UNIVERSITE DE STRASBOURG
FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE

2018 N°10

THESE

Présentée pour le Diplôme d'Etat de Docteur en Chirurgie Dentaire
le 1er février
par

WOEHL Camille
née le 12/05/1992 à Mulhouse

PATIENTS ATTEINTS D'UN DEFICIT IMMUNITAIRE PRIMITIF : PROPOSITION DE RECOMMANDATIONS DE PRISE EN CHARGE BUCCO-DENTAIRE

Président	:	Professeur BLOCH-ZUPAN Agnès
Assesseurs	:	Professeur HUCK Olivier
		Docteur JUNG Sophie
		Docteur STRUB Marion
Membre invité	:	Docteur GUFFROY Aurélien

UNIVERSITE DE STRASBOURG

FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE DE STRASBOURG

Doyen : Professeur C. TADDEI-GROSS

Doyens honoraires : Professeur R. FRANK
Professeur M. LEIZE
Professeur Y. HAIKEL

Professeurs émérites : Professeur W. BACON
Professeur H. TENENBAUM

Responsable des Services Administratifs : Mme F. DITZ-MOUGEL

Professeurs des Universités

V. BALL	Ingénieurie Chimique, Energétique - Génie des Procédés
A. BLOCH-ZUPAN	Sciences Biologiques
F. CLAUSS	Odontologie Pédiatrique
J-L. DAVIDEAU	Parodontologie
Y. HAÏKEL	Odontologie Conservatrice - Endodontie
O. HUCK	Parodontologie
M-C. MANIERE	Odontologie Pédiatrique
F. MEYER	Sciences Biologiques
M. MINOUX	Odontologie Conservatrice - Endodontie
A-M. MUSSET	Prévention - Epidémiologie - Economie de la Santé - Odontologie Légale
C. TADDEI	Prothèses
B. WALTER	Prothèses

Maîtres de Conférences

S. BAHI-GROSS	Chirurgie Buccale - Pathologie et Thérapeutique - Anesthésiologie et Réanimation
L. BIGEARD	Prévention - Epidémiologie - Economie de la Santé - Odontologie Légale
Y. BOLENDER	Orthopédie Dento-Faciale
F. BORNERT	Chirurgie Buccale - Pathologie et Thérapeutique - Anesthésiologie et Réanimation
A. BOUKARI	Chirurgie Buccale - Pathologie et Thérapeutique - Anesthésiologie et Réanimation
O. ETIENNE	Prothèses
F. FIORETTI	Odontologie Conservatrice - Endodontie
C-I. GROS	Sciences Anatomiques et Physiologiques, Occlusodontiques - Biomatériaux - Biophysique - Radiologie
S. JUNG	Sciences Biologiques
N. LADHARI	Sciences Anatomiques et Physiologiques, Occlusodontiques - Biomatériaux - Biophysique - Radiologie
F. OBRY	Odontologie Pédiatrique
D. OFFNER	Prévention - Epidémiologie - Economie de la Santé - Odontologie Légale
R. SERFATY	Odontologie Conservatrice - Endodontie
M. SOELL	Parodontologie
E. WALTMANN	Prothèses

Equipes de Recherche

N. JESSEL	INSERM / Directeur de Recherche
Ph. LAVALLE	INSERM / Directeur de Recherche
H. LESOT	CNRS / Directeur de Recherche
M-H. METZ-BOUTIGUE	INSERM / Directeur de Recherche
P. SCHAAF	UdS / Professeur des Universités / Directeur d'Unité
B. SENGER	INSERM / Directeur de Recherche

Remerciements

A Madame la Professeure Agnès BLOCH-ZUPAN,

Pour m’avoir fait l’honneur d’accepter avec spontanéité la présidence de cette thèse.

C’est en grande partie grâce à votre enseignement tout au long de ces années qu’a pu naître ce travail.

Veuillez trouver l’expression de mes remerciements les plus sincères.

A Madame le Docteur Sophie JUNG,

Pour m’avoir fait l’honneur d’accepter le rôle de directeur de thèse.

Merci de m’avoir proposé de travailler sur ce sujet qui vous est cher et sur lequel j’ai beaucoup appris.

Merci pour votre disponibilité, votre engagement, votre sympathie.

A Monsieur le Professeur Olivier HUCK,

Pour m’avoir fait l’honneur d’accepter de siéger dans ce jury.

Merci pour ces années d’enseignement clinique et théorique. Vous nous avez beaucoup appris.

A Madame le Docteur Marion STRUB,

Pour m’avoir fait l’honneur d’accepter de siéger dans ce jury.

Merci pour votre implication en clinique, votre enseignement, votre calme et votre sympathie qui m’ont permis de découvrir l’odontologie pédiatrique sous un autre jour.

A Monsieur le Docteur Aurélien GUFFROY,

Pour m’avoir fait l’honneur de siéger dans le jury en tant que membre invité.

A mes parents, pour votre soutien tout au long de mon parcours, votre confiance, votre patience et votre amour.

A Bastien et Pauline, pour tous ces beaux moments passés à vos côtés, nos rigolades comme nos engueulades qui ont permis de renforcer nos liens.

A François et Chjucu, mes deux compagnons de la vie de tous les jours. Merci François pour ton soutien, ton amour, mais surtout ta patience. Aujourd'hui le meilleur reste à venir.

A Mathilde, Juliette, Stéphanie, Catherine, Delphine et Laetitia, mes plus belles amitiés que la fac a vu naître, et dont certaines d'entre vous m'ont accompagnée du premier au dernier jour de ces études. Merci pour tous ces moments qui ont rendu ces longues années d'étude si courtes et inoubliables.

A Claire, Justine et Marine, mes très chères camarades d'enfance, pour ces belles années à vos côtés et tous ces souvenirs partagés avec vous aussi bien à la SSZ que lors de nos aventures dans le sud. Merci d'être restées vous-même avec cette petite touche de folie et de naturel qui font de vous des amies formidables.

Au Docteur Nicolas Pernot, pour avoir accepté d'endosser le rôle de parrain qui était pour moi une évidence étant donné tous les précieux conseils que tu as su m'apporter au cours de ce stage. Merci pour ton soutien, ta disponibilité et ta sympathie.

A tous mes amis…

UNIVERSITE DE STRASBOURG

FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE

2018 N°10

THESE

Présentée pour le Diplôme d'Etat de Docteur en Chirurgie Dentaire

le 1er février

par

WOEHL Camille

née le 12/05/1992 à Mulhouse

PATIENTS ATTEINTS D'UN DEFICIT IMMUNITAIRE PRIMITIF : PROPOSITION DE RECOMMANDATIONS DE PRISE EN CHARGE BUCCO-DENTAIRE

Président	:	Professeur BLOCH-ZUPAN Agnès
Assesseurs	:	Professeur HUCK Olivier
		Docteur JUNG Sophie
		Docteur STRUB Marion
Membre invité	:	Docteur GUFFROY Aurélien

Table des matières

Introduction 7

1. Les déficits immunitaires primitifs (DIPs) 8

1.1. Définition 8

1.2. Classification des DIP selon l'IUIS (Union Internationale de Sociétés d'Immunologie) 8

1.2.1. Déficits immunitaires combinés (touchant l'immunité cellulaire et humorale) 8

1.2.2. Déficits immunitaires complexes et/ou syndromiques 11

1.2.3. Déficits immunitaires humoraux 15

1.2.4. Pathologies avec dérèglement immunitaire (dysimmunitaires) 18

1.2.5. Défauts congénitaux du nombre et/ou de la fonction des cellules phagocytaires 21

1.2.6. Défauts de l'immunité innée 24

1.2.7. Maladies auto-inflammatoires 26

1.2.8. Déficits en complément 29

1.2.9. Phénocopies des DIPs 31

2. Présentation des manifestations buccales associées aux déficits immunitaires primitifs 32

2.1. Manifestations buccales liées au déficit immunitaire primitif 33

2.1.1. Infections bactériennes, virales, fongiques 33

2.1.2. Manifestations parodontales 37

2.1.3. Atteintes des tissus mous 41

2.1.4. Lésions carieuses 45

2.2. Manifestations buccales dans le cadre d'un tableau syndromique 45

2.2.1. Anomalies dentaires 45

2.2.2. Elargissement du maxillaire et de la mandibule 52

2.2.3. Fente palatine (FP) et fente labio-palatine (FLP) 52

3. Proposition de recommandations de prise en charge bucco-dentaire chez les patients atteints de DIP 53

3.1. Prévention bucco-dentaire 53

3.1.1. Informations concernant les risques accrus de développer certaines pathologies buccales 54

3.1.2. Hygiène bucco-dentaire 54

3.1.3. Conseils nutritionnels 55

3.1.4. Mise en place d'un suivi régulier 55

3.1.5. Prévention des lésions carieuses : fluorures (dentifrices et topiques fluorurés), scellement de sillons, chewing-gum au xylitol 55

3.2. Approche comportementale 57
3.2.1. Sédation consciente 58
3.2.2. Anesthésie générale 58
3.3. Evaluation de la situation médicale du patient avant prise en charge bucco-dentaire 58
3.3.1. Collaboration avec l'équipe médicale 59
3.3.2. Bilans biologiques 59
3.3.3. Syndrome DiGeorge et haut risque d'endocardite infectieuse 60
3.4. Gestion des risques infectieux et hémorragique 61
3.4.1. Gestion du risque infectieux 61
3.4.2. Gestion du risque hémorragique 63
3.5. Soins bucco-dentaires chez le patient atteint de DIP 64
3.5.1. Anesthésie locale et loco-régionale 64
3.5.2. Soins conservateurs et endodontie 65
3.5.3. Chirurgie buccale 65
3.5.4. Soins parodontaux 66
3.5.5. Orthopédie dento-faciale 66
3.5.6. Implantologie 67
3.6. Prise en charge des manifestations buccales liées aux DIPs 67
3.6.1. Infections bactériennes, fongiques, virales 67
3.6.2. Ulcérations buccales de type aphtoïdes 72
4. Exemples de déficits immunitaires primitifs caractérisés par des manifestations buccales fréquentes et leur prise en charge bucco-dentaire 74
4.1. Syndrome de Papillon Lefèvre 74
4.1.1. Etiologie 74
4.1.2. Manifestations cliniques 74
4.1.3. Manifestations bucco-dentaires 74
4.1.4. Prise en charge bucco-dentaire 76
4.2. Neutropénie cyclique 77
4.2.1. Etiologie 77
4.2.2. Manifestations cliniques 77
4.2.3. Manifestations bucco-dentaires 77
4.2.4. Prise en charge bucco-dentaire 78
Conclusions 79
Références bibliographiques 83
Annexes 93

Table des illustrations

Figure 1 : Bébé atteint d'un déficit immunitaire combiné sévère (DICS) placé dans une atmosphère stérile sous une bulle plastique (bébé « bulle ») 9
Figure 2 : Faciès particulier dont une hypotrichose chez une patiente de 21 ans atteinte d'un syndrome APECED 18
Figures 3 et 4 : Patient de 14 ans atteint de chérubisme 26
Figure 5 : Facteurs associés à l'immunité de la cavité buccale 33
Figure 6 : CCMC (déficit en IL-17) chez un patient de 8 ans: présence de plaques blanches sur le dos de la langue 37
Figure 7 : Gingivite généralisée chez une patiente de 11 ans atteinte de neutropénie cyclique (inflammation de la gencive marginale, présence de plaque bucco-dentaire) ..39
Figure 8 : Orthopantomogramme montrant une parodontite généralisée sévère chez un garçon de 15 ans atteint du syndrome de Papillon-Lefèvre 40
Figure 9 et 10 : PUN chez un patient atteint de DICV : extension de la nécrose jusqu'à la ligne muco-gingivale 41
Figure 11 : Ulcération aphtoïde due à une neutropénie (photographie du Dr S. Jung).....43
Figure 12 : Orthopantomogramme d'un cas d'incisive centrale maxillaire médiane unique chez un patient atteint du syndrome de DiGeorge 46
Figure 13 : Double rangée de dents chez un patient atteint du syndrome Hyper-IgE.....47
Figure 14 et 15 : Incisives temporaires de forme conique chez 2 patients atteints de dysplasie ectodermique anhidrotique avec immunodéficience (EDA-ID) 48
Figure 16 : Couronne en forme de bulbe chez un patient atteint d'une dysplasie immuno-osseuse de Schimke 49
Figure 17 : Molaires atteintes de taurodontisme chez un enfant de 13 ans atteint de dyskératose congénitale 50
Figure 18 : hypoplasie de l'émail chez un patient atteint du syndrome de DiGeorge 51
Figure 19 : hypominéralisation de l'émail chez un patient atteint du syndrome de DiGeorge 51
Figure 20 : Parodontopathie sévère avec pertes dentaires précoces chez une patiente de 10 ans atteinte du syndrome Papillon-Lefèvre 75
Figure 21 : Perte précoce des dents temporaires et alvéolyse au niveau des dents permanentes chez une patiente de 7 ans atteinte du syndrome Papillon-Lefèvre 75
Figure 22 : Ulcération aphtoïde de la langue chez une patiente atteinte de neutropénie cyclique 78

Tableau 1 : Déficits immunitaires combinés.....10
Tableau 2 : Déficits immunitaires complexes et/ou syndromiques 12
Tableau 3 : Déficits immunitaires humoraux.....16
Tableau 4 : Pathologies avec dérèglement immunitaire.....19
Tableau 5 : Défauts congénitaux du nombre et/ou de la fonction des cellules phagocytaires 22
Tableau 6 : Défauts de l'immunité innée.....25
Tableau 7 : Maladies auto-inflammatoires 27
Tableau 8 : Déficits en complément.....30
Tableau 9 : Phénocopies des DIP 31
Tableau 10 : Recommandations concernant la concentration en fluorures des dentifrices d'après l'AFSSAPS 56
Tableau 11 : Proposition de recommandations concernant l'utilisation des topiques fluorurés chez les patients à risque carieux élevé d'après Weyant et Al. 56
Tableau 12 : Numération globulaire en fonction de l'âge 60
Tableau 13 : Numération leucocytaire en fonction de l'âge (10^9/L) 60
Tableau 14 : Prévalence de la bactériémie provoquée par des actes bucco-dentaires 61
Tableau 15 : Exemples de traitements antifongiques topiques 68
Tableau 16 : Principaux traitements antifongiques systémiques 69
Tableau 17 : Traitements antiviraux chez le patient immunodéprimé 72
Tableau 18 : Exemple de protocole de traitement parodontal chez les patients atteints du syndrome de Papillon Lefèvre 76

Table des annexes

Annexe 1 : Dosage des Igs en fonction de l'âge par la technique de néphélémétrie 93
Annexe 2 : Centre de référence des maladies rares orales et dentaires (O-Rares) 94
Annexe 3 : Liste des Centres de Référence Déficits Immunitaires Héréditaires (CEREDIH) 97

Liste des abréviations

AAP	:	American Academy of Periodontology
AD	:	Autosomique dominant
AFSSAPS	:	Association française de sécurité sanitaire des produits de santé
APF	:	Fluorure de phosphate acidulé
AR	:	Autosomique récessif
CCMC	:	Candidose cutanéo-muqueuse chronique
CSH	:	Cellules souches hématopoïétiques
DC	:	Dyskératose congénitale
DIC	:	Déficit immunitaire combiné
DICV	:	Déficit immunitaire commun variable
DICS	:	Déficit immunitaire combiné sévère
DIP	:	Déficit immunitaire primitif
EDA-ID	:	Dysplasie ectodermique anhidrotique avec immunodéficience
EI	:	Endocardite infectieuse
FP	:	Fente palatine
FLP	:	Fente labio-palatine
G-CSF	:	Granulocyte-colony stimulating factor
GUN	:	Gingivite ulcéro-nécrotique
HSV	:	*Herpès simplex* virus
Ig	:	Immunoglobuline
IUIS	:	Union Internationale de Sociétés d'Immunologie
IV	:	Intraveineuse
IL	:	Interleukine
LAD	:	Défaut d'adhésion leucocytaire
LB	:	Lymphocyte B
LT	:	Lymphocyte T
NFS	:	Numération formule sanguine
NK	:	Natural killer
PNN	:	Polynucléaire neutrophile
PRR	:	Pattern Recognition Receptors
PUN	:	Parodontite ulcéro-nécrotique
XLR	:	Récessif lié à l'X

Introduction

Les déficits immunitaires primitifs (DIPs) sont des maladies génétiques rares dont la prévalence est estimée à 1 sur 5000 naissances dans la population générale. Il existe actuellement plus de 200 DIPs classés en différentes catégories en fonction de la composante immunitaire touchée. La symptomatologie et le traitement de ces pathologies dépendent du type de DIP et de sa sévérité. Les DIPs ont la particularité de prédisposer le patient au développement d'infections récurrentes et sévères, dont la sensibilité aux agents pathogènes (bactériens et/ou fongiques et/ou viraux) varie en fonction du défaut immunitaire. Les DIPs sont associés à un grand nombre de manifestations cliniques incluant certaines pathologies bucco-dentaires telles que des infections de la sphère orale, une maladie parodontale agressive, des ulcérations buccales, etc… Le chirurgien-dentiste joue un rôle crucial dans la prise en charge globale de ces patients. L'objectif de ce travail est donc de proposer des recommandations de prise en charge bucco-dentaire en se basant sur les données de la littérature.

La première partie consistera à décrire les DIPs, en détaillant les différentes catégories de la classification des DIPs réalisée par l'IUIS (Union Internationale de Sociétés d'Immunologie) sous forme de tableaux de synthèse.

La seconde partie sera dédiée à la description des manifestations bucco-dentaires associées aux DIPs.

La troisième partie consistera à proposer des recommandations sur la prise en charge bucco-dentaire des patients atteints de DIP.

Pour finir, une dernière partie détaillera plus précisément la prise en charge bucco-dentaire de deux types de DIPs qui se caractérisent par la fréquence de leurs manifestations buccales : le syndrome de Papillon-Lefèvre et la neutropénie cyclique.

1. Les déficits immunitaires primitifs (DIPs)

1.1. Définition

Les déficits immunitaires primitifs (ou héréditaires) sont des maladies génétiques rares dues à un défaut de différents effecteurs (cellules) et/ou fonctions du système immunitaire. Leur fréquence est estimée à 1/5000 naissances dans la population générale. Ils se diagnostiquent principalement durant l'enfance. Il existe actuellement plus de 200 DIPs classés en fonction de la composante immunitaire touchée. La symptomatologie et le traitement de ces diverses pathologies dépendent du type de défaut immunitaire impliqué. L'une des principales caractéristiques de ces DIP est la susceptibilité accrue aux infections qui seront plus sévères, récurrentes et/ou dues à des germes inhabituels. Les déficits immunitaires primitifs sont associés à un grand nombre de manifestations cliniques incluant certaines pathologies bucco-dentaires telles qu'une prédisposition aux infections buccales bactériennes, virales et fongiques, une prédisposition aux maladies parodontales sévères pouvant conduire à des pertes dentaires précoces, des ulcérations buccales et autres. (1)

1.2. Classification des DIP selon l'IUIS (Union Internationale de Sociétés d'Immunologie) (2–5)

1.2.1. Déficits immunitaires combinés (touchant l'immunité cellulaire et humorale)

Les déficits immunitaires combinés constituent un groupe hétérogène de pathologies affectant à la fois l'immunité adaptative cellulaire assurée par les lymphocytes T (LT) ainsi que l'immunité adaptative humorale qui repose sur la sécrétion d'immunoglobulines (Igs) par le biais des lymphocytes B (LB).

L'IUIS a décrit plus de 40 pathologies dont certaines font partie des déficits immunitaires combinés sévères (DICS) et d'autres des déficits immunitaires combinés moins sévères (DIC). Les DICS sont rares et les enfants atteints présentent tous une lymphopénie T profonde associée, en fonction du type de DICS, à une diminution du nombre de LB et/ou de cellules NK. Il existe une quinzaine de défauts génétiques différents et la transmission se fait principalement sur le mode autosomique récessif (AR). Parmi les DICS, on trouve les DICS T-B+ touchant les cellules T mais épargnant les cellules B puis les DICS T-B- affectant les deux types cellulaires et associant une lymphopénie T et B. Malgré le fait que les cellules B ne soient pas affectées dans les DICS T-B+, les taux sériques d'Igs sont altérés. Cela s'explique par le fait qu'il existe une véritable coopération entre les LT et les LB. En effet, les LT $CD4^+$ (Th2) jouent un rôle important dans la sécrétion d'anticorps en stimulant la différenciation des LB en plasmocytes. De plus, les LT interfèrent avec d'autres cellules de l'immunité. Les DIC sont caractérisés par une lymphopénie T moins profonde voire une absence de lymphopénie T mais la prolifération des LT est altérée. Plus de 30 défauts génétiques ont été décrits avec une transmission principalement sur le mode AR.

Figure 1 : Bébé atteint d'un déficit immunitaire combiné sévère (DICS) placé dans une atmosphère stérile sous une bulle plastique (bébé « bulle »)(6)

Tableau 1 : Déficits immunitaires combinés

Pathologie	Transmission/ *(Défauts génétiques)*	Critères immunologiques	Manifestations cliniques	Traitement	Manifestations buccales
DICS	AR (*JAK3, CORO1A, RAG1, RAG2, ADA, ARTEMIS…)* XLR *(IL2RG)*	- ↘ cellules T - +/- ↘ cellules B - ↘ taux d'Ig - +/- ↘ cellules NK	- Infections bactériennes, virales, fongiques et opportunistes récurrentes et sévères dès les 1ères semaines de vie - Diarrhées persistantes - Réactions aux vaccins vivants (BCGite) - Erythrodermie - Manifestations auto-immunes	- Greffe de CSH - Ou thérapie génique	- Candidoses - Infections virales - Stomatites ulcéreuses
DIC	AR *(DOCK2, CD40, ICOS, TAP1, TAP2…)* XLR *(CD40L…)*	- +/- ↘ cellules T - Cellules B et taux Igs normaux en général	- Infections bactériennes, virales, fongiques - Manifestations auto-immunes - Début plus tardif que les DICS		

DICS déficit immunitaire combiné sévère, *DIC* déficit immunitaire combiné, *NK* natural killer, *AR* autosomique récessif, *XLR* récessif lié à l'X, *Ig* Immunoglobuline, *CSH* cellules souches hématopoïétiques

1.2.2. Déficits immunitaires complexes et/ou syndromiques

Les déficits immunitaires complexes et/ou syndromiques sont des déficits immunitaires combinés auxquels s'additionnent d'autres anomalies conduisant à un tableau clinique plus large avec atteinte de multiples systèmes de l'organisme. Les principales cellules atteintes sont les cellules T. Le nombre de cellules B circulantes est relativement proche de la norme.

L'IUIS décrit dans cette catégorie plus de 40 défauts génétiques répartis en 10 groupes :

- Les thrombocytopénies congénitales (Syndrome de Wiskott-Aldrich…)
- Les défauts de réparation de l'ADN (Ataxie télangiectasie…)
- Les défauts thymiques avec anomalies congénitales associées (Syndrome de DiGeorge…)
- Les dysplasies immuno-osseuses (Dysplasie immuno-osseuse de Schimke…)
- Les syndromes hyper IgE
- Les dyskératoses congénitales avec atteinte de la moelle osseuse et maintenance dysfonctionnelle des télomères
- Les défauts en Vitamine B12 et métabolisme du folate
- Les dysplasies ectodermiques hypohidrotiques avec immunodéficience (EDA-ID)
- Les défauts des canaux calciques
- Les autres défauts

Tableau 2 : Déficits immunitaires complexes et/ou syndromiques

Pathologie	Transmission/ *(Défauts génétiques)*	Critères immunologiques	Manifestations cliniques	Traitements	Manifestations buccales
Syndrome de Wiskott-Aldrich	XLR *(WAS)*	- ↘ cellules T - ↘ taux IgM - ↗ taux IgA et IgE - Trombocytopénie avec microplaquettes	- Infections virales et bactériennes récurrentes - Eczéma - Manifestations auto-immunes (anémie hémolytique, …) - Affections malignes de type lymphome	- Traitement symptomatique - Greffe de CSH - Thérapie génique (stade expérimental)	- Gingivites - Parodontites - Ulcérations gingivales avec tendance aux saignements - Pétéchies palatines
Ataxie Télangiectasie	AR *(ATM)*	- ↘ progressive cellules T - ↘ taux IgA, IgE et IgG - +/- ↗ taux IgM - ↗ α foetoprotéine	- Ataxie cérebelleuse - Télangiectasies oculo-cutanées - Infections pulmonaires - Susceptibilité accrue aux leucémies et lymphomes - Atteinte neurologique progressive - Sensibilité aux rayons X - Instabilité chromosomique	- Traitement symptomatique (kinésithérapie, orthophonie, traitement des infections et complications pulmonaires)	- Gingivostomatites herpétiques - Candidoses - Caries
Syndrome de DiGeorge	AD/De novo *(Délétion 22q11)*	- ↘ cellules T - ↘ taux Igs	- Aplasie/hypoplasie thymique - Infections opportunistes - Malformations cardiaques avec possible risque d'EI	- Fonction des organes atteints	- Hypoplasie amélaire - Hypocalcifications amélaires - Anomalie de l'anatomie dentaire - Caries

			- Malformations palatines (FP ou FLP) - Dysmorphie faciale - Hypoparathyroïdisme - Hypocalcémies néonatales		- Agénésies - Retard de formation et d'éruption des dents permanentes - Anomalie de type incisive centrale maxillaire médiane unique - FP ou FLP
Syndrome Hyper-IgE	AD *(STAT3)* AR *(PGM3, SPINK5)* De novo *(STAT3)*	- ↘ cellules T (Th-17) - +/- ↘ cellules B - ↗ taux IgE	- Susceptibilité accrue aux infections bactériennes et fongiques - Anomalies du tissu conjonctif et du squelette - Ostéoporose - Fractures osseuses	- Greffe CSH - Antibioprophylaxie - Antifongiques	- Palais arqué - Infections fongiques (candidoses) - Retard d'exfoliation des dents temporaires - Retard d'éruption des dents permanentes - Double rangée de dents - Gingivites - Parodontites - Chéilites angulaires - Ulcérations aphteuses récurrentes
Dysplasie immuno-osseuse de Schimke	AR *(SMARCAL1)*	- ↘ cellules T	- Infections bactériennes, virales, fongiques - Dysplasie osseuse - Petite taille - Néphropaties - Dysmorphie faciale - Atteintes neurologiques	Dépend des symptômes : - Greffe de rein - Greffe de CSH - Médications antimicrobiennes - Anti-coagulants - Etc…	- Microdontie - Hypodontie - Canaux dentaires courts et fins - Anomalies de forme des molaires temporaires et/ou permanentes

Dyskératose congénitale	XL *(DKC1)* AR *(NOLA2, NOLA3…)* AD *(TERC, TINF2…)*	- +/- ↘ cellules T - +/- ↘ cellules B - +/- ↘ taux Igs	- Hyperpigmentation cutanée - Pancytopénie - Dystrophie des ongles - Infections récurrentes - Atteinte du foie - Fibrose pulmonaire - Anémie aplasique	- Greffe de CSH	- Kératoses de la muqueuse - Parodontites agressives précoces - Taurodontisme - Prédisposition aux carcicomes oropharyngés
Dysplasie ectodermique anhidrotique avec immunodéficience (EDA-ID)	XL *(NEMO)* AD *(IKBA)*	- +/- ↘ cellules T - ↘ taux Igs - Anomalies monocytes (fonction)	- Infections bactériennes, virales, fongiques, mycobactériennes récurrentes - Colites - Défaut pigmentation peau et cheveux - Anomalies dentaires - Hypohydrose - Hypotrichose	- Thérapie substitutive par Igs - Antibioprophylaxie - Résultats variables pour les greffes de CSH (7,8)	- Incisives coniques - Hypodontie/ anodontie - Défaut d'éruption

XLR récessif lié à l'X, *AR* autosomique récessif, *AD* autosomique dominant, *CSH* cellules souches hématopoïétiques, *Ig* immunoglobuline, *EI* endocardite infectieuse, *FP* fente palatine, *FLP* fente labio-palatine

1.2.3. Déficits immunitaires humoraux

Les déficits immunitaires humoraux représentent la catégorie de DIP la plus fréquemment rencontrée. Ils se caractérisent par une anomalie de la synthèse d'immunoglobulines en réponse à une infection. Les étiologies sont diverses et les formes cliniques varient d'asymptomatiques à sévères en fonction de la sévérité de l'atteinte immunitaire. En effet, les défauts peuvent aller de l'agammaglobulinémie (absence totale de production d'Igs) à un défaut isolé de production d'un type d'Igs. Les premiers signes cliniques apparaissent après l'âge de 6 mois une fois que l'enfant n'est plus protégé par les Igs maternelles. Ces déficits se manifestent principalement par des infections récurrentes et sévères à localisations ORL et respiratoire.

L'IUIS a réparti les déficits immunitaires humoraux en 4 catégories :

- Réduction sévère de tous les isotypes des Igs sériques avec diminution profonde ou absence des cellules B (agammaglobulinémie de Bruton, syndrome de thymome immunodéficience…)
- Réduction sévère d'au moins 2 isotypes d'Igs sériques avec nombre normal ou diminué de cellules B (Déficit immunitaire commun variable)
- Réduction sévère du taux sérique d'IgG et d'IgA avec taux normal ou élevé d'IgM et nombre normal de cellules B
- Déficit d'un isotype d'Igs ou de sa chaîne légère avec nombre normal de cellules B en général (hypogammaglobulinémie transitoire de l'enfance…)

Tableau 3 : Déficits immunitaires humoraux

Pathologie	Transmission/ *(Défauts génétiques)*	Critères immunologiques	Manifestations cliniques	Traitements	Manifestations buccales
Agammaglobulinémie de Bruton	XL *(BTK)*	- ↘ sévère des cellules B - ↘ sévère de tous les isotypes des Igs	- Infections bactériennes sévères récurrentes (sino-pulmonaires, cutanées, ORL) - Diarrhées	- Thérapie substitutive par Igs - Antibioprophylaxie - Thérapie génique (expérimentation)	- Ulcérations - Candidoses - Gingivites - Aphtes récurrents
Déficit immunitaire commun variable (DICV)	AR *(CD19, CD81, CD20, CD21…)* AD *(TACI, TWEAK…)* Inconnue	- +/- ↘ cellules B - ↘ taux IgG +/- IgA +/- IgM	- Infections bactériennes récurrentes - Manifestations auto-immunes - Lymphoprolifération polyclonale - Cytopénies auto-immunes - Maladie granulomateuse	- Thérapie substitutive par Igs - Antibioprophylaxie	- Aphtes récurrents - Ulcérations herpétiques - Lésions de type lichénoïdes - Infections dentaires - Parodontites ulcéro-nécrotiques - Gingivites
Syndrome Hyper-IgM	AR *(AID, UNG…)*	- ↘ taux IgG et IgA - +/- ↗ taux IgM	- Infections bactériennes - Extension des centres germinatifs et ganglions lymphatiques	- Thérapie substitutive par Igs (7)	
Déficit sélectif en IgA	Inconnue	- Absence ou ↘ taux IgA	- Asymptomatique - Susceptibilité accrue aux infections - Allergies	- Dépend des symptômes - Traitements anti infectieux (en cas de	- Candidoses - Stomatites - Aphtes - Herpès labial

			- Manifestations auto-immunes	d'infections récurrentes)	- La plupart de études montre des conditions parodontales normales
Hypogammaglobulinémie transitoire de l'enfance	Inconnue	- ↘ taux IgA et IgG	- Infections récurrentes dans certains cas - Allergies - Maladies auto-immunes	- Traitement en fonction des infections - Thérapie substitutive par Igs réservée aux cas sévères	- Candidoses
Déficit sélectif en IgG	Inconnue	- ↘ d'une ou plusieurs sous-classes en IgG	- Souvent asymptomatique - Infections virales et bactériennes chez certains	- Thérapie substitutive par Igs	- Augmentation de la susceptibilité au infections virales dans déficits en IgG3 (ulcérations virales dues à Epstein-Barr virus) - Parotidites récurrentes
Syndrome de thymome-immunodéficience	Inconnue	- ↘ d'un ou plusieurs isotypes d'IgG - ↘ cellules pro-B	- Tumeur du thymus - Infections bactériennes et opportunistes récurrentes (surtout sino-pulmonaires) - Manifestations auto-immunes	- Thérapie substitutive par Igs	- Lichen plan oral et cutané - Lésions de type lichénoïdes

XL lié à l'X, *AR* autosomique récessif, *AD* autosomique dominant, *Ig* immunoglobuline, *IgG3* immunoglobuline G de sous-classe 3

1.2.4. Pathologies avec dérèglement immunitaire (dysimmunitaires)

Dans cette catégorie sont classés les déficits immunitaires dus à des anomalies dans la régulation du système immunitaire. L'IUIS a décrit plus de 30 pathologies classées en 6 groupes :

- Les syndromes de lymphohistiocytoses hémophagocytaires familiales avec ou sans hypopigmentation (syndrome de Chediak-Higashi…)
- Les défauts génétiques des cellules régulatrices T (IPEX…)
- Les auto-immunités avec ou sans lymphoprolifération (syndrome APECED…)
- Les syndromes lymphoprolifératifs auto-immuns (ALPS)
- Les dérèglements immunitaires associé à des colites (déficit en IL-10…)
- Les interféronopathies de type I (déficit en SAMHD1…)

Figure 2 : Faciès particulier dont une hypotrichose chez une patiente de 21 ans atteinte d'un syndrome APECED (9)

Tableau 4 : Pathologies avec dérèglement immunitaire

Pathologie	Transmission / *(Défauts génétiques)*	Critères immunologiques	Manifestations cliniques	Traitements	Manifestations buccales
Syndrome de Chediak Higashi	AR *(LYST)*	- ↘ activité cytotoxique des cellules T et NK - Neutropénie - Lysosomes géants non fonctionnels avec altération de la dégranulation	- Albinisme partiel - Infections récurrentes - Hépatosplénomégalie - Lymphohistiocytose hémophagocytaire - Tendance aux saignements - Fièvre - Atteintes neurologiques	- Greffe de CSH	- Parodontites agressives avec perte précoce des dents temporaires - Ulcères récurrents - Candidoses
IPEX (Immune dysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy X-linked)	XLR *(FOXP3)*	- ↘ nombre et/ou fonction des LT régulateurs - Thrombocytopénie - ↗ taux IgE, IgA	- Entéropathies autoimmunes - Diabète insulino-dépendant - Eczéma - Thyroïdite - Anémie hémolytique - Infections graves	- Greffe de CSH	
Syndrome APECED (Autoimmune PolyEndocrinopathy with Candidiasis and Ectodermal Dystrophy)	AR *(AIRE)*	- Mutation de AIRE a un impact sur la sélection négative des cellules T auto-réactives et pour la génération des LT-reg dans le thymus	- Candidoses cutanéomuqueuses chroniques - Hypoparathyroïdisme auto-immun - Insuffisance surrénale auto-immune	- Thérapie immunomodulatrice ou immunosuppressive - Antifongiques	- Hypoplasie de l'émail - Candidoses chroniques

			- Manifestations auto-immunes - Anomalies endocriniennes - Alopécie		
ALPS (autoimmune lymphoproliferative syndrome)	AR *(FAS, FASL, CASP8…)* AD *(FAS, CASP10)*	- Défaut de l'apoptose des lymphocytes - Cytopénie - +/- ↘ Taux Ig	- Splénomégalie - Adénopathies - Cytopénies autoimmunes - Risque de lymphomes - Infections bactériennes et virales	- Immunosuppresseurs (10)	- Aphtes (11)
Déficit en IL-10	AR *(IL-10)*	- Défaut de sécrétion d'IL-10	- Maladies inflammatoires intestinales - Folliculites - Maladies respiratoires récurrentes - Arthrite	-	-
Déficit en SAMHD1	AR *(SAMHD1)*	- Augmentation de la production de l'interféron alpha dans les fluides intra-cérébraux spinaux - Thrombocytopénie	- Encéphalopathies - Calcifications cérébrales - Atrophie cérébrale - Leucodystrophie - Hépatosplénomégalie - Arthropathies - Vascularites	- Symptomatique	- Ulcérations buccales

AR autosomique récessif *AD* autosomique dominant *XLR* récessif lié à l'X *Ig* immunoglobuline *CSH* cellules souches hématopoïétiques

1.2.5. Défauts congénitaux du nombre et/ou de la fonction des cellules phagocytaires

La phagocytose est un élément essentiel de l'immunité innée assurée par les polynucléaires neutrophiles (PNN), les monocytes, les macrophages ainsi que par les cellules dendritiques. C'est un processus cellulaire qui permet la destruction des pathogènes par le biais de leur ingestion. Les défauts fonctionnels ou quantitatifs des cellules phagocytaires conduisent principalement à des infections récurrentes bactériennes et fongiques dont les localisations préférentielles sont le tractus respiratoire, les tissus sous-cutanés, la peau, les muqueuses et les ganglions lymphatiques. C'est dans ce groupe de pathologies que les manifestations parodontales sont les plus fréquentes. Elles peuvent même, dans certains cas, être à l'origine du diagnostic de la pathologie sous-jacente.

L'IUIS a classé les défauts congénitaux de phagocytose en 4 catégories :

- Les neutropénies congénitales (neutropénie cyclique, maladie de stockage du glycogène type 1b…)
- Les défauts de motilité (déficits d'adhésion leucocytaire de type 1, 2 et 3, le syndrome de Papillon-Lefèvre, les parodontites juvéniles localisées…)
- Les défauts du métabolisme oxydatif (granulomatose septique chronique)
- Les autres défauts de phagocytose

Tableau 5 : Défauts congénitaux du nombre et/ou de la fonction des cellules phagocytaires

Pathologie	Transmission/ *(Défauts génétiques)*	Critères immunologiques	Manifestations cliniques	Traitement	Manifestations buccales
Neutropénies congénitales sévères	AD *(ELANE…)* AR *(HAX1…)*	- ↘ PNN	- Infections bactériennes et fongiques sévères - Risque de développer un syndrome myélodysplasique ou une leucémie myéloïde - Malformations cardiaques - Malformations uro-génitales	- Facteurs de croissance hématopoïétiques (G-CSF) - Greffe de CSH	- Ulcérations buccales - Abcès - Candidoses oro-pharyngées - Gingivites desquamatives - Parodontites agressives
Neutropénie cyclique	AD *(ELANE)*	- ↘ PNN par fluctuation (21 jours) - Fluctuations du nombre des autres leucocytes et des plaquettes	- Augmentation de la susceptibilité aux infections bactériennes et fongiques - Douleurs abdominales - Fièvre - Bactériémie - Chocs septiques	- Facteurs de croissance hématopoïétiques (G-CSF)	- Stomatites aphteuses périodiques (tous les 21 jours) - Parodontites agressives
Maladie de stockage du glycogène type 1b	AR *(G6PT1)*	- Atteinte des PNN et monocytes: ↘ chimiotactisme, différenciation myéloïde et production 0_2) - ↘ fonction plaquettaire	- Hypoglycémie à jeun - Acidose lactique - Hyperlipidémie - Hépatomégalie - Tendance aux saignements	- Suivi diététique - Fonction des atteintes des organs	- Infections bactériennes - Maladies parodontales - Ulcérations de la langue et des muqueuses - Saignements buccaux - Caries - Hypoplasie de l'émail - Epulis

Défauts d'adhésion leucocytaire (LAD 1-2-3)	AR *(INTGB2, SLC35C1, KINDLIN3)*	- Défaut de migration des PNN - +/- lymphocytes, monocytes, cellules NK	- Infections récurrentes exemptes de pus - Retard de cicatrisation	- Greffe de CSH	- Infections récurrentes exemptes de pus - Parodontites agressives avec perte osseuse - Perte partielle ou totale des dents temporaires et/ou permanentes
Syndrome de Papillon-Lefèvre	AR *(CTSC)*	- Défaut de chimiotactisme des PNN et monocytes/macrophages	- Hyperkératose palmo-plantaire	- Symptomatique	- Parodontites agressives - Exfoliations précoces des dents temporaires et permanentes
Parodontite juvénile localisée	AR *(FPR1)*	- Défaut du chimiotactisme des PNN	- Parodontites	- Antibiothérapie	- Parodontites
Granulomatose Septique chronique	AR *(CYBA…)* XL *(CYBB)*	- Défaut de destruction des agents pathogènes (bactériens et fongiques) par les PNN et les macrophages	- Infections bactériennes et fongiques - Granulomes	- Antibiothérapie - Greffe de CSH - Immunothérapie avec administration d'interféron ɣ - Thérapie génique	- Ulcérations des muqueuses et des gencives - Gingivites - Parodontites - ↗ des infections fongiques

AR autosomique récessif *AD* autosomique dominant *XL* lié à l'X *PNN* polynucléaire neutrophile *NK* natural killer *CSH* cellules souches hématopoïétiques

1.2.6. Défauts de l'immunité innée

L'immunité innée constitue la première ligne de défense face aux agents pathogènes. C'est un mécanisme de défense de l'organisme immédiat, sans mémoire et indépendant de l'antigène. Ce mécanisme s'appuie sur les PRR (Pattern Recognition Receptors) exprimés majoritairement au niveau des cellules de l'immunité innée qui permettent la reconnaissance des agents pathogènes. Les défauts de l'immunité innée conduisent principalement à des atteintes dermatologiques.

L'IUIS a divisé cette catégorie en 9 sous-classes :

- Les prédispositions mendéliennes aux infections mycobactériennes
- Les épidermodysplasies verruciformes
- Les prédispositions aux infections virales sévères
- Les encéphalites à Herpès simplex
- Les prédispositions aux maladies fongiques invasives
- Les candidoses cutanéo-muqueuses chroniques (CCMC)
- Les déficiences dans la voie de signalisation des TLR
- Les défauts congénitaux isolés
- La trypanosomiase

Nous détaillerons uniquement la catégorie des CCMC étant donné l'atteinte fréquente des muqueuses orales.

Tableau 6 : Défauts de l'immunité innée

Pathologie	Transmission/ *(Défauts génétiques*	Critères immunologiques	Manifestations cliniques	Traitement	Manifestations buccales
Candidoses cutanéomuqueuses chroniques (CCMC)	AR *(IL17RA, IL17RC…)* AD *(IL17F…)*	- ↘ de la production d'IL-17 - Ou présence d'autoanticorps contre IL-17 et IL-22	- Infections fongiques de la peau, des muqueuses et des ongles (Candida)	- Antifongiques par voie systémique	- Candidoses chroniques et récurrentes au niveau de la muqueuse buccale

AR autosomique récessif *AD* autosomique dominant *IL* interleukine

1.2.7. Maladies auto-inflammatoires

Les maladies auto-inflammatoires constituent un groupe hétérogène de pathologies caractérisées par des épisodes sévères de fièvre ainsi que par une inflammation sévère en l'absence de cause infectieuse ou auto-immune.

L'IUIS décrit plus de 20 maladies différentes divisées en 2 groupes :

- Les défauts affectant l'inflammasome (Fièvre méditerranéenne familiale…)
- Les défauts non liés à l'inflammasome (Chérubisme, syndrome CANDLE…)

Figures 3 et 4 : Patient de 14 ans atteint de chérubisme (12)

(Figure 3) Vue extraorale : élargissement bilatéral de la mandibule caractéristique

(Figure 4) Orthopantomogramme : Défauts d'éruption, malpositions, lésions radioclaires multiloculaires irrégulières au niveau des zones postérieures de la mandibule

Tableau 7 : Maladies auto-inflammatoires

Pathologie	Transmission/ *(Défauts génétiques)*	Critères immunologiques	Manifestations cliniques	Traitement	Manifestations buccales
Syndrome de Marshall ou PFAFA (Periodic fever, aphtous, pharyngitis, adenitis syndrome)	Inconnue		- Fièvre récurrente - Pharyngite - Adénopathies - Stomatite aphteuse - Ulcérations génitales	- Anti-inflammatoires - +/- amygdalectomie et ablation des végétations	- Stomatite aphteuse
Fièvre méditerranéenne familiale	AR *(MEFV)* AD *(MEFV)*	- Libération inappropriée d'IL-1B	- Amylose rénale - Fièvre récurrente sporadique - Arthralgie - Lésions cutanées - Vascularite - Maladie inflammatoire de l'intestin	- Colchicine - Ou administration d'antagoniste de l'IL-1 ou du récepteur à IL-1	- Ulcérations buccales
Syndrome hyper IgD	AR *(MVK)*	- ↗ taux IgD - Leucocytose	- Fièvre périodique (3 à 7 jours toutes les 4 à 6 semaines) - Lymphadénopathies - Douleurs abdominales - Arthralgies - Lésions cutanées - Vomissements	- Antagoniste des récepteurs de l'IL-1 - Inhibiteur du TNF-alpha	- Ulcérations buccales
Chérubisme	AD *(SH3BP2)*	- Hyperactivité des macrophages - ↗ sécrétion NF-KB	- Lésions osseuses maxillaires et mandibulaires	- Chirurgie plastique	- Elargissement bilatéral de la mandibule et/ou du maxillaire

				- Traitement orthodontique - Inhibiteur de la calcineurine (nouveau traitement)	- Exfoliation précoce des dents temporaires - Problèmes d'éruption - Malocclusions
Syndrome CANDLE (Chronic Atypical Neutrophilic Dermatitis with Lipodystrophy)	AR *(PSMB8)*	- ↗ sécrétion IL-6	- Panniculites - Fièvre récurrente - Purpura cutané - Lipodystrophies - Lèvres épaisses - Arthralgie - Paupières rouges gonflées	- Stéroïdes	- Parodontites agressives

AR autosomique récessif *AD* autosomique dominant *Ig* immunoglobuline *IL* interleukine

1.2.8. Déficits en complément

Le système du complément constitue un groupe de plus de 25 protéines plasmatiques circulantes ou membranaires faisant partie de l'immunité innée. Il permet la défense de l'organisme contre les pathogènes par le mécanisme d'opsonisation, par la stimulation du phénomène d'inflammation ou encore par lyse directe des cellules pathogènes grâce à la formation du complexe d'attaque membranaire. Le système du complément fonctionne par activation séquentielle d'enzymes. On parle de cascade d'amplification. Il existe 3 voies distinctes du complément (classique, alterne, et des lectines) dont l'initiation est différente pour chacune d'entre elles.

L'IUIS décrit 30 défauts génétiques répartis en 2 catégories :

- Les déficits intégraux de composants de la cascade du complément
- Les défauts des régulateurs du complément

Les défauts du complément conduisent principalement à une susceptibilité accrue de développer des infections à bactéries encapsulées ou à *Neissera meningitidis*, des maladies rhumatismales ou encore un angioedème.

Tableau 8 : Déficits en complément

Pathologie	Transmission	Critères immunologiques	Manifestations cliniques	Traitement	Manifestations buccales
Défauts de C1 à C4 (Voie classique)	AR	- ↘ taux sériques des protéines du complément touches	- Lupus érythémateux systémique - Infections à bactéries encapsulées		
Défauts de C5 à C9 (Facteurs de la voie terminale du complément)	AR	- ↘ taux sérique des protéines du complément touches	- Susceptibilité aux infections à *Neissera meningitidis*		
Défauts des régulateurs du complement	AR AD XL		- Susceptibilité aux infections à *Neissera meningitidis* - Syndrome hémolytique et urémique atypique - Prééclampsie - Anémie hémolytique		

AR autosomique récessif *AD* autosomique dominant *XL* lié à l'X

1.2.9. Phénocopies des DIPs

Cette catégorie regroupe les déficits immunitaires qui ne sont pas le résultat de mutations héréditaires mais de défauts acquis. L'IUIS décrit dans cette catégorie 10 pathologies distinctes réparties en 2 groupes :

- Les phénocopies de DIP associées à des mutations somatiques au niveau des cellules immunitaires
- Les phénocopies associées à des autoanticorps dirigés contre des cytokines spécifiques (candidose cutanéomuqueuse chronique…)

Tableau 9 : Phénocopies des DIPs

Pathologie	Critères immunologiques	Manifestations cliniques	Traitement	Manifestations buccales
CCMC (isolée ou associée au syndrome APECED)	- Autoanticorps dirigés contre IL-17 et/ou IL-22	- Endocrinopathies - Candidoses cutanéo-muqueuses chroniques		- Candidoses chroniques

CCMC candidose cutanéomuqueuse chronique *IL* interleukine

2. Présentation des manifestations buccales associées aux déficits immunitaires primitifs

Les patients atteints de DIP peuvent présenter un grand nombre de manifestations buccales. En effet, en cas de déficit immunitaire, certaines cellules ou mécanismes du système immunitaire, incluant le système immunitaire muqueux, sont altérés. La cavité buccale ne peut ainsi plus assurer correctement sa défense contre les agents pathogènes.

La cavité buccale est colonisée par une flore bactérienne commensale riche et variée (plus de 500 espèces bactériennes) et est constamment soumise à la présence d'antigènes provenant du milieu externe. Un système immunitaire fonctionnel est nécessaire pour préserver l'équilibre entre les différentes espèces bactériennes commensales et l'intégrité des muqueuses. (13) La muqueuse buccale est composée par la Lamina Propria, qui est un tissu conjonctif contenant des vaisseaux sanguins et lymphatiques, surmontée d'un épithélium stratifié formant une barrière mécanique contre les micro-organismes protégeant ainsi les tissus sous-jacents. S'ajoute à cette protection, le système immunitaire par le biais des cellules de l'immunité innée, des médiateurs de l'inflammation ainsi que des cellules et mécanismes de défense de l'immunité acquise. Les IgA, qui représentent l'isotype d'anticorps majoritairement produit par le système immunitaire des muqueuses, sont sécrétées au niveau buccal dans la salive et le fluide gingival sulculaire. (Figure 5).

Un déficit et/ou une dérégulation du système immunitaire des muqueuses peut alors conduire au développement d'infections, de pathologies buccales, ou encore jouer un possible rôle dans le développement de lésions orales cancéreuses. (14)

Parmi les manifestations buccales fréquemment associées aux DIPs on retrouve les infections de la sphère orale, les maladies parodontales ainsi que les ulcérations des tissus mous. (4) Ces patients sont également plus à risque de développer des lésions carieuses par rapport à la population générale. Le chirurgien-dentiste joue ainsi un rôle important dans la prise en charge des DIPs mais également dans leur diagnostic (un certain nombre de ces manifestations buccales pouvant être caractéristiques voire constituer des manifestations inaugurales et donc un réel signe d'appel au diagnostic).

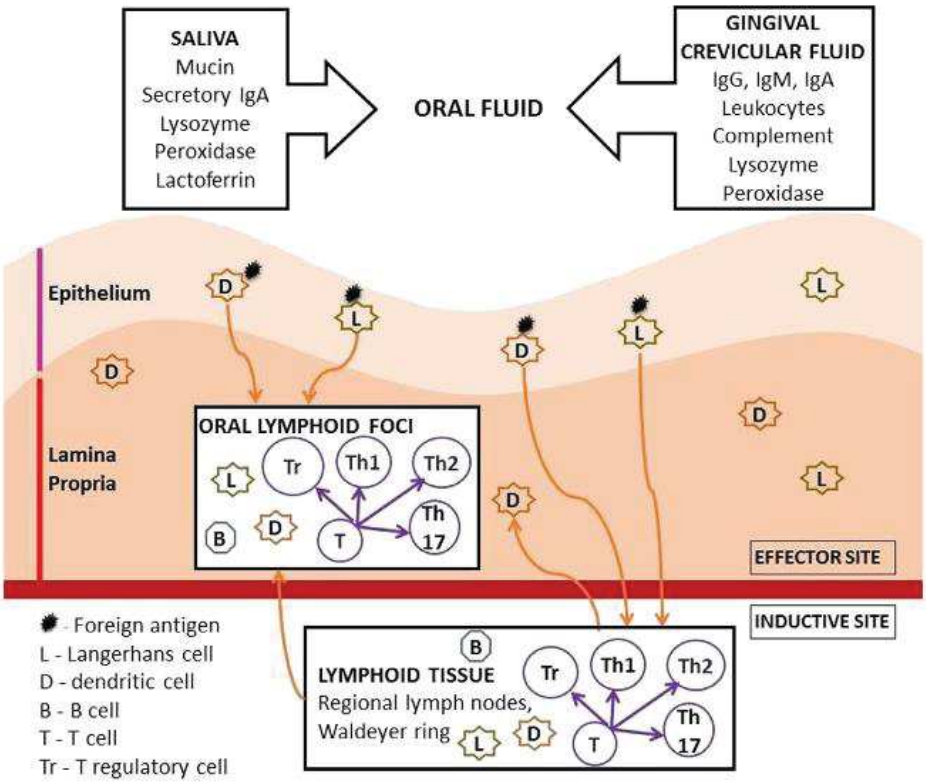

Figure 5 : Facteurs associés à l'immunité de la cavité buccale (14)

L'immunité de la cavité buccale est en partie assurée par les sécrétions salivaires contenant des IgA, des mucines et des enzymes (peroxydases, lysozymes…) ainsi que par le fluide sulculaire gingival contenant des IgG, des IgM, des IgA, des leucocytes, des composants du système du complément, et des enzymes. Les cellules de Langerhans ainsi que les cellules dendritiques situées au niveau de l'épithélium buccal vont reconnaître et capturer les antigènes, puis migrer vers les tissus lymphoïdes tels que les ganglions lymphatiques et les tonsilles palatines, afin de présenter les antigènes aux lymphocytes. Par la suite, les cellules immunitaires effectrices dont les LT vont migrer vers la Lamina Propria et assurer la défense des muqueuses.

2.1. Manifestations buccales liées au déficit immunitaire primitif

2.1.1. Infections bactériennes, virales, fongiques

L'une des fonctions principales du système immunitaire est la protection de l'organisme contre les agents pathogènes à l'origine d'infections expliquant qu'en cas de déficit immunitaire, les patients soient prédisposés au développement de certaines

infections. La nature de ces infections (virale et/ou bactérienne et/ou fongique) varie en fonction de l'atteinte du système immunitaire. Par exemple, un défaut des LT est davantage associé à des infections virales alors qu'un défaut de la phagocytose s'accompagne plutôt d'infections d'origine bactérienne. (15)

Les patients atteints de DIP développent des infections récurrentes, sévères et souvent réfractaires aux traitements habituels car elles sont causées par des agents infectieux inhabituels ou opportunistes. Elles concernent principalement les voies respiratoires inférieures et supérieures ainsi que la voie gastro-intestinale. Cependant les localisations sont diverses et peuvent toucher tout l'organisme comme par exemple la sphère orale. (4)

2.1.1.1. Infections bactériennes

Les principaux éléments du système immunitaire sollicités dans la lutte contre les agents pathogènes bactériens sont la voie du complément, les cellules phagocytaires ainsi que l'immunité adaptative cellulaire. Un défaut du système immunitaire, notamment de l'un de ces effecteurs, conduit au développement d'infections bactériennes récurrentes et sévères pouvant mener à des complications atypiques. Les voies respiratoires sont les plus souvent touchées avec développement de bronchites, pneumonies, bronchectasies… Les infections bactériennes varient en fonction de l'atteinte immunitaire. (15) Dans les défauts prédominants en immunoglobulines, les infections bactériennes sont principalement à localisation sino-pulmonaire, gastro-intestinale et cutanéo-muqueuse. Dans les défauts de la phagocytose, les infections bactériennes se manifestent le plus fréquemment au niveau du tractus respiratoire, des tissus subcutanés, de la peau, des muqueuses et des ganglions lymphatiques avec la formation d'abcès et de granulomes. Concernant les défauts de la voie du complément, ils prédisposent aux infections bactériennes encapsulées et à *Neissera meningitidis*. (4)

Les infections bactériennes se manifestant au niveau de la cavité buccale sont principalement dues à des défauts quantitatifs et/ou qualitatifs des cellules phagocytaires. Elles se manifestent par des abcès récurrents causés par des staphylocoques ou des entérobactéries, par des parodontopathies sévères dues à la présence de bactéries à fort potentiel virulent, mais également par la présence de cellulites, d'infections des amygdales… Certaines de ces infections sont exemptes de

pus pouvant refléter une atteinte de la migration des PNN sur le site de l'infection comme par exemple lors de défauts d'adhésion leucocytaire (LAD). (16–18)

2.1.1.2. Infections virales

Les infections virales sont courantes au sein de la population générale mais restent majoritairement inoffensives chez le patient immunocompétent. La protection de l'organisme contre les agents pathogènes viraux est réalisée principalement par le biais des LT mais également par d'autres mécanismes de l'immunité comme par exemple les cellules NK et la production d'interférons. En cas de DIP, et notamment en cas d'anomalie touchant les LT, les patients vont être prédisposés au développement d'infections virales chroniques, sévères, récurrentes et souvent réfractaires aux traitements habituellement proposés. (19) Ces infections ont pour tropisme principal les voies respiratoires mais peuvent concerner tout l'organisme comme le système cutanéo-muqueux, le système gastro-intestinal, le système nerveux central voire être systémiques avec une atteinte de plusieurs organes. (20)

Au niveau de la cavité buccale, les infections virales se manifestent sous différentes formes cliniques (macules, papules, vésicules…). Elles sont principalement dues à des virus appartenant à la famille des herpès virus comme *HSV* (herpès simplex virus), *CMV* (cytomégalovirus), *VZV* (Zona varicelle virus). (21) L'infection à herpès simplex virus est fréquente chez le patient atteint de DIP et prend une forme plus sévère que chez le patient immunocompétent.

- Primo-infection à *HSV 1* ou *HSV 2* :

Alors que la majorité des patients immunocompétents développe une primo-infection asymptomatique, les patients atteints de DIP déclenchent des formes graves auxquelles s'associent des manifestations générales. Une période prodromique a lieu avec présence de fièvre, de nausées, ainsi que d'adénopathies sous-mandibulaires. Les manifestations buccales se caractérisent par une gingivite généralisée douloureuse s'accompagnant de saignements et d'une hypersialorrhée. S'en suivent 48 à 72h plus tard, l'apparition de vésicules à contenu clair qui se rompent afin de laisser place à des ulcérations douloureuses recouvertes d'une pseudomembrane jaunâtre à contours polycycliques sur un placard érythémateux. Une halitose ainsi qu'une dysphagie sont décrites dans certains cas. (22)

- Herpès chronique (*HSV*) :

L'herpès chronique est une réactivation du virus HSV qui se manifeste au niveau labial ou intra-oral. Il débute par des signes prodromiques tels qu'une sensation de brûlure, de picotement au niveau de la zone concernée quelques heures avant l'apparition de vésicules. Des vésicules à contenu translucide apparaissent en bouquet et se dessèchent afin d'aboutir à la formation d'une croûte en 24 à 48h. Chez les patients immunodéprimés, l'herpès chronique prend souvent des formes atypiques telles que des ulcérations creusantes ou amputant le sommet d'une papille gingivale ou encore sous forme de fissure au niveau de la face dorsale de la langue. Les patients immunodéprimés développent plus fréquemment des épisodes de réactivation herpétique avec une durée prolongée des symptômes. (22,23)

2.1.1.3. Infections fongiques

La défense de l'organisme contre les agents pathogènes fongiques est assurée par l'immunité innée et adaptative de l'individu, dont les LT semblent jouer un rôle important. Un dysfonctionnement du système immunitaire prédispose les patients au développement d'infections fongiques. (24) La nature et la sévérité de ces infections varie en fonction des effecteurs du système immunitaire affectés. Par exemple, des défauts de la phagocytose prédisposent aux infections invasives à *Candida* et *Aspergillus*. Récemment, il a été montré que des défauts de la réponse IL-17 (interleukine 17) sont associés aux CCMC (candidoses cutanéo-muqueuses chroniques). D'autre part des défauts de CARD9 sont à l'origine de dermatophytoses profondes et de candidoses invasives. (25)

Chez le patient atteint de DIP, ces infections fongiques peuvent prendre un caractère récurrent, chronique, sévère et réfractaire aux traitements habituels. Les infections fongiques invasives sont une cause substantielle de mortalité dans la population immunodéprimée. (25,26) Au niveau de la sphère buccale, la candidose est l'une des infections fongiques fréquente chez le patient immunodéprimé. Elle est principalement due au champignon *Candida albicans,* levure de la flore orale commensale qui peut devenir un pathogène opportuniste notamment sur un terrain immunodéficient. Lorsque ces candidoses buccales prennent un aspect persistant et récurrent, elles peuvent entrer dans la catégorie des CCMC qui se caractérisent par des infections

récurrentes à *Candida albicans* des muqueuses orales, pharyngées, gastro-intestinales ou vaginales, de la peau et des ongles. Les CCMC sont souvent réfractaires aux traitements habituels. Elles sont dues essentiellement à des défauts des LT ainsi qu'à des défauts de production d'IL-17. (25,27) Les CCMC peuvent être isolées, associées à des syndromes (APECED, Hyper-IgE) ou être la conséquence d'un déficit immunitaire primitif (DIC et DICS).

Figure 6 : CCMC (déficit en IL-17) chez un patient de 8 ans: présence de plaques blanches sur le dos de la langue (28)

2.1.2. Manifestations parodontales

Les atteintes parodontales sont des pathologies buccales fréquentes chez le patient atteint de DIP, essentiellement en cas de défaut de la phagocytose et plus particulièrement en cas d'anomalie du nombre et/ou de la fonction des PNN. (4) Elles se manifestent de manière précoce chez le sujet jeune et dans la plupart des cas prennent un caractère agressif et/ou ulcéro-nécrotique. Ces parodontopathies peuvent être le signe inaugural de la maladie systémique sous-jacente. (29)

2.1.2.1. Système immunitaire et maladies parodontales

Le développement et l'évolution de la maladie parodontale sont largement dépendants du système immunitaire de l'hôte et fréquemment associés à des déficits en PNN dont

le rôle est primordial dans la santé des tissus parodontaux. Les PNN sont les premiers leucocytes recrutés au niveau du sulcus gingival en réponse à la présence de biofilm au contact des surfaces dentaires. Ils créent une barrière contre ce biofilm en empêchant les bactéries d'envahir les tissus sous-jacents. Une altération des PNN de manière qualitative ou quantitative prédispose à une destruction parodontale rapide et sévère. (30,31) Parmi les DIPs affectant les PNN, on retrouve par exemple les défauts d'adhésion leucocytaire (LAD), la maladie granulomateuse chronique, le syndrome de Chediak-Higashi, l'agranulocytose congénitale, la neutropénie congénitale sévère, la neutropénie cyclique, le syndrome de papillon-Lefèvre, etc... (29)

D'autres défauts immunitaires prédisposent les patients au développement de maladies parodontales. C'est le cas des défauts des LT dont le mécanisme les associant aux maladies parodontales n'est pas bien connu. Des études suggèrent que les défauts en LT sont associés à un dysfonctionnement de la production de cytokines pouvant être à l'origine des pertes osseuses. Une autre hypothèse est que des déficits en LT affectent secondairement les PNN. Par ailleurs, des liens entre défauts en immunoglobulines et maladies parodontales ont été observés comme par exemple dans le syndrome hyper-IgE. Dans ces cas, la maladie parodontale n'est pas la manifestation clinique principale de la pathologie mais fait partie d'un ensemble de caractéristiques. (29)

2.1.2.2. Gingivites

Les gingivites sont des maladies parodontales affectant uniquement le parodonte superficiel, c'est-à-dire la gencive. Elles se caractérisent cliniquement par une gencive érythémateuse, inflammatoire et œdématiée, par des saignements spontanés et/ou provoqués, ainsi qu'une possible sensibilité gingivale. Chez les patients atteints de DIP, les gingivites sont atypiques du fait de leur sévérité, de leur apparition précoce et de leur évolution rapide vers la parodontite. (32,33) Elles sont majoritairement retrouvées dans les DIPs affectant les cellules phagocytaires. Cependant, on les retrouve également associées à certains déficits de l'immunité adaptative humorale ainsi qu'à certains grands syndromes (par exemple le syndrome Hyper-IgE et Wiskott-Aldrich) (3,4)

Figure 7 : Gingivite généralisée chez une patiente de 11 ans atteinte de neutropénie cyclique (inflammation de la gencive marginale, présence de plaque bucco-dentaire). (34)

2.1.2.3. Parodontites

Les parodontites constituent un groupe de pathologies multifactorielles à l'origine d'une destruction des tissus de soutien de la dent incluant l'os alvéolaire, le ligament alvéolo-dentaire et le cément. D'après la dernière classification effectuée par Armitage en 1999, il existe 3 catégories de parodontites : les parodontites agressives, les parodontites chroniques et les parodontites comme manifestation d'une maladie générale. (29,35) C'est dans cette troisième catégorie que vont figurer les parodontites en relation avec les DIPs. Les manifestations cliniques des parodontites associées aux DIPs varient en fonction du type de défaut immunitaire. Elles ont la particularité d'être agressives, de débuter chez le sujet jeune, d'être récurrentes, chroniques et d'évoluer rapidement vers une perte osseuse à l'origine de mobilités dentaires et de pertes dentaires. Elles peuvent être réfractaires aux traitements habituels et ne pas répondre aux antibiotiques. La flore bactérienne orale est modifiée et les bactéries présentes possèdent un potentiel virulent plus important comme par exemple *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* et *Porphyromonas gingivalis* retrouvées dans le syndrome de Papillon-Lefèvre. (30,31,36)

Figure 8 : Orthopantomogramme montrant une parodontite généralisée sévère chez un garçon de 15 ans atteint du syndrome de Papillon-Lefèvre (37)

2.1.2.4. Parodontopathies ulcéro-nécrotiques

Les parodontopathies ulcéro-nécrotiques se divisent en 2 groupes : les gingivites ulcéro-nécrotiques (GUN) limitées à la gencive et sans perte d'attache et les parodontites ulcéro-nécrotiques (PUN) associées à une perte d'attache. Le diagnostic se fait principalement cliniquement.

La GUN se caractérise par des ulcérations et des nécroses localisées au niveau des papilles interdentaires et de la gencive marginale, une forte douleur et des saignements gingivaux. Une odeur fétide ainsi qu'une pseudomembrane recouvrant la gencive peuvent être présentes. On parle de PUN lorsqu'en plus de ces signes cliniques on retrouve une atteinte des tissus parodontaux profonds. Des signes généraux tels que de la fièvre et des adénopathies sont généralement associés.

Les PUN et les GUN sont plus fréquemment rencontrées chez les adultes jeunes que chez les enfants mais restent une manifestation rare chez les sujets immunocompétents. L'étiologie principale est bactérienne avec une prédominance de spirochètes. Cependant, les PUN et GUN peuvent être la conséquence d'une pathologie systémique sous-jacente comme une atteinte du système immunitaire (DIP ou infection VIH) ou encore une malnutrition. (38) Chez les patients immunodéprimés, la GUN et la PUN se développent plus rapidement, avec un potentiel plus agressif. La nécrose peut atteindre la gencive marginale, la gencive adhérente voire la muqueuse.

Des atteintes osseuses plus ou moins importantes peuvent être rapportées en cas d'immunodépression sévère. (39)

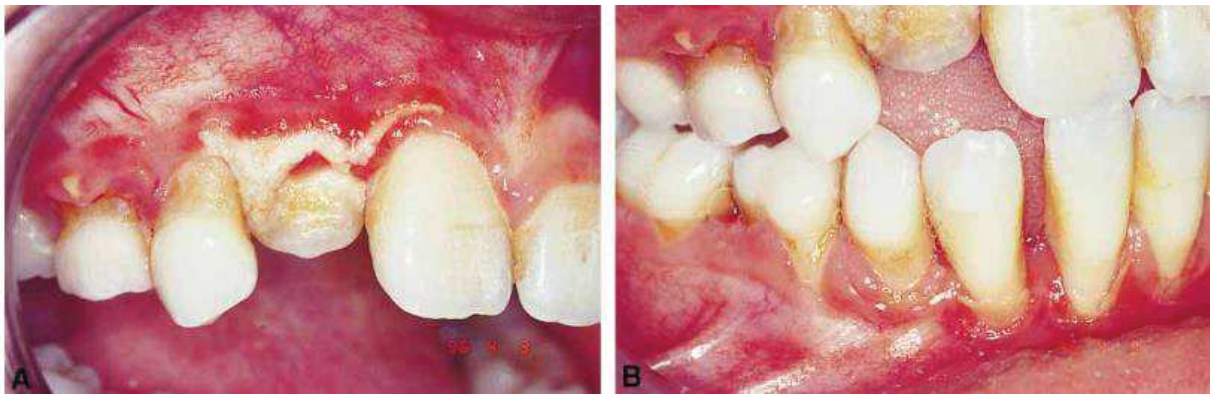

Figure 9 et 10 : PUN chez un patient atteint de DICV : extension de la nécrose jusqu'à la ligne muco-gingivale (40)

2.1.2.5. Pertes dentaires précoces

En l'absence de traumatisme, la perte prématurée des dents temporaires et/ou permanentes chez l'enfant et l'adolescent doit constituer un signe d'appel d'une maladie systémique sous-jacente. Dans le cas des DIPs, ces exfoliations précoces sont principalement le résultat d'une importante perte osseuse alvéolaire due à une parodontite agressive non prise en charge ou non contrôlée par le traitement du fait de leur caractère réfractaire. (41) Ces exfoliations précoces sont des manifestations fréquentes des défauts d'adhésion leucocytaire et du syndrome de Papillon-Lefèvre. Ces deux DIPs étant associés à un défaut de chimiotactisme des PNN et à des parodontopathies sévères. (42,43) Les patients atteints de Chérubisme présentent également des pertes dentaires précoces des dents temporaires mais celles-ci ne sont pas liées à la maladie parodontale mais à la présence de lésions kystiques. (3,44)

2.1.3. Atteintes des tissus mous

2.1.3.1. Ulcérations

Les ulcérations sont caractérisées par une perte de substance intéressant à la fois l'épithélium buccal et le tissu conjonctif sous-jacent. Elles peuvent prendre diverses formes en fonction qu'elles soient de type aigu, chronique ou récurrent, isolé ou

multiple. (22) Les ulcérations font partie des manifestations buccales couramment rencontrées en pathologie buccale et dont les étiologies peuvent être multiples. (45) Il est fondamental de connaître la cause de ces ulcérations car elles peuvent constituer dans certains cas, en particulier lorsqu'elles sont récurrentes ou réfractaires au traitement, une manifestation associée à une pathologie générale sous-jacente. C'est le cas de la plupart des DIPs dont l'une des principales manifestations buccales est l'ulcération. (4)

2.1.3.1.1. Aphtes « vrais »

Les aphtes sont des ulcérations douloureuses, généralement bénignes, rencontrées dans la population générale avec une prévalence de 10 à 30 %. (46) Ils peuvent apparaître à tout âge mais le plus souvent au cours de l'enfance et de l'adolescence. (47) Leur étiologie exacte n'est pas encore connue mais plusieurs facteurs prédisposants sont décrits comme le stress émotionnel, la fatigue, les troubles endocriniens, les allergies, etc … (48). Les aphtes peuvent évoluer par poussées et on parlera d'aphtose buccale récidivante s'il y a un minimum de 3 poussées d'aphtes multiples par an. L'aphte peut se présenter sous 3 formes cliniques : vulgaire, géant et herpétiforme. Ces 3 formes d'aphtes sont principalement localisées au niveau de la muqueuse mobile non kératinisée. Leur diagnostic repose sur la clinique. (46,49)

L'aphte vulgaire représente la forme la plus fréquente dans la population générale. Cliniquement, les aphtes vulgaires se présentent comme de petites ulcérations douloureuses de forme arrondie, de 3 à 6 mm de diamètre, recouvertes d'une pseudomembrane jaunâtre et bien délimitées par un halo érythémateux. Ils peuvent être isolés ou multiples et disparaissent en général au bout de 7 à 12 jours sans laisser de cicatrice.

L'aphte géant se caractérise par une ulcération profonde et douloureuse, de diamètre supérieur à 1 cm qui persiste pendant 3 à 6 semaines pouvant laisser une cicatrice. Les aphtes géants peuvent être isolés ou multiples.

La forme herpétiforme ou miliaire se caractérise par de multiples petites ulcérations douloureuses et superficielles, de 1 à 2 mm de diamètre. Ces petites ulcérations ont tendance à aller vers la coalescence et former une large ulcération à pourtour

irrégulier. On retrouve plus d'une dizaine de petites ulcérations qui disparaissent classiquement en 1 à 2 semaines et guérissent sans laisser de cicatrice.

2.1.3.1.2. Lésions aphtoïdes

Les lésions dites « aphtoïdes » sont à différencier des aphtes « vrais » malgré leurs similitudes cliniques car ce sont des lésions secondaires à une cause générale. Ce sont des manifestations cliniques courantes des DIPs. Elles se caractérisent par des ulcérations de la muqueuse buccale, douloureuses, recouvertes d'une pseudomembrane jaunâtre, entourées ou non d'un liseré érythémateux. Leur localisation est atypique par rapport aux aphtes comme par exemple au niveau de la muqueuse kératinisée. (22) (46) Ces lésions douloureuses sont responsables de dysphagies et de sialorrhée. Si elles ne sont pas détectées et traitées à temps, elles peuvent se surinfecter. (50) On les retrouve essentiellement dans les défauts de l'immunité humorale (agammaglobulinémie liée à l'X, DICV…), dans les défauts de phagocytose (neutropénie cyclique, neutropénie congénitale sévère…) ainsi que dans les maladies auto-inflammatoires (fièvre méditerranéenne familiale, syndrome hyper IgD, …).(22) (46)

Figure 11 : Ulcération aphtoïde due à une neutropénie (photographie du Dr S. Jung)

2.1.3.1.3. Lichen plan buccal et lésion de type lichénoïde

Le lichen plan est une dermatose inflammatoire chronique dont l'étiologie exacte est inconnue. Il peut s'étendre sur toutes les surfaces cutanéo-muqueuses telles que la peau, les ongles, la muqueuse buccale ou vaginale. Il touche essentiellement les

sujets âgés de 40 à 50 ans. Il s'agit de lésions bénignes à potentiel de transformation maligne. Le LPB est moins fréquent que le lichen plan cutané. Sa prévalence est comprise entre 0,1% et 2,2% dans la population générale. D'un point de vue clinique, il se manifeste principalement par des lésions kératosiques, typiquement réticulées, de la muqueuse au niveau de la face interne des joues, de la langue et du palais. Il existe différentes formes cliniques pouvant être asymptomatiques ou douloureuses telles que la forme réticulée, la forme érosive/ulcéreuse, la forme atrophique, la forme en nappe, etc… (22) Bien que l'origine exacte du LPB soit encore inconnue, il semblerait qu'il soit dû à une réaction auto-immune médiée par les LT et dirigée contre les kératinocytes de la membrane basale. (51)

Les lésions dites « lichénoïdes » sont des lésions ressemblant à celles du lichen plan buccal mais qui sont induites par un facteur exogène. Parmi ces facteurs on retrouve notamment les médicaments, les matériaux dentaires, la maladie du greffon contre l'hôte… Elles sont considérées comme des variantes du lichen plan buccal. (52)

Concernant les DIPs, des cas de lésions lichénoïdes ont été rapportés chez des patients atteints du syndrome de Good (syndrome de thymome-immunodéficience) ainsi que dans le DICV. (4) Plus d'une dizaine de cas ont été décrits dans la littérature associant un LPB à un syndrome de Good où dans la majorité des cas celui-ci se manifeste sous la forme érosive. Le LPB apparait dans certains cas après thymomectomie alors que dans d'autres cas il semble s'améliorer. (53)

2.1.3.2. Prédisposition aux carcinomes oro-pharyngés

La dyskératose congénitale (DC) se définit par une triade de signes cliniques : pigmentation de la peau, dystrophie des ongles, lésions kératosiques buccales. (54) Les kératoses sont les lésions à potentiel de transformation maligne les plus fréquentes au niveau des muqueuses buccales. Elles se définissent cliniquement par une plaque de couleur blanchâtre à la surface des muqueuses dont la forme et l'aspect sont variables. (55) Des études ont montré que la présence de zones de kératose buccale chez les patients atteints de DC n'est pas systématique mais que leur prévalence est élevée. Une étude portant sur 17 individus atteints de DC a montré une prévalence de 68% (Atkinson et Al, 2008) et une autre portant sur 118 patients a montré une prévalence de 78% (Dokal, 2000). (56)

2.1.4. Lésions carieuses

Les patients atteints de DIP présentent une prévalence plus élevée de lésions carieuses que la population générale, dont les causes sont multiples. (57) Meighani et al., évoquent comme causes hypothétiques chez ces patients des habitudes nutritionnelles différentes ainsi que des difficultés à maintenir une hygiène bucco-dentaire adéquate et à réaliser les soins dentaires (nombreux soins médicaux). (57) Les anomalies de structure des dents comme les défauts de l'émail semblent augmenter le risque de développer des lésions carieuses. (58) Legler. et al. ont montré une relation entre une diminution du taux d'IgA et l'augmentation du risque carieux. Une réduction du taux d'IgG semble également pouvoir contribuer à cette élévation du risque carieux. (59) De plus, Klingberg et al ont montré que dans le syndrome de DiGeorge les patients présentent une diminution de la sécrétion salivaire et une augmentation du taux de bactéries cariogènes dans la salive. (60)

2.2. Manifestations buccales dans le cadre d'un tableau syndromique

2.2.1. Anomalies dentaires

2.2.1.1. Anomalies dentaires de nombre

Les anomalies dentaires de nombre peuvent être des anomalies par excès (hyperdontie) ou par défaut (hypo-, oligo- voire anodontie). Elles représentent une manifestation bucco-dentaire rare chez les patients atteints de DIP. Seuls des cas d'anomalies de nombre par défaut ont été rapportés dans de grands syndromes.

2.2.1.1.1. Hypodontie, Oligodontie, Anodontie

Les anomalies de nombre par défaut concernent le plus souvent les dents terminales d'une série. On parle d'hypodontie lorsque le nombre de dents manquantes (agénésies) est inférieur à 6, d'oligodontie lorsqu'il est supérieur à 6 et d'anodontie lorsque la totalité des dents est absente. L'oligodontie et l'anodontie sont des anomalies rares retrouvées essentiellement dans de grands syndromes comme les dysplasies ectodermiques. Dans le cadre des DIPs, des agénésies ont été rapportées

chez des patients atteints d'un syndrome de DiGeorge (61), de la dysplasie immuno-osseuse de Schimke (62) ou encore de la dysplasie ectodermique anhidrotique avec immunodéficience (EDA-ID) (63).

2.2.1.1.2. Cas particulier de l'incisive centrale maxillaire médiane unique

L'incisive centrale maxillaire médiane unique est une anomalie rare du développement dentaire. Elle est la conséquence d'un défaut de développement de la ligne médiane du massif crânio-facial. Elle se caractérise par la présence d'une incisive centrale maxillaire unique temporaire ou permanente faisant son éruption parfaitement au niveau de la ligne médiane de l'arcade dentaire maxillaire. Ce cas particulier a été décrit plusieurs fois dans le syndrome de DiGeorge mais reste une manifestation dentaire très rare. (64)

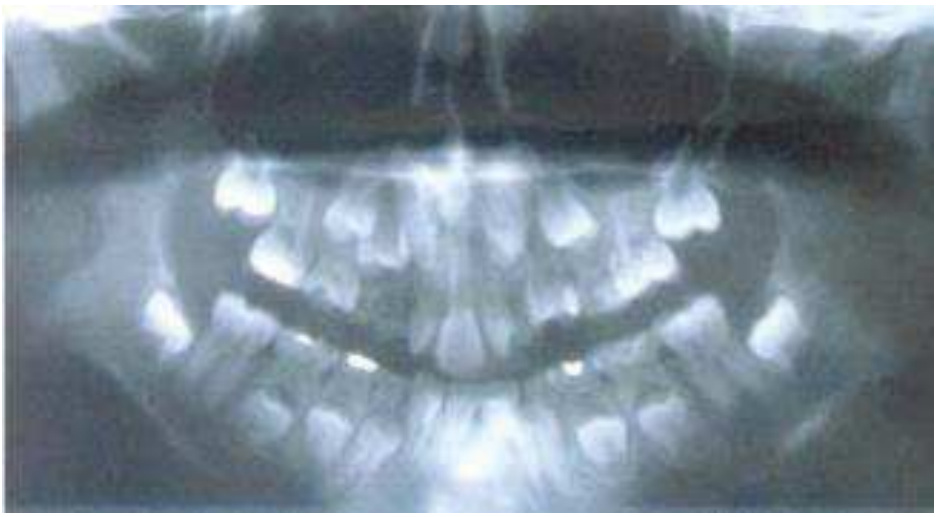

Figure 12 : Orthopantomogramme d'un cas d'incisive centrale maxillaire médiane unique chez un patient atteint du syndrome de DiGeorge (64)

2.2.1.2. Anomalies chronologiques

2.2.1.2.1. Retard d'éruption

Un retard d'éruption correspond à un retard significatif de l'apparition d'une dent sur l'arcade en fonction des normes établies selon le type de denture et le sexe de l'individu. Il peut concerner les dents temporaires et/ou permanentes. L'étiologie peut

être d'origine locale ou systémique. Des retards d'éruption ont été décrits dans un certain nombre de DIPs complexes et/ou syndromiques dont le syndrome de DiGeorge, le syndrome Hyper-IgE, l'EDA-ID, la dyskératose congénitale ou encore le chérubisme. (65)

2.2.1.2.2. Retard d'exfoliation des dents temporaires

Un retard d'exfoliation des dents temporaires correspond à la persistance sur l'arcade des dents temporaires alors qu'elles devraient laisser place aux dents permanentes. Ces retards peuvent être d'origine locale comme l'agénésie de la dent permanente correspondante ou systémique (DIP). Des cas de retard d'exfoliation ont été rapportés dans le syndrome d'hyper-IgE. Ce maintien des dents temporaires sur l'arcade est à l'origine d'un défaut d'éruption des dents permanentes qui vont, dans la majorité des cas, restées incluses ou faire leur éruption lingualement aux dents temporaires. Cette dernière option est à l'origine d'un phénomène atypique créant une double rangée de dents engendrant une gêne à l'hygiène bucco-dentaire et des malocclusions. (66) Ce maintien des dents temporaires sur l'arcade ne serait pas dû à un défaut d'éruption des dents permanentes mais à un défaut d'exfoliation des dents temporaires. D'après O'Connell et al., une hypothèse étiologique serait la persistance inhabituelle de la gaine de Hertwig au niveau des racines des dents temporaires. (67)

Figure 13 : Double rangée de dents chez un patient atteint du syndrome Hyper-IgE (68)

2.2.1.3. Anomalies de forme

Les anomalies de forme sont très variées. Elles peuvent toucher la partie coronaire de la dent et/ou la partie radiculaire. Dans certains DIPs, des cas de taurodontisme,

d'anomalie d'anatomie coronaire et radiculaire ont été décrits. Cependant, ces anomalies de forme restent des manifestations bucco-dentaires limitées à certains grands syndromes.

2.2.1.3.1. Anomalies de l'anatomie coronaire

2.2.1.3.1.1. Incisives de forme conique

La conicité des incisives est une manifestation bucco-dentaire caractéristique des patients atteints de dysplasie ectodermique anhidrotique avec immunodéficience (EDA-ID) qui est due à une mutation du gène *NEMO*. (4) En effet, plusieurs cas ont été rapportés comme dans cet article de Ku. et al. qui décrit 2 jeunes patients âgés de 5 et 8 ans sans lien de parenté atteints d'une EDA-ID et présentant des incisives déciduales de forme conique. Il est important de rechercher une mutation du gène *NEMO* chez les patients présentant des incisives de forme conique, des hypodonties, et des épisodes infectieux sévères. Une hypohidrose ainsi qu'une hypotrichose peuvent s'ajouter au tableau clinique. (69)

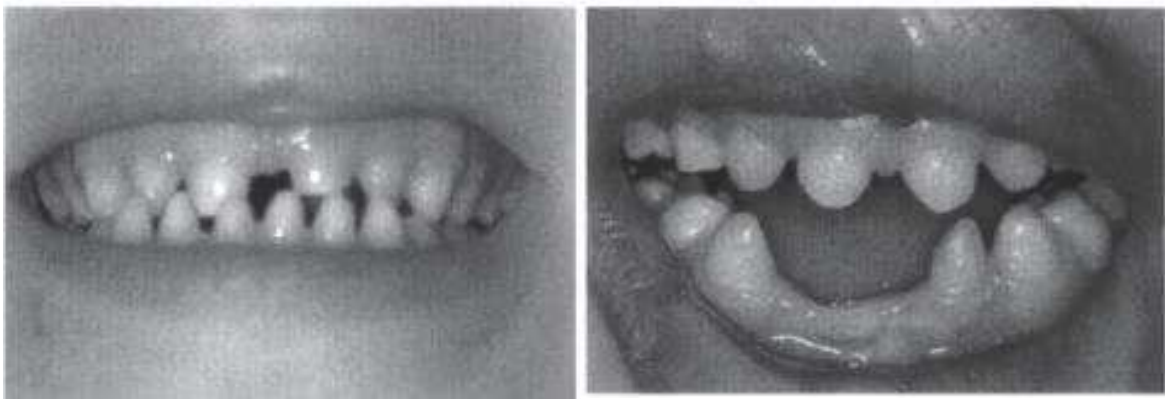

Figure 14 et 15 : Incisives temporaires de forme conique chez 2 patients atteints de dysplasie ectodermique anhidrotique avec immunodéficience (EDA-ID) (69)

2.2.1.3.1.2. Couronne des molaires en forme de bulbe

L'anatomie des couronnes des molaires en forme de bulbe avec une constriction cervicale marquée fait partie des manifestations bucco-dentaires retrouvées chez les patients atteints de dysplasie immuno-osseuse de Schimke. Elle concerne les dents temporaires et permanentes. (62,70)

Figure 16 : Couronne en forme de bulbe chez un patient atteint d'une dysplasie immuno-osseuse de Schimke (70)

2.2.1.3.2. Anomalies de l'anatomie radiculaire

Les anatomies radiculaires et canalaires sont variables d'un individu à un autre et peuvent être plus ou moins complexes. Une étude de Morimoto. et al. a montré que 72% des patients atteints de dysplasie immuno-osseuse de Schimke présentent une hypoplasie des canaux radiculaires au niveau des molaires. Cette anomalie concerne à la fois les dents temporaires et permanentes. (62,70)

2.2.1.3.3. Taurodontisme

Le taurodontisme est une anomalie de développement de la dent caractérisé par une augmentation de la taille de la chambre pulpaire, une apicalisation du plancher pulpaire ainsi qu'une absence de constriction cémento-amélaire. Les dents les plus souvent atteintes sont les molaires permanentes. Cependant, l'ensemble des dents temporaires et permanentes peut être affecté par le phénomène. Le taurodontisme apparaît souvent chez les personnes comme une simple anomalie isolée mais peut également être associé à certains syndromes comme la dyskératose congénitale. (71)

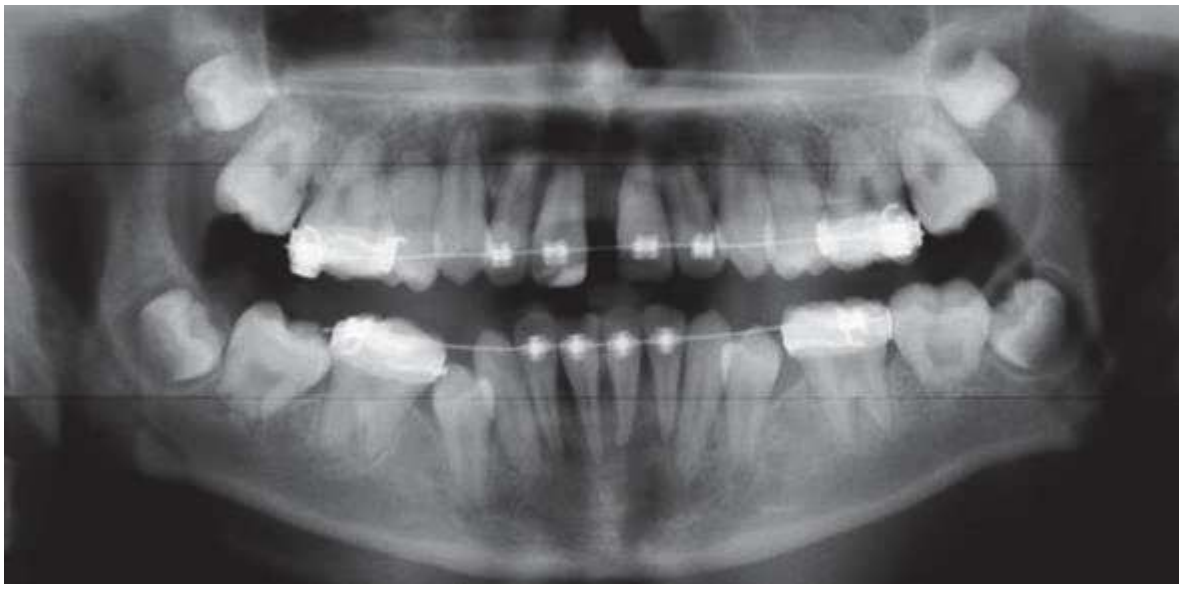

Figure 17 : Molaires atteintes de taurodontisme chez un enfant de 13 ans atteint de dyskératose congénitale (56)

2.2.1.4. Anomalies dentaires de taille

La taille des dents est définie génétiquement et varie selon les individus. Dans le cas où la dent présente une taille au-dessus de la normale on parle de macrodontie. A l'inverse, lorsque la dent présente une taille inférieure à la normale il s'agit d'une microdontie. Les anomalies de taille touchent en général les dents de manière isolée mais plus rarement peuvent toucher l'ensemble des dents. Des cas de microdontie ont été décrits chez les patients atteints de dysplasie immuno-osseuse de Schimke. (62) Ces anomalies restent des manifestations rarement rencontrées chez les patients atteints de DIP.

2.2.1.5. Anomalies de l'émail

2.2.1.5.1. Hypoplasie de l'émail

L'hypoplasie de l'émail est une anomalie de structure caractérisée par un défaut quantitatif partiel ou complet de l'émail dentaire, se manifestant par une épaisseur réduite de celui-ci pouvant conduire à une absence totale d'émail à certains endroits. Cette anomalie est due à une perturbation au cours de l'amélogénèse et peut concerner la denture temporaire et/ou permanente. Les hypoplasies sont

caractérisées cliniquement par des dépressions de l'émail de forme linéaire, en nappe ou ponctiformes. Ces dépressions vont être sujettes aux colorations extrinsèques et prendre un aspect brunâtre. Elles concernent l'ensemble des dents si le défaut est d'origine systémique ou une seule dent si le défaut est d'origine locale. (72)

L'hypoplasie de l'émail est une manifestation bucco-dentaire peu courante chez les patients atteints de DIP excepté chez les patients atteints du syndrome de DiGeorge (73), du syndrome APECED (74,75) et de la maladie de stockage du glycogène type 1b (76) pour lesquels quelques cas d'hypoplasie amélaire ont été relevés.

Concernant les hypothèses étiologiques, Goepferd. et al. décrivent une association entre l'hypoparathyroïdisme et l'hypoplasie de l'émail. L'hypoparathyroïdisme est l'une des multiples manifestations présente dans le syndrome de DiGeorge (73) ainsi que dans le syndrome APECED (74,75). Cette relation s'explique par une hypocalcémie secondaire à l'hypoparathyroïdisme qui a lieu durant la phase d'amélogénèse. (77) A l'inverse, Nordgarden et al, dans leur étude de 2012, ne démontrent pas de relation concrète entre l'hypoparathyroïdisme et/ou l'hypocalcémie et les anomalies de l'émail. D'après eux, ces défauts de l'émail pourraient être reliés de manière directe et indirecte à la délétion chromosomique 22q11.2. (78) Une autre hypothèse étiologique est la récurrence des infections chez les patients atteints de DIP. (79)

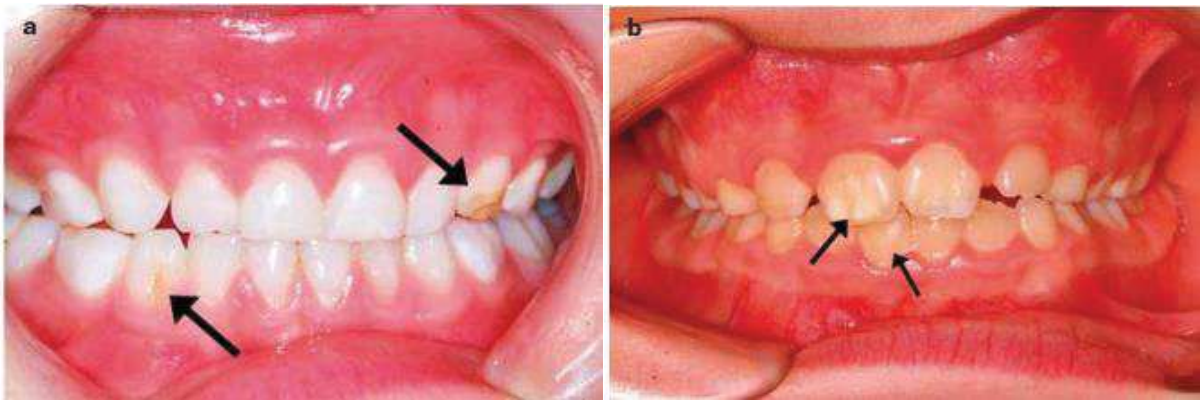

Figure 18 : hypoplasie de l'émail chez un patient atteint du syndrome de DiGeorge (78)

Figure 19 : hypominéralisation de l'émail chez un patient atteint du syndrome de DiGeorge (78)

2.2.1.5.2. Hypominéralisation de l'émail

L'hypominéralisation de l'émail correspond à un défaut qualitatif de l'émail. L'émail est d'épaisseur normale mais de structure molle et à tendance à se cliver rapidement. Des cas d'hypominéralisation de l'émail ont été rapportés chez des patients atteints du syndrome de DiGeorge. L'étiologie exacte reste inconnue. Klingberg et al soutiennent l'hypothèse d'une corrélation entre les phénomènes d'hypominéralisation de l'émail retrouvés chez les patients atteints du syndrome de DiGeorge et la présence d'une hypoparathyroïdie et d'une hypocalcémie (80) alors que d'autres auteurs défendent l'idée que ces hypominéralisations ne sont pas associées aux conditions médicales du patient. (3,78)

2.2.2. Elargissement du maxillaire et de la mandibule

Le chérubisme est une maladie génétique fibro-osseuse rare caractérisée par le remplacement du tissu osseux normal par un tissu fibreux cellulaire contenant des cellules géantes multinucléées. (81) L'une des manifestations cliniques principale, donnant son nom à la pathologie, est l'élargissement bilatéral progressif de la mandibule et/ou du maxillaire. Cette malformation, généralement asymptomatique, donne au visage de l'enfant un aspect arrondi avec des joues gonflées. Les premiers signes apparaissent aux alentours de l'âge de 2 ans, puis la croissance des mâchoires s'accélère vers 8-9 ans pour finalement se stopper à la puberté. Une stabilisation voire une régression des symptômes ont été décrites après la puberté. (44)

2.2.3. Fente palatine (FP) et fente labio-palatine (FLP)

Les FP et FLP sont des embryopathies de type fissuraires impliquant la lèvre et/ou le palais. Elles peuvent être d'origine isolée ou syndromique. Ces anomalies palatines font partie du tableau clinique du syndrome de DiGeorge et sont associées à un certain nombre d'autres anomalies comme des anomalies cardiaques. (73)

3. Proposition de recommandations de prise en charge bucco-dentaire chez les patients atteints de DIP

Etant donné l'importance des manifestations bucco-dentaires, le chirurgien-dentiste va jouer un rôle majeur dans la prise en charge des DIPs mais peut également contribuer à leur diagnostic. Il doit être en mesure de détecter les principaux signes d'appels des DIPs (histoire médicale atypique avec des infections récurrentes, retard de croissance, complications dentaires anormales…). Ces divers signes d'appels doivent conduire à la réalisation d'examens complémentaires (numération de la formule sanguine (NFS), dosage pondéral en immunoglobulines, exploration de la voie du complément, étude fonctionnelle des lymphocytes…) et à une mise en relation avec le médecin du patient. De nos jours, les praticiens sont capables de diagnostiquer les désordres immunitaires beaucoup plus tôt, ce qui permet d'instaurer des traitements médicaux plus rapidement, et ainsi d'améliorer la qualité de vie des patients et de réduire la mortalité. (82,83)

Concernant la prise en charge des patients atteints de DIP, le chirurgien-dentiste joue un rôle clé dans l'information à apporter au patient et à sa famille sur les liens existant entre la maladie et les pathologies bucco-dentaires associées, dans la prévention et le maintien d'une cavité buccale saine par l'éradication les foyers infectieux et l'instauration d'un suivi régulier. Pour ce faire, le chirurgien-dentiste doit travailler en étroite collaboration avec l'équipe médicale du patient pour évaluer la situation médicale et décider de la prise en charge la plus adaptée. Des mesures particulières devront être prises pour éviter toute bactériémie d'origine bucco-dentaire. (4)

3.1. Prévention bucco-dentaire

Le chirurgien-dentiste doit donner au patient des informations ainsi que des recommandations bucco-dentaires lui permettant de conserver une cavité buccale saine et de minimiser au maximum l'apparition de pathologies buccales.

3.1.1. Informations concernant les risques accrus de développer certaines pathologies buccales

Le patient et/ou la famille du patient doivent être informés du risque accru de développer certaines pathologies bucco-dentaires par rapport à la population générale en fonction de l'atteinte immunitaire (se référer aux tableaux de la partie I). (84,85)

3.1.2. Hygiène bucco-dentaire

Le maintien d'une bonne hygiène bucco-dentaire est primordial chez les patients atteints de DIP afin d'éviter toute infection d'origine bucco-dentaire. Pour ce faire, les patients doivent effectuer un brossage de dents à raison de 2 à 3 fois par jour avec une brosse à dents à poils souples voire très souples en prenant soin de la changer régulièrement. (86) Le brossage doit être renforcé par l'utilisation des brossettes interdentaires. (84,85)

Des études ont montré que les brosses à dents sont contaminées par de nombreuses bactéries après le brossage des dents. Ces micro-organismes proviennent de la cavité buccale (*streptocoques, staphylocoques, lactobacillus*…) mais également de l'environnement extérieur dans lequel les brosses à dents sont stockées. Certaines bactéries peuvent demeurer viables sur la brosse à dents jusqu'à 1 semaine après le brossage. Ces brosses à dents contaminées peuvent jouer un rôle important dans des maladies buccales ou systémiques et être à l'origine de recontaminations. (87) Le rinçage de la brosse à dents à l'eau claire suivi d'un séchage à l'air libre comme le suggèrent les CDC (Centers for Disease Control and Prevention) peut ne pas être suffisant chez le patient atteint de DIP car des germes peuvent persister sur la brosse à dents. (88) Certaines études ont suggéré la nécessité de désinfecter les brosses à dents chez les patients immunodéprimés. (89) Plusieurs produits désinfectants ont montré de très bons résultats : le gluconate de chlorhexidine à 0,2%, l'hypochlorite de sodium à 1% (90), le vinaigre blanc à 50%. (88) D'autre part, il existe des brosses à dents stérilisables au micro-ondes pouvant diminuer considérablement cette charge bactérienne. C'est le cas de la totalité des brosses à dents de la gamme ELGYDIUM CLINIC® ainsi que de quelques brosses à dents de la gamme INAVA® qui, après un passage d'1 minute au micro-ondes à des puissances respectives de 1000 et 600 watts, permettent de diminuer la flore bactérienne présente sur la brosse à dents de

plus de 99,99%. Cependant, à ce jour, il n'existe aucune brosse à dents pédiatrique stérilisable au micro-ondes.

3.1.3. Conseils nutritionnels

Les recommandations nutritionnelles en rapport avec la santé bucco-dentaire sont les mêmes que pour la population générale mais doivent être appliquées avec plus de rigueur chez le patient atteint de DIP qui présente un risque accru de développer des lésions carieuses et des infections d'origine bucco-dentaire. De manière générale, afin de limiter le développement des lésions carieuses, les patients doivent réduire au maximum l'apport de boissons et d'aliments sucrés et limiter les grignotages entre les repas. L'eau est la boisson à privilégier autant que possible, et l'endormissement avec un biberon contenant autre chose que de l'eau pure est à proscrire. (84,85,91)

3.1.4. Mise en place d'un suivi régulier

Un suivi régulier chez le chirurgien-dentiste est recommandé à raison de 2 visites minimum par an afin de s'assurer de l'absence de pathologie bucco-dentaire et de remotiver à l'hygiène bucco-dentaire. (84,85)

3.1.5. Prévention des lésions carieuses : fluorures (dentifrices et topiques fluorurés), scellement de sillons, chewing-gum au xylitol

Chez les patients atteints de DIP, des mesures préventives doivent être mises en place dès le plus jeune âge, au cas par cas, en fonction du risque carieux individuel. Parmi ces mesures, on retrouve l'utilisation de fluorures sous différentes formes, le scellement des sillons, ainsi que l'utilisation de chewing-gums au xylitol. (85)

3.1.5.1. Dentifrices et topiques fluorurés (gels, vernis, bains de bouche)

Quel que soit le niveau de risque carieux de l'enfant, la mesure la plus efficace pour lutter contre le développement de lésions carieuses est un brossage de dents régulier et rigoureux avec un dentifrice fluoruré ayant une teneur en fluorures adaptée à l'âge du patient. Lorsque les enfants sont considérés comme à haut risque carieux, ce qui est le cas des patients atteints de DIP, des thérapeutiques supplémentaires aux

mesures d'hygiène bucco-dentaire habituelles (gels, vernis, bains de bouches fluorurés) doivent être appliquées ou prescrites. Ces topiques fluorurés pouvant être utilisés en ambulatoire par le patient lui-même ou réservés à une application professionnelle en fonction de la concentration en fluorures et de l'âge du patient. (92)

Tableau 10 : Concentration en fluorures des dentifrices d'après l'AFSSAPS (92)

Age	Concentration en fluorures	Fréquence/jour	Exemple de spécialités commerciales
0-3 ans	≤ 500 ppm	1 (minimum) Brossage réalisé par un adulte	Signal kids® (450 ppm) Elgydium kids® (500 ppm)
3-6 ans	500 ppm (1000 ppm possible si l'enfant sait recracher et brossage supervisé par un adulte)	2 (minimum) Brossage réalisé ou supervisé par un adulte	Fluocaril kids® (500 ppm) Elmex enfant® (500 ppm)
>6 ans	1000-1500 ppm (>10 ans: dentifrice plus concentré peut être utilisé)	2 (minimum)	Elmex junior® (1400 ppm) Fluocaril junior® (1450 ppm)

Tableau 11 : Proposition de recommandations concernant l'utilisation des topiques fluorurés chez les patients à risque carieux élevé d'après Weyant et Al. (93)

Age	Application	Topique fluoruré	Fréquence	Exemple de spécialités commerciales
0-6 ans	Professionnelle	Vernis fluoruré (APF=2,26%)	Tous les 3 à 6 mois	Duraphat® Bifluorid® Fluor Protector®
	Ambulatoire			
>6 ans	Professionnelle	Vernis fluoruré (APF=2,26%)	Tous les 3 à 6 mois	Duraphat® Bifluorid® Fluor Protector®
		Gel fluoruré (APF=1,23%)	Tous les 3 à 6 mois	
	Ambulatoire	Gel fluoruré (APF=0,5%)	A appliquer 2x/jour	Fluogel® Fluocaril bifluoré® Fluor protector gel®
		Bain de bouche fluoruré (APF=0,09%)	A réaliser au moins 1x/semaine	Fluocaril bifluoré®

APF= Fluorure de phosphate acidulé

3.1.5.2. Scellement de sillons

Le scellement des sillons permet de prévenir la progression bactérienne dans les sillons anfractueux par apposition d'un matériau adhésif fluide réalisant ainsi une barrière physique étanche, lisse et plane. Il permet de lutter contre l'accumulation de plaque dentaire dans ces zones et d'en faciliter le nettoyage. (94) L'AFSSAPS préconise la réalisation de cet acte thérapeutique prophylactique sur les premières et secondes molaires permanentes. Face à des patients immunodéprimés, il peut être judicieux d'étendre ce procédé à toutes les dents permanentes ayant une morphologie anfractueuse difficilement nettoyable afin de minimiser au maximum le risque de lésions carieuses et de complications bucco-dentaires chez ces patients.

3.1.5.3. Chewing-gums au xylitol

La mastication de chewing-gums au xylitol à raison de 3 fois par jour permet de réduire l'apparition des lésions carieuses. Le xylitol a une action sur les *Streptocoques mutans* en réduisant leur quantité dans la salive et dans la plaque dentaire et en empêchant leur adhérence à la surface des dents. De plus, le fait de mâcher un chewing-gum stimule le flux salivaire. (95)

Buccotherm® chewing-gum : A mastiquer pendant 20 minutes après chaque prise alimentaire dans la limite de 6 prises par jour. Ne convient pas à l'enfant de moins de 6 ans.

Miradent xylitol® : 3 à 5 prises chez l'enfant. Aucune indication concernant l'âge minimal d'utilisation.

3.2. Approche comportementale

La prise en charge bucco-dentaire des patients atteints de DIP débute dès leur plus jeune âge. Il s'agit souvent de patients anxieux ayant un long passé médical et une saturation vis-à-vis des structures médicales. Or, les soins dentaires chez ces patients peuvent s'avérer être nombreux et de complexité variable. Il est important d'instaurer une relation de confiance entre le chirurgien-dentiste et le patient car un suivi régulier doit se mettre en place. Un paramètre important à prendre en compte est la gestion de la douleur lors des soins. Elle permet de renforcer le lien de confiance entre le

chirurgien-dentiste et le patient, de diminuer la peur et l'anxiété du patient, et permet à l'enfant d'avoir un point de vue positif pour les futures visites. Le chirurgien-dentiste peut avoir recours à différentes techniques telles que la sédation consciente, l'hypnose voire l'anesthésie générale en cas de soins multiples. (96)

3.2.1. Sédation consciente

La sédation consciente est couramment utilisée en odontologie pédiatrique et peut être une bonne alternative à l'anesthésie générale. Elle permet de diminuer l'anxiété du patient et de faire accepter plus facilement le traitement. Les principaux types de sédation consciente utilisés en odontologie pédiatrique sont : le mélange équimolaire oxygène-protoxyde d'azote (MEOPA) praticable en cabinet de ville après formation et le Midazolam (Hypnovel®) réservé au milieu hospitalier. Les enfants atteints de DIP sont particulièrement sujets aux infections ORL (sinusites, otites, bronchites, rhinites…) pouvant contre-indiquer l'utilisation du MEOPA car les voies respiratoires nasales et buccales ne doivent en aucun cas être obstruées. Le chirurgien-dentiste doit dans tous les cas prendre contact avec l'équipe médicale et éventuellement un anesthésiste avant de réaliser une séance de soins sous sédation consciente chez un patient atteint de DIP.

3.2.2. Anesthésie générale

Devant le contexte particulier des patients atteints de DIP qui présentent un long passé médical et de nombreuses pathologies sous-jacentes, l'anesthésie générale reste à privilégier notamment en cas de soins dentaires multiples et de procédures chirurgicales importantes. (97,98)

3.3. Evaluation de la situation médicale du patient avant prise en charge bucco-dentaire

Le chirurgien-dentiste doit évaluer la situation médicale du patient avant la prise en charge bucco-dentaire, et ce notamment grâce à une collaboration avec les membres de l'équipe médicale ainsi que la réalisation d'examens biologiques appropriés chez le patient atteint de DIP. (4,85)

3.3.1. Collaboration avec l'équipe médicale

Etant donné la récurrence des manifestations bucco-dentaires associées aux DIPs, il est important que le chirurgien-dentiste fasse partie intégrante de l'équipe médicale du patient. Il doit collaborer avec les autres membres de l'équipe afin de s'informer sur la situation médicale du patient (hospitalisations, infections récentes, médication en cours…). De plus, les choix concernant la prise en charge bucco-dentaire ainsi que de la nécessité d'une éventuelle médication devront être effectués selon l'avis des membres de l'équipe médicale. Cette collaboration permet d'éviter les risques d'interactions médicamenteuses et de complications chez ces patients souvent polymédiqués et dont le contexte médical est particulier. Une collaboration étroite entre les différents spécialistes du patient permet une prise en charge idéale. (4,85)

3.3.2. Bilans biologiques

L'état du système immunitaire ainsi que l'existence d'un risque infectieux et/ou hémorragique doivent être évalués avant toute procédure bucco-dentaire invasive chez le patient atteint de DIP par la réalisation d'examens biologiques adéquats.

Le premier examen à réaliser chez ces patients est la numération formule sanguine (NFS). Elle permet d'apprécier la numération en globules rouges ou hématies, la numération en globules blancs ou leucocytes (détaillant toutes les lignées de GB), le dosage de l'hémoglobine, la mesure de l'hématocrite ainsi que la numération plaquettaire. Elle permet d'évaluer l'existence d'un risque infectieux et/ou hémorragique, ce dernier étant lié à une baisse du nombre de plaquettes. (99) Cependant, la NFS ne permet pas d'étudier la totalité des composantes du système immunitaire. En fonction du type de défaut immunitaire, elle pourra être complétée par d'autres analyses biologiques (dosage quantitatif des Igs, exploration des éléments du complément…), mais ces analyses restent principalement des examens de diagnostic.

L'âge, le sexe et l'origine ethnique sont des facteurs de variation importants à prendre en compte dans l'interprétation des résultats. Par exemple, durant l'enfance, il existe de grandes variations du taux des Igs ainsi qu'une lymphocytose physiologique durant les premières années de la vie. (100)

Tableau 12 : Numération globulaire en fonction de l'âge (99,101,102)

	0-1 ans	1-2 ans	2-6 ans	6-12 ans	12 ans-adulte	
Hématies (10^{12}/L)	3,1-6,5	3,9-5,3	3,9-5,3	4-5,2	4-6,2	
Leucocytes (10^9/L)	6,4-18	6,4-12	5,2-11	4,4-9,5	4,4-8,1	
Hémoglobine (g/dL)	9,4-19,8	11,5-13,5	11,5-13,5	11,5-15,5	Homme : 14-18	Femme : 12-16
Hématocrite (%)	28-65	34-40	34-40	35-45	Homme : 39-50	Femme : 35-47
Plaquettes (10^9/L)	150-400				150-400	

Tableau 13 : Numération leucocytaire en fonction de l'âge (10^9/L) (100,101)

	0-1 ans	1-2 ans	2-6 ans	6-12 ans	12 ans-adulte
Polynucléaires neutrophiles	1-14	1,5-8,5	1,5-8,5	1,5-8	3-7
Polynucléaires éosinophiles	<0,85	<0,81	<0,81	<0,81	0,05-0,4
Polynucléaires basophiles	<0,11				0,025-0,1
Monocytes	0,1-1,9	0,2-1,2	0,2-1,2	0,2-1	0,1-0,8
Lymphocytes	3,4-9	3,6-8,9	2,3-5,4	1,9-3,7	1,4-3,3

3.3.3. Syndrome DiGeorge et haut risque d'endocardite infectieuse

Les patients atteints du syndrome DiGeorge et qui présentent une cardiopathie congénitale cyanogène sont à haut risque d'endocardite infectieuse. Une antibioprophylaxie doit par conséquent être réalisée avant tout acte invasif.

3.4. Gestion des risques infectieux et hémorragique

3.4.1. Gestion du risque infectieux

Les DIPs prédisposent les patients au développement d'infections (virales et/ou bactériennes et/ou fongiques), récurrentes, sévères et souvent réfractaires aux traitements habituels du fait de la présence de germes atypiques et/ou opportunistes. (4,85) Ces complications infectieuses représentent la principale cause de mortalité chez les patients atteints de DIP. (103) De ce fait, la prise en charge bucco-dentaire du patient doit comporter des mesures prophylactiques visant à limiter les complications infectieuses.

3.4.1.1. Bactériémie et actes bucco-dentaires

La bactériémie correspond au passage des bactéries dans le sang. Les actes bucco-dentaires mais également le brossage des dents ou la mastication peuvent induire une bactériémie. Elle varie néanmoins en fonction du type d'acte réalisé et en fonction des études. (104,105) La bactériémie causée par des procédures bucco-dentaires peut être fatale chez un patient atteint de DIP en l'absence d'une couverture antibiotique prophylactique adéquate. (4)

Tableau 14 : Prévalence de la bactériémie provoquée par des actes bucco-dentaires (104,105)

Procédures	Prévalence de la bactériémie (%)
Avulsion dentaire	
Simple	40-50
Multiple	70-100
Parodontologie	
- Non chirurgicale	
Détartrage/Surfaçage	10-90
- Chirurgicale	
Lambeau d'accès	40-90
Gingivectomie	80
Endodontie	
- Non chirurgicale	
Intracanalaire	0-30
Extracanalaire	0-50

Anesthésie	
Péri-apicale	20
Intra-ligamentaire	90
Pose de bagues d'orthodontie	10
Pose de la digue	30
Pose de matrices	30
Brossage de dents	0-26
Fil dentaire	20-58
Brossettes interdentaires	20-40
Jet dentaire	7-50
Mastication	17-51

3.4.1.2. Antibiothérapie prophylactique

L'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) a émis des recommandations en 2011 concernant la prescription d'une antibioprophylaxie en fonction des soins bucco-dentaires à effectuer et de l'état médical du patient. Elle recommande chez les patients immunodéprimés (incluant les patients atteints de DIP après discussion avec l'équipe médicale) la mise en place d'une antibioprophylaxie avant tout acte dentaire invasif pouvant être à l'origine d'une infection secondaire locale, à distance ou générale. Les actes considérés comme invasifs chez le patient immunodéprimé sont tous les actes dentaires impliquant une manipulation de la gencive ou de la muqueuse ainsi que de la région péri-apicale de la dent à l'exception de la pose de la digue et des anesthésies locales (exceptée l'intraligamentaire) et loco-régionales. (106)

3.4.1.2.1. Choix de l'antibiotique

La plupart des patients atteints de DIP étant continuellement maintenus sous antibiotiques, des micro-organismes de l'environnement buccal peuvent acquérir des résistances envers ces antibiotiques. C'est pourquoi, devant une procédure dentaire invasive, l'utilisation d'un antibiotique d'une autre classe pharmaceutique que celui actuellement utilisé par le patient peut s'avérer être nécessaire et est à discuter avec l'équipe médicale. (4,85) D'autre part, l'antibioprophylaxie qui consiste habituellement en une prise unique dans l'heure qui précède l'acte bucco-dentaire devra être réalisée

dans certains cas au « long cours » afin de couvrir la période de cicatrisation, notamment en cas d'acte chirurgical selon l'avis de l'équipe médicale.

3.4.1.2.2. Traitement antifongique prophylactique

La mise en place d'un traitement antifongique préventif peut s'avérer être nécessaire et est à discuter avec l'équipe médicale du fait du risque accru de candidoses post-antibiothérapie.

3.4.2. Gestion du risque hémorragique

Des manifestations auto-immunes, en particulier des cytopénies auto-immunes, font partie du tableau clinique de certains DIPs. En cas de thrombopénie auto-immune, il existe un risque hémorragique associé à évaluer avant de pratiquer tout acte dentaire invasif. Il peut être évalué en première intention grâce à la NFS qui comprend une numération plaquettaire. (99,107)

3.4.2.1. Numération plaquettaire et actes bucco-dentaires

Le taux de plaquettes standard oscille entre 150 000 et 400 000 plaquettes/mm³. En dessous de 100 000 plaquettes/mm³ on parle de thrombopénie. (99) Certains auteurs préconisent d'atteindre un taux plaquettaire > 50 000 plaquettes/mm³ pour la réalisation de chirurgies mineures à l'origine de plaies superficielles et un taux > 80 000 voire 100 000 plaquettes/mm³ pour les chirurgies majeures. D'après Henderson et Al, un taux > à 100 000 plaquettes/mm³ est préférable pour la réalisation d'extractions dentaires. (108–110) Les techniques d'anesthésie loco-régionales, à l'origine d'hématomes, sont à éviter chez le patient thrombopénique et un vasoconstricteur doit être utilisé dès que possible. (111) La décision doit être prise en accord avec l'équipe médicale du patient qui décidera de la prise en charge et jugera d'un éventuel recours aux techniques d'augmentation plaquettaire ainsi qu'aux mesures hémostatiques à instaurer.

3.4.2.2. Méthodes d'augmentation du nombre de plaquettes

Chez les patients dont le taux plaquettaire est inférieur aux normes requises pour la réalisation d'actes bucco-dentaires invasifs, il existe des moyens pré ou per-opératoires permettant d'augmenter le nombre de plaquettes. Parmi ces techniques,

Pagovich et al, préconisent d'avoir recours en première intention chez le patient atteint de DIP à un traitement immunomodulateur par l'usage de corticostéroïdes ou par injection par voie intraveineuse d'Igs à haute dose. La transfusion plaquettaire est également envisageable notamment en association avec une injection d'Igs par voie intraveineuse. (108)

3.4.2.3. Moyens d'hémostase locale

Les mesures d'hémostase locale permettent de réduire considérablement le risque de saignement post-opératoire. (110) Des agents hémostatiques locaux (éponge de gélatine absorbable, gaze hémostatique…) ainsi que des sutures devront être mis en place de façon systématique, et suivis d'une compression locale pendant 10 minutes. D'autres techniques d'hémostase comme l'électrocautérisation, la colle de fibrine (usage hospitalier uniquement) et les agents anti-fibrinolytiques pourront également être utilisés. (111) Les conseils post-opératoires devront être donnés au patient par oral et par écrit.

3.4.2.4. Prescription médicamenteuse

Chez les patients thrombopéniques, il est déconseillé de prescrire de l'aspirine ainsi que des AINS qui ont une action sur la fonction plaquettaire. L'utilisation du paracétamol comme antalgique est à privilégier. (111)

3.5. Soins bucco-dentaires chez le patient atteint de DIP

L'usage d'un bain de bouche antiseptiques (par exemple à base de chlorhexidine) avant la réalisation d'actes bucco-dentaires invasifs vise à réduire la flore microbienne buccale et à diminuer les risques d'infection post-opératoire.

3.5.1. Anesthésie locale et loco-régionale

L'anesthésie dentaire est un acte invasif à faible potentiel bactériémique à l'exception de l'anesthésie intra-ligamentaire (bactériémie dans plus de 90% des cas). L'AFSSAPS ne recommande pas de prémédication antibiotique chez le patient immunodéprimé excepté pour l'anesthésie intra-ligamentaire qui doit être préférentiellement évitée chez ces patients à risque infectieux. (106) L'anesthésie loco-régionale est déconseillée en cas de risque hémorragique.

3.5.2. Soins conservateurs et endodontie

3.5.2.1. Soins conservateurs

Les soins conservateurs entrent dans la catégorie des soins non invasifs ne nécessitant pas de couverture antibiotique prophylactique. (106) Ils doivent être réalisés de préférence sous digue (actes ne nécessitant pas d'antibioprophylaxie préalable chez le patient immunodéprimé d'après l'AFSSAPS) afin d'éviter la contamination salivaire et de favoriser la pérennité du soin.

3.5.2.2. Endodontie

Les soins endodontiques sont des actes invasifs à faible risque hémorragique. (112) D'après l'AFSSAPS, la réalisation de ces actes n'est pas contre-indiquée chez le patient immunodéprimé mais nécessite une couverture antibiotique prophylactique. Ils doivent être effectués sous champ opératoire afin d'éviter toute contamination canalaire en isolant la dent de la salive permettant ainsi de réduire le risque de bactériémie lié à l'acte. (113)

Certains syndromes associés à des anomalies du système canalaire dentaire peuvent compliquer la réalisation de ces soins. Par exemple dans le syndrome de Schimke, une hypoplasie des canaux radiculaires des molaires est fréquemment observée. (70) Les dents atteintes de taurodontisme sont également responsables de difficultés de traitement endodontique (chambre pulpaire de taille anormalement grande avec apicalisation des orifices canalaires, oblitérations canalaires, canaux surnuméraires). (114)

3.5.3. Chirurgie buccale

Les actes de chirurgie buccale sont des actes invasifs susceptibles d'induire une bactériémie nécessitant une couverture antibiotique préalable chez le patient immunodéprimé. Une antibioprophylaxie en 1 prise 1 heure avant l'acte chirurgical est recommandée par l'AFSSAPS. (106) Cependant, certaines situations médicales nécessiteront une couverture antibiotique prolongée jusqu'à cicatrisation complète de la muqueuse afin d'éviter toute surinfection. (105)

3.5.4. Soins parodontaux

L'American Academy of Periodontology (AAP) tout comme l'AFSSAPS recommandent que des précautions soient prises chez les patients immunodéprimés avant la réalisation d'actes parodontaux (détartrages et sondages parodontaux compris) du fait du risque de bactériémie associé. Un simple détartrage peut avoir de graves conséquences chez un patient immunodéprimé, d'où la nécessité d'instaurer une couverture antibiotique chez ces patients. (36,115)

3.5.5. Orthopédie dento-faciale

Les traitements orthodontiques sont envisageables chez les patients atteints de DIP en cas de pathologie stabilisée et après accord préalable de l'équipe médicale du patient. L'hygiène bucco-dentaire doit être irréprochable et la maladie parodontale stabilisée. Le traitement doit être court et les forces appliquées minimes afin d'éviter les résorptions radiculaires et les pertes osseuses associées. (116,117) Ces traitements sont déconseillés chez les patients atteints de maladies parodontales non stabilisées ainsi que dans certains syndromes affectant la longueur radiculaire comme le cas de la dysplasie immuno-osseuse de Schimke. (70)

Récemment, certaines études (118–120) ont montré que des actes orthodontiques qualifiés de peu traumatiques et non invasifs, peuvent engendrer une bactériémie (la pose de séparateurs a montré la plus haute bactériémie post-orthodontique). Une hygiène bucco-dentaire méticuleuse ainsi que l'utilisation d'un bain de bouche à la chlorhexidine avant l'acte orthodontique sont conseillées afin de réduire le risque de bactériémie. (118)

Malgré l'absence de consensus, la plupart des orthodontistes prescrivent une antibioprophylaxie lors de la pose et de la dépose des appareils orthodontiques fixes chez les patients à risque infectieux. Etant donné le faible nombre de données à ce sujet et l'absence de recommandations, l'orthodontiste se doit de consulter l'équipe médicale du patient avec qui ils prendront la décision de mettre en place ou non une antibioprophylaxie même en cas d'acte orthodontique non invasif. (120)

3.5.6. Implantologie

Selon certaines recommandations, il est déconseillé d'entreprendre des thérapeutiques implantaires chez les patients immunodéprimés, mais aucune preuve scientifique ne permet de justifier ces propos. (121) La pose d'implants à partir d'un lambeau muco-périosté ne représente pas un risque significatif de développer une bactériémie. La décision devra être prise en collaboration avec l'équipe médicale du patient qui étudiera le rapport bénéfice/risque d'une telle thérapeutique en fonction du type de DIP et de la sévérité de la pathologie. (122) Il a été démontré que les patients avec des antécédents de maladies parodontales sont davantage sujets aux risques de développer des péri-implantites. (123)

La chirurgie implantaire peut être réalisée uniquement sur un terrain parodontal stable et en cas d'hygiène bucco-dentaire parfaite. Elle devra être précédée d'une couverture antibiotique au long cours jusqu'à cicatrisation complète. Il existe plusieurs cas rapportés de succès implantaires chez des patients atteints du syndrome de Papillon Lefèvre, pathologie à l'origine de parodontites sévères. (124,125)

3.6. Prise en charge des manifestations buccales liées aux DIPs

3.6.1. Infections bactériennes, fongiques, virales

L'éradication des foyers infectieux bucco-dentaires est essentielle chez les patients atteints de DIP. Face à de telles infections, un diagnostic exact doit être posé et un traitement approprié mis en place. Les agents pathogènes à l'origine de ces infections peuvent être atypiques voire opportunistes et réfractaires aux traitements habituellement proposés. C'est pourquoi il est recommandé d'avoir recours à des cultures bactériennes et/ou virales et/ou fongiques par prélèvement buccal (frottis en général) devant toute manifestation infectieuse buccale. Cela permet d'écarter les diagnostics incertains en détectant l'agent causal de l'infection et de mettre en place un traitement adéquat. (4) Nous allons décrire ci-dessous la prise en charge de certaines manifestations buccales infectieuses courantes chez le patient atteint de DIP.

3.6.1.1. Candidoses buccales

Les candidoses buccales sont des infections fongiques fréquentes chez les sujets immunodéprimés, sous forme aiguë ou chronique (CCMC), souvent réfractaires aux traitements habituellement prescrits. En cas de DIP, ces infections peuvent devenir invasives et potentiellement mortelles pour le patient. Le choix du traitement doit se faire en concertation avec l'équipe médicale du patient en tenant compte de l'état de santé du patient et des interactions médicamenteuses possibles.

- Maintien d'une hygiène bucco-dentaire correcte

Le rétablissement d'une bonne hygiène bucco-dentaire est primordial dans le traitement des candidoses avec un nettoyage rigoureux des dents, de la langue et des prothèses et le retrait des prothèses la nuit. L'utilisation d'un bain de bouche à base de bicarbonate de sodium permet d'augmenter le pH buccal et de diminuer la prolifération fongique. (126) L'utilisation prolongée d'un bain de bouche à base de chlorhexidine entraîne un déséquilibre de la flore bactérienne et augmente le risque de surinfections bactérienne et fongique.

- Antifongiques topiques

Les antifongiques sous forme topique représentent le traitement de choix face à une candidose buccale localisée et sans complication chez un patient immunocompétent. Ils permettent d'atteindre des concentrations en antifongique élevées dans l'épithélium buccal. (34)

Tableau 15 : Exemples de traitements antifongiques topiques (34,127)

Antifongique	Posologie	Durée	Informations
Nystatine (Mycostatine®) suspension buvable 100 000 UI/mL	• Nourrisson: 5-30 mL/jour • Enfant: 10-40 mL/jour	7-14 jours	Bain de bouche à avaler Ou badigeonnage local 4-6x/jour. A distance des repas.
Amphotéricine B (Fungizone®) suspension buvable 10%	• Nourrisson et enfant: 0,5mL/kg/jour en 2 ou 3 prises • Adulte: 3-4 cuillères à café/jour en 2 ou 3 prises	15-21 jours	Bain de bouche à avaler. A distance des repas.
Miconazole (Daktarin®) Gel buccal	• Nourrisson (4-24 mois): 1,25mL 4x/jour • Enfant >2ans: 2,5 mL 4x/jour • Adulte: 5mL 4x/jour	7-15 jours	Gel à appliquer à distance des repas

Les traitements antifongiques systémiques sont recommandés en première intention dans le cas de candidoses buccales disséminées ou chez les patients immunodéprimés. La molécule la plus couramment utilisée contre les infections à *Candida* est le Fluconazole. Cependant, suite à son utilisation courante, des souches résistantes aux antifongiques azolés ont été détectées. Pour pallier à ce problème, d'autres solutions thérapeutiques sont envisageables comme l'itraconazole, le posaconazole ou le voriconazole. (126,128)

Tableau 16 : Principaux traitements antifongiques systémiques (127)

Antifongique	Posologie	Durée
Fluconazole (Triflucan®) Gélule ou IV	• Nourrisson et enfant: 6mg/kg le premier jour puis 3mg/kg/jour • Adulte: 50-100mg/jour	28 jours
Itraconazole (Sporanox®) Solution buvable 10mg/mL	• Enfant: Données cliniques limitées • Adulte: 100 à 200mg/jour 2x/jour	14 jours à prolonger si nécessaire
Posaconazole(129) (Noxafil®) Comprimé 100 mg	• Enfant: Données cliniques limitées • Adulte: 300mg 2x/jour le premier jour puis 300mg/jour	28 jours
Voriconazole (Vfend®) Comprimé ou IV	• Enfant 2-12 ans et 12-14 ans <50kg: - IV: 9mg/kg 2x/jour le premier jour puis 8mg/kg 2x/jour - PO: 9mg/kg 2x/jour • Adulte: - IV: 6mg/kg 2x/jour le premier jour puis 4mg/kg 2x/jour - PO: 400 mg 2x/jour le premier jour puis 200mg 2x/jour	La plus courte possible

En cas de candidoses réfractaires, Thomson et al. (130) proposent d'autres thérapeutiques principalement par voie intraveineuse.

- Caspofungine (Cancidas®) utilisable à partir de 1 an.
- Micafungine (Mycamine®) utilisable chez le nouveau-né.
- Anidulafungine (Ecalta®) contre-indiqué chez l'enfant de moins de 18 ans et chez le patient neutropénique.
- Amphotericine B (Ambisome®, Abelcet®) utilisable chez l'enfant.

- Traitement antifongique prophylactique

L'administration d'un traitement antifongique préventif, périodique ou continu, doit être discutée avec l'équipe médicale du patient afin d'éviter les récidives fréquentes chez les patients immunodéprimés.

3.6.1.2. Maladies parodontales

Les déficits immunitaires, notamment en cas d'anomalies du nombre et/ou de la fonction des PNN, prédisposent les patients au développement de maladies parodontales généralement agressives, à évolution rapide avec pertes dentaires précoces. Une prise en charge parodontale adéquate doit être mise en place dès le plus jeune âge. (115)

La prise en charge de la maladie parodontale chez ces patients est basée sur le contrôle de l'infection par l'éradication du réservoir de bactéries agressives qui cause la destruction du parodonte ainsi que sur le contrôle de la plaque bactérienne. A l'heure actuelle, il n'existe pas de consensus thérapeutique particulier. Des variantes thérapeutiques ont été proposées par certains auteurs en fonction des atteintes immunitaires. (cf partie 4.1.1.4 sur la prise en charge parodontale chez le patient atteint du syndrome de Papillon Lefèvre) Le traitement reste à discuter avec l'équipe médicale du patient. (36,42,115,131)

Protocole de traitement parodontal classique :

- Enseignement à l'hygiène bucco-dentaire et contrôles de plaque réguliers
- Prescription d'antibiotiques (antibiogramme) et de bains de bouche antiseptiques
- Détartrages et surfaçages radiculaires à réaliser régulièrement au niveau des dents atteintes afin d'éliminer le tartre supra et sous-gingival.
- Avulsion des dents présentant une atteinte parodontale sévère afin d'éviter toute propagation de l'infection.

3.6.1.3. Infection par herpès simplex virus (*HSV*)

Chez un patient immunocompétent, en cas d'infection à *HSV*, le virus est rapidement contrôlé par le système immunitaire de l'hôte. L'instauration d'un traitement antiviral

n'est pas toujours nécessaire mais permet de réduire la durée de contagion ainsi que l'intensité de l'infection herpétique. Les traitements antiviraux de choix sont l'aciclovir ainsi que ses dérivés (le valaciclovir et le famciclovir) utilisés sous forme topique ou systémique. Des topiques anesthésiques sous forme de crème peuvent être associés pour réduire les douleurs. (132,133)

Les patients immunodéprimés présentent des formes sévères de primo-infection et de réactivation de l'herpès pouvant conduire, en l'absence de traitement adéquat, à des cas d'encéphalite herpétique ou des infections disséminées à *HSV*. Le choix du traitement chez ces patients est limité car ils peuvent présenter un herpès sévère, réfractaire aux thérapeutiques antivirales habituelles. (132,133) Ces patients présentent un taux de résistance à l'aciclovir (5 à 6% des patients) supérieur à celui des patients immunocompétents (<1% des patients). (132) Il n'existe pas de consensus quant à la prise en charge de l'herpès oro-labial chez les patients immunodéprimés, elle devra être décidée en accord avec l'équipe médicale du patient.

- Mesures symptomatiques

Les mesures symptomatiques consistent principalement en une prise en charge de la douleur (topiques anesthésiques, antalgiques).

- Traitement antiviral systémique

La plupart des auteurs préconisent de prescrire chez les patients immunodéprimés un traitement à base d'Aciclovir par voie orale ou par voie intraveineuse en première intention. Si au bout de 7 à 10 jours les lésions n'ont pas disparu, une nouvelle culture virale doit être réalisée afin de tester la résistance des souches virales à l'Aciclovir. En cas de résistance, un traitement par voie intraveineuse à base de Foscarnet peut être envisagé. Le cidofovir a vu son autorisation de mise sur le marché (AMM) retirée du marché pharmaceutique français en 2013. (134)

Tableau 17 : Traitements antiviraux chez le patient immunodéprimé (127)

Antiviral	Posologie	Durée	Informations
Aciclovir (Zovirax®) Comprimé ou suspension buvable	Enfant >2 ans: 200mg 5x/jour Adulte: 200mg 5x/jour	5-10 jours	Comprimés réservés aux enfants >6 ans
Aciclovir (Zovirax®) IV	Enfant >3mois: 10mg/kg toutes les 8h Adulte: 5mg/kg toutes les 8h	5-10 jours	
Valacyclovir (Zelitrex®) Comprimé	Enfant <12 ans: Données cliniques limitées Adulte: 500-1000mg 2x/jour	5-10 jours	
Foscarnet (Foscavir®) IV	Enfant: Données cliniques limitées Adulte: 80mg/kg/jour en 2 perfusions	14-21 jours	120mg/kg/jour en 3 perfusions si réponse insuffisante

- Traitements antiviraux et antibiotiques prophylactiques :

La mise en place d'un traitement antiviral prophylactique chez le patient immunodéprimé est à discuter avec l'équipe médicale.

Exemple de traitement préventif :

- Aciclovir (Zovirax®) : 200mg 4x/jour
- Valaciclovir (Zelitrex®) : 500mg 2x/jour

D'autre part, un traitement antibiotique prophylactique peut s'avérer nécessaire afin de lutter contre les surinfections bactériennes associées.

3.6.2. Ulcérations buccales de type aphtoïdes

Les ulcérations buccales aphtoïdes présentes chez le patient atteint de DIP sont à l'origine de douleurs voire de dysphagie. Leur diagnostic tardif ainsi que l'absence de traitement adéquat peuvent conduire à une surinfection de ces lésions. Les objectifs thérapeutiques principaux consistent à prendre en charge la douleur, à diminuer la fréquence des récidives et la taille des lésions ainsi qu'à prévenir une surinfection de ces lésions par le biais de traitements locaux et systémiques. (47)

- Traitements locaux :

Les topiques anesthésiques permettent de soulager la douleur causée par ces lésions. Ils doivent être utilisés à distance des repas pour éviter le risque de fausse route. Par exemple, Dynexan® est une crème buccale à base de lidocaïne 2% à appliquer sur les lésions douloureuses 1 à 4x/jour. Son usage est réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 6 ans. (135)

L'application de gels à base d'acide hyaluronique permet de réduire l'inconfort du patient en créant un film protecteur sur la zone lésée jouant un rôle de barrière mécanique. Par exemple, Hyalugel® existe sous forme de gel buccal à utiliser 3 à 5 fois par jour chez l'enfant de plus de 30 mois.

Les bains de bouches antiseptiques permettent de prévenir la surinfection secondaire durant la phase de cicatrisation des lésions. Leur usage est réservé aux adultes et enfants de plus de 6 ans.

- Traitements systémiques :

L'utilisation d'antalgique par voie systémique complète les traitements locaux dans la prise en charge de la douleur. Chez le patient immunodéprimé, l'antalgique à privilégier est le paracétamol.

Des mesures prophylactiques telles que la prescription d'antibiotiques et/ou d'antifongiques peuvent s'avérer nécessaire afin d'éviter la surinfection de ces lésions après avis de l'équipe médicale.

Les corticothérapies locale et systémique peuvent favoriser la survenue de complications infectieuses chez le patient atteint de DIP par leur action anti-inflammatoire et immunosuppressive.

4. Exemples de déficits immunitaires primitifs caractérisés par des manifestations buccales fréquentes et leur prise en charge bucco-dentaire

Dans cette dernière partie, nous allons nous intéresser au syndrome de Papillon-Lefèvre ainsi qu'à la neutropénie cyclique.

4.1. Syndrome de Papillon-Lefèvre

4.1.1. Etiologie

Le syndrome de Papillon-Lefèvre est une maladie héréditaire rare de transmission autosomique récessive due à des mutations du gène CTSC codant pour la cathepsine C, qui est une enzyme jouant un rôle crucial dans l'activation des sérine protéases au niveau des granules des PNN. Le syndrome de Papillon-Lefèvre est un DIP dont la prévalence est estimée à 1 à 4 cas par million. La consanguinité parentale est rapportée dans 20 à 40 % des cas. (136–138) Les mutations du gène CTSC sont à l'origine d'un défaut de chimiotactisme des PNN et des monocytes conduisant à une dysbiose gingivale et à la colonisation de la plaque dentaire par des bactéries à fort potentiel virulent comme par exemple *Aggregatibacter Actinomycetemcomitans* et *Porphyromonas Gingivalis*.

4.1.2. Manifestations cliniques

Le syndrome de Papillon-Lefèvre se caractérise par 2 manifestations principales : la kératodermie palmo-plantaire et le développement d'une maladie parodontale sévère. En plus de ces symptômes, les patients peuvent être sujets à des infections cutanées et systémiques et plus rarement à des calcifications de la duremère, des abcès profonds du foie et une susceptibilité au développement de mélanomes. (136–138)

4.1.3. Manifestations bucco-dentaires

La maladie parodontale sévère est un signe caractéristique du syndrome de Papillon-Lefèvre, et peut en être le symptôme inaugural. Elle se développe dès le plus jeune âge avec l'éruption des dents temporaires sous forme d'une gingivite généralisée

sévère évoluant rapidement vers une parodontite agressive. L'alvéolyse majeure conduit à des mobilités dentaires puis à la perte prématurée des dents temporaires. En principe, l'enfant perd la totalité de ses dents temporaires avant l'âge de 6 ans. Le même schéma parodontal se produit avec l'éruption des dents permanentes qui vont rapidement présenter une alvéolyse sévère à l'origine de mobilités, de malpositions et de pertes dentaires précoces. (136–138)

Cas cliniques : 2 sœurs atteintes du syndrome Papillon-Lefèvre suivies au centre de référence pour les manifestations orales des maladies rares (O'Rares) par le Pr Bloch-Zupan.

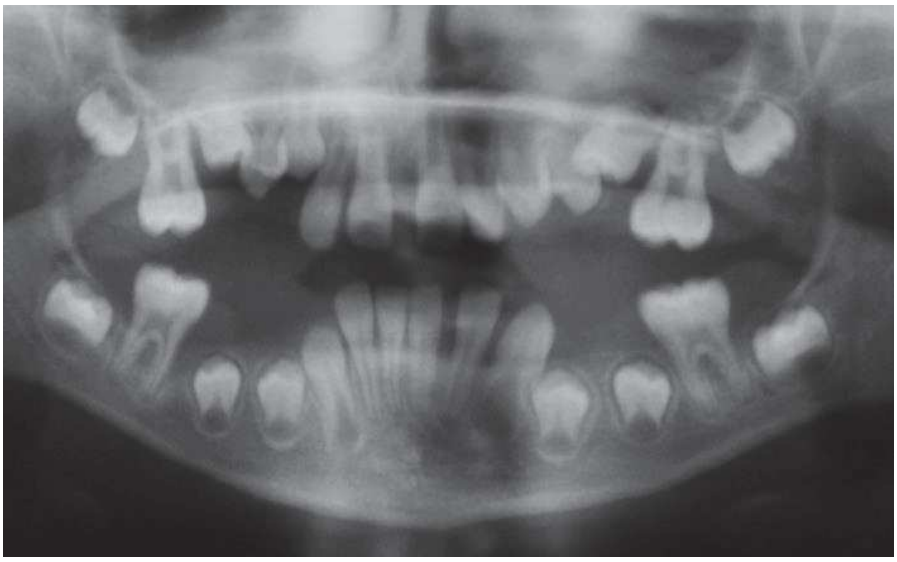

Figure 20 : Parodontopathie sévère avec pertes dentaires précoces chez une patiente de 10 ans atteinte du syndrome de Papillon-Lefèvre

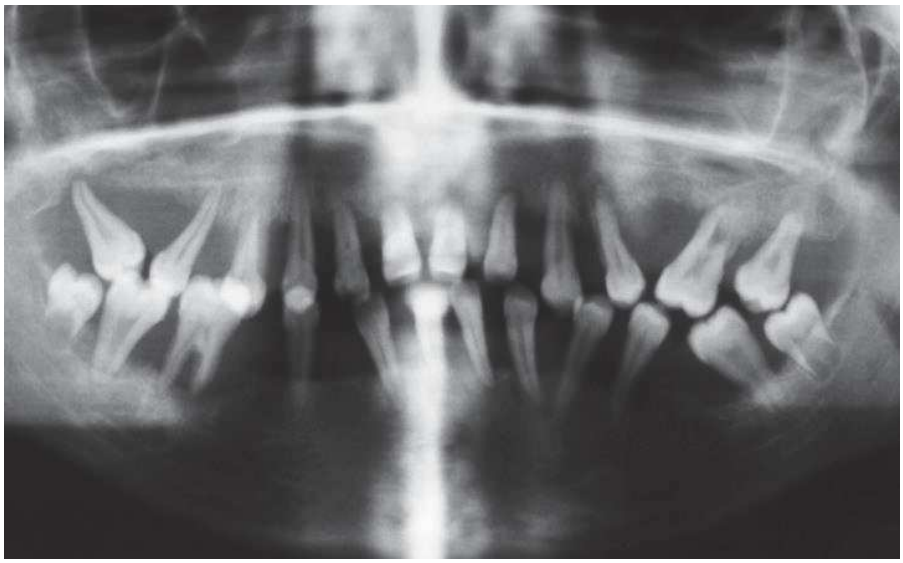

Figure 21 : Perte précoce des dents temporaires et alvéolyse au niveau des dents permanentes chez une patiente de 7 ans atteinte du syndrome de Papillon-Lefèvre

4.1.4. Prise en charge bucco-dentaire

La prise en charge bucco-dentaire repose principalement sur un traitement parodontal et un traitement prothétique.

Le traitement parodontal doit être débuté le plus tôt possible afin de ralentir le processus agressif de la maladie parodontale et de tenter de conserver l'intégrité dentaire. Il n'existe pas de traitement parodontal idéal pour ces patients, seules des propositions de traitement ont été établies par certains auteurs.

Tableau 18 : Exemple de protocole de traitement parodontal chez les patients atteints du syndrome de Papillon-Lefèvre (36,139)

Denture temporaire	Denture permanente
Enseignement à l'hygiène bucco-dentaire et contrôle tous les 3 mois	
• Avulsion des dents avec atteinte parodontale sévère. • Avulsion de toutes les dents temporaires 6 mois avant l'éruption des premières molaires permanentes • Antibiothérapie pendant 2 semaines après les extractions	• Bain de bouche à la chlorhexidine 0,2% 2x/jour • Dents avec atteinte parodontale modérée (profondeur poche <5mm, perte osseuse <30% de la longueur des racines): - Détartrage-surfaçage et contrôle tous les mois - Antibiothérapie pendant 4 semaines • Dents avec atteinte parodontale sévère (poche ≥5mm, perte osseuse > 30% de la longueur des racines): - Avulsion
<u>Antibiotiques recommandés:</u> Amoxicilline (20-50mg/kg/jour) ou Amoxicilline + Acide clavulanique (20-40mg/kg/jour) en 3 prises	<u>Antibiotiques recommandés:</u> Amoxicilline (20-50mg/kg/jour) + Métronidazole (15-35mg/kg/jour) en 3 prises

La prise en charge prothétique, par le biais de prothèses amovibles partielles ou complètes, permet de rétablir un confort esthétique, fonctionnel et psychologique chez ces patients souvent édentés précocement. Les prothèses pédiatriques devront être évolutives. Quelques cas de réussite implantaire ont été décrits dans la littérature.

4.2. Neutropénie cyclique

4.2.1. Etiologie

La neutropénie cyclique est une maladie congénitale rare dont la prévalence est estimée à 1 à 9 cas par million. (140) Elle est due à une mutation dans le gène ELA2, gène codant pour la neutrophile élastase qui est une enzyme impliquée dans la granulocytopoïèse. Elle se caractérise par une diminution du nombre de PNN en dessous de 1500 PNN/mm³ pouvant être associée à une baisse du nombre de plaquettes et des autres leucocytes. Cette diminution se fait de manière périodique tous les 21 jours et perdure entre 3 et 6 jours. (141)

4.2.2. Manifestations cliniques

Les signes cliniques apparaissent durant les phases de neutropénie, c'est-à-dire environ tous les 21 jours et disparaissent la plupart du temps spontanément sans traitement lorsque le taux de PNN atteint à nouveau la norme. Les principaux signes cliniques associés à la pathologie sont des manifestations buccales, des épisodes de fièvre ainsi que des infections bactériennes ayant pour tropisme principal la peau, le tractus digestif et respiratoire. Le cycle de neutropénie peut précéder les symptômes de 3 à 5 jours pouvant rendre plus difficile l'élaboration d'un diagnostic. (141,142) La majorité des signes cliniques disparaissent avec le traitement par injection de facteurs de croissance granulocytaires (G-CSF) qui permet de stimuler la prolifération et la différenciation des cellules de la lignée granulocytaire.

4.2.3. Manifestations bucco-dentaires

Les manifestations bucco-dentaires peuvent être le signe inaugural de la pathologie mais le diagnostic peut être difficile à poser du fait de leur apparition périodique. Dans la majorité des cas de neutropénie cyclique on retrouve une parodontite agressive associée à des épisodes périodiques d'ulcérations aphtoïdes. Dans 20% des cas, seules des ulcérations aphtoïdes sont présentes. (143)

Les lésions aphtoïdes se développent tous les 21 jours lors des phases de neutropénie et disparaissent spontanément au bout de 6 à 10 jours sans laisser de cicatrices. (141) (cf partie 2.1.3.1.1. pour la description des lésions aphtoïdes) Elles sont à l'origine

d’une douleur intense, décrite comme une sensation de brûlure empêchant parfois le maintien d’une bonne hygiène bucco-dentaire durant ces phases. (143)

La maladie parodontale se manifeste principalement sous forme agressive et touche aussi bien la dentition temporaire que permanente. Elle se caractérise par une inflammation de la gencive associée à une alvéolyse conduisant à des mobilités puis des pertes dentaires précoces en l’absence de traitement adéquat. (142)

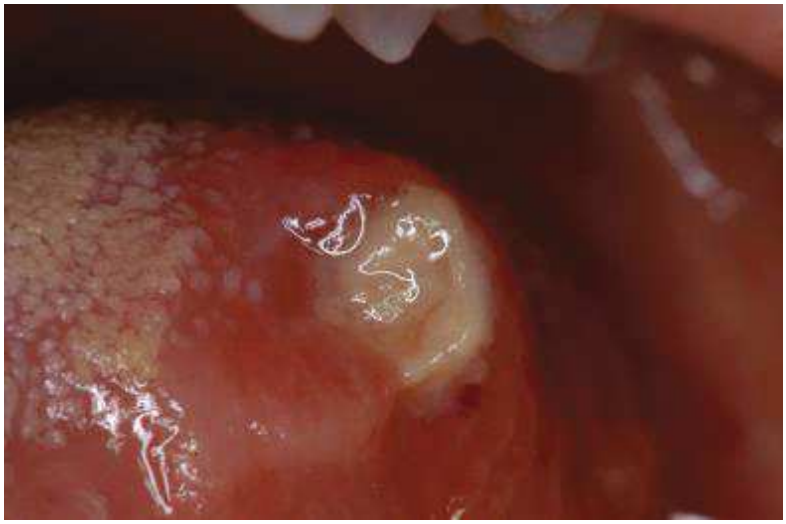

Figure 22 : Ulcération aphtoïde de la langue chez une patiente atteinte de neutropénie cyclique (143)

4.2.4. Prise en charge bucco-dentaire

Le traitement des lésions aphtoïdes repose sur la gestion de la douleur et la prévention des surinfections. (Cf partie 3.6.2.) Généralement, elles disparaissent suite au traitement par G-CSF. (143)

La maladie parodontale diminue en intensité mais ne disparaît pas avec le traitement par G-CSF. C’est pourquoi certains auteurs recommandent d’avulser l’ensemble des dents temporaires avant la mise en place du traitement par G-CSF afin de minimiser les risques de maladies parodontales affectant les dents permanentes. (142) Les patients doivent suivre un traitement parodontal rigoureux à raison d’une fois tous les mois afin de préserver l’intégrité dentaire. Après accord de l’équipe médical, certains auteurs proposent de réaliser les actes parodontaux en dehors de la phase de neutropénie pour éviter le recours à une antibiothérapie prophylactique. (143)

Conclusions

Les déficits immunitaires primitifs (DIPs) sont des maladies génétiques rares affectant le développement et/ou la fonction de différents composants du système immunitaire inné et/ou adaptatif. Leur prévalence est estimée à 1 sur 5000 naissances dans la population générale. Il existe actuellement plus de 200 pathologies entrant dans le groupe des DIPs, classées en différentes catégories en fonction du défaut immunologique impliqué. Leur diagnostic se fait principalement durant l'enfance mais peut dans certains cas être posé à l'âge adulte. La caractéristique majeure des DIPs est la susceptibilité accrue aux infections, récurrentes et sévères, dont la sensibilité aux agents pathogènes (bactériens et/ou fongiques et/ou viraux) varie en fonction de la nature du déficit immunitaire. Cette prédisposition aux infections entre souvent dans un tableau clinique bien plus complexe incluant des manifestations auto-immunes, allergiques, des anomalies de développement, des cancers, etc … Certains DIPs peuvent être relativement bénins alors que d'autres mettent en jeu le pronostic vital du patient en l'absence de traitement. Les traitements des DIPs varient en fonction de leur nature et de leur sévérité. Ils consistent principalement en l'administration d'une couverture antibiotique à visée prophylactique ainsi qu'en l'injection d'immunoglobulines ou de facteurs de croissance hématopoïétiques (par exemple du G-CSF pour granulocyte-colony stimulating factor) qui sont des traitements à ajuster tout au long de la vie du patient. Dans les cas les plus sévères, certains patients ne peuvent survivre en l'absence d'un traitement curatif tel que la greffe de cellules souches hématopoïétiques ou la thérapie génique. La thérapie génique représente un espoir majeur dans le traitement des patients atteints de DIP mais reste à l'heure actuelle réservée à une très faible minorité de patients.

Les manifestations bucco-dentaires font partie du tableau clinique de la plupart des DIPs. Dans la majorité des cas, elles sont la conséquence directe du déficit immunitaire ou de la dérégulation du système immunitaire des muqueuses et se manifestent principalement par des infections de la sphère orale (candidoses, infections à *Herpès simplex* virus), par des parodontopathies agressives à l'origine de pertes dentaires précoces, ainsi que par des ulcérations buccales. Plus rarement, ces manifestations peuvent entrer dans le cadre d'un tableau syndromique comprenant

des anomalies dentaires (nombre, taille, forme, structure, éruption). D'autre part, les patients atteints d'un DIP présentent une prévalence plus importante de lésions carieuses que la population générale pouvant être expliquée par des habitudes nutritionnelles différentes ainsi que par des difficultés à maintenir un bon niveau d'hygiène bucco-dentaire. Etant donné l'importance des manifestations orales ainsi que des possibles complications associées (surinfections, dissémination des infections…), le chirurgien-dentiste va jouer un rôle important dans la prise en charge bucco-dentaire de ces patients. Pour ce faire, il est indispensable que le chirurgien-dentiste collabore de manière étroite avec les différents membres de l'équipe médicale du patient. C'est en concertation avec l'équipe médicale qu'un plan de traitement pourra être élaboré et les décisions thérapeutiques prises du fait des précautions particulières à mettre en place.

Les patients atteints de DIP présentent un risque infectieux et éventuellement hémorragique à étudier avant la prise en charge bucco-dentaire par le biais notamment de la réalisation d'une numération formule sanguine qui apporte des informations sur la numération leucocytaire mais également sur le taux plaquettaire, une thrombopénie pouvant être associée dans certains cas. En présence d'un risque infectieux (en général pour la majorité des patients, excepté ceux ayant subi un traitement curatif comme la greffe de cellules souches hématopoïétiques) une antibioprophylaxie est essentielle avant la réalisation d'actes invasifs. L'AFSSAPS (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé) recommande chez le patient immunodéprimé, la mise en place d'une antibioprophylaxie avant tout acte dentaire invasif. En cas de risque hémorragique associé à un déficit plaquettaire, un recours aux techniques d'augmentation plaquettaire ainsi qu'aux mesures hémostatiques peut s'avérer nécessaire en fonction du soin dentaire à réaliser. L'éradication des foyers infectieux bucco-dentaires est essentielle chez ces patients. Un diagnostic exact doit être posé et un traitement approprié mis en place. Les agents pathogènes à l'origine de ces infections peuvent cependant être atypiques voire opportunistes et sont souvent réfractaires aux traitements habituellement proposés. C'est pourquoi des cultures bactériennes et/ou virales et/ou fongiques sont recommandées dans certaines situations afin de mettre en place un traitement anti-infectieux adapté. Quoi qu'il en soit, la décision thérapeutique sera à prendre en concertation avec les autres membres

de l'équipe médicale afin d'éviter toute interaction médicamenteuse et d'offrir au patient une prise en charge idéale.

Pour éviter d'avoir recours à des thérapeutiques invasives chez ces patients, il est essentiel d'instaurer un suivi bucco-dentaire régulier dès le plus jeune âge et de mettre en place des mesures bucco-dentaires préventives. Parmi ces mesures préventives, il est important d'apporter au patient et/ou à sa famille des informations sur les liens existants entre le type de DIP et les risques possibles de développer certaines manifestations bucco-dentaires. D'autre part, le chirurgien-dentiste doit émettre des recommandations portant sur l'hygiène bucco-dentaire (fréquence du brossage, désinfection de la brosse à dents…) ainsi que sur la nutrition, et réaliser des actes préventifs tels que le scellement des sillons, l'application de topiques fluorurés, etc.… Ces mesures permettent de maintenir une cavité buccale saine et de minimiser le risque de développement de lésions carieuses.

Le chirurgien-dentiste peut également jouer un rôle dans le diagnostic précoce des DIPs car certaines complications orales, reflétant un dysfonctionnement du système immunitaire (pertes dentaires précoces, ulcérations…), peuvent précéder l'apparition des autres signes de la maladie. L'orientation vers une consultation médicale spécialisée le plus précocement possible permettra d'accélérer l'établissement du diagnostic et la prise en charge.

Ce travail a été réalisé dans le cadre de RARENET, Interreg V.

Faculté
de chirurgie dentaire

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

SIGNATURE DES CONCLUSIONS

Thèse en vue du Diplôme d'Etat de Docteur en Chirurgie Dentaire

Nom - prénom de l'impétrant : WOEHL Camille

Titre de la thèse : Patients atteints d'un déficit immunitaire primitif : proposition de recommandations de prise en charge bucco-dentaire

Directeur de thèse : Docteur Sophie JUNG

VU
Strasbourg, le : 18/12/2017
Le Président du Jury,

Professeur A. BLOCH-ZUPAN

UNIVERSITE DE STRASBOURG
Faculté de Chirurgie Dentaire

VU
Strasbourg, le : 15 JAN. 2018
Le Doyen de la Faculté
de Chirurgie Dentaire de Strasbourg,

Professeur C. TADDEI-GROSS

Faculté de Chirurgie Dentaire de Strasbourg - service de scolarité / bureau des thèses
8 rue Sainte Elisabeth - 67000 Strasbourg - Tél. : 03.68.85.60.80

Références bibliographiques

1. Picard C, Drouet C, Fieschi C, Gougerot Pocidalo M, Hoarau C, Levy Y, et al. Mécanismes généraux des anomalies génétiques du développement du système immunitaire (dont complément). Les déficits immunitaires héréditaires.

2. Picard C, Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova J-L, Chatila T, Conley ME, et al. Primary Immunodeficiency Diseases: an Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015. J Clin Immunol. nov 2015;35(8):696-726.

3. Peacock ME, Arce RM, Cutler CW. Periodontal and other oral manifestations of immunodeficiency diseases. Oral Dis. 15 sept 2016;

4. Szczawinska-Poplonyk A, Gerreth K, Breborowicz A, Borysewicz-Lewicka M. Oral manifestations of primary immune deficiencies in children. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. sept 2009;108(3):e9-20.

5. Bousfiha A, Jeddane L, Al-Herz W, Ailal F, Casanova J, Chatila T, et al. The 2015 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. J Clin Immunol. 2015;35(8):727-38.

6. Cabut S. L'espoir de la thérapie génique pour les bébés-bulle. Le Monde.fr [Internet]. 9 oct 2014 [cité 20 août 2017]; Disponible sur: http://www.lemonde.fr/sciences/article/2014/10/09/l-espoir-de-la-therapie-genique-pour-les-bebes-bulle_4503156_1650684.html

7. de la Morena MT. Clinical Phenotypes of Hyper-IgM Syndromes. J Allergy Clin Immunol Pract. déc 2016;4(6):1023-36.

8. Kawai T, Nishikomori R, Heike T. Diagnosis and treatment in anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency. Allergol Int Off J Jpn Soc Allergol. juin 2012;61(2):207-17.

9. Kopczak A, Schumacher A-M, Nischwitz S, Kümpfel T, Stalla GK, Auer MK. GAD antibody-associated limbic encephalitis in a young woman with APECED. Endocrinol Diabetes Metab Case Rep [Internet]. 25 mai 2017 [cité 18 juill 2017];2017. Disponible sur: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5445423/

10. Cayrol J, Garrido Colino C. Use of Sirolimus (Rapamycin) for Treatment of Cytopenias and Lymphoproliferation Linked to Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome (ALPS). Two Case Reports. J Pediatr Hematol Oncol. mai 2017;39(4):e187-90.

11. Tripodi SI, Mazza C, Moratto D, Ramenghi U, Caorsi R, Gattorno M, et al. Atypical presentation of autoimmune lymphoproliferative syndrome due to CASP10 mutation. Immunol Lett. sept 2016;177:22-4.

12. Misra SR, Mishra L, Mohanty N, Mohanty S. Cherubism with multiple dental abnormalities: a rare presentation. BMJ Case Rep [Internet]. 9 oct 2014 [cité 18 juill 2017];2014. Disponible sur: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4195220/

13. Wu R-Q, Zhang D-F, Tu E, Chen Q-M, Chen W. The mucosal immune system in the oral cavity—an orchestra of T cell diversity. Int J Oral Sci. sept 2014;6(3):125-32.

14. Feller L, Altini M, Khammissa R a. G, Chandran R, Bouckaert M, Lemmer J. Oral mucosal immunity. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. nov 2013;116(5):576-83.

15. Jesenak M, Banovcin P, Jesenakova B, Babusikova E. Pulmonary manifestations of primary immunodeficiency disorders in children. Front Pediatr. 2014;2:77.

16. Heimdahl A, Nord CE. Oral infections in immunocompromised patients. J Clin Periodontol. août 1990;17(7 (Pt 2)):501-3.

17. Johnston SL. Clinical Immunology Review Series: An approach to the patient with recurrent superficial abscesses. Clin Exp Immunol. juin 2008;152(3):397-405.

18. Aguilar C, Malphettes M, Donadieu J, Chandesris O, Coignard-Biehler H, Catherinot E, et al. Prevention of infections during primary immunodeficiency. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 15 nov 2014;59(10):1462-70.

19. Dropulic LK, Cohen JI. Severe Viral Infections and Primary Immunodeficiencies. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 1 nov 2011;53(9):897-909.

20. Ruffner MA, Sullivan KE, Henrickson SE. Recurrent and Sustained Viral Infections in Primary Immunodeficiencies. Front Immunol [Internet]. 2017 [cité 18 juill 2017];8. Disponible sur: http://journal.frontiersin.org.sci-hub.io/article/10.3389/fimmu.2017.00665/full

21. Clarkson E, Mashkoor F, Abdulateef S. Oral Viral Infections: Diagnosis and Management. Dent Clin North Am. avr 2017;61(2):351-63.

22. Mortazavi H, Safi Y, Baharvand M, Rahmani S. Diagnostic Features of Common Oral Ulcerative Lesions: An Updated Decision Tree. Int J Dent [Internet]. 2016 [cité 29 juin 2017];2016. Disponible sur: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5066016/

23. Siegel MA. Diagnosis and management of recurrent herpes simplex infections. J Am Dent Assoc 1939. sept 2002;133(9):1245-9.

24. Blanco JL, Garcia ME. Immune response to fungal infections. Vet Immunol Immunopathol. 15 sept 2008;125(1-2):47-70.

25. Lanternier F, Cypowyj S, Picard C, Bustamante J, Lortholary O, Casanova J-L, et al. Primary immunodeficiencies underlying fungal infections. Curr Opin Pediatr. déc 2013;25(6):736-47.

26. Maskarinec SA, Johnson MD, Perfect JR. Genetic Susceptibility to Fungal Infections: What is in the Genes? Curr Clin Microbiol Rep. juin 2016;3(2):81-91.

27. Chambô A, de Souza JB, Pignaton CC, Zon I, Fernandes AS, Cardoso LQ. Chronic mucocutaneous candidiasis: a case with exuberant cutaneous horns in nipples. An Bras Dermatol. 2014;89(4):641-4.

28. Ling Y, Cypowyj S, Aytekin C, Galicchio M, Camcioglu Y, Nepesov S, et al. Inherited IL-17RC deficiency in patients with chronic mucocutaneous candidiasis. J Exp Med. 4 mai 2015;212(5):619-31.

29. Sollecito TP, Sullivan KE, Pinto A, Stewart J, Korostoff J. Systemic conditions associated with periodontitis in childhood and adolescence. A review of diagnostic possibilities. Med Oral Patol Oral Cirugia Bucal. avr 2005;10(2):142-50.

30. Baehni PC, Payot P, Tsai CC, Cimasoni G. Periodontal status associated with chronic neutropenia. J Clin Periodontol. mars 1983;10(2):222-30.

31. Cortés-Vieyra R, Rosales C, Uribe-Querol E. Neutrophil Functions in Periodontal Homeostasis [Internet]. Journal of Immunology Research. 2016 [cité 20 juill 2017]. Disponible sur: https://www.hindawi.com/journals/jir/2016/1396106/

32. Kalkwarf KL, Gutz DP. Periodontal changes associated with chronic idiopathic neutropenia. Pediatr Dent. juin 1981;3(2):189-95.

33. Philippe B. Parodontologie & dentisterie implantaire : Volume 1 : médecine parodontale (Coll. Dentaire). Lavoisier; 2014. 722 p.

34. Patil VH, Hugar SM, Balikai G, Patil S. Severe congenital cyclic neutropenia: A case report. Int J Appl Basic Med Res. 2016;6(4):293-6.

35. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. Ann Periodontol. déc 1999;4(1):1-6.

36. Nualart Grollmus ZC, Morales Chávez MC, Silvestre Donat FJ. Periodontal disease associated to systemic genetic disorders. Med Oral Patol Oral Cirugia Bucal. 1 mai 2007;12(3):E211-215.

37. Sachdeva S, Kalra N, Kapoor P. Papillon- Lefèvre Syndrome: Report of a case and its management. J Clin Exp Dent. 1 févr 2012;4(1):e77-81.

38. Marty M, Palmieri J, Noirrit-Esclassan E, Vaysse F, Bailleul-Forestier I. Necrotizing Periodontal Diseases in Children: A Literature Review and Adjustment of Treatment. J Trop Pediatr. août 2016;62(4):331-7.

39. Bermejo-Fenoll A, Sánchez-Pérez A. Necrotising periodontal diseases. Med Oral Patol Oral Cirugia Bucal. 2004;9 Suppl:114-119; 108-114.

40. Batista EL, Novaes AB, Calvano LM, do Prado EA, Goudouris ES, Batista FC. Necrotizing ulcerative periodontitis associated with severe congenital immunodeficiency in a prepubescent subject: clinical findings and response to intravenous immunoglobulin treatment. J Clin Periodontol. août 1999;26(8):499-504.

41. Hartsfield JK. Premature exfoliation of teeth in childhood and adolescence. Adv Pediatr. 1994;41:453-70.

42. Sreeramulu B, Shyam ND, Ajay P, Suman P. Papillon–Lefèvre syndrome: clinical presentation and management options. Clin Cosmet Investig Dent. 15 juill 2015;7:75-81.

43. Toomarian L, Hashemi N. Periodontal manifestation of leukocyte adhesion deficiency type I. Arch Iran Med. juill 2010;13(4):355-9.

44. Lima G de MG, Almeida JD, Cabral LAG. Cherubism: Clinicoradiographic Features and Treatment. J Oral Maxillofac Res [Internet]. 1 juill 2010 [cité 4 juill 2017];1(2). Disponible sur: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3886048/

45. Eversole LR. Clinical Outline of Oral Pathology: Diagnosis and Treatment. PMPH-USA; 2001. 490 p.

46. Laskaris G. Atlas de poche des maladies buccales. deuxième. 2006. 370 p. (Lavoisier).

47. Messadi DV, Younai F. Aphthous ulcers. Dermatol Ther. juin 2010;23(3):281-90.

48. Kinai DM. Aphthous Ulcers: Dermatology. Booktango; 2013. 21 p.

49. Edgar NR, Saleh D, Miller RA. Recurrent Aphthous Stomatitis: A Review. J Clin Aesthetic Dermatol. mars 2017;10(3):26.

50. O'hana D, Baudet-Pommel M, Barthélémy I, Devoize L. Ulcérations buccales révélatrices d'une leucémie aiguë myéloïde de type 4. Médecine Buccale Chir Buccale. 1 janv 2015;21(1):37-41.

51. Ismail SB, Kumar SKS, Zain RB. Oral lichen planus and lichenoid reactions: etiopathogenesis, diagnosis, management and malignant transformation. J Oral Sci. juin 2007;49(2):89-106.

52. Ismail SB, Kumar SKS, Zain RB. Oral lichen planus and lichenoid reactions: etiopathogenesis, diagnosis, management and malignant transformation. J Oral Sci. juin 2007;49(2):89-106.

53. Blanchard M, Méneret A, Moguelet P, Brian E, Baron M, Khosrotehrani K, et al. [Oral erosive lichen planus associated with Good syndrome]. Rev Med Interne. juill 2010;31(7):498-501.

54. Noto Z, Tomihara K, Furukawa K, Noguchi M. Dyskeratosis congenita associated with leukoplakia of the tongue. Int J Oral Maxillofac Surg. juin 2016;45(6):760-3.

55. Parlatescu I, Gheorghe C, Coculescu E, Tovaru S. Oral Leukoplakia – an Update. Mædica. mars 2014;9(1):88-93.

56. Atkinson JC, Harvey KE, Domingo DL, Trujillo MI, Guadagnini J-P, Gollins S, et al. Oral and Dental Phenotype of Dyskeratosis Congenita. Oral Dis. juill 2008;14(5):419-27.

57. Meighani G, Aghamohammadi A, Javanbakht H, Abolhassani H, Nikayin S, Jafari SM, et al. Oral and dental health status in patients with primary antibody deficiencies. Iran J Allergy Asthma Immunol. déc 2011;10(4):289-93.

58. Hong L, Levy SM, Warren JJ, Broffitt B. Association between Enamel Hypoplasia and Dental Caries in Primary Second Molars: A Cohort Study. Caries Res. oct 2009;43(5):345-53.

59. Legler DW, McGhee JR, Lynch DP, Mestecky JF, Schaefer ME, Carson J, et al. Immunodeficiency disease and dental caries in man. Arch Oral Biol. 1 janv 1981;26(11):905-10.

60. Klingberg G, Lingström P, Oskarsdóttir S, Friman V, Bohman E, Carlén A. Caries-related saliva properties in individuals with 22q11 deletion syndrome. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. avr 2007;103(4):497-504.

61. Heliövaara A, Rantanen I, Arte S. Dental development and tooth agenesis in children with velocardiofacial syndrome. Int J Paediatr Dent. nov 2011;21(6):446-50.

62. Morimoto M, Kérourédan O, Gendronneau M, Shuen C, Baradaran-Heravi A, Asakura Y, et al. Dental Abnormalities in Schimke Immuno-osseous Dysplasia. J Dent Res. juill 2012;91(7 Suppl):S29-37.

63. Ku C-L, Dupuis-Girod S, Dittrich A-M, Bustamante J, Santos OF, Schulze I, et al. NEMO mutations in 2 unrelated boys with severe infections and conical teeth. Pediatrics. mai 2005;115(5):e615-619.

64. Yang H-C, Shyur S-D, Huang L-H, Chang Y-C, Wen D-C, Liang P-H, et al. DiGeorge syndrome associated with solitary median maxillary central incisor. Asian Pac J Allergy Immunol. sept 2005;23(2-3):159-63.

65. Suri L, Gagari E, Vastardis H. Delayed tooth eruption: pathogenesis, diagnosis, and treatment. A literature review. Am J Orthod Dentofac Orthop Off Publ Am Assoc Orthod Its Const Soc Am Board Orthod. oct 2004;126(4):432-45.

66. Esposito L, Poletti L, Maspero C, Porro A, Pietrogrande MC, Pavesi P, et al. Hyper-IgE syndrome: dental implications. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. août 2012;114(2):147-53.

67. O'Connell AC, Puck JM, Grimbacher B, Facchetti F, Majorana A, Gallin JI, et al. Delayed eruption of permanent teeth in hyperimmunoglobulinemia E recurrent infection syndrome. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. févr 2000;89(2):177-85.

68. Rael EL, Marshall RT, McClain JJ. The Hyper-IgE Syndromes: Lessons in Nature, From Bench to Bedside. World Allergy Organ J. 15 juill 2012;5(7):79-87.

69. Ku C-L, Dupuis-Girod S, Dittrich A-M, Bustamante J, Santos OF, Schulze I, et al. *NEMO* Mutations in 2 Unrelated Boys With Severe Infections and Conical Teeth. Pediatrics. 1 mai 2005;115(5):e615-9.

70. Gendronneau M, Kérourédan O, Taque S, Sixou J-L, Bonnaure-Mallet M. Dental abnormalities and preventive oral care in Schimke immuno-osseous dysplasia. Eur Arch Paediatr Dent. 2014;15(3):217-21.

71. Dineshshankar J, Sivakumar M, Balasubramanium AM, Kesavan G, Karthikeyan M, Prasad VS. Taurodontism. J Pharm Bioallied Sci. juill 2014;6(Suppl 1):S13-5.

72. Kaqueler J-C, May OL. Anatomie pathologique bucco-dentaire. Elsevier Masson; 1998. 180 p.

73. Fukui N, Amano A, Akiyama S, Daikoku H, Wakisaka S, Morisaki I. Oral findings in DiGeorge syndrome: clinical features and histologic study of primary teeth. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. févr 2000;89(2):208-15.

74. Pavlic A, Waltimo-Sirén J. Clinical and microstructural aberrations of enamel of deciduous and permanent teeth in patients with autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy. Arch Oral Biol. juill 2009;54(7):658-65.

75. Perniola R, Tamborrino G, Marsigliante S, De Rinaldis C. Assessment of enamel hypoplasia in autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED). J Oral Pathol Med Off Publ Int Assoc Oral Pathol Am Acad Oral Pathol. juill 1998;27(6):278-82.

76. Bartoli A, Bossù M, Sfasciotti G, Polimeni A. Glycogen Storage Disease type Ib: a paediatric case report. Eur J Paediatr Dent Off J Eur Acad Paediatr Dent. déc 2006;7(4):192-8.

77. Goepferd SJ, Flaitz CM. Enamel hypoplasia associated with congenital hypoparathyroidism. Pediatr Dent. juin 1981;3(2):196-200.

78. Nordgarden H, Lima K, Skogedal N, Følling I, Storhaug K, Abrahamsen TG. Dental developmental disturbances in 50 individuals with the 22q11.2 deletion syndrome; relation to medical conditions? Acta Odontol Scand. mai 2012;70(3):194-201.

79. Pascoe L, Seow WK. Enamel hypoplasia and dental caries in Australian aboriginal children: prevalence and correlation between the two diseases. Pediatr Dent. juin 1994;16(3):193-9.

80. Klingberg G, Dietz W, Oskarsdóttir S, Odelius H, Gelander L, Norén JG. Morphological appearance and chemical composition of enamel in primary teeth from patients with 22q11 deletion syndrome. Eur J Oral Sci. août 2005;113(4):303-11.

81. Machado RA, Pontes H a. R, Pires FR, Silveira HM, Bufalino A, Carlos R, et al. Clinical and genetic analysis of patients with cherubism. Oral Dis. 23 juin 2017;

82. Wood P, Stanworth S, Burton J, Jones A, Peckham DG, Green T, et al. Recognition, clinical diagnosis and management of patients with primary antibody deficiencies: a systematic review. Clin Exp Immunol. sept 2007;149(3):410-23.

83. Locke BA, Dasu T, Verbsky JW. Laboratory diagnosis of primary immunodeficiencies. Clin Rev Allergy Immunol. avr 2014;46(2):154-68.

84. Yousefi H, Aghamohammadi A, Rezaei N. Clinical recommendations for oral management of patients with primary antibody deficiencies. Expert Rev Clin Immunol. 2016;12(4):359-60.

85. Atkinson JC, O'Connell A, Aframian D. Oral manifestations of primary immunological diseases. J Am Dent Assoc 1939. mars 2000;131(3):345-56.

86. Elad S, Raber-Durlacher JE, Brennan MT, Saunders DP, Mank AP, Zadik Y, et al. Basic oral care for hematology–oncology patients and hematopoietic stem cell transplantation recipients: a position paper from the joint task force of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO) and the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Support Care Cancer. 2015;23(1):223-36.

87. Basman A, Peker I, Akca G, Alkurt MT, Sarikir C, Celik I. Evaluation of toothbrush disinfection via different methods. Braz Oral Res. 2016;30.

88. Use & Handling of Toothbrushes | Questions | Infection Control | Division of Oral Health | CDC [Internet]. [cité 22 nov 2017]. Disponible sur: https://www.cdc.gov/oralhealth/infectioncontrol/questions/toothbrush-handling.html

89. Peker I, Akca G, Sarikir C, Toraman Alkurt M, Celik I. Effectiveness of Alternative Methods for Toothbrush Disinfection: An In Vitro Study. Sci World J [Internet]. 2014 [cité 22 nov 2017];2014. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4058182/

90. Naik R, Ahmed Mujib BR, Telagi N, Anil BS, Spoorthi BR. Contaminated tooth brushes–potential threat to oral and general health. J Fam Med Prim Care. 2015;4(3):444-8.

91. Mobley CC. Nutrition and dental caries. Dent Clin North Am. avr 2003;47(2):319-36.

92. Utilisation du fluor dans la prévention de la carie dentaire avant l'âge de 18 ans [Internet]. [cité 22 nov 2017]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/7db1d82db7f5636b56170f59e844dd3a.pdf

93. Weyant RJ, Tracy SL, Anselmo T (Tracy), Beltrán-Aguilar ED, Donly KJ, Frese WA, et al. Topical fluoride for caries prevention. J Am Dent Assoc 1939. nov 2013;144(11):1279-91.

94. Mancheño Franch A, Gavaldá Esteve C, Sarrión Pérez MG. Oral manifestations and dental management of patient with leukocyte alterations. Mancheño Franch Aisha Gavaldá Esteve Carmen Sarrión Pérez María Gracia Oral Manif Dent Manag Patient Leukoc Alter En J Clin Exp Dent 2011 Vol 3 No 1 53-59 [Internet]. 2011 [cité 7 oct 2017]; Disponible sur: http://roderic.uv.es/handle/10550/54090

95. Nayak PA, Nayak UA, Khandelwal V. The effect of xylitol on dental caries and oral flora. Clin Cosmet Investig Dent. 10 nov 2014;6:89-94.

96. Coté CJ, Wilson S, AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRIC DENTISTRY. Guidelines for Monitoring and Management of Pediatric Patients Before, During, and After Sedation for Diagnostic and Therapeutic Procedures: Update 2016. Pediatrics. juill 2016;138(1).

97. Kurosawa S, Kato M. Anesthetics, immune cells, and immune responses. J Anesth. 2008;22(3):263-77.

98. Castro BA. The immunocompromised pediatric patient and surgery. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 1 sept 2008;22(3):611-26.

99. George-Gay B, Parker K. Understanding the complete blood count with differential. J Perianesthesia Nurs Off J Am Soc PeriAnesthesia Nurses. avr 2003;18(2):96-114; quiz 115-117.

100. Bourillon A, Benoist G. Pédiatrie. 5e éd.

101. Childrens FBC Reference Ranges.pdf [Internet]. [cité 25 nov 2017]. Disponible sur: https://www.nbt.nhs.uk/sites/default/files/Childrens%20FBC%20Reference%20Ranges.pdf

102. Shearer WT, Rosenblatt HM, Gelman RS, Oyomopito R, Plaeger S, Stiehm ER, et al. Lymphocyte subsets in healthy children from birth through 18 years of age: the Pediatric AIDS Clinical Trials Group P1009 study. J Allergy Clin Immunol. nov 2003;112(5):973-80.

103. Poirée M, Picard C, Aguilar C, Haas H. [Prophylactic antibiotics for immunocompromised children]. Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr. nov 2013;20 Suppl 3:S94-98.

104. Seymour RA, Lowry R, Whitworth JM, Martin MV. Infective endocarditis, dentistry and antibiotic prophylaxis; time for a rethink? Br Dent J. 9 déc 2000;189(11):610-6.

105. Société Française de Chirurgie Orale. Prise en charge des foyers infectieux bucco-dentaires | MBCB : Médecine Buccale Chirurgie Buccale [Internet]. [cité 20 oct 2017]. Disponible sur: https://www.mbcb-journal.org/articles/mbcb/abs/2012/03/mbcb120027/mbcb120027.html

106. Reco-Prescription-des-antibiotiques-en-pratique-buccodentaire_Septembre2011.pdf [Internet]. [cité 4 oct 2017]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/content/download/5297/52416/version/12/file/Reco-Prescription-des-antibiotiques-en-pratique-buccodentaire_Septembre2011.pdf

107. Bussone G, Mouthon L. Autoimmune manifestations in primary immune deficiencies. Autoimmun Rev. févr 2009;8(4):332-6.

108. Pagovich OE, Lebastchi AH, Romberg N. Peri-operative considerations in the patient with primary immune deficiency: a review. Surg Infect. déc 2014;15(6):672-8.

109. Henderson JM, Bergman S, Salama A, Koterwas G. Management of the oral and maxillofacial surgery patient with thrombocytopenia. J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg. avr 2001;59(4):421-7.

110. Fillmore WJ, Leavitt BD, Arce K. Dental extraction in the thrombocytopenic patient is safe and complications are easily managed. J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg. oct 2013;71(10):1647-52.

111. Bansal N, Jindal M, Gupta N, Shukla P. Clinical guidelines for periodontal management of idiopathic thrombocytopenic purpura: Current considerations. Int J Oral Health Sci. 1 janv 2017;7:30.

112. Johns DA, Gopalan RP, Kamble GT, Vidyanath S. Endodontic management of a patient with Bernard-Soulier syndrome. J Conserv Dent JCD. 2014;17(2):188-91.

113. Bender IB, Seltzer S, Yermish M. The Incidence of Bacteremia in Endodontic Manipulation: Preliminary Report†. J Endod. 1 nov 2003;29(11):697-700.

114. Jafarzadeh H, Azarpazhooh A, Mayhall JT. Taurodontism: a review of the condition and endodontic treatment challenges. Int Endod J. mai 2008;41(5):375-88.

115. Holmstrup P, Glick M. Treatment of periodontal disease in the immunodeficient patient. Periodontol 2000. 2002;28:190-205.

116. Lux CJ, Kugel B, Komposch G, Pohl S, Eickholz P. Orthodontic treatment in a patient with Papillon-Lefèvre syndrome. J Periodontol. avr 2005;76(4):642-50.

117. AlSarheed MA, Al-Sehaibany FS. Combined orthodontic and periodontic treatment in a child with Papillon Lefèvre syndrome. Saudi Med J. août 2015;36(8):987-92.

118. Umeh O, Sanu O, Utomi I, Nwaokorie F. Factors associated with odontogenic bacteraemia in orthodontic patients. J West Afr Coll Surg. 2016;6(2):52-77.

119. McLaughlin JO, Coulter WA, Coffey A, Burden DJ. The incidence of bacteremia after orthodontic banding. Am J Orthod Dentofac Orthop Off Publ Am Assoc Orthod Its Const Soc Am Board Orthod. juin 1996;109(6):639-44.

120. Erverdi N, Acar A, Işgüden B, Kadir T. Investigation of bacteremia after orthodontic banding and debanding following chlorhexidine mouth wash application. Angle Orthod. juin 2001;71(3):190-4.

121. Diz P, Scully C, Sanz M. Dental implants in the medically compromised patient. J Dent. mars 2013;41(3):195-206.

122. Marín-Berná M, Velázquez-Cayón R-T, Torres-Lagares D, Hita-Iglesias P, Bouferrache K, Madrid C, et al. Failure in implant rehabilitation in a patient with severe congenital neutropenia (Kostmann syndrome). J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg. avr 2012;70(4):e260-263.

123. Clark D, Levin L. Dental implant management and maintenance: How to improve long-term implant success? Quintessence Int Berl Ger 1985. 2016;47(5):417-23.

124. Woo I, Brunner DP, Yamashita D-DR, Le BT. Dental implants in a young patient with Papillon-Lefevre syndrome: a case report. Implant Dent. 2003;12(2):140-4.

125. Ahmadian L, Monzavi A, Arbabi R, Hashemi HM. Full-mouth rehabilitation of an edentulous patient with Papillon-Lefèvre syndrome using dental implants: a clinical report. J Prosthodont Off J Am Coll Prosthodont. déc 2011;20(8):643-8.

126. Garcia-Cuesta C, Sarrion-Pérez M-G, Bagán JV. Current treatment of oral candidiasis: A literature review. J Clin Exp Dent. 1 déc 2014;6(5):e576-82.

127. Autorisation - Accueil [Internet]. [cité 10 déc 2017]. Disponible sur: http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.php

128. Firinu D, Massidda O, Lorrai MM, Serusi L, Peralta M, Barca MP, et al. Successful Treatment of Chronic Mucocutaneous Candidiasis Caused by Azole-Resistant Candida albicans with Posaconazole. Clin Dev Immunol [Internet]. 2011 [cité 4 nov 2017];2011. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3003968/

129. Noxafil (posaconazole): comprimés et suspension buvable ne sont pas interchangeables - Lettre aux professionnels de santé - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 10 nov 2017]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Noxafil-posaconazole-comprimes-et-suspension-buvable-ne-sont-pas-interchangeables-Lettre-aux-professionnels-de-sante

130. Thompson GR, Patel PK, Kirkpatrick WR, Westbrook SD, Berg D, Erlandsen J, et al. Oropharyngeal Candidiasis in the Era of Antiretroviral Therapy. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. avr 2010;109(4):488-95.

131. Albandar JM. Aggressive and acute periodontal diseases. Periodontol 2000. juin 2014;65(1):7-12.

132. James S, Whitley R. Treatment of Herpes Simplex Virus Infections in Pediatric Patients: Current Status and Future Needs. Clin Pharmacol Ther. nov 2010;88(5):720-4.

133. Chilukuri S, Rosen T. Management of acyclovir-resistant herpes simplex virus. Dermatol Clin. avr 2003;21(2):311-20.

134. Kimberlin DW, Whitley RJ. Antiviral therapy of HSV-1 and -2. In: Arvin A, Campadelli-Fiume G, Mocarski E, Moore PS, Roizman B, Whitley R, et al., éditeurs. Human Herpesviruses: Biology, Therapy, and Immunoprophylaxis [Internet]. Cambridge: Cambridge University Press; 2007 [cité 4 nov 2017]. Disponible sur: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK47444/

135. VIDAL - DYNEXAN 2 % crème buccale - Synthèse [Internet]. [cité 13 nov 2017]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/Medicament/dynexan-5742.htm

136. Biraggari SK, Reddy KKM, Sudhakar J, Bugude SS, Nichenametla R, Hakeem MA, et al. Papillion-Lefèvre Syndrome: Periodontists’ Perspective [Internet]. Case Reports in Dentistry. 2015 [cité 11 sept 2017]. Disponible sur: https://www.hindawi.com/journals/crid/2015/137381/

137. Khan FY, Jan SM, Mushtaq M. Papillon-Lefèvre syndrome: Case report and review of the literature. J Indian Soc Periodontol. 2012;16(2):261-5.

138. Martinho S, Levade T, Fergelot P, Stephan J-L. [Papillon-Lefèvre syndrome: A new case]. Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr. avr 2017;24(4):360-2.

139. Ullbro C, Brown A, Twetman S. Preventive periodontal regimen in Papillon-Lefèvre syndrome. Pediatr Dent. juin 2005;27(3):226-32.

140. Orphanet: Neutropénie cyclique [Internet]. [cité 8 déc 2017]. Disponible sur: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=2686

141. Chen Y, Fang L, Yang X. Cyclic neutropenia presenting as recurrent oral ulcers and periodontitis. J Clin Pediatr Dent. 2013;37(3):307-8.

142. Lu RF, Meng HX. Severe periodontitis in a patient with cyclic neutropenia: a case report of long-term follow-up. Chin J Dent Res Off J Sci Sect Chin Stomatol Assoc CSA. 2012;15(2):159-63.

143. Matarasso S, Daniele V, Iorio Siciliano V, Mignogna MD, Andreuccetti G, Cafiero C. The Effect of Recombinant Granulocyte Colony-Stimulating Factor on Oral and Periodontal Manifestations in a Patient with Cyclic Neutropenia: A Case Report [Internet]. International Journal of Dentistry. 2009 [cité 17 nov 2017]. Disponible sur: https://www.hindawi.com/journals/ijd/2009/654239/

Annexes

Annexe 1 : Dosage des Igs (mg/mL) en fonction de l'âge par la technique de néphélémétrie (100)

	<1 mois	1 mois	3 mois	6 mois	1 an	3 ans	5-9 ans	15 ans	Adulte
IgG	6,1-13	4,6-8,6	2,9-5,5	2,3-4,4	3,3-6,2	4,8-8,9	5,5-11,5	6,5-12,3	6,6-12,8
IgA	0-0,2	0,1-0,3	0,1-0,4	0,2-0,6	0,2-0,8	0,3-1,2	0,4-1,6	0,5-2	0,7-3,4
IgM	0,04-0,6	0,2-0,7	0,3-0,8	0,3-0,9	0,5-1,3	0,5-1,5	0,5-1,5	0,5-1,6	0,5-2,1

Annexe 2 : Centre de référence des maladies rares orales et dentaires (O-Rares)

Le centre de référence O-Rares prend en charge les maladies rares ayant une expression orale et dentaire. Il est composé d'un site coordonnateur, d'un site constitutif et il travaille en réseau avec 16 centres de compétences.

- Site internet : http://www.o-rares.com

- **Site coordonnateur : STRASBOURG**
  - Centre National de Référence des Maladies Rares Orales et Dentaires (CRMR), Pôle de Médecine et de Chirurgie Bucco-Dentaires, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, 1 place de l'Hôpital, BP 426, 67091 STRASBOURG
  - Responsable : Pr. Marie-Cécile MANIERE
  - Téléphone : 03 88 11 69 10

- **Site constitutif : PARIS**
  - Service d'Odontologie, Hôpital Rothschild, 5 rue Sancerre, 75012 PARIS
  - Responsable : Pr. Ariane BERDAL
  - Téléphone : 01 40 19 39 14

- **Centres de compétence :**

ANGOULEME
  - Centre de Compétences des Maladies Rares Orales et Dentaires (CCMR), Service d'Odontologie, Centre Hospitalier d'Angoulême, Rond-point de Girac, CS 55015 Saint-Michel, 16959 ANGOULEME
  - Responsable : Dr. Frédérique DHALLUIN-OLIVE
  - Téléphone : 05 45 24 41 26

BESANCON
  - CCMR, UF de consultations et de soins dentaires - Service de Chirurgie Maxillo-Faciale, Stomatologie et Odontologie - CHRU de Besançon – Hôpital Jean Minjoz, 3 boulevard Alexandre Fleming, 25030 BESANCON
  - Responsable : Dr. Edouard EUVRARD
  - Téléphone : 03 81 66 82 34

BORDEAUX
  - CCMR, Service d'Odontologie et Santé Buccale - CHU de Bordeaux – Hôpital Pellegrin-Enfants, Place Amélie Raba Léon, 33000 BORDEAUX
  - Responsable : Pr. Marie-José BOILEAU
  - Téléphone : 05 57 62 34 34

DIJON
  - CCMR, Service d'Odontologie - CHU de Dijon Bourgogne - Hôpital François Mitterrand, 2 boulevard Maréchal Lattre de Tassigny, 21079 DIJON CEDEX
  - Responsable : Dr. Victorin AHOSSI
  - Téléphone : 03 80 29 56 06

LYON

- CCMR, Service de Consultations et Traitements Dentaires de Lyon - Hospices Civils de Lyon – Groupement Hospitalier Centre, 6-8 place Depéret, 69365 LYON CEDEX 07
- Responsable : Pr. Jean-Jacques MORRIER
- Téléphone : 04 27 85 40 28

MARSEILLE

- CCMR, Service d'Odontologie – AP Hôpitaux de Marseille - Hôpital La Timone Enfants, 264 rue Saint-Pierre, 13385 MARSEILLE
- Responsable : Pr. Corinne TARDIEU
- Téléphone : 04 91 38 59 55

MONTPELLIER

- CCMR, Service d'Odontologie - CHU de Montpellier – Hôpital Gui de Chauliac, 80 Avenue Augustin Fliche, 34000 MONTPELLIER
- Responsable : Pr. Frédéric CUISINIER

NANTES

- CCMR, Service d'Odontologie Pédiatrique et Conservatrice - CHU de Nantes – Hôtel Dieu, 1 place Alexis-Ricordeau, 44000 NANTES
- Responsable : Dr. Serena LOPEZ CAZAUX
- Téléphone : 02 40 08 37 25

NANCY

- CCMR, Service d'Odontologie - CHRU de Nancy – Hôpital Brabois, 8 rue de Morvan, 54500 VANDŒUVRE-LES-NANCY
- Responsable : Dr. Dominique DROZ

PARIS

- CCMR, Service d'Odontologie - CHU Henri Mondor, 51 avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny, 94000 CRETEIL
- Responsable : Pr. Bruno GOGLY

- CCMR, Service d'Odontologie - Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47-83 boulevard de l'Hôpital, 75013 PARIS
- Responsable : Pr. Vianney DESCROIX

REIMS

- CCMR, Pôle d'Odontologie - CHU de Reims – Hôpital Maison Blanche, 45 rue Cognacq-Jay, 51092 REIMS CEDEX
- Responsable : Dr. Marie-Paule GELLE
- Téléphone : 03 26 78 77 48

RENNES

- CCMR, Service d'Odontologie et Chirurgie Buccale - CHU de Rennes – Hôpital Pontchaillou, 2 rue Henri le Guilloux, 35000 RENNES
- Responsable : Pr. Jean-Louis SIXOU
- Téléphone : 02 99 38 84 22

ROUEN

- CCMR, Service d'Odontologie - CHU de Rouen – Hôpital Saint Julien, rue Guillaume Lecointe, 76140 LE PETIT-QUEVILLY
- Responsable : Dr. Hervé MOIZAN

TOULOUSE

- CCMR, Service d'Odontologie - CHU de Toulouse – Hôpital Rangueil, 3 chemin des Maraîchers, 31400 TOULOUSE
- Responsable : Pr. Frédéric VAYSSE
- Téléphone : 05 61 32 20 30

TOURS

- CCMR, Service de Chirurgie Maxillo-Faciale, Plastique de la Face et Implantologie - CHRU de Tours - Hôpital Trousseau, avenue de la République, 37170 CHAMBRAY-LES-TOURS
- Responsable : Dr. Florent SURY
- Téléphone : 02 47 47 83 48

ORares
MALADIES RARES
ORALES ET DENTAIRES
CRMR COORDONNATEUR
STRASBOURG

Annexe 3 : Liste des Centres de Référence Déficits Immunitaires Héréditaires (CEREDIH)

- Site internet : https://www.ceredih.fr

ALSACE

- **CHU Strasbourg - Hôpital Civil**
  Immunologie clinique et Médecine Interne
  1 porte de l'hôpital
  67091 Strasbourg Cedex
- **CHU-Hôpital Hautepierre**
  Pédiatrie onco-hématologique
  1 Av Moliere
  67098 Strasbourg Cedex

AQUITAINE

- **Hôpital des Enfants - Groupe hospitalier Pellegrin - CHU de Bordeaux**
  Unité d'Hémato - Oncologie Pédiatrique
  Place Amélie Raba-Léon
  33076 BORDEAUX cedex
- **Hôpital Haut-Lévêque - CHU de Bordeaux**
  Service de Médecine Interne
  5, avenue de Magellan
  33604 PESSAC

AUVERGNE

- **CHU Estaing**
  Pédiatrie générale et multidisciplinaire Centre régional de cancérologie et thérapie cellulaire
  1 place Lucie et Raymond Aubrac
  63003 Clermont-Ferrand cedex 1
- **CHU Estaing**
  Hématologie clinique et thérapie cellulaire
  1 place Lucie et Raymond Aubrac
  63003 Clermont-Ferrand cedex 1

BASSE-NORMANDIE

- **CHU Côte de Nacre**
  Service de Médecine Interne
  Avenue de la Côte de Nacre BP: 95182
  14033 CAEN cedex 9
- **CHU Côte de Nacre**
  Service d'Hémato - Oncologie Pédiatrique
  Avenue de la Côte de Nacre BP: 95182
  14033 CAEN cedex 9

BOURGOGNE

- **CHU Dijon**
  Service de Médecine Interne et Immunologie clinique
  2 bd du Maréchal de Lattre de Tassigny
  21034 Dijon Cedex

- **CHU Dijon**
  Service d'Hémato-Oncologie pédiatrique
  2 bd du Maréchal de Lattre de Tassigny
  21034 Dijon cedex

BRETAGNE

- **CHRU Auguste Morvan**
  Département de Pédiatrie et Génétique Médicale
  2 avenue Foch
  29609 BREST cedex
- **CHRU Brest _ La Cavale Blanche**
  Médecine Interne
  Bd Tanguy Prigent
  29200 BREST
- **CHRU Brest _ MORVAN**
  Service d'Hématologie Clinique
  2, av. Foch
  29609 BREST
- **CHU de Rennes Hôpital Sud**
  Médecine Interne
  16 Bd de Bulgarie _ BP 90347
  35203 RENNES cedex
- **CHU de Rennes Hôpital Sud**
  Unité d'Hémato-Oncologie et Greffes de Moelle, Département de Médecine de l'Enfant et l'Adoslescent
  16 Bd de Bulgarie _ BP 90347
  35203 RENNES cedex 2

CENTRE

- **CHRU Tours**
  Unité Transversale d'Allergologie et Immunologie
  2 boulevard Tonnellé
  37044 TOURS cedex 9
- **CHRU Tours**
  Service Néphrologie et Immunologie Clinique
  2 boulevard Tonnellé
  37044 TOURS cedex 9

CHAMPAGNE-ARDENNE

- **CHU Reims - American Memorial Hospital**
  Service d'Hémato-oncologie Pédiatrique
  47, rue Cognacq Jay
  51090 Reims Cedex
- **CHU Reims - Hôpital Robert Debré**
  Service de Médecine Interne, Maladies infectieuses et Immunologie clinique
  Av. du Général Koenig
  51090 Reims Cedex

FRANCHE-COMTE

- **Hôpital Jean Minjoz**
  Service de Médecine Interne
  3, bd Alexandre Fleming
  25030 Besançon Cedex 03

- **Hôpital Jean Minjoz**
  Service d'Hémato-oncologie Pédiatrique
  3, bd Alexandre Fleming
  25030 Besançon Cedex 03

GUADELOUPE

- **CHU Guadeloupe Hôpital Ricou**
  Service Maladies Infectieuses et Tropicales, Dermatologie et Médecine Interne
  97159 POINTE à PITRE Cedex

HAUTE-NORMANDIE

- **CHU Rouen - Charles Nicolle**
  Service d'Immunopathologie clinique et expérimentale
  22, bd Gambetta
  76183 ROUEN cedex
- **CHU Rouen - Hôpital des enfants**
  Service d'Hémato-oncologie Pédiatrique
  1, rue de Germont
  76031 ROUEN cedex

ILE-DE-FRANCE

- **Hôpital Foch**
  Service de Pneumologie
  40 rue Worth
  92151 SURESNES
- **Groupe Hospitalier Saint Louis**
  Service Immunologie Clinique
  1 avenue Claude Vellefaux
  75010 PARIS
- **Hôpital Cochin**
  Service de Médecine Interne
  27 rue du Faubourg Saint Jacques
  75014 PARIS
- **Hôpital de la Pitié Salpêtrière**
  Service de Médecine Interne
  91 bd de l'hôpital
  75013 Paris
- **Hôpital saint Antoine**
  Service de Gastro-Entérologie
  184, rue du Faubourg Saint Antoine
  75571 Paris cedex 12
- **Hôpital Universitaire Necker-Enfants Malades**
  Service des Maladies Infectieuses et Tropicales
  149 rue de Sèvres
  75743 PARIS Cedex 15
- **Hôpital Universitaire Necker-Enfants Malades**
  Service d'Hématologie Adultes
  149 rue de Sèvres
  75743 PARIS Cedex 15
- **Hôpital Universitaire Necker-Enfants Malades**
  Unité d'Immunologie, d'Hématologie et de Rhumatologie Pédiatriques
  149 rue de Sèvres
  75743 PARIS Cedex 15

- **CHU Bicêtre**
  Médecine Interne et Maladies infectieuses
  78 av. du Général Leclerc
  94275 Le Kremlin-Bicêtre cedex
- **CHU Henri Mondor**
  Immunologie Clinique & Maladies Infectieuses
  51 av. du Maréchal De Lattre de Tassigny
  94010 Créteil cedex
- **CHU Kremlin Bicêtre**
  Service d'Hématologie et rhumatologie pédiatrique
  78, av. du Général Leclerc
  94270 LE KREMLIN BICETRE

LA REUNION

- **Centre Hospitalier Félix Guyon**
  Pédiatrie
  Bellepierre
  97405 SAINT DENIS CEDEX

LANGUEDOC-ROUSSILLON

- **CHU de Montpellier - Hôpital Arnaud de Villeneuve**
  Pédiatrie
  371, avenue du Doyen Gaston Giraud
  34295 MONTPELLIER cedex 5
- **CHU de Montpellier - Hôpital Guy de Chauliac**
  Maladies Infectieuses et Tropicales
  80, avenue Augustin Fliche
  34295 MONTPELLIER cedex 5
- **CHU de Montpellier - Hôpital Saint Eloi**
  Hématologie
  80, avenue Augustin Fliche34295 MONTPELLIER cedex 5
- **CHU de Montpellier - Hôpital Saint Eloi**
  Médecine Interne
  80, avenue Augustin Fliche
  34295 MONTPELLIER cedex 5

LIMOUSIN

- **CHU de Limoges - Hôpital Dupuytren**
  Hématologie Clinique et Thérapie Cellulaire
  2, avenue Martin Luther King
  87042 LIMOGES cedex 1
- **CHU de Limoges - Hôpital Mère-Enfant**
  Pédiatrie
  8, avenue Dominique Larrey
  87042 LIMOGES cedex 1

LORRAINE

- **CHU Brabois**
  Service d'Hémato-Oncologie Pédiatrique et de Transplantation Médullaire
  5 rue du Morvan
  54511 Vandoeuvre les Nancy
- **CHU de Nancy**
  Service de Médecine Interne

MARTINIQUE

- **CHU Fort de France**
  Service de Pédiatrie
  BP 632 97261 FORT DE FRANCE CEDEX

MIDI-PYRENEES

- **CHU Toulouse-Hôpital des Enfants**
  Service d'Hématologie-oncologie pédiatrique
  Place du Dr Baylac
  31059 Toulouse Cedex 9
- **IUCT Oncopole**
  Service de Médecine interne et Immunopathologie clinique
  1, avenue Irène Joliot-Curie
  31059 Toulouse Cedex 9

NORD-PAS-DE-CALAIS

- **CHRU de Lille - Hôpital Claude Huriez**
  Unité d'Immunologie clinique _ Service de Médecine Interne
  rue Michel Polonovski
  59037 LILLE Cedex
- **CHRU de Lille - Hôpital Jeanne de Flandre**
  Service de Pneumologie Pédiatrique
  Av. Eugène Avinée
  59037 LILLE Cedex
- **CHRU de Lille - Hôpital Jeanne de Flandre**
  Service d'Hémato-oncologie Pédiatrique
  Av. Eugène Avinée
  59037 LILLE Cedex

PAYS DE LA LOIRE

- **CHU Nantes Hôpital Mère-Enfants**
  Service d'Hématologie Oncologie
  9 quai Moncousu
  44093 NANTES cedex 01
- **CHU Nantes Hôtel Dieu**
  Service de Médecine Interne
  Place Alexis Ricordeau
  44093 Nantes cedex 1
- **CHU Angers**
  Service d'Hématologie Adulte
  4 rue Larrey
  49933 ANGERS cedex 9
- **CHU Angers**
  Unité Immuno Hémato Pédiatrique
  4 rue Larrey
  49933 ANGERS cedex 9

PICARDIE

- **CHU Amiens Picardie _ site Nord**
  Service de Médecine Interne
  Place Victor Pauchet
  80054 Amiens Cedex1
- **CHU Amiens Picardie _ site Sud**
  Service d'Hémato - Immuno et Oncologie Pédiatrique

Avenue René Laënnec - Salouël
80054 Amiens Cedex1

- **CHU Amiens Picardie _ site Sud**
  Service d'hématologie et thérapie cellulaire
  Avenue René Laënnec - Salouël
  80054 Amiens Cedex1

POITOU-CHARENTES

- **CHU Poitiers**
  Service de Médecine Interne, Maladies infectieuses et Tropicales
  2 rue de la Milétrie BP: 577
  86021 Poitiers Cedex
- **CHU Poitiers**
  Service d'Hématologie et Pneumologie Pédiatrique
  2 rue de la Milétrie BP: 577
  86021 Poitiers Cedex

PROVENCE-ALPES-COTE D'AZUR

- **CHU de Nice - Hôpital Archet I**
  Hématologie Générale
  151, route de St Antoine de Ginestière
  06202 NICE
- **CHU de Nice - Hôpital Archet I**
  Médecine Interne 1 - Cancérologie
  151, route de St Antoine de Ginestière
  06202 NICE
- **CHU de Nice - Hôpital Archet I**
  Maladies Infectieuses
  151 route de Saint-Antoine de Ginestière BP 79
  06202 NICE cedex 3
- **CHU de Nice - Hôpital Lenval - site Archet II**
  Hématologie Pédiatrique
  151, route de St Antoine de Ginestière
  06202 NICE
- **CHU de Nice - Hôpital Lenval - site Lenval**
  Hôpital de jour Pédiatrie
  57, avenue de la Californie
  06200 NICE
- **CHU de Marseille - Hôpital de la Timone**
  Médecine Interne
  264, rue Saint Pierre
  13385 MARSEILLE cedex 5
- **CHU de Marseille - Hôpital de la Timone**
  Médecine Interne
  264, rue Saint Pierre
  13385 MARSEILLE cedex 5
- **CHU de Marseille - Hôpital de la Timone**
  Hématologie Pédiatrique
  264, rue Saint Pierre
  13385 MARSEILLE cedex 5

RHONE-ALPES

- **CHU de Grenoble**
  Maladies Infectieuses et Tropicales
  BP 217
  38043 GRENOBLE cedex 9
- **CHU de Grenoble**
  Médecine Interne
  CS10217
  38043 GRENOBLE cedex 9
- **CHU de Grenoble - Hôpital Couple-Enfant**
  Pédiatrie
  BP 217
  38043 GRENOBLE cedex 9
- **CHU de Saint-Etienne - Hôpital Nord**
  Hématologie et Oncologie Pédiatrique
  Avenue Albert Raimond
  42270 SAINT-PRIEST-EN-JAREZ
- **CHU de Saint-Etienne - Hôpital Nord**
  Médecine Interne
  Avenue Albert Raimond
  42270 SAINT-PRIEST-EN-JAREZ
- **HIA Desgenettes**
  Médecine Interne et Pathologies Infectieuses
  108, boulevard Pinel
  69003 LYON
- **Hospices Civils de Lyon - Hôpital Edouard Herriot**
  Médecine Interne
  5, place d'Arsonval
  69437 LYON cedex 03
- **Hospices Civils de Lyon - Hôpitaux Est - IHOP**
  Hémato-Immunologie Pédiatrique et Transplantation de Moelle Osseuse
  1, place Joseph Renault
  69008 LYON
- **Hospices Civils de Lyon - Hôpitaux Sud**
  Médecine Interne
  Chemin du Grand Revoyet
  69495 PIERRE-BENITE