le traitement recourt à la thérapeutique ou mieux à la prévention, des principales infections opportunistes. Les immunoglobulines intraveineuses ont apporté un certain bénéfice aux malades, de même que l'azidothymidine ou que la didanosine. Des recherches actives visent à développer des antiviraux d'une nouvelle génération, des associations médicamenteuses plus puissantes et mieux tolérées pour rendre plus faciles et plus efficaces les multithérapies. On développe aussi des techniques thérapeutiques à visée immunologique et géniques afin d'obtenir une amélioration ou une stabilisation prolongée durant plusieurs années de la réplication virale.

Ce déficit immunitaire mortel, présent dans tous les pays du monde, a déjà provoqué des ravages parmi les enfants africains. Il est donc important, parallèlement à la recherche de traitements curatifs, d'intensifier les efforts d'éducation de la population et de mise au point de vaccins.

5.2.5-Conséquences buccales générales.

Les manifestations buccales précoces ou tardives sont essentiellement le reflet du déficit immunitaire cellulaire induit par le rétrovirus. En 1993, EC-WHO : centre américain étudiant les manifestations orales dues au V.I.H décrit une classification intéressante qui divise les lésions en trois grands groupes. Il est important de souligner que les lésions décrites ci-dessous peuvent atteindre les patients non contaminés par le VIH.

5.2.5.1-Principales lésions toujours associées au HIV.

5.2.5.1.1-Candidose buccale.

Parmi les infections fongiques la candidose buccale est une manifestation précoce et banale survenant dans 50 à 70 % des cas. On retrouve principalement deux formes :

1- La forme pseudo-membraneuse.

Elle se caractérise cliniquement par des taches ou des plaques blanches ou jaunâtres que l'on peut détacher et qui peuvent siéger n'importe où dans la bouche.

2- La forme érythémateuse.

Elle se manifeste par une plaque rouge, sans lésion arrondie ou en plaque blanche détachable, siégeant habituellement sur le dos de la langue ou le palais.

Les différents types de candidoses peuvent coexister chez le même patient avec en plus quelques fois une chéilite angulaire souvent associée au *Candida albicans*.

5.2.5.1.2-La leucoplasie chevelue.

Elle peut être un signe clinique précoce et un indicateur fiable d'infection par le VIH, annonçant la survenue du sida. Elle est beaucoup plus rare chez les sujets immunodéprimés après une transplantation d'organe par exemple.

Le virus d'Epstein-Barr semble jouer un rôle important dans son développement. Cliniquement elle se manifeste comme une lésion blanchâtre, légèrement surélevée, non détachable de la langue et souvent bilatérale. La surface de la lésion présente un aspect typique sous forme de stries verticales, mais elle peut être plane et lisse.

5.2.5.1.3- Le sarcome de Kaposi.

C'est une tumeur maligne d'origine multifocale. Il en existe plusieurs formes. Le sarcome de Kaposi lié au sida est très fréquent chez ces patients. Il atteint principalement la peau, les ganglions, les organes profonds et la muqueuse buccale. Son évolution est rapide et mortelle. Cliniquement les lésions buccales prédominent au niveau palatin, elles se présentent comme des plaques surélevées ou des tumeurs uniques ou multiples, rouge sombre parfois angiomateuse, molles ou ulcérées.

Le diagnostic différentiel sera à faire avec le botryomycome, le granulome périphérique à cellules géantes, l'hémangiome, le mélanome malin...

5.2.5.1.4- Lymphome non Hodgkinien.

Ils apparaissent à tout âge et atteignent les deux sexes dans les mêmes proportions. Une polyadénopathie non douloureuse est souvent le symptôme initial. Les ganglions cervicaux sont le plus souvent atteints. Les manifestations buccales peuvent faire partie d'une maladie disséminée ou bien être la seule localisation du lymphome. L'incidence est accrue chez les patients porteurs du SIDA.

Généralement le lymphome buccal se présente sous la forme d'une masse indolore, mal limitée qui peut s'ulcérer à un stade ultérieur. La surface de l'ulcération est irrégulière, reposant sur une base inflammatoire et indurée, mais respectant la muqueuse adjacente.

La région amygdalienne, le palais, la base de la langue, les segments postérieurs de la gencive et le plancher buccal sont les localisations les plus fréquentes.

5.2.5.1.5-La gingivite linéaire érythémateuse.

Elle se présente sous la forme d'un liseré rouge vif le long de la gencive marginale qui peut s'étendre sur 2 à 3 mm avec une intensité plus importante que celle due à un mauvais contrôle de plaque. On peut trouver un énanthème ponctué ou diffus au niveau de la gencive attachée. Il n'y a ni ulcération, ni poches parodontales. Une des caractéristiques de cette lésion est le non retour à la normale lors d'un traitement étiologique et hygiénique. Cependant le degré d'atteinte est très variable et dépend notamment de l'hygiène du patient avec une fréquence accrue chez le fumeur. Winkler et al sont les premiers à l'avoir décrit en 1988. Ces lésions ont souvent été décrites accompagnées de douleurs et évoluent vers une distribution équivalente des quatre quadrants généralement (pouvant se limiter à 2 ou 3 dents dans certains cas).

Le diagnostic différentiel se fera avec le lichen plan oral : ligne rouge au niveau de la gencive attachée.

Le traitement consistera en : - Un rétablissement de l'hygiène et un détartrage.

- Des bains de bouches à la Chlorhexidine à 0.12% pendant 3 mois.

- Une thérapeutique anti-fongique contre Candida.

5.2.5.1.6-La GUNA.

Cliniquement la gingivite ulcéro-nécrotique aigue se manifeste sous un aspect voisin de la GUNA non liée au VIH. Elle est précoce et fréquente avec une augmentation de la prévalence de 5 à 10 % chez les patients porteurs du virus du sida par rapport aux patients sains. On rappelle ses principaux signes cliniques : ulcérations des papilles inter dentaires avec nécrose, une pseudo-membrane sur ces ulcérations, des gingivorragies, douleurs, haleine fétide..

5.2.5.1.7- La PUNA.

On trouve dans le parodontite ulcéro-nécrotique, à la différence de la GUNA, une atteinte de l'attache parodontale. Les destructions que l'on observe suivent l'évolution et l'intensité de la maladie. L'os sous jacent est atteint et cela peut aller jusqu'à l'expulsion dentaire.

La PUNA chez ces patients ne répond pas aux traitements habituels que sont le détartrage et le rétablissement de l'hygiène buccale même si cela reste indispensable. Il faut adjoindre au traitement classique : - Des bains de bouche au Métronidazole qui permettent une réduction du saignement et favorise le rétablissement de la muqueuse.

-Des agents anti-fongiques seront nécessaires, de façons appropriées, étant donnée la sensibilité accrue de ces patients aux infections à Candida.

- Le traitement prophylactique antimicrobien ne sera effectué qu'en cas de nécessité et adapté à l'évolution de la maladie pour éviter le développement de résistances bactériennes.

- Application délicate de H₂O₂ sur les différents sites atteints.

- Un traitement plus approfondi ne sera effectué qu'en cas de nécessité et devra être adapté à chaque cas individuel.

5.2.5.2-Lésions parodontales fréquemment observées chez le patient HIV.

On retrouve dans ce groupe diverses pathologies que nous ne pourrons développer dans ce chapitre. Ces lésions peuvent se retrouver chez les patients sains non porteurs du virus HIV. Cela regroupe :

- Infections bactériennes.

- Hyper pigmentation mélanique.
- Atteintes des glandes salivaires.
- Purpura, ulcérations sans causes précises.
- Infections virales (herpès simplex, papillomavirus..).
- La stomatite nécrotique : cette dernière est caractérisée par des lésions ulcéro-nécrotiques douloureuses et d'apparition aiguë qui parsèment la muqueuse buccale. L'os sous-jacent est touché voir exposé avec une séquestration possible et une possible extension aux tissus voisins. Son traitement sera similaire à celui décrit pour la PUNA.

5.2.5.3- Autres lésions possibles.

Elles sont très diverses et ne sont pas significatives d'une atteinte par le VIH. On y regroupe des infections bactériennes, toxoplasmose, des infections fongiques, atteintes nerveuses du nerf facial, névralgie du trijumeau, aphtose récurrente, parodontite chronique de l'adulte..

5.3-Infections virales aiguës.

5.3.1-Les virus responsables d'un déficit immunitaire.

La particularité d'une infection virale, lorsqu'elle est aiguë, est qu'elle conduise à un certain degré de dépression immunitaire. Cela est plus fréquent avec les virus qui infectent les cellules du système immunitaire telles que : EBV, cytomégalovirus, virus de la rougeole, virus de la rubéole, HTLV1 = human T-cell leukemia virus, VIH1, VIH2, virus de l'hépatite B... La plupart de ces virus conduit à une lymphopénie T et à des déficits de l'immunité cellulaire, l'infection par EBV conduit à un syndrome lymphoprolifératif malin notamment sur un terrain fragile. Le virus de la rougeole est responsable d'une immunodépression persistante pendant une à six semaines, responsables d'infections secondaires bactériennes et virales.

Les perspectives thérapeutiques lorsque les virus sont la cause du déficit immunitaire sont l'éradication possible de certains virus, développement d'antiviraux directs, des vaccins, amplification de l'immunité non spécifique mise en place de mesures préventives et protectrices, identification des individus à haut risque, etc.

Des manifestations buccales peuvent se produire lorsque les seconde ou troisième branches du trijumeau sont atteintes. Elles sont souvent associées à des lésions cutanées unilatérales du visage. L'éruption sur la muqueuse est précédée d'un prurit et d'une douleur qui peuvent faire penser à une pulpite. Puis apparaissent les vésicules en bouquets, toujours unilatérales qui se rompent entre le deuxième et le troisième jour laissant place à des zones ulcérées circonscrites par une large bordure érythémateuse.

Chez les patients immunodéprimés on peut craindre une ostéomyélite, une nécrose de la mâchoire ou une perte dentaire.

Le traitement sera symptomatique, de l'acyclovir ou d'autres agents antiviraux peuvent être utiles dans les formes sévères.

5.3.2.2-L'herpes simplex type I ou II.

L'enfant porteur d'un déficit immunitaire acquis ou constitutionnel est sensible aux infections herpétiques graves. Ce virus latent se réactive plus fréquemment suite à des leucémies et des lymphomes traités par chimiothérapie et corticothérapie ceci est presque constant après une allogreffe de la moelle. Les localisations labiales et péri-buccales peuvent être sévères, d'aspect nécrotique, ulcérant ou bourgeonnant. L'herpès est un facteur déclenchant et aggravant de mucites sévères, porte d'entrée à des infections bactériennes streptococciques ou fongiques, elles-mêmes sources de septicémies.

-Conséquences buccales :

La primo-infection herpétique buccale consiste en une gingivostomatite aiguë associée à des adénopathies cervicales douloureuses et constantes. Elle s'accompagne d'un syndrome infectieux général. Les vésicules plus ou moins nombreuses entraînent une gêne alimentaire et une langue saburrale due à une disparition de son « nettoyage » masticatoire.

Le diagnostic différentiel se fera avec les aphtes, le syndrome pied-main-bouche, la stomatite streptococcique et le pemphigus vulgaire.

Le traitement est symptomatique sauf dans les cas graves où l'acyclovir est prescrit.

La stomatite herpétique secondaire est due à la réactivation du virus HSV1 qui est responsable de lésions buccales récurrentes. Elle diffère de la stomatite de primo-infection par de plus petites vésicules et par l'absence de signes généraux. Des facteurs prédisposants facilitent la

réactivation du virus. Ce sont le stress, l'immunodépression, la coinfection du virus HIV, les traumatismes lors d'injection locale de produit anesthésique...

L'aspect clinique caractéristique consiste en de nombreuses petites vésicules groupées en bouquets généralement situées sur le palais dur et la gencive attachée.

Le diagnostic différentiel comprend la dermatite herpétiforme, l'aphte, le zona, la scarlatine, la syphilis primaire et secondaire.

Le traitement sera symptomatique.

5.3.2.3-La rougeole.

Le virus de la rougeole est responsable d'infections parfois létales en cas de déficit immunitaire chez un enfant même s'il est en rémission complète de leucémie. L'impossibilité pour l'organisme à développer une réaction inflammatoire importante, pour les raisons que nous avons exposées en premier lieu, entraîne une modération de la phase d'invasion. Le signe de Koplick est inconstant et difficile à voir dans une bouche déjà très atteinte : c'est le premier signe de la rougeole précédant l'exanthème, il se présente sous la forme d'un énanthème ponctué de petits points blanchâtres et saillants situé sur la face interne des joues et au fond du vestibule mandibulaire. L'éruption est plus ou moins importante voire absente. Le plus souvent la gravité réside dans la survenue d'une pneumopathie interstitielle à cellules géantes imprévisible et pouvant évoluer vers l'hypoxémie réfractaire et le décès.(9).

5.3.2.4-Les hépatites.

5.3.2.4.1-Hépatite A.

Ce virus a une virémie très brève ce qui rend sa transmission transfusionnelle plus rare. Il n'entraîne pas d'hépatite chronique.

5.3.2.4.2-Hépatite B.

Sa transmission s'effectue par le sang, la salive et le sperme. La détection sérologique des donneurs de sang a nettement diminué l'incidence de cette infection chez les patients

nécessitant des transfusions sanguines. Chez l'hôte immunodéprimé, l'hépatite B aiguë est souvent asymptomatique et les formes fulminantes sont possibles mais rares. On constate en moyenne un passage à la chronicité dans 10 % des cas avec persistance prolongée de l'antigène HBs et un risque d'évolution vers la cirrhose. L'efficacité du vaccin est diminuée chez les enfants traités pour une tumeur solide même à distance de l'arrêt du traitement(7 ;16)

5.3.2.4.3-Hépatite C

C'est le principal responsable des hépatites virales post-transfusionnelles.

5.4-Les infections virales chroniques

On y retrouve particulièrement la pan encéphalite sclérosante subaiguë ou maladie de Van Bogaerts ou encore la spongieuse cérébrale. Elle semble être provoquée par un virus rougeoleux chez des patients ayant peut être une réponse immunitaire spécifique vis à vis de la rougeole faible au début de l'infection.

6-Déficits immunitaires et infections bactériennes : relations

6.1-Déficits dus aux infections bactériennes

On trouve, surtout et à différents degrés, une immunodéficiences à médiation cellulaire dans diverses infections bactériennes. C'est le cas notamment dans certaines tuberculoses miliaires (d'origine hématogène et affectant principalement les poumons, les séreuses, les tissus choroïdien et le pharyngolarinx *Flammarion*), dans la brucellose (maladie infectieuse atteignant l'homme et les animaux à contamination orale ou par ingestion de produits laitiers provenant d'animaux atteints. C'est une maladie à déclaration obligatoire et reconnue comme maladie professionnelle. *Flammarion*.), dans des infections à méningocoques, à streptocoques, dans la syphilis et dans la lèpre lépromateuse : maladie infectieuse, grave, contagieuse qui se caractérise par des lésions cutané-muqueuses diffuses, non limitées avec une atteinte nerveuse et surtout viscérale. La lèpre peut se présenter sous deux formes principales dont la lèpre

lépromateuse qui se développe surtout sur un terrain présentant une déficience de l'immunité cellulaire contre le bacille de Hansen. Ces mycobactéries inondent alors l'organisme. On note alors un déficit immunitaire profond vis à vis de la lépromine (substance anti-génique), un déficit partiel de l'immunité cellulaire générale et une immunité humorale préservée.

6.2-Conséquences des infections bactériennes sur un terrain immunodéficient.

De façon générale les déficits de l'immunité humorale et plus particulièrement les déficits quantitatifs ou qualitatifs des polynucléaires favorisent les infections bactériennes graves ou répétées à tropisme ORL, pulmonaire, articulaire ou neurologique et à germes encapsulés. Le risque infectieux va dépendre de plusieurs facteurs :

- L'importance de la neutropénie : inf à 0.5 G/L.
- La durée : majeur au-delà de 7 jours.
- La vitesse d'apparition et de la cause de la neutropénie, le risque augmente si on a affaire à une neutropénie post-thérapeutique et il est inférieur chez des enfants porteurs d'une aplasie médullaire avec une neutropénie chronique.
- De la présence d'effractions cutanées ou muqueuses, de prothèses.

La symptomatologie d'une infection bactérienne est souvent frustrée chez un enfant neutropénique car il développe peu de signes inflammatoires. Une septicémie peut se développer rapidement sans signal d'alarme hormis une fièvre à 38.5 ° C et être mortelle en l'absence de traitement approprié. Les sites les plus fréquemment touchés sont les poumons, la peau et les muqueuses. Les infections cutanées peuvent siéger au voisinage des muqueuses. Les bactéries à gram négatif, *Pseudomonas aeruginosa*, *E. Coli*, *Klebsiella* sont souvent en cause avec une fréquente association avec un *Candida* ou un germe anaérobie. Les infections des muqueuses digestives font souvent suite aux chimiothérapies lourdes. La mucite buccale peut être de diverses formes (vésicules, ulcère, stomatite, gingivite) et s'accompagne de douleurs à la déglutition. Elles sont multifactorielles : toxicité des chimiothérapies, surinfection par des streptocoques ou staphylocoques saprophytes, par un herpes ou un *Candida*.

6.3-Conséquences buccales.

6.3.1-La tuberculose.

La muqueuse buccale est une localisation rare de l'infection tuberculeuse. Cliniquement cela se traduit par des ulcérations indolores, irrégulières dont la surface présente des végétations et sont habituellement recouverte d'un enduit gris-jaunâtre.

La primo-infection tuberculeuse de la muqueuse buccale se rencontre habituellement chez l'enfant et se traduit par :

- Un chancre d'inoculation habituellement gingival situé au collet d'une dent cariée, d'une dent en éruption, ou après extraction.
- Des adénopathies sous maxillaires.
- Des signes généraux rares aujourd'hui.

6.3.2-Infections à streptocoques.

- Une gingivite streptococcique aigue qui entraîne le développement d'érosions et d'ulcérations buccales plus souvent sur les gencives, les papilles inter dentaires sont épargnées.
- Perlèche : intertrigo du pli commissural des lèvres.
- Chéilite : état inflammatoire de la demi muqueuse des lèvres.

6.3.3- Conséquences buccales de la syphilis.

L'atteinte buccale de la syphilis se caractérise par un chancre d'inoculation accompagné d'adénopathies stellites, l'une étant toujours plus volumineuse. Cliniquement le chancre débute par une papule inflammatoire qui rapidement s'érode. Le chancre dans sa forme classiquement se présente comme une ulcération indolore avec une surface lisse, aux bords légèrement surélevés et avec une base indurée. Sa taille va de quelques millimètres à 3 cm.

La période secondaire débute 6 à 8 semaines après le chancre qui peut encore être présent à cette période. On constate l'apparition de nouveaux signes généraux tels que céphalée, mal de gorge, myalgies, adénopathies généralisées qui constituent un signe classique et constant avec la splénomégalie. Les manifestations cutané-muqueuses sont non infiltrées (roséole) et

évoluent souvent durant 2 à 10 semaines. Au niveau de la muqueuse buccale, elles sont le plus souvent situées sur le voile du palais et se présentent comme de multiples points rouges ovalaires ou sous la forme de plaques muqueuses : lésions papuleuses ovales ou rondes, planes ou légèrement en relief et indolores. Ces lésions fourmillent de spirochètes et sont extrêmement contagieuses. Elles sont en générales multiples et symétriques.

Le diagnostic différentiel comprend la candidose, le lichen plan, la leucoplasie, les aphtes, la gingivostomatite polymorphe..

La période tertiaire présente des lésions tardives infiltrées, profondes et destructives. Les manifestations buccales comprennent les gommages, la glossite atrophique et la glossite scléreuse.

7-Déficits liés aux infections parasitaires et mycoses

Certaines infections à protozoaires comme le paludisme, trypanosomiase ou maladie du sommeil, leishmaniose avec notamment la leishmaniose cutanéomuqueuse qui présente des ulcérations extensives et une atteinte des muqueuses de la face (continent américain) et la leishmaniose splénique infantile(pourtour méditerranéen), la toxoplasmose. Le paludisme provoque une altération de la capacité à produire des anticorps pendant la réponse primaire et secondaire d'où une diminution de l'efficacité des vaccins dans les pays endémiques.

La trypanosomiase va altérer l'immunité cellulaire et entraîner l'apparition d'une hypergammaglobulinémie polyclonale importante avec notamment des taux très élevés d'Ig M. Des infections à certains vers tels que shistosomiase, onchocercose ou filariose cutanéomuqueuse qui se caractérise par des nodules (onchocercome) et des lésions cutanées prurigineuses et les trichomonas induisent aussi des déficits immunitaires.

7.1-Incidences des infections parasitaires sur un sujet immunodéficient.

Lorsque le déficit immunitaire prédomine sur les lymphocytes T, le risque de maladie due à des parasites à multiplication intracellulaire est prédominant. Il s'agit soit de primo-infection par un agent opportuniste, soit de réactivation d'agents latents. (15)

7.1.1-La pneumocystose

Le *Pneumocystis carinii* est un protozoaire ubiquitaire qui n'est pathogène que chez l'enfant immunodéprimé, la majorité des enfants sont immunisés dès l'âge de 3 ans. Il menace tous les enfants porteurs d'un déficit de l'immunité cellulaire ainsi que les enfants transplantés et ceux traités pour une leucémie aiguë lymphoblastique. La transmission se fait par voie aérienne. Il importe d'en faire le diagnostic précocement à la moindre suspicion clinique car sans traitement, l'infection à *Pneumocystis* est mortelle dans 100% des cas chez le patient cancéreux.

7.1.2-La toxoplasmose

Toxoplasma gondii est un protozoaire intracellulaire obligatoire qui se développe dans les monocytes et les macrophages. Après des études dans la région parisienne, on a constaté que suite à une maladie inapparente ou bénigne, 10% des enfants sont séropositifs avant 2 ans, 50% avant 8 ans et 75% avant 15 ans. Ce sont des toxoplasmoses apparemment guéries qui subissent une réviviscence de leur pouvoir pathogène lors d'une immunodéficiences et plus particulièrement si c'est un déficit constitutionnel de l'immunité cellulaire ou suite à une allogreffe surtout si le donneur est séronégatif. Dans ce contexte, l'organe le plus souvent touché est le cerveau.(4).

7.1.3-L'anguillulose

C'est une parasitose, largement répandue en pays tropicaux humide, habituellement bénigne chez le sujet immunocompétent mais les larves peuvent persister plusieurs années. L'infection sera particulièrement grave chez les enfants recevant une corticothérapie ou une polychimiothérapie pouvant entraîner une Anguillulose maligne.

7.1.4-Les parasitoses rares

On retrouve :

- la Babésiose humaine transmise par des tiques et qui est répandue en Europe par les bovins. Elle est symptomatique chez le sujet splénectomisé ou atteint d'un déficit de l'immunité cellulaire. Le pronostic des formes sévères est grave et se caractérise par une hémolyse intra vasculaire aiguë avec une insuffisance rénale.
- Le *Cryptosporidium*, il se développe dans les bordures en brosse des entérocytes et provoque des troubles digestifs graves chez l'enfant porteur d'un déficit de l'immunité.
- *Lambliia intestinalis*, maladie cosmopolite qui entraîne chez l'enfant ayant un déficit de l'immunité humorale des giardiases (manifestations pathologiques essentiellement digestives) sévères, de malabsorption et de dénutrition.

7.2-Incidence des mycoses sur un sujet immunodéficient.

Certaines mycoses peuvent s'accompagner d'une diminution des réactions d'hyper sensibilité retardée comme l'histoplasmosse, la blastomycose et la coccidioïdomycose. Mais surtout on constate une gravité particulière des mycoses qui se développent sur un terrain ayant un déficit de l'immunité cellulaire.(35).

L'augmentation de l'incidence des mycoses profondes est liée à l'utilisation de plus en plus importante des traitements immunosuppresseurs qui peuvent entraîner une diminution du nombre de polynucléaires en dessous de 100/mm³ pendant 7 jours voir plus. Ces infections, même traitées, présentent un taux de mortalité de l'ordre de 50%.

Les agents le plus souvent rencontrés sont :

7.2.1- Les candidoses. (11)

Les *Candida* sont saprophytes de la muqueuse digestive. Le *Candida albicans* est le plus souvent isolé. Plusieurs facteurs iatrogènes favorisent le passage de la colonisation à l'infection disséminée : une antibiothérapie à large spectre, corticothérapie, altérations ou effractions de la muqueuse digestive.. et un déficit de l'immunité cellulaire spécifique vis à vis du *Candida* entraînant des candidoses cutané-muqueuses chroniques. La candidose oropharyngée ou muguet est très fréquent chez les enfants traités pour une leucémie ou une tumeur solide, elle est due à la colonisation par le *Candida* des muqueuses post-thérapeutiques ou des infections

herpétiques. Elle peut avoir des conséquences nutritionnelles graves qui viendront encore aggravées l'état général et immunitaire de l'enfant.

- Les candidoses buccales secondaires .

Les candidoses buccales secondaires comportent les deux entités cliniques suivantes :

1- La candidose chronique cutanéomuqueuse.

Cette forme de candidose est un groupe hétérogène de syndromes cliniques caractérisés par des lésions chroniques de la peau, des ongles et des muqueuses. Elle apparaît en général dans l'enfance, souvent associée à de nombreuses anomalies de l'immunité, plus souvent cellulaire qu'humorale. Cliniquement, la première atteinte buccale est semblable à celle de la candidose pseudo-membraneuse, mais, plus tard, les lésions ressemblent à celles de la candidose hyperplasique (nodulaire) chronique. Typiquement, les lésions sont diffuses, avec une prédilection pour la muqueuse jugale, les commissures labiales, la langue, le palais et les lèvres, pouvant s'étendre à l'oro-pharynx et à l'œsophage. Les lésions de la peau et des ongles, atteints à des degrés de gravité variables, sont associées aux lésions buccales.

2- Le syndrome endocrinopathie-candidose.

Ce syndrome est l'unique forme de candidose cutanéomuqueuse chronique qui accompagne les endocrinopathies, telles que l'hypoparathyroïdie, ou les déficits pancréatique ou ovarien. La candidose buccale commence vers 4 à 6 ans ou plus tard, alors que l'endocrinopathie apparaît plus tardivement. Cliniquement, les lésions buccales, cutanées sont semblables à celles rencontrées dans la candidose cutanéomuqueuse.

Le diagnostic différentiel se fait avec les brûlures chimiques, les lésions traumatiques, la leucoplasie, le lichen plan et les plaques muqueuses de la syphilis secondaire.

Le traitement : La nystatine et le miconazole peuvent être utilisés en usage topique. L'amphotéricine B, le flucanazole sont utilisés par voie générale dans les formes généralisées de la maladie.

7.2.2-Les aspergilloses. (6)

Les aspergilloses sont dues à des champignons ubiquitaires dont les vecteurs principaux sont l'air et la terre (*Aspergillus fumigatus* et *flavus*). L'incidence de ces aspergilloses est en constante augmentation chez les patients traités pour leucémie, ayant eu une greffe de moelle ou transplantation d'organe solide. Les autres facteurs entraînant une incidence sont la

granulomatose septique, les neutropénies (l'absence de polynucléaires entraîne un passage de l'état de colonisation à l'état d'invasion et donc d'infection), la corticothérapie à fortes doses inhibe les macrophages alvéolaires chargés de l'élimination des spores.

L'aspergillose sinusienne, due à la contamination aérienne, se manifeste par une rhinorrhée, une obstruction nasale, des douleurs sinusiennes et un œdème localisé. La tomodensitométrie permet de mettre en évidence les destructions osseuses dues à la diffusion locorégionale de l'*Aspergillus*. Le pronostic d'une forte invasion est mauvais dans 60% des cas malgré un traitement.

7.2.3-Les Cryptococcoses : la contamination se fait aussi par voie aérienne et les déficits de l'immunité cellulaire (sida, hémopathies malignes lymphoïdes) ainsi que la corticothérapie au long cours en sont les facteurs favorisants essentiels.

7.2.4-Autres mycoses: (1;24).

a) *Histoplasma capsulatum* est endémique dans certaines régions des caraïbes, Etats – unis, Amérique du sud et beaucoup plus rarement Europe. Chez les patients porteurs d'un déficit de l'immunité cellulaire, il détermine soit une primo-infection sévère soit une réactivation tardive plus de 10 ans après avoir quitté la zone endémique. Deux atteintes sont particulièrement évocatrices : les ulcérations buccales et l'atteinte surrénalienne.

Il existe trois formes cliniques d'histoplasmose :

1- La forme aigue primaire qui est la plus fréquente et ne présente pas d'association avec des lésions buccales.

2- La forme chronique cavitaire est caractérisée exclusivement par des signes généraux et pulmonaires.

3- La forme progressive généralisée, très rare, caractérisée par une multitude de signes généraux et des manifestations buccales et pharyngées. Les lésions buccales sont présentes dans 35 à 45% des cas et sont caractérisées cliniquement par des ulcérations douloureuses et indurées, ou par des lésions verruqueuses, nodulaires ou granulomateuses. Le palais, la langue, la muqueuse jugale, la gencive et les lèvres sont les localisations habituelles.

Le diagnostic différentiel comprend le carcinome épidermoïde, le lymphome, la tuberculose, le granulome malin..

b) Les levures du genre *Trichosporon* sont responsables d'infections disséminées fébriles comparables aux candidoses systémiques et il existe des formes chroniques.

c) Les mucorales : sont des champignons opportunistes contaminants de l'air responsables des mucormycoses et avec un tropisme vasculaire qui explique les thromboses et les nécroses observées dans les formes invasives. La mucormycose rhino-cérébrale associe des douleurs oculaires et faciales, une rhinorrhée, des céphalées et une fièvre. L'évolution se fait vers l'invasion des sinus caverneux avec une paralysie des paires crâniennes, convulsions et coma. Les atteintes buccales, encéphaliques et faciales représentent 40 à 70% de tous les cas rapportés.

Cliniquement, la maladie est caractérisée par une fièvre peu élevée, une céphalée, une douleur sinusienne, une épistaxis, un gonflement périorbitaire ou paranasal .La nécrose tissulaire nasale et sinusienne peut entraîner une perforation palatine. L'ulcération et la nécrose palatine constituent les lésions buccales les plus caractéristiques.

d) Blastomyces : la blastomycose d'Amérique du Nord est une mycose chronique. La maladie atteint principalement les poumons, la peau et dans 25% des cas apparaissent des lésions de la muqueuse buccale ou nasale. Cliniquement, les lésions buccales se présentent comme des ulcérations avec une surface légèrement verruqueuse, des bords fins ou bien comme une plaque surélevée végétante.

8-Déficits secondaires à des infections néoplasiques

De nombreuses et complexes relations existent entre immunité et cancer dans un sens comme dans l'autre. Beaucoup de cancers s'accompagnent, au cours de leur évolution, d'un déficit immunitaire qui se déclare de façon plus ou moins précoce. Certains cancers se développent plus facilement chez des malades ayant un déficit préalable de l'immunité à médiation cellulaire ou d'une autre fonction du système immunitaire mais cela ne regroupe qu'un faible pourcentage des affections néoplasiques. Nous évoquerons dans le prochain chapitre l'action des traitements imposés par la maladie cancéreuse.

8.1-La maladie de Hodgkin

La maladie de Hodgkin est une pathologie de l'adolescent et de l'adulte jeune. Cette affection reste rare à l'âge pédiatrique et sa survenue est exceptionnelle avant l'âge de 3 ans. Elle

représente environ 5 % des tumeurs malignes révélées avant l'âge de 16 ans. La prédominance masculine est nette chez les enfants avant 10 ans (3/1) mais disparaît dans les tranches d'âges supérieures.

Dans la maladie de Hodgkin, un déficit de l'immunité à médiation cellulaire apparaît précocement et augmente en même temps que la maladie. Le rôle des cytokines est à souligner car les cellules hodgkiniennes sont capables de sécréter de nombreuses cytokines qui interviennent dans la pathogénie de la maladie et expliquent en partie certains symptômes ; La lymphocytose et l'éosinophilie sont concerner par les Il 1, 2, 5, 6 et 9 ; pour la perte de poids c'est le tumor necrosis factor ; le transforming growth factor pour la fibrose des formes scléronodulaires.. Ces cytokines sont aussi potentiellement responsable des signes généraux de la maladie tels que la fièvre, sueurs nocturnes et pourraient expliquer en partie le déficit immunitaire de ces patients. Ce déficit immunitaire se trouvera augmenté avec la chimiothérapie et/ou l'irradiation entraînant une sensibilité aux infections à germes ayant un parasitisme intracellulaire facultatif. On appliquera les mêmes attitudes thérapeutiques que dans les déficits congénitaux partiels de l'immunité cellulaire.(21)

8.1.1- Conséquences buccales :

Si la maladie se dissémine vers les tissus extra lymphatiques, les signes cliniques dépendront de la localisation métastatique extra ganglionnaire. La cavité buccale est une localisation rare de la maladie de Hodgkin : des ulcérations ou des zones rouges et oedématisées peuvent apparaître. Cependant les adénopathies cervicales et sous- maxillaires sont des manifestations initiales très fréquentes, elles sont uniques ou multiples, uni ou bilatérales et élastiques à la palpation.

Le diagnostic différentiel comprend notamment les lymphomes non Hodgkinien (masse indolore, mal limitée qui peut s'ulcérer à un stade ultérieur), le carcinome épidermoïde, la granulomatose de Wegener et la mononucléose infectieuse.

8.2-Les leucémies aiguës de l'enfant

Elles sont une variété de leucémie qui se caractérise par la multiplication des cellules hématopoïétiques immatures entraînant une insuffisance médullaire profonde. Les leucémies aiguës représentent environ 30 à 35% des cancers chez l'enfant. On en distingue plusieurs types en fonction de l'aspect de la cellule ou blaste.

8.2.1-Les leucémies aiguës lymphoblastiques.

Elle provient d'une prolifération clonale d'une cellule de la lignée lymphoïde bloquée à un stade précoce de sa différenciation. Elles constituent 80% des leucémies aiguës. L'incidence en France est estimée à 4/100.000 /an avec une prédominance de garçons. Le tableau clinique résulte de l'insuffisance médullaire, on y retrouve : une atteinte de l'état général, des douleurs osseuses, des manifestations liées aux cytopénies telles qu'une anémie, un syndrome hémorragique le plus souvent cutanéomuqueux (purpura, pétéchies, ecchymoses, épistaxis et gingivorragie). Les leucémies aiguës lymphoblastiques de type B sont largement majoritaire avec 80 à 85% des cas chez l'enfant.

8.2.2 Les leucémies aiguës myéloblastiques

Ce sont des hémopathies clonales due à la transformation d'une cellule initiale pouvant être soit un progéniteur pluripotent soit un progéniteur déjà engagé dans la lignée granulocyte macrophage. Leur pronostic reste sévère et impose un traitement lourd et intensif avec de la chimiothérapie, greffe de moelle.. pour un taux de guérison moyen atteignant 50%.

Dans les lymphomes et les leucémies on retrouve donc un déficit de l'immunité à médiation cellulaire de façon fréquente qui contribue aussi à la survenue des infections intracellulaires.

8.2.3-Conséquences buccales des leucémies aiguës.

La muqueuse buccale est surtout atteinte dans les leucémies aiguës, 80% des patients présentant des manifestations buccales à un moment de l'évolution. Celles-ci sont particulièrement fréquentes, parfois précoces, dans la leucémie myélomonocytaire. Les manifestations buccales possibles sont : pétéchies, ecchymoses, hémorragies gingivales, nécroses et ulcérations de la muqueuse buccale, récession gingivale, retard de cicatrisation, adénopathies sous-maxillaires et cervicales.

Les ulcérations buccales peuvent être dues à des thromboses vasculaires par des cellules leucémiques, ou traduire un effet secondaire de la chimiothérapie. L'infiltration gingivale possible dans les leucémies myélomonocytaires ou myéloïdes peut rendre les gencives oedématisées, rouges, inflammatoires et spontanément hémorragiques.

9-Déficits secondaires au traitement immunosuppresseur

Se dit de toute substance immunodépressive ou supprimant les réponses immunitaires. Les produits de ce groupe sont utilisés soit dans le traitement de certaines maladies où l'activité immunitaire est supposée excessive ou inappropriée comme dans les connectivités (terme regroupant un certain nombre d'infections cliniquement très diverses dont le lupus érythémateux disséminé, la dermatomyosite, la sclérodermie..) soit dans la prévention du rejet d'organes transplantés. De nombreux produits ont une activité immunosuppressive et anti-inflammatoire. Cette activité est parfois délibérément recherchée dans certains traitements ou parfois elle peut être une des conséquences secondaires comme dans la chimiothérapie par exemple. Les objectifs actuels sont de définir toujours de nouveaux critères de pronostic, d'améliorer le traitement des formes cancéreuses les plus lourdes et à haut risque et à limiter dans le même temps les séquelles de la maladie et de son traitement. La fréquence de cette variété de déficit immunitaire iatrogène a considérablement augmentée au cours des deux dernières décennies par la multiplication des indications d'utilisation de ces traitements. Nous ne développerons ici qu'une liste non exhaustive de produits.

9.1-Les thiopurines

Elles comprennent l'azathioprine et la 6- mercaptopurine, elles interfèrent avec le métabolisme des purines. Les anti-puriques sont des agents anti-néoplasiques du groupe des anti-métabolites agissant par inhibition de la synthèse des bases puriques (1). Les bases puriques ou purines sont un groupe de substances azotées entrant dans la composition des nucléotides et des acides nucléiques et dont le terme ultime du catabolisme, chez l'homme, est l'acide urique (Flammarion). Les purines jouent un rôle fondamental dans le développement des lymphocytes T. il en résulte une dépression prédominante sur les réactions d'immunité cellulaire et, à long terme, sur la production d'anticorps. L'azathioprine est utilisée dans le traitement des leucémies aiguës et comme immunodépresseur dans les transplantations d'organes ou maladies auto-immunes.

9.1.1 Conséquences buccales :

Exceptionnellement, après un traitement très long et à fortes doses, des ulcérations ou érosions peuvent se développer au niveau buccal.

9.2-Les agents alkylants ou alcoylant

« Substance anti-néoplasique qui, en se combinant aux acides nucléiques, inhibe la division des cellules cancéreuses et dont l'action est très proche des radiations ionisantes ». Le cyclophosphamide et le chlorambucil agissent sur l'ADN et entraînent une dépression des fonctions des lymphocytes T et B, ils seront utilisés dans le traitement de certaines maladies auto-immunes et surtout dans les transplantations médullaires.

Les antifoliques (aminoptérine) sont utilisés dans la prévention du rejet du greffon contre l'hôte.

L'Alkéran présente une activité anti-plasmocytaire. Mais presque toutes les chimiothérapies utilisées pour leur effet anti-prolifératif présentent l'inconvénient secondaire d'une activité immunosuppressive gênante dans le traitement des cancers.

Le Méthotrexate est un anti-folique essentiellement utilisé dans la leucémie lymphoblastique de l'enfant et en polychimiothérapie.

9.2.1 Conséquences buccales :

Le méthotrexate est un anti-métabolite de l'acide folique. Ses effets secondaires apparaissent en raison de l'inhibition de la formation de l'acide nucléique cellulaire tant dans les cellules normales que les cellules malignes. Les lésions de la muqueuse buccales sont ici très fréquentes ; elles sont faites d'érosions rouges et douloureuses ou d'ulcérations. Elles siègent en général au niveau de la langue, des lèvres et de la muqueuse jugale, mais elles peuvent apparaître en tout autre endroit de la cavité buccale.

Les lésions surviennent au bout de 2 à 3 semaines de traitement et sont des indications à diminuer ou à arrêter le traitement.

Le diagnostic différentiel comprend les ulcérations traumatiques, les brûlures thermiques et chimiques et les autres stomatites médicamenteuses.

9.3-Les glucocorticoïdes

Se dit de tous corticoïdes dont l'action se rapproche de celle du cortisol. Ce sont de puissants médicaments anti-inflammatoires. La sécrétion du cortisol varie avec le nycthémère et est placée sous l'influence de la corticotrophine hypophysaire. Leurs effets anti-inflammatoires et immunosuppresseur vont s'exercer de façon variable en fonction de la dose administrée. Une lympholyse est provoquée par une forte dose de corticoïdes. Dans la recherche d'un effet immunosuppresseur prolongé, les corticoïdes sont généralement utilisés en association avec d'autres immunosuppresseurs ce qui permet de réduire les doses de chacun des produits administrés. La toxicité propre de chacun des médicaments se trouve alors diminuée tout en permettant un effet immunosuppresseur suffisamment intense.

9.4-Le sérum anti-lymphocytaire

« Sérum hétérologue qui neutralise les fonctions des lymphocytes ». Il est produit chez le cheval, le lapin ou la chèvre par injection de lymphocytes humains. On ne peut injecter que les anticorps ou globulines anti-lymphocytaire. C'est un puissant agent immunosuppresseur et la préparation d'Ig G à partir des animaux immunisés fournit des préparations qui sont utilisés dans la transplantation d'organes.

9.5-La cyclosporine, le FK 506 (tacrolimus) et la rapamycine

Ils sont utilisés dans la transplantation d'organes ou de moelle osseuse. Leur principale action se manifeste par une action élective sur certaines sous populations des lymphocytes T et plus particulièrement par une inhibition des interleukines. La cyclosporine ne présente pas de toxicité médullaire car elle n'a pas d'action anti-proliférative générale contrairement à la plupart des immunosuppresseurs cependant elle exerce une petite action toxique sur le rein. Le FK 506 est un macrolide hydrophobe avec une puissante action immunosuppressive in vivo. In vitro, il inhibe l'activation des lymphocytes T à des concentrations 10 à 100 fois plus faible que celle de la cyclosporine. Il bloque donc la prolifération des lymphocytes T dépendante du calcium à un stade précoce. Les effets secondaires sont analogues à ceux de la cyclosporine.

9.5.1-Conséquences buccales :

L'hyperplasie gingivale est un effet secondaire survenant chez 30 à 70 % des malades traités par ces médicaments. Son développement est fonction de la durée du traitement, de la concentration plasmatique en substance et de l'hygiène bucco-dentaire. Elle est plus fréquente chez les enfants et les adolescents que chez les adultes et son intensité est variable de légère à intense. Cliniquement la gencive est hypertrophiée, lobulée par endroits et légèrement inflammatoire. L'aspect clinique se rapproche de celui constaté chez les patients sous phénytoïne. L'effet de la cyclosporine sur le tissu gingival peut être augmenté lors de son association avec d'autres substances telles que la nifédipine.

Le sujet prenant à long terme de la cyclosporine est exposé au risque de développer des cellules cancéreuses buccales. (*drogue and oral disorders Terry-D-Rees Peridontology 2000-vol18,1998 : P 21-23*).

Le diagnostic différentiel comprend l'hyperplasie gingivale fibreuse de l'hydantoïne et de la nifédipine, la fibromateuse idiopathique, la gingivite et la leucémie.

9.6-Les anticorps monoclonaux

On les utilise dans le traitement des rejets de greffe d'organes et de moelle osseuse de façon préventive et thérapeutique. Exemple avec l'anticorps anti-CD3 = OKT3.

9.7-La desoxyspergualine

Elle est utilisée chez l'homme comme anti-cancéreux et prolonge la survie des allogreffes. Elle supprime l'induction des lymphocytes T cytotoxiques par un mécanisme différent de la cyclosporine mais synergique à celui-ci.

9.8-Irradiation

La radiothérapie consiste à envoyer des rayons sur le corps pendant un temps donné et selon des modalités définies en fonction de chaque patient. Elle s'effectue grâce à une source de rayonnement à distance émise par un appareil appelé saturne. On parle d'irradiation corporelle totale ou partielle ou encore d'irradiation lymphoïde totale qui entraîne une immunodépression

non spécifique. On distingue l'irradiation interne qui se fait par le rayonnement émis au cours de la désintégration des atomes radioactifs qu'il contient. Comme dans l'irradiation lymphoïde totale, l'immunosuppression déclenchée n'est pas spécifique. Même quand elle s'adresse de façon préférentielle à une certaine catégorie de cellules, elle diminue les réactions contre une très grande variété d'antigènes entraînant une sensibilité accrue à certaines infections. Le risque devient plus important lorsqu'une telle immunosuppression est effectuée de façon prolongée avec notamment davantage de cancers viro-induits (lymphomes à EBV). Les recherches s'orientent donc vers le développement de méthodes plus précises et une diminution des complications.

Toutes ces substances sont responsables d'une fréquence accrue de complications infectieuses et elles doivent faire mettre en œuvre des mesures préventives.

9.8.1-Conséquences buccales :

Les radiations ionisantes, en plus de leur effet thérapeutique, peuvent affecter les tissus sains. Les effets secondaires dépendent surtout de la dose et de la durée du traitement et peuvent être précoces ou tardifs. Les réactions précoces apparaissent à la fin de la première semaine de traitement et consistent en un érythème et un œdème de la muqueuse buccale.

Pendant la deuxième semaine peuvent apparaître des érosions et ulcérations recouvertes d'un exsudat blanc jaunâtre. Les signes subjectifs comprennent une gêne, une xérostomie, une perte de goût, des brûlures, des douleurs lors de la mastication, de la parole et de la déglutition. Les lésions vont persister pendant toute la durée du traitement et quelques semaines après son arrêt. En cas d'irradiation des glandes salivaires, la xérostomie est l'un des symptômes les plus précoces et fréquents. La rémission spontanée de ces lésions s'effectue normalement après interruption du traitement mais des infections secondaires peuvent retarder la guérison (sauf pour la xérostomie qui perdure avec une plus ou moins grande importance).

Les manifestations tardives sont souvent définitives et aboutissent à une atrophie douloureuse de la muqueuse buccale.

Sur la base des études menées par MC Ginnis et Coll en 1987, on peut dire qu'un champ d'irradiation de 37 GY administré à des patients entre 4 et 10 ans peut avoir comme conséquences dentaires :

- Une agénésie uni ou bilatérale des troisièmes molaires mandibulaires.
- Une hypoplasie de la couronne.
- Un défaut de croissance des racines qui peuvent être courtes et malformées.

- On peut aussi constater la destruction de germe dentaire, une minéralisation incomplète et une microdentie.

De plus, les dents seront le siège de caries destructrices. Le degré de sévérité et le type de défauts dentaires rencontrés vont dépendre de l'âge au moment du traitement et de la dose de rayons délivrée.

Une complication grave, au niveau osseux, peut se produire après délivrance de doses élevées de rayons et surtout si les mesures de protection osseuse ont été insuffisantes, c'est l'ostéoradionécrose. Elle se traduit par une ostéomyélite douloureuse avec nécrose et séquestres osseux. La mandibule est plus souvent atteinte que le maxillaire supérieur. Le risque de cette complication est accentué en cas d'extraction dans le champ d'irradiation.

10-Les déficits liés à la malnutrition

La malnutrition engendre, actuellement, le déficit immunitaire le plus fréquent dans le monde. Il contribue à une prédisposition exagérée aux infections parasitaires, bactériennes, virales et fongiques qui à leur tour aggravent la déficience immunitaire. Il est responsable d'une mortalité infantile importante dans de nombreux pays. La malnutrition est : « Un état pathologique général ou spécifique résultant d'une déficience absolue ou relative, ou d'un excès d'un ou plusieurs nutriments. Cet état primaire ou secondaire à des conditions pathologiques qui ne sont pas directement en rapport avec l'apport alimentaire, peut être décelable cliniquement ou seulement par des dosages biologiques ou des tests physiologiques. » FLAMMARION. Cela englobe donc différentes notions autres que la dénutrition comme la malnutrition protéino-énergétique, une alimentation inadéquate et la surnutrition. Ce terme se rapporte à plusieurs maladies, chacune ayant une cause précise liée à un ou plusieurs nutriments, par exemple les protéines, l'iode ou le calcium. Elle se caractérise par un déséquilibre cellulaire entre l'approvisionnement en nutriments et en énergie d'une part, et les besoins de l'organisme pour assurer la croissance, le maintien en état des diverses fonctions d'autre part. (OMS).

La malnutrition persiste sous de nombreuses formes dans pratiquement tous les pays du monde malgré l'amélioration générale de l'approvisionnement alimentaire et des conditions sanitaires ainsi que la mise à disposition croissante de services éducatifs et sociaux. Elle entrave le développement physique et intellectuel et diminue la résistance à la maladie. On admet que 6.6

millions sur 12.2 millions de décès survenant chez les enfants de moins de cinq ans sont liés à la malnutrition dans les pays en développement. Actuellement, plus d'un tiers des enfants malnutris du monde vivent en Asie, surtout en Asie du sud, suivie par l'Afrique et l'Amérique latine.

La liste des malnutritions est longue et on ne s'attardera ici que sur quelques exemples de malnutrition sévère.

10.1- Kwashiorkor

« Forme sévère de malnutrition protéino-énergétique survenant chez les jeunes enfants durant ou après le sevrage et se caractérisant par des troubles psychiques (tristesse, hostilité, apathie) , des lésions cutanées (peau recouverte d'un enduit noirâtre qui après desquamation, laisse apparaître un tégument rosé, cheveux cassants ne frisant plus et prenant une coloration rougeâtre), un arrêt de la croissance, une atrophie musculaire, une diarrhée et une hépatosplénomégalie avec anasarque(œdème généralisé du tissu cellulaire sous cutané avec épanchements dans les cavités séreuses) et anémie. »Flammarion p 488. Il est encore fréquemment observé dans certains pays en voie de développement. Des infections résultent en grande partie d'un important déficit secondaire de l'immunité cellulaire. Le chimiotactisme et l'activité bactéricide des polynucléaires neutrophiles, des monocytes et des macrophages sont diminués. Il existe en outre un déficit en zinc ainsi qu'en divers autres oligo-éléments et en facteurs sériques nécessaires au bon développement de réponses immunitaires normales. Le déficit immunitaire est d'autant plus intense prolongé et difficilement réversible que la malnutrition survient de façon précoce. Certaines anomalies immunologiques sont donc susceptibles de s'amender rapidement après correction de l'état nutritionnel tandis que d'autres régresseront plus lentement.

De nombreuses maladies provoquent des pathologies intestinales et hépatiques sévères entraînant fréquemment à leur stade ultime un état de dénutrition qui se rapproche du kwashiorkor. Il existe alors aussi un déficit de l'immunité à médiation cellulaire. Cet état de déficit peut s'observer au cours de l'alimentation parentérale car comme dans le kwashiorkor, les carences d'apport et d'utilisation sont complexes, portant non seulement sur les substrats énergétiques et les protéines, mais aussi sur les oligo-éléments, les vitamines etc...

10.1.1-Conséquences buccales du Kwashiorkor :

C'est une maladie spécifique de la nutrition qui atteint principalement les enfants. Au niveau de la cavité buccale on observe une glossite atrophique avec dépapillation, une rougeur et une atrophie de la muqueuse buccale, une chéilite angulaire et des brûlures buccales.

Le diagnostic différentiel comprend les autres carences vitaminiques qui sont fréquemment associées.

Le traitement est le rétablissement d'un régime équilibré.

10.2-Marasme

C'est aussi une forme sévère de malnutrition protéino-énergétique que l'on retrouve principalement chez les enfants et qui se caractérise par une atrophie musculaire, une perte de tissus adipeux sous-cutané, un retard de croissance et une perte de poids. Cet état de dénutrition important peut être secondaire à une maladie cachectisante, infectieuse ou cancéreuse. Dans le marasme, les concentrations sériques des immunoglobulines sont généralement proches de la normale, mais la production d'anticorps et leurs affinités paraissent diminuées. Mais l'atteinte immunitaire et la sensibilité aux infections de ces malades sont plus faibles que chez les patients atteints de kwashiorkor.

11-Les déficits liés à la splénectomie

La splénectomie induit un déficit immunitaire pouvant être grave chez le petit enfant notamment et elle ne sera réalisée chez le nourrisson que s'il existe des raisons impérieuses. L'absence de rate expose à des infections bactériennes parfois dramatiques. Ceci est dû à un défaut de l'opsonisation. Les malades splénectomisés sont soumis à un risque accru d'infections sévères et rapidement évolutives à pneumocoques, Haemophilus influenzae, salmonelles ou encore méningocoques. Les bactéries encapsulées peuvent donc résister à la phagocytose. Les opsonines, anticorps qui permettent normalement de neutraliser l'effet de la capsule, font défaut chez le sujet splénectomisé.

12-Les déficits liés à l'insuffisance rénale et autres modifications métaboliques

Les modifications métaboliques chez l'insuffisant rénal semblent être responsables de l'apparition de facteurs peptidiques sériques ayant une activité inhibitrice ou toxique sur les lymphocytes qui va entraîner une diminution de la prolifération des lymphocytes T notamment et par conséquent un déficit de l'immunité cellulaire.(20).

Les malades ayant une insuffisance hépatique sévère présentent également un déficit immunitaire.

Le diabète prédispose également à des infections bactériennes dues à la présence d'anomalies du chimiotactisme, de la phagocytose et de la bactéricidie.

Il existe une grande prévalence de gingivite sévère et de parodontite chez ces enfants, particulièrement lorsque le diabète est mal équilibré. Par ailleurs il est admis qu'une infection dentaire peut être la cause de cette instabilité. Tout foyer infectieux devra donc être éradiqué et l'enfant et sa famille doivent avoir une hygiène rigoureuse et des visites de contrôle régulières.

13-Les déficits liés à l'hypoprotidémie

Un déficit secondaire en immunoglobulines peut être provoqué par une fuite exagérée comme dans les entéropathies exsudatives, un catabolisme excessif comme dans la dystrophie myotonique ou encore un défaut de synthèse (affection de la moelle osseuse).(30)

14-Les déficits liés à la sarcoïdose

« Etat pathologique, d'étiologie et de pathogénie indéterminées, caractérisé par l'existence d'une lésion histologique particulière : le granulome tuberculoïde, amas de cellules épithéloïdes et de cellules géantes sans nécrose tissulaire entouré d'une couronne lymphocytaire. FLAMMARION p 755.

La sarcoïdose ou maladie de Besnier-boeck-schaumann, s'accompagne généralement d'anergie tuberculique. Un déficit d'immunité à médiation cellulaire est un effet fréquemment trouvé, mais de degré relativement modéré. On aura donc que peu d'infections virales et mycobactériennes.

14.1-Conséquences buccales :

La muqueuse buccale est rarement atteinte : dans ce cas ce sont les lèvres, la langue et les gencives. Les signes cliniques sont des nodules rouges sombre, de taille variable, qui peuvent s'ulcérer, une perte de hauteur gingivale et une dysfonction temporo-mandibulaire. Les glandes salivaires et les os de la mâchoire peuvent aussi être atteints.

15-Les déficits liés à la trisomie 21

Un déficit de l'immunité à médiation cellulaire, là aussi modéré, a pu être démontré et expliqué par le fait que le chromosome 21 porte le gène codant pour le récepteur à l'interféron (33). Les lymphocytes de ces malades présentent donc une sensibilité accrue à l'interféron que les lymphocytes normaux. On aura donc une fréquence accrue d'infections respiratoires, de leucémies ect.

15.1-conséquences buccales.

Le syndrome de Down ou trisomie 21 est très fréquemment associé à des lésions parodontales précoces et à progression plus rapide que chez des sujets sains. La plupart des individus atteints présentent une perturbation fonctionnelle des neutrophiles, en particulier de la chimiotaxie. Plus celle-ci est défectueuse, plus la pente osseuse sera accentuée.

16-généralités sur les influences de la maladie parodontale sur le système immunitaire.

Certaines bactéries (des souches de *Bactérioides gingivalis*, *Capnocytophaga* et *Bactérioides melaninogenicus* ; Kilian, 1981) colonisant les poches parodontales élaborent des protéases capables de dégrader non seulement les Ig A mais également les Ig G. Cela signifie que les mécanismes de défense immunitaire humoraux peuvent véritablement être paralysés au niveau de la muqueuse buccale.

La dégradation des Ig A va ensuite faciliter la pénétration et la diffusion de substances potentiellement toxiques, d'enzymes lytiques et d'antigènes libérés par la flore microbienne sous gingivale.

En raison de l'importance des anticorps Ig G dans la défense assurée par les phagocytes, l'efficacité de la défense cellulaire sera affaiblie.

La flore microbienne sous gingivale va aussi interférer avec la fonction du système du complément en dégradant certains de ces composants (DENSON et MANDELL, 1980). En provoquant cette consommation du complément à distance, les bactéries peuvent empêcher la fixation de C3b à leur surface et s'opposer ainsi à la phagocytose (HORWITZ, 1982). Les micro-organismes peuvent également perturber la défense phagocytaire en produisant des substances qui inhibent la motilité des leucocytes et ainsi influencer leur chimiotaxie (*capnocytophaga*).

D'après FALCONE et CAMPA en 1981 ou PAGE en 1982, les micro-organismes parodontaux seraient donc capables d'interférer avec le système immunitaire de l'hôte et, par conséquent, avec la synthèse des anticorps et les réponses immunitaires à médiation cellulaire. Cela pourra se traduire par des modulations quantitatives ou qualitatives de l'immunocompétence de l'hôte qui dépend d'un fragile équilibre entre les cellules stimulatrices et les cellules suppressives.

La plupart des substances produites par la flore microbienne buccale sont antigéniques et provoquent par conséquent l'apparition d'une réaction immunitaire locale et générale. Cet effet est augmenté chez le sujet ayant un système immunitaire déjà déficient comme nous l'avons décrit précédemment.

CONCLUSION

La forme prédominante des atteintes parodontales chez l'enfant reste la gingivite, réaction inflammatoire non spécifique, initiée par l'accumulation de la plaque dentaire.

Dans la plupart des cas, lorsque l'enfant est en bonne santé, l'inflammation gingivale reste superficielle.

Toutefois on peut observer une atteinte plus importante, sous diverses formes comme la perte d'attache, lorsque l'équilibre entre les micro-organismes et la réponse de l'hôte est modifiée. Cela est dû, en partie, au fait que les maladies parodontales sont des lésions à composante inflammatoire, modulées par les réactions immunologiques de l'hôte. Les différentes pathologies responsables de désordres immunologiques viendront soit aggraver la gingivite induite au départ par la plaque dentaire, soit elles seront directement responsables de problèmes parodontaux.

On pourra notamment trouver :

- Des pathologies gingivales modifiées par des médicaments ou liées à la malnutrition, d'origine bactérienne ou virale (herpès..), comme manifestations de désordres généraux responsables d'une déficience du système immunitaire ou encore des parodontites associées à une maladie génétique directement (syndrome de Down).

Chaque individu répond différemment aux agressions, que subit son organisme, en fonction de ses gènes entraînant des variations dans sa réponse immunitaire et inflammatoire. Les bactéries parodonto-pathogènes et leurs toxines, viendront agir en augmentant l'immunodépression et les conséquences sur la muqueuse buccale d'une pathologie générale dont l'enfant est atteint.

Le praticien doit pouvoir déterminer les patients à risque en s'appuyant sur son interrogatoire, l'historique médicale de l'enfant et sur l'évaluation des susceptibilités familiales aux pathologies parodontales. Le parodonte étant souvent le reflet de l'état général de la personne, l'odontologie pédiatrique occupe une place privilégiée dans le dépistage précoce des maladies que nous avons décrites précédemment mais aussi dans le diagnostic et la prévention de la susceptibilité de l'enfant à la maladie parodontale à l'âge adulte.

Références bibliographiques

1 : ANAISSIE E.

Opportunistic mycoses in the immunocompromised host: experience of a cancer center and review.

Clin Infect Dis 1992;14:s43-s53.

2: CALDWELL M B, OXTOBY M J et SIMONDS R J.

1994 revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children than 13 years of age.

MMWR 1994;43(10):701-710.

3 : CALVETTI TA et RUBINSTEIN A.

Pediatric HIV infection.

Eds. Immunodeficiencies Harwood Academic Publ. Gmbh Chur 1993; 465-507.

4 : DEROUIN F, GLUCKMAN E, BEAUVAIS B et coll.

Toxoplasme infection after human allogenic bone transplantation: clinical and serological study of 80 patients.

BMT 1986;1: 67-73.

5: DZINK J.I., SOCRANSKY S.S et HAFFAJEE A

The predominant cultivable microbiota of active and inactive lesions of destructive periodontal diseases.

Journal of clin peridontology, 1988, 15: 316-323.

6 : GUILLEMAIN R, LAVARDE V, AMREIN C et coll.

Aspergillose et transplantation rénale, cardiaque et pulmonaire.

Pathol Biol 1994 ;42: 661-669.

7 : HOVIL, VALLE M, SIMES M A et coll.

Impaired response to hepatitis B vaccine in children receiving chemotherapy.

Pediatr Infect Dis J 1995;14: 931-935.

8: KÖNONEN E., ASIKAINEN S. et JOUSIMIES-SOMER H.

The early colonization of gram-negative anaerobic bacteria in edentulous infants.

Oral microbiology and Immunology, 1992, 7:28-311

9: LAFAIX C.

La rougeole : un modèle d'immunodépression acquise.

Med Science 1990;(numéro spécia):12-18.

10 : LASKARIS G.

Atlas des maladies buccales.

2 Ed, Med, SCI, Flammarion.

11 : LECLERCQ B et ANTOUN S.

Infections fongiques : Candidoses.

Les infections graves en onco-hématologie.

Paris : Masson, 1990.

12: LYNFELD R, HERRIN J T, RUBIN R H et coll.

Varicella in pediatric renal transplant patient.

Pediatrics 1992;**90**:216-220.

13: MANDELBROT L, MAYAUX M J, BONGAIN A et coll.

Obstetric factors and mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1: the French perinatal cohorts.

Am J Obstet Gynecol 1996;**9**(8):359-366.

14: MANDELL GI, DOUGLAS RG et BENNET JE.

Principles and practice of infectious diseases.

New-York : Churchill Livingstone, 1990.

15 : MATHERSON S et MASLO C.

Anguillules et autres parasites.

Paris : Masson, 1990.

16 : MAZERA G, LOCASCIULLI A, JEAN G et coll.

Hepatis B and childhood acute lymphoblastic leukemia.

Cancer 1986;**58**:1096-1100.

17: MILLER DG.

Patterns of immunologic deficiency in lymphomas and leukémias.

Ann Intern Med 1972;**57**:703-706.

18 : MOUTON C et ROBERT Jc.

Bactériologie bucco-dentaire.

Paris, Masson, 1994; 184-188.

19: MYERS BR, HIRSHMAN SZ et AZELROD JA.

Current patterns of infection in multiple myéloma.

Am J Med 1972;**52**:87-97.

20 : NAVARRO J, GROSSETETE MC et coll.

Isolation of an immunosuppressive fraction in ultrafiltrate from uremic sera.

Nephron 1985;**40**:396-400.

21 : NITENBERG G et CORDONNIER.

Les infections graves en onco-hématologie.

Paris : Masson, 1990.

22: OSKI FA.

Haematology of infancy and child-hood.

Paris : Nathan, 1993.

23 : PAUTARD J.c, BENHAMOU F et PUISSAN C

Rhino-pharyngites et manifestations bronchiques récidivantes chez l'enfant.
Med. Hygiène 1985, 43 :1137-42.

24 : PIZZO MA et RUBIN M.

Infections complications in children with hematologic disorders.
Paris : Nathan, 1993.

25 : REINERT Ph.

Immaturité immunologique de l'enfant.
Paris : Pradel 1991.

26 : REINERT Ph.

Manifestations cliniques des viroses.
Paris : Masson, 1990.

27 : REVILLARD J.p.

Contrôle des infections bactériennes par le système immunitaire.
Immunol. Med. , 1993, 10 :86-101.

28 : RICHARD Y, GALANAUD P.

Signaux de la coopération T-B et production d'anticorps.
Med, Sci., 1995, 11 : 690-702.

29 : ROITT I. et ROBSON A.

Immunologie médicale, l'essentiel.
Malaine, 2002.

30 : ROSEN FS et SELIGMANN M.

Immunodeficiencies.
Harwood Academic Publ Gmbh Chur 1993;465-507.

31 : ROSS SC et DENSEN P.

Complement deficiency states and infection: épidémiology, pathogenesis and consequences of neisserial and other infections in an immune deficiency medicine.
1984, 63:243-273.

32: RUBINSTEIN A, SICKLICK M, GUPTA A et coll.

Acquired immunodeficiency with reversed T4/T8 ratios in infants born to promiscuous and drug-addicted mothers.
J Am Med Assoc 1983;249(9):2350-2356.

33: SUTNIK AL, LONDON WT, BLUMBERG BS et GERSTLEY BJS.

Susceptibility to leukemia: immunologic factors in Down's syndrome.
J Natl Cancer Inst 1971;47:923-933.

34: VIARD J.P, ZYLBERG H.

L'immunité antivirale.
Lettre infectio, 1995, 10:405-411.

35 : WALSH TJ, GONZALES C, LYMAN CA et coll.

Invasive fungal infections in children: recent advances in diagnosis and treatment.
Adv Pediatr Infect Disease 1996;11:187-290.

36: WILSON CB.

The cellular immune system and its role in host defense.
New York, Churchill Livingstone: 1990: 101-138.

CLERC (Sandrine).- Les maladies immunodéficientes acquises en pédiatrie. Relations et interrelations avec les maladies parodontales-98 f. 30 cm.- (Thèse : Chir. Dent. ; Nantes ; 2004)

RESUME : Un enfant est un être en plein développement qui présente des différences avec un adulte et notamment au niveau de son système immunitaire. On parle d'immaturation immunologique de l'enfant. Les déficits immunitaires acquis, rencontrés pendant l'enfance, sont secondaires à diverses maladies, diverses carences ou divers traitements et sont d'une très grande fréquence. Durant les premières années, l'enfant va présenter des changements fonctionnels et architecturaux de ses structures parodontales ainsi qu'une évolution de sa flore buccale rendant plus difficile le diagnostic d'une pathologie. L'étiopathogénie des maladies parodontales étant étroitement liée à l'état général et immunologique de l'hôte, la muqueuse buccale de l'enfant, plus fragile, pourra présenter des signes cliniques précoces ou non de certaines pathologies agissant sur le système immunitaire directement ou non.

RUBRIQUE DE CLASSEMENT : Pédiatrie, Parodontologie

MOTS CLES : IMMUNOLOGIE
PEDIATRIE
PARODONTOLOGIE

MeSH : IMMUNOLOGY
PEDIATRICS
PERIODONTICS

JURY :

Président : M. le Professeur Alain DANIEL
Assesseur : M^{le}, le professeur Marie-christine FRAYSSE
Assesseur : M, le Docteur Gilles AMADOR DEL VALLE

Directeur : M. le Docteur Philippe LEMAITRE

ADRESSE DE L'AUTEUR :

Sandrine CLERC, Bat A, 47 rue Littré 44100 Nantes