

**UNIVERSITE TOULOUSE III – PAUL SABATIER**  
**FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE**

---

ANNEE 2020

2020 TOU3-3045

**THESE**

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement

Par

**Solène GUILLAUME**

Le 28 septembre 2020

**MANIFESTATIONS ORALES DES PATHOLOGIES  
IMMUNITAIRES CONGENITALES CHEZ L'ENFANT**

Directrice de thèse : Dr NOIRRIT-ESCLASSAN Emmanuelle

**JURY**

Président : Pr VAYSSE Frédéric  
1<sup>er</sup> assesseur : Dr NOIRRIT-ESCLASSAN Emmanuelle  
2<sup>ème</sup> assesseur : Dr MARTY Mathieu  
3<sup>ème</sup> assesseur : Dr VALERA Marie-Cécile



## Faculté de Chirurgie Dentaire

### ➔ DIRECTION

#### DOYEN

M. Philippe POMAR

#### ASSESSEUR DU DOYEN

Mme Sabine JONJOT  
Mme Sara DALICIEUX-LAURENCIN

#### CHARGÉS DE MISSION

M. Karim NASR (*Innovation Pédagogique*)  
M. Olivier HAMEL (*Maillage Territorial*)  
M. Franck DIEMER (*Formation Continue*)  
M. Philippe KEMOUN (*Stratégie Immobilière*)  
M. Paul MONSARRAT (*Intelligence Artificielle*)

#### PRÉSIDENTE DU COMITÉ SCIENTIFIQUE

Mme Cathy NABET

#### DIRECTRICE ADMINISTRATIVE

Mme Muriel VERDAGUER

### ➔ PERSONNEL ENSEIGNANT

### ➔ HONORARIAT

#### DOYENS HONORAIRES

M. Jean LAGARRIGUE +  
M. Jean-Philippe LODTER +  
M. Gérard PALOUDIER  
M. Michel SIXOU  
M. Henri SOULET

### ➔ ÉMÉRITAT

M. Damien DURAN  
Mme Geneviève GRÉGOIRE  
M. Gérard PALOUDIER

## Section CNU 56 : Développement, Croissance et Prévention

### 56.01 ODONTOLOGIE PEDIATRIQUE et ORTHOPEDIE DENTO-FACIALE (Mme Isabelle BAILLEUL-FORESTIER)

#### ODONTOLOGIE PEDIATRIQUE

Professeurs d'Université : Mme Isabelle BAILLEUL-FORESTIER, M. Frédéric VAYSSE  
Maîtres de Conférences : Mme Emmanuelle NOIRRI-ESCLASSAN, Mme Marie- Cécile VALERA, M. Mathieu MARTY  
Assistants : Mme Alice BROUTIN, Mme Marion GUY-VERGER  
Adjoint d'Enseignement : M. Sébastien DOMINE, M. Robin BENETAH

#### ORTHOPEDIE DENTO-FACIALE

Maîtres de Conférences : M. Pascal BARON, Mme Christiane LODTER, Mme Christine MARCHAL, M. Maxime ROTENBERG  
Assistants : Mme Isabelle ARAGON, Mme Anaïs DIVOL,

### 56.02 PRÉVENTION, ÉPIDÉMIOLOGIE, ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, ODONTOLOGIE LÉGALE (Mme NABET Catherine)

Professeurs d'Université : M. Michel SIXOU, Mme Catherine NABET, M. Olivier HAMEL  
Maître de Conférences : M. VERGNES Jean-Noël  
Assistant : M. Julien ROSENZWEIG  
Adjoints d'Enseignement : M. Alain DURAND, Mlle. Sacha BARON, M. Romain LAGARD, Mme FOURNIER Géromine, M. Fabien BÉRLIOZ

## Section CNU 57 : Chirurgie Orale, Parodontologie, Biologie Orale

### 57.01 CHIRURGIE ORALE, PARODONTOLOGIE, BIOLOGIE ORALE (M. Bruno COURTOIS)

#### PARODONTOLOGIE

Maîtres de Conférences : M. Pierre BARTHET, Mme Sara DALICIEUX-LAURENCIN, Mme Alexia VINEL  
Assistants : Mme. Charlotte THOMAS, M. Jeffrey DURAN  
Adjoints d'Enseignement : M. Loïc CALVO, M. Christophe LAFFORGUE, M. Antoine SANCIER, M. Ronan BARRE ,  
Mme Myriam KADDECH

## CHIRURGIE ORALE

Professeur d'Université : Mme Sarah COUSTY  
Maîtres de Conférences : M. Philippe CAMPAN, M. Bruno COURTOIS  
Assistants : Mme Léonore COSTA-MENDES, M. Clément CAMBRONNE  
Adjoints d'Enseignement : M. Gabriel FAUXPOINT, M. Arnaud L'HOMME, Mme Marie-Pierre LABADIE, M. Luc RAYNALDY,  
M. Jérôme SALEFRANQUE

## BIOLOGIE ORALE

Professeur d'Université : M. Philippe KEMOUN  
Maîtres de Conférences : M. Pierre-Pascal POULET, M. Vincent BLASCO-BAQUE  
Assistants : M. Antoine TRIGALOU, Mme Inessa TIMOFEEVA, M. Matthieu MINTY, Mme. Cécile BLANC  
Adjoints d'Enseignement : M. Mathieu FRANC, M. Hugo BARRAGUE

## **Section CNU 58 : Réhabilitation Orale**

### 58.01 DENTISTERIE RESTAURATRICE, ENDODONTIE, PROTHESES, FONCTIONS-DYSFONCTIONS, IMAGERIE, BIOMATERIAUX (M. Serge ARMAND)

#### DENTISTERIE RESTAURATRICE, ENDODONTIE

Professeur d'Université : M. Franck DIEMER  
Maîtres de Conférences : M. Philippe GUIGNES, Mme Marie GURGEL-GEORGELIN, Mme Delphine MARET-COMTESSE  
Assistants : Mme Pauline PECQUEUR, M. Jérôme FISSE, M. Sylvain GAILLAC, Mme Sophie BARRERE  
M. Dorian BONNAFOUS, Mme. Manon SAUCOURT  
Adjoints d'Enseignement : M. Eric BALGUERIE, M. Jean- Philippe MALLET, M. Rami HAMDAN

#### PROTHÈSES

Professeurs d'Université : M. Serge ARMAND, M. Philippe POMAR  
Maîtres de Conférences : M. Jean CHAMPION, M. Rémi ESCLASSAN, M. Florent DESTRUHAUT  
Assistants : M. Victor EMONET-DENAND, M. Antonin HENNEQUIN, M. Bertrand CHAMPION,  
Mme Caroline DE BATAILLE, Mme Margaux BROUTIN  
Adjoints d'Enseignement : M. Antoine GALIBOURG, M. Christophe GHRENASSIA, Mme Marie-Hélène LACOSTE-FERRE,  
M. Laurent GINESTE, M. Olivier LE GAC, M. Louis Philippe GAYRARD, M. Jean-Claude  
COMBADAZOU, M. Bertrand ARCAUTE, M. Eric SOLYOM, M. Michal KNAFO, M. Alexandre HEGO  
DEVEZA

#### FONCTIONS-DYSFONCTIONS, IMAGERIE, BIOMATERIAUX

Maîtres de Conférences : Mme Sabine JONJOT, M. Karim NASR, M. Paul MONSARRAT  
Assistants : M. Thibault CANCEILL, M. Damien OSTROWSKI, M. Julien DELRIEU  
Adjoints d'Enseignement : M. Yasin AHMED, Mme Sylvie MAGNE, M. Thierry VERGÉ, Mme Josiane BOUSQUET

Mise à jour pour le 02 mars 2020

## **Remerciements**

**A ma maman**, merci pour tout l'amour que tu me donnes au quotidien, ton soutien sans faille et pour l'aide que tu m'apportes dès que j'en ai besoin à n'importe quel moment. Tu es une femme exceptionnelle et une mère comme on rêverait tous d'avoir, n'en doute jamais.

**A mon papa**, merci pour m'avoir toujours donné le meilleur et m'avoir toujours encouragé durant ces longues années d'études que tu connais si bien. Je suis fière d'être ta fille et de pouvoir porter le même titre que toi aujourd'hui. L'échec n'a jamais été envisagé ;)

**A ma sœur Emma**, mon bichon, ne doute jamais de mon amour pour toi, je suis fière de la personne que tu es. La vie serait bien fade sans nos accrochages parfois trop bruyants et nos petits gestes d'affection parfois déplacés mais toujours plus ou moins discrets.

**A ma mamie Joëlle et mes grands-parents** partis trop tôt, loin des yeux et près du cœur n'est pas qu'une simple expression, je vous aime.

**A ma belle-famille** et surtout Régine et Anibal, je remercie la vie de vous avoir mis sur ma route, merci d'être toujours présents pour nous, vous êtes des personnes d'une bonté infinie.

**A mes oncles, mes tantes, mes cousins, mes cousines** : même si nous ne pouvons nous voir souvent, chacun des moments en votre compagnie sont plein de joie et me mettent du baume au cœur.

**A mes amies** Marion, Lucie, Claire, Maeliss... merci pour tous ces moments d'amitiés partagés depuis toutes ces années qui restent dans ma tête et dans mon cœur. Nous ne nous voyons pas assez car la vie en est ainsi, mais rien de change pour moi et ne changera jamais.

**A ma binôme d'amour** Jojo, ces trois années de clinique auront été folles en rebondissements, galères, moment de stress et de fou-rires, je n'aurai changé de binôme pour rien au monde. Notre amitié a démarré dès la deuxième année et je sais qu'elle restera telle qu'elle est. Merci pour toutes ces soirées et moments souvent improvisés !

**A mon couple préféré** Marie et Pierre-Alexandre, à notre amitié que je chéris tant. Merci pour tous ces moments passés, toujours plein de bonne humeur, ces folles soirées et ces grands week-ends remplis de souvenirs. Bouzin est inscrit dans le calendrier des 50 prochaines années.

Zen-Saï4ever !

**A mes amis de la fac** Titi, Antho, Claire, Jas, Constance, Tris, Mathieu, Marine, Chloé, Adeline, Vivien, Carole et Antho, Pierre, Pauline, Vincent... Merci pour toutes ces belles années en votre compagnie, que ce soit à la fac, en soirée, au ski, au Piège à Loup, en vacances à Lloret... à nous de faire en sorte d'écrire encore de beaux souvenirs.

**A Maxime**, mon homme aux mille surnoms, merci pour l'amour que tu me donnes chaque jour depuis toutes ces années. Moins d'un an avant notre grand jour, j'ai hâte de porter ton nom <3

***A notre président du jury de thèse,***

**Monsieur le Professeur VAYSSE Frédéric,**

- Professeur des Universités, Praticien Hospitalier d'Odontologie
- Chef adjoint du pôle CVR
- Lauréat de l'Université Paul Sabatier

Nous sommes très honorés que vous ayez accepté de présider ce jury de thèse.

Nous vous remercions pour la qualité de l'enseignement que vous nous avez dispensé au cours de nos années d'études.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre respect et notre profonde reconnaissance.

***A notre directrice et jury de thèse,***

**Madame le Docteur NOIRRIT-ESCLASSAN Emmanuelle,**

- Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier d'Odontologie
- Docteur en Chirurgie-Dentaire
- Ancienne Interne des Hôpitaux
- Docteur de l'Université Paul Sabatier
- Lauréate de l'Université Paul Sabatier

Nous vous sommes extrêmement reconnaissants de la confiance que vous nous avez apportée en dirigeant cette thèse.

Nous vous remercions pour la qualité de votre enseignement, pour le partage de votre savoir-faire clinique, la patience et la disponibilité que vous avez eu à notre égard. Travailler à vos côtés en clinique durant la cinquième année a été un réel plaisir et nous a donné l'envie d'orienter et réaliser notre travail de thèse en pédodontie.

Veillez trouver ici l'expression de notre respect, de notre estime et de notre gratitude.

***A notre jury de thèse,***

**Monsieur le Docteur MARTY Mathieu,**

- Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier d'Odontologie
- Docteur en Chirurgie-Dentaire
- CES de Chirurgie-Dentaire Odontologie Pédiatrique et Prévention
- CES de Physiopathologie et diagnostic des dysmorphies crânio-faciales
- Master 2 « Sciences de l'éducation » Université Paul VALÉRY Montpellier 3

Nous sommes très honorés que vous ayez accepté de participer à notre jury de thèse.

Nous vous remercions pour la qualité de votre enseignement et pour votre enthousiasme à partager votre savoir-faire clinique.

Veillez trouver ici le témoignage de notre profonde reconnaissance.

***A notre jury de thèse,***

**Madame le Docteur VALERA Marie-Cécile,**

- Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier d'Odontologie
- Docteur en Chirurgie-Dentaire
- Docteur de l'Université Paul Sabatier spécialité : Physiopathologie cellulaire, moléculaire et intégrée
- Master 2 recherche, mention « Physiologie cellulaire intégrée »
- Lauréate de l'Université Paul Sabatier

Nous vous remercions très chaleureusement d'avoir accepté de participer à notre jury de thèse.

Nous vous remercions pour la qualité de votre enseignement ainsi que pour votre encadrement et votre disponibilité en clinique.

Veillez trouver ici le témoignage de notre profonde reconnaissance.

## **Table des matières**

INTRODUCTION .....	11
<b>I. MALADIES IMMUNITAIRES CONGENITALES .....</b>	<b>12</b>
1. MALADIE DE KOSTMANN .....	12
1.1. Définition.....	12
1.2. Pathogénie et étiologie .....	12
1.2.1. Mutations de ELA-2 dans la maladie de Kostmann.....	12
1.3. Signes cliniques de la maladie .....	13
1.4. Manifestations orales de la maladie .....	13
1.5. Diagnostic positif.....	13
1.6. Diagnostics différentiels.....	14
1.7. Pronostic et traitement général de la maladie .....	14
2. SYNDROME DE JOB-BUCKLEY.....	15
2.1. Définition.....	15
2.2. Pathogénie et étiologie .....	15
2.2.1. Rôle physiologique du facteur de transcription STAT3 .....	15
2.2.2. Mutations de STAT3 dans le syndrome de Job-Buckley.....	16
2.3. Signes cliniques de la maladie .....	17
2.3.1. Faciès.....	17
2.3.2. Les signes cliniques.....	17
2.4. Les manifestations orales.....	19
2.5. Diagnostic positif.....	19
2.5.1. Diagnostic anténatal.....	19
2.5.2. Numération formule sanguine .....	19
2.5.3. Immunité à médiation humorale .....	19
2.5.4. Immunité à médiation cellulaire .....	20
2.5.5. Immunité non spécifique .....	21
2.5.6. Diagnostic positif du syndrome de Job-Buckley.....	21
2.6. Diagnostics différentiels.....	23
2.7. Thérapeutique du syndrome de Job-Buckley.....	24
2.8. Pronostic.....	25
3. AUTRES SYNDROMES CONGENITAUX D'IMMUNODEFICIENCE .....	25
3.1. Hypoplasie cartilage cheveux.....	25
3.2. Dysplasie immuno-osseuse de Schimke.....	26

3.3.	Incontinentia Pigmenti .....	28
3.4.	Syndrome de Papillon-Lefèvre .....	29
4.	TABLEAUX RECAPITULATIFS .....	30
<b>II.</b>	<b>ETHIOPATHOGENIE ET MANIFESTATIONS ORALES DES PATHOLOGIES IMMUNITAIRES ET CONGENITALES .....</b>	<b>32</b>
1.	LE RETARD D'ERUPTION .....	32
1.1.	Rappels sur l'éruption dentaire et le mécanisme de rhizalyse .....	32
1.2.	Le retard d'éruption dans le syndrome de Job-Buckley.....	36
1.2.1.	Incidence .....	36
1.2.2.	Etude histologique .....	39
2.	LES MANIFESTATIONS DERMATOLOGIQUES INTRA-BUCCALES.....	41
2.1.	Lésions de la muqueuse dans le syndrome de Job-Buckley.....	41
2.2.	Infections buccales dans le syndrome de Job-Buckley .....	45
2.2.1.	Infections fongiques .....	45
2.2.2.	Infections bactériennes.....	47
2.3.	Infections fongiques dans le syndrome de Kostmann .....	47
3.	LES DESORDRES ET CONSEQUENCES SUR LA SPHERE PARODONTALE .....	48
3.1.	Conséquences parodontales dans le syndrome de Kostmann .....	48
3.2.	Conséquences parodontales dans le syndrome de Job-Buckley.....	48
4.	LES LESIONS CARIEUSES .....	49
4.1.	Les lésions carieuses dans la maladie de Kostmann .....	49
4.2.	Les lésions carieuses dans le syndrome de Job-Buckley .....	49
<b>III.</b>	<b>PRISE EN CHARGE DES MALADIES IMMUNITAIRES CONGENITALES EN ODONTOLOGIE ..</b>	<b>51</b>
1.	HYGIENE BUCCO-DENTAIRE ET METHODE DE BROSSAGE .....	51
2.	SUIVI DE LA CHRONOLOGIE DE L'ERUPTION DENTAIRE.....	54
3.	PRISE EN CHARGE DE LA MALADIE PARODONTALE .....	54
4.	TRAITEMENT DES CANDIDOSES .....	55
5.	REHABILITATIONS PROTHETIQUES.....	56
5.1.	Prothèse adjointe en pédodontie .....	57
5.2.	Prothèse fixe en pédodontie .....	57
5.3.	Implantologie et pédodontie .....	57
	CONCLUSION .....	58
	ANNEXES .....	59
	BIBLIOGRAPHIE.....	61

## INTRODUCTION

Les déficits immunitaires constitutionnels, dits aussi primitifs, sont un ensemble de maladies rares congénitales causées par une mutation génétique déséquilibrant qualitativement et/ou quantitativement les éléments du système immunitaire : ce sont des pathologies dont les conséquences peuvent s'exprimer dès la naissance ou au cours de la petite enfance. Selon la classification de l'Union Internationale des Sociétés d'Immunologie (IUIS) réalisée en 2017, il existerait 330 déficits immunitaires primitifs pour 320 gènes défectueux identifiés (1), ces nombres étant en constante augmentation. Au 24 février 2020, le registre tenu par la Société Européenne des Immunodéficiences (ESID) recensait 6 372 patients français atteints d'un déficit immunitaire primitif dont plus de 2 470 patients de moins de 18 ans (2)(annexe 1).

La première répercussion de ces pathologies immunitaires est le développement d'infections répétées de gravité plus ou moins importante, suivi d'un large panel de manifestations cliniques. De manière fréquente sont retrouvées des manifestations bucco-dentaires, très diversifiées d'un déficit à un autre. Ces pathologies immunitaires sont en général mal connues des chirurgiens-dentistes. Se retrouvant souvent démunis face à l'enfant et ses parents, l'enfant est adressé en milieu hospitalier. Il est pourtant du rôle du chirurgien-dentiste de mettre en place une thérapeutique personnalisée et un suivi régulier pour limiter les conséquences orales de ces pathologies.

De plus, des anomalies bucco-dentaires mêmes mineures peuvent orienter un diagnostic ou confirmer un diagnostic suspecté. Le chirurgien-dentiste doit donc adresser l'enfant à un médecin spécialisé en cas de doute et mettre en place un système de prévention adapté.

Nous avons choisi d'orienter ce travail vers la présentation de grands syndromes d'immuno-déficiences chez l'enfant présentant des manifestations bucco-dentaires. Plus précisément, nous nous intéresserons au syndrome de Kostmann et au syndrome de Job-Buckley. Dans une seconde partie, nous décrirons les différentes manifestations orales rencontrées dans la littérature. Pour finir, nous proposerons une prise en charge adaptée à chacune des manifestations orales pour les enfants malades rencontrés en cabinet libéral.

# I. MALADIES IMMUNITAIRES CONGENITALES

## 1. MALADIE DE KOSTMANN

### 1.1. Définition

Le syndrome de Kostmann a été décrit à partir de 1956 par Rolf Kostmann, qui le définissait comme une « agranulocytose génétique infantile » (3). Cette maladie immunitaire héréditaire se caractérise par une neutropénie congénitale sévère associée à une monocytose et une éosinophilie. Deux formes ont été reconnues : une forme autosomique dominante et une forme sporadique. Il s'agit d'une pathologie rare : sa prévalence est de 1 à 1,7 cas cliniques pour 333 300 personnes. Son incidence annuelle est d'environ 1 cas pour 250 000 naissances (4). Il s'agit de l'une des trois principales formes de neutropénies constitutionnelles avec la neutropénie congénitale sévère (NCS) et la neutropénie cyclique.

Cette maladie s'observe dès la naissance par ses manifestations infectieuses très précoces (5). Les polynucléaires neutrophiles (PNN) sont indispensables pour la défense immunitaire : leur déficit entraîne une récurrence d'infections bactériennes et le développement d'abcès (4).

### 1.2. Pathogénie et étiologie

Cette maladie se caractérise par :

- Une monocytose : nombre de monocytes supérieur à la valeur normale de 80 à 1000/mm<sup>3</sup> pour un adulte et de 80 à 1500/mm<sup>3</sup> pour un enfant.
- Une éosinophilie : nombre de polynucléaires éosinophiles dans le sang >500/mm<sup>3</sup>
- Une neutropénie sévère (taux de PNN circulants inférieur à 500/mm<sup>3</sup>) lié à l'arrêt de la maturation de la lignée granulocytaire au stade promyélocytaire.(5)

#### 1.2.1. Mutations de ELA-2 dans la maladie de Kostmann

Ancliff et al (4)(5)(6) ont confirmé la fréquence élevée de mutations du gène élastase ELA2 dans la forme sporadique de la maladie. Les patients atteints du syndrome de Kostmann sans la mutation du gène ELA2 présenteraient en réalité une forme récessive et toutes les formes sporadiques résulteraient de mutations hétérozygotes de ELA2. Les mutations sont aléatoirement situées sur le gène. De plus, les auteurs ont remarqué qu'il est possible d'avoir des variations de phénotype pour une même mutation ELA2 : la pathogénicité des mutations de ELA2 reste non découverte à ce jour. Ni la localisation ni la nature de la mutation ne peuvent expliquer les variations d'expression de la neutropénie. (7)

De plus, l'élastase n'a aucun rôle connu à ce jour dans la myélopoïèse : le lien entre la susceptibilité accrue à l'apoptose des précurseurs myéloïdes dans le syndrome de Kostmann et la mutation ELA2 reste inconnu. (6)

Carlsson et al (3) ont montré que les mutations de ELA2 étaient corrélées à une forme de neutropénie plus sévère avec un taux de PNN inférieur à 200/mm<sup>3</sup>.

### **1.3. Signes cliniques de la maladie**

Cette maladie se manifeste principalement dans les sites cutanéomuqueux, odontostomatologiques, oto-rhino-laryngologiques, pulmonaires et digestifs. Les premiers symptômes apparaissent dans les premiers mois de vie de l'enfant sous forme d'abcès localisés sur différentes parties du corps, plus particulièrement les oreilles, les poumons, la peau, la cavité buccale et d'infections bactériennes sévères (omphalites, pneumonies, otites). (5,8)

### **1.4. Manifestations orales de la maladie**

D'après Carlsson et al, les conséquences bucco-dentaires sont plus fréquentes et plus sévères chez les patients porteurs de la mutation de ELA2, pour lesquels la neutropénie est plus sévère (3)(4). Les maladies parodontales précoces (dès la denture temporaire) et à développement rapide sont un des signes cliniques caractéristiques du syndrome de Kostmann (5). Elles résultent d'un déséquilibre dans les interactions entre les bactéries de la flore buccale et l'hôte.

### **1.5. Diagnostic positif**

Il n'existe pas de test anténatal pour diagnostiquer la maladie de Kostmann. Pour la majorité des patients, le diagnostic est posé durant l'enfance. (8)

Le diagnostic est obtenu par :

- Un bilan biologique sanguin mettant en évidence la neutropénie, la monocytose et l'éosinophilie,
- Un examen de la moelle osseuse montrant le blocage dans la granulopoïèse,
- Une évaluation du génotype en tenant compte de l'histoire familiale.

Le prélèvement de moelle osseuse permet une analyse au microscope, une évaluation cytogénétique chromosomale et une analyse du récepteur G-CFS (localisé sur les granulocytes).

## **1.6. Diagnostics différentiels**

Les diagnostics différentiels sont les déficits immunitaires lymphocytaires et les neutropénies auto-immunes.

## **1.7. Pronostic et traitement général de la maladie**

Autrefois le pronostic de la maladie de Kostmann était très sombre car sans traitement adéquat, la plupart des patients mourraient des suites des infections bactériennes sévères dans les premières années de vie car rien ne permettait de rétablir le taux de PNN. Les antibiothérapies ne permettaient que de prolonger à court terme l'espérance de vie. (8)

Depuis les années 1990, un traitement augmente leur espérance de vie et améliore leur qualité de vie. Il consiste en l'utilisation de facteurs de croissance des polynucléaires, tel que le granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) glycosylé (Lenograstim) ou non glycosylé (Filgrastim). Il stabilise le taux de PNN proche des valeurs standards, ce qui permet de réduire le risque infectieux : le taux d'infections graves n'est plus qu'à 10% sur une période de 10 années. (3)(4)(8)

Néanmoins, dans 40 à 50% des cas, des épisodes d'infections sévères systémiques et localisées peuvent entraîner le décès chez les enfants de moins de 2 ans, avant l'utilisation des facteurs de croissance : toute situation d'infection doit conduire à l'hospitalisation de l'enfant.

Le pronostic dépend donc de la rapidité de diagnostic de la maladie, de la rapidité de mise en place de la thérapeutique adéquate(4), de la réponse au traitement ainsi que de la sévérité des infections. Environ 10% des patients ne répondraient pas au traitement par G-CSF : le traitement reposerait alors sur une greffe de cellules souches hématopoïétiques. (9)

L'administration de fortes doses de facteurs de croissance G-CSF provoquerait un risque secondaire de leucémie. L'incidence de l'évolution vers une leucémie est estimée à 12% par le Registre International des Neutropénies Sévères Chroniques (SCNIR) (8). Cependant, les chercheurs ne savent pas si G-CSF est la cause de leucémie ou si son administration majore un état pré-leucémique. Ce risque pourrait être du à la présence d'une mutation du récepteur au G-CSF mais cette mutation n'a pas été retrouvée systématiquement chez les patients ayant développé une leucémie. (4)

## 2. SYNDROME DE JOB-BUCKLEY

### 2.1. Définition

Le syndrome de Job-Buckley ou hyper-immunoglobulinémie E (HIES) autosomique est une pathologie génétique d'apparition néonatale ou pendant la petite enfance. Cette maladie a été observée pour la première fois en 1966 par Davis *et al.* chez deux sœurs, puis en 1972 par Buckley *et al.* chez deux garçons. Il s'agit d'une pathologie rare : son incidence annuelle est de 1/1 000 000 et sa prévalence est de 1 à 9 cas pour 100 000 personnes. Il n'y a pas de différences d'atteinte entre les hommes et les femmes ni entre les ethnies. Deux formes autosomiques ont été décrites : une forme dominante (AD-HIES) et une forme récessive (AR-HIES)(10).

### 2.2. Pathogénie et étiologie

Dans 70% des cas de la forme dominante AD-HIES, le phénotype du syndrome de Job-Buckley est associé à des mutations hétérozygotes du gène transducteur et activateur de transcription 3 (*STAT3*; 17q21)(10)(11). Cette mutation peut se faire de novo, de façon sporadique ou être transmise. Le séquençage du génome de 50 patients atteints du syndrome de Job-Buckley a montré que 7 patients ont eu une mutation de novo (mutation du gène apparaissant chez un individu alors qu'aucun des parents ne la possède dans son patrimoine génétique), 17 ont eu une transmission familiale et 26 patients ont eu une mutation sporadique (12). L'étiologie reste inconnue pour les 30% des cas restants.

Dans la forme récessive AR-HIES, le phénotype est associé à des mutations du gène de la tyrosine kinase 2 (*TYK2*) ou du gène *DOCK8*. Un déficit de lymphocytes B et T est observé dans cette forme de la pathologie mais n'entraîne pas de conséquences bucco-dentaires. Aussi nous nous intéresserons seulement à la forme AD-HIES dans ce travail (10)(13)(14).

#### 2.2.1. Rôle physiologique du facteur de transcription *STAT3*

Le gène codant pour la protéine *STAT3* se situe sur le chromosome 17. Cette protéine possède plusieurs domaines indispensables à son fonctionnement:

- Le domaine de liaison à l'ADN.
- Le domaine SH2 formant une poche à la surface de la protéine capable de lier les tyrosines phosphorylées. Il permet la liaison aux récepteurs membranaires, la dimérisation et la translocation nucléaire de *STAT3*.
- Le domaine C-terminal permettant l'activité transcriptionnelle de *STAT3*. (15)

STAT3 est impliqué dans la signalisation de nombreuses cytokines telles que IL-6, IL-10, IL-12, IL-17, IL-22 et IL-23 ayant un rôle essentiel dans la réponse immunitaire, dans la différenciation des cellules Th17 et dans l'élimination des champignons extracellulaires et des bactéries (10)(16).

Physiologiquement, STAT3 est impliqué la régulation de l'autorenouvellement des cellules souches hématopoïétiques (dans la moelle osseuse et la rate) et des progéniteurs précoces des lignées érythroïdes, myéloïdes et lymphoïdes (dans la rate). STAT3 permet le recrutement et la prolifération des cellules immunitaires au cours de l'inflammation. La conséquence de l'inactivation de STAT3 est une diminution des cellules matures dans ces trois lignées ce qui induit une anémie et un déficit immunitaire important.

STAT3 participe à la survie cellulaire au cours de l'inflammation car il protège les cellules épithéliales et immunitaires de l'apoptose induite par les radicaux libres de l'oxygène produit.

STAT3 participe à la régulation de l'homéostasie, à l'angiogénèse et à la cicatrisation des tissus en participant à la migration cellulaire. (15)

HIF-1 $\alpha$  (facteur 1-alpha inductible par l'hypoxie) est un régulateur central des réactions d'hypoxie (manque d'oxygène), cette dernière ayant un rôle dans le remodelage osseux et dans l'homéostasie. L'activation de STAT3 est contrôlée par les niveaux de HIF-1 $\alpha$  et de RANKL sous hypoxie. (17)

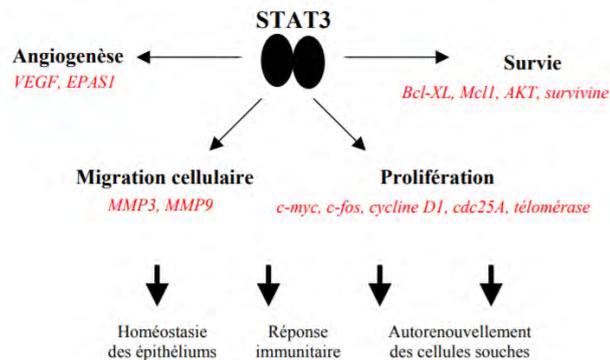


Figure 1: Le rôle physiologique de STAT3 (15)

### 2.2.2. Mutations de STAT3 dans le syndrome de Job-Buckley

La mutation de STAT3 entrainerait un défaut dans l'activation des cellules Th17 et une réaction inflammatoire défectueuse subséquente contre les agents pathogènes (10). Un défaut de réponse à l'IL-6 dans les lymphocytes B et à l'IL-10 dans les macrophages a été mis en évidence chez ces patients, avec une importante diminution de la capacité de liaison de STAT3 dans ces cellules. Les mutations de STAT3 sont situées dans deux domaines du gène STAT3 : le domaine de liaison à l'ADN et le domaine SH2 (16)(18).

Des points mutationnels préférentiels sur le domaine de liaison à l'ADN ont été mis en évidence chez plusieurs patients n'ayant aucun lien de parenté (12).

## 2.3. Signes cliniques de la maladie

### 2.3.1. Faciès

Un faciès caractéristique de ce syndrome a été décrit : peau épaisse rugueuse, asymétrie faciale, front proéminent, yeux enfoncés, arête nasale large, prognathisme, anomalies de la ligne médiane (11), oreilles mal ourlées, lèvres charnues éversées, pores proéminents (19). D'après O'Connell et al, ce faciès est présent à l'adolescence dans 94% des cas. (20)



Figure 2 : faciès caractéristique du syndrome de Job-Buckley chez les 6 patients étudiés par Esposito et al (10)

### 2.3.2. Les signes cliniques

Des infections bactériennes se manifestent au cours des premières semaines ou des premiers mois de vie, au plus tard au cours de la petite enfance (19). L'agent bactérien retrouvé le plus fréquemment est le staphylocoque doré (*Staphylococcus Aureus*). Les symptômes rencontrés peuvent toucher plusieurs systèmes à des degrés de gravité variables. Principalement, sont rencontrés :

- Des manifestations immunitaires : éosinophilie (12), élévation des taux sériques d'immunoglobulines E, risques de maladies auto-immunes et lymphoprolifératives (11).
- Des manifestations cutanées dont une éruption cutanée eczématiforme sévère néonatale. Les atteintes cutanées sont très fréquentes et à répétition, principalement sous forme d'eczéma et d'abcès cutanés bactériens (chaud ou froid). L'ensemble du corps peut être touché. (11)(19)(13)
- Des manifestations pulmonaires : pneumonie avec dilatation des bronches et création de pneumatocèles (cavités pulmonaires) consécutives à des infections respiratoires à répétition (39% des cas) mais dont l'apparition peut différer de l'épisode infectieux, insuffisance respiratoire chronique. Une surinfection fongique est possible. (11)(12)(19)

Wu et al (21) ont rapporté la présence d'eczéma, d'infections récurrentes de la peau et d'infections pulmonaires sur l'ensemble des 17 patients étudiés et ayant été diagnostiqués comme atteints de la forme dominante du syndrome de Job-Buckley (AD-HIES).

D'autres systèmes peuvent être touchés mais la fréquence est moindre :

- Manifestations vasculaires : anévrisme coronaire, anévrisme aortique, thrombose de l'artère cérébrale, persistance du canal artériel congénital. (11)
- Manifestations oculaires : ces manifestations sont moins habituelles : conjonctivites, xanthelasma, chalazion géant, blépharites, nodules sur les paupières, strabisme et détachement de la rétine avec cataracte compliquée. (19)(11)
- Manifestations osseuses (moins habituelles) : fractures à répétition touchant principalement les os longs et les côtes (22), scoliose (60% des cas)(11), ostéoporose (65% des cas) arthrites, ostéomyélites. Les membres inférieurs sont principalement touchés. (19)
- Manifestations neurologiques : méningite, myélite. (19)

Dans la majorité des cas, les infections bactériennes se développent à bas bruit, sans signes cliniques ou biologiques.

Les infections rencontrées dans cette maladie ne sont pas strictement bactériennes, il peut se produire :

- Des infections fongiques : les candidoses chroniques de la peau et des muqueuses sont fréquemment retrouvées chez les patients atteints de la maladie de Job-Buckley : des candidoses apparaissent en dehors de toute antibiothérapie. La littérature montre une augmentation de la susceptibilité au *Candida Albicans* intrinsèque à la pathologie (19). Les aspergilloses sont également fréquentes et se manifestent principalement au niveau pulmonaire. Ces infections peuvent être symptomatiques ou asymptomatiques : elles restent toujours consécutives à une colonisation de pneumatocele. La littérature a montré l'existence de quelques cas rapportant une cryptococcose et une histoplasmosse.
- Des infections parasitaires : elles sont rarement retrouvées dans le syndrome de Job-Buckley : les quelques cas rapportés sont des pneumocytoses ou des lambliaoses. (19)

- Des infections virales : elles sont peu fréquentes pour ces patients. Sont rapportés dans la littérature quelques cas de varicelle, rougeole ou infection par le papillomavirus.

#### **2.4. Les manifestations orales**

Les manifestations bucco-dentaires sont multiples dans le syndrome de Job-Buckley :

- Diminution de la résorption radiculaire des dents lactéales entravant l'éruption des dents permanentes
- Anomalie de la dentinogénèse
- Apparition de candidoses buccales récurrentes
- Épisodes de cellulites faciales consécutives à des infections dentaires. (11)(7)(19)

Ces manifestations seront plus largement décrites dans la suite de ce travail.

#### **2.5. Diagnostic positif**

##### *2.5.1. Diagnostic anténatal*

Le diagnostic anténatal est possible si la mutation a été identifiée dans la famille.

##### *2.5.2. Numération formule sanguine*

Une NFS est pratiquée chez les patients atteints d'un syndrome de Job-Buckley : il n'y a pas de variations spécifiques observées sur la NFS.

- le taux de leucocytes varie en fonction de l'activité inflammatoire induite par les infections. (19)
- l'anémie hypochrome microcytaire d'origine inflammatoire se stabilise quand les infections sont contrôlées.
- le taux d'IgE est en général compris entre 500 et 2000/mm<sup>3</sup>. Dans le cas d'infection, ce taux peut monter jusqu'à 18 500/mm<sup>3</sup>.(19)

##### *2.5.3. Immunité à médiation humorale*

La numération des lymphocytes B et les concentrations sériques d'immunoglobulines A, M et G sont normales.

La concentration sérique d'IgA anti-staphylococciques serait diminuée dans la salive et dans le sérum. La fréquence des infections muqueuses et des ganglions lymphatiques adjacents serait inversement proportionnelle au taux sérique de ces immunoglobulines.

La concentration sérique d'immunoglobuline D serait augmentée dans 44% des cas mais semble l'être également dans d'autres syndromes d'immunodéficience. (19)

La concentration sérique d'immunoglobuline E est fortement augmentée avec un taux supérieur à 2000 UI/mL. Pour rappel, la valeur normale est inférieure à 150 UI/mL. **L'augmentation de cette concentration en IgE est un signe pathognomonique de ce syndrome permettant son diagnostic, qui sera confirmé par un test génétique afin de mettre en évidence la présence d'une mutation de STAT3** (11)(23). La concentration sérique d'IgE est augmentée à la naissance ou dans les premières semaines de vie et est toujours supérieure à 2000 UI/mL dès la première année de vie. Cette concentration reste susceptible de varier tout au long de la vie des patients en fonction de l'âge ou des traitements en cours (19). De plus, la corrélation entre la sévérité de la maladie et la concentration sérique d'IgE n'est pas clairement établie (24).

L'élévation de la concentration sérique d'IgE a trois conséquences :

- Diminution du catabolisme des IgE
- Augmentation de la synthèse des IgE lors des infections
- Dysfonctionnement dans la synthèse des IgE en dehors de toute infection malgré le fait que le nombre de lymphocytes B sécréteurs d'IgE est normal.

La présence d'IgE anti-staphylococciques à des taux >10% semble être spécifique du syndrome de Job-Buckley : ces IgE sont indétectables dans le sérum des patients sains. Mais à l'inverse, l'absence de ces IgE ne permet pas d'éliminer le diagnostic de ce syndrome. (19)

Une concentration sérique élevée des IgE anti-candida (supérieure à 5% et souvent supérieure à 20%) semble être spécifique du syndrome de Job-Buckley. Chez les patients sains, le taux d'IgE anti-candida est toujours inférieur ou égal à 5%. (19)

#### *2.5.4. Immunité à médiation cellulaire*

La concentration de lymphocytes B et T est normale, parfois diminuée. Les lymphocytes T producteurs de l'interleukine 17 sont fortement diminués (24). Il existe une diminution des LT8 dans près de 40% des cas, qui ne semble pas être spécifique du syndrome de Job-Buckley (19).

### 2.5.5. *Immunité non spécifique*

Le chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles est réduit chez plus de la moitié des patients, mais cette diminution est inconstante chez un même sujet. Aucun lien n'a pu être mis en évidence avec la susceptibilité aux infections. Plusieurs molécules pourraient être impliquées dans l'altération du chimiotactisme (19) :

- l'histamine en tant qu'inhibiteur du chimiotactisme, en raison de ses taux urinaires et sériques parfois élevés dans le syndrome de Job-Buckley. Mais les taux élevés d'histamine ne sont pas présents chez tous les patients.
- inhibiteur du chimiotactisme sécrété par les cellules mono-nucléées : sa sécrétion variable expliquerait la variabilité du chimiotactisme.
- complexe immun formé d'IgG anti-IgE ayant la capacité d'inhiber le chimiotactisme.

Dans la grande majorité des cas, les autres rôles remplis par les polynucléaires neutrophiles sont normaux : adhésion, diapédèse, mobilité spontanée, phagocytose, métabolisme oxydatif et bactéricidie. Aucune anomalie du système du complément n'a été retrouvée. (19)

### 2.5.6. *Diagnostic positif du syndrome de Job-Buckley*

Le diagnostic positif du syndrome de Job-Buckley repose sur l'association de plusieurs critères(19)(14) :

- Une **hyper-éosinophilie**
- Des **concentrations sériques d'IgE > 2000 UI/mL**
- Une **mutation du gène STAT3**
- Une **dermatite eczématiforme**
- **Le développement récurrent d'infections et d'abcès** notamment dues au staphylocoque doré et situées principalement dans les régions cutanées, pulmonaires (pneumatocèles) et ORL
- Le début des **premiers symptômes dès la naissance** et au plus tard lors de la petite enfance
- Un **faciès caractéristique de la maladie**

Par ailleurs, tous les patients atteints du syndrome de Job-Buckley ne présentent pas l'ensemble de ces critères. Selon la présence ou l'absence de certains critères, un patient pourra être diagnostiqué atteint du syndrome de Job-Buckley ou d'une de ses variantes.

Grimbacher et al ont mis en place une grille de critères diagnostiques pour aider au dépistage de ce syndrome. Chaque critère correspond à un certain nombre de points. Les critères principaux de diagnostic de la maladie ont un nombre de points supérieurs aux critères secondaires (critères pouvant être présents dans la population saine ou dans d'autres syndromes). En fonction de l'âge du patient au moment où la grille est établie, certains critères ont pu ne pas encore être mis en évidence, comme la persistance de dents lactéales. En fonction du nombre de points donnés pour chaque critère, un score est attribué au patient :

- Score supérieur ou égal à 15 : diagnostic positif du syndrome de Job-Buckley
- Score compris entre 14 et 10 : diagnostic incertain
- Score inférieur à 10 : diagnostic négatif

Clinique	POINTS										
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Taux maximum d'IGE IU / ml	<200	200-500			501-1000				1001-2000		>2000
Abcès cutanés	non		1-2		3-4				> 4		
Pneumonies	non		1		2		3		> 3		
Anomalies du parenchyme pulmonaire	non						bronchiectasies		Pneumotocèle		
Rétention des dents de lait	non	1	2		3				> 3		
Scoliose courbure maximum	<10°		10-14°		15-20°				> 20°		
Fractures par traumatisme mineur	non				1-2				> 2		
Hyperéosinophilie maximum (cellules/IU L)	<700			700-800			>800				
Faciès caractéristique	absent		plus ou moins			présent					
Rash néonatal	absent				Présent						
Eczéma	absent	léger	modéré		Sévère						
Nombre d'infections des VAS <sup>a</sup> par an	1-2	3	4-6		>6						
Candidose	non	orale	ongles		systémiques						
Infection fatale	absente				présente						
Hyperextensibilité articulaire	absente				présente						
Lymphome	absent				présent						
Distance interalaire augmentée	<1DS <sup>b</sup>	1 à 2DS		>2DS							
Augmentation de la courbure palatine	absente		Présente								
Anomalies axiales <sup>c</sup>	absentes				présentes						
Autres infections sévères	non				sévères						
Correction du jeune âge	>5ans			2 à 5ans				≤ 1an			

Figure 3 : grille de critères diagnostiques du syndrome de Job-Buckley de Grimbacher (19)

## 2.6. Diagnostics différentiels

Une augmentation de la concentration sérique d'IgE ainsi que d'autres critères diagnostiques du syndrome de Job-Buckley peuvent se rencontrer dans d'autres syndromes et maladies :

- Syndrome hyper-IgE autosomique récessif par la mutation sur le gène Dock8 (AR-HIES) : déficit immunitaire important entraînant un risque d'infections virales cutanées disséminées souvent très sévères (herpès, papillomavirus, poxvirus), pas de manifestations bucco-dentaires, osseuses, vasculaires (13)(14).
- Maladie granulomateuse septique chronique (11) : altération de la bactéricidie des polynucléaires neutrophiles pouvant être mise en évidence par des tests au nitrobleu de tétrazolium et par chemiluminescence (19).
- Dermatite atopique sévère (11) : un taux élevé d'IgE, des infections cutanées dues à un staphylocoque doré, un déficit du chimiotactisme sont possibles. Une prise en charge thérapeutique permet de faire rapidement chuter le taux d'IgE dans le cadre de la dermatite atopique sévère. La différence majeure est que dans la dermatite sévère, il n'y a pas d'infections récurrentes, d'abcès, de dysmorphie ou d'anomalie osseuse (19)(14).
- Lymphomes : l'historique et la séquence des événements permettent de mettre en évidence le diagnostic différentiel entre un lymphome et un syndrome de Job-Buckley (19).
- Le déficit sélectif en IgA : s'accompagne dans plus de la moitié des cas d'une hyper-IgE. Les infections accompagnant ce déficit en IgA touchent préférentiellement les sphères digestives, aériennes ou urinaires (19).
- Infection à VIH (11)
- Mucoviscidose (11)
- Syndrome de Sézary (19)
- Mycosis fongique (19)
- Syndrome de Wiskott-Aldrich (19)(14) : IgE augmenté, eczéma
- Maladie de Chediak-Higashi(19)
- Micro-délétion 22q11 (19)
- Syndrome d'Omnien (19)(14) : IgE augmenté, eczéma
- Maladie de Netherton (19)(14) : IgE augmenté, eczéma
- Maladies à éosinophiles(19)
- Parasitoses (certaines peuvent favoriser les infections à staphylocoque doré)(19)

## 2.7. Thérapeutique du syndrome de Job-Buckley

La thérapeutique passe par un traitement actif des infections avec l'administration sur le long terme d'antibiotiques (souvent par voie intraveineuse)(13) et d'antifongiques. Les prélèvements sont systématiques afin d'identifier la bactérie ou le champignon en cause, pour donner le traitement adapté et éviter les résistances médicamenteuses. L'antibiothérapie donnée en première intention cible *Staphylococcus Aureus*, *Haemophilus Influenzae*, *Pseudomonas Aeruginosa*, le pneumocoque et les streptocoques du groupe A qui sont responsables de la majeure partie des infections. L'antibiothérapie est ensuite adaptée en fonction du résultat de l'antibiogramme (19).

Le co-trimoxazole (Bactrim) est une association d'antibiotiques qui aurait montré une efficacité particulière pour les patients atteints du syndrome de Job-Buckley.

Une intervention chirurgicale peut être nécessaire pour les abcès pulmonaires mais des complications possibles exigent un suivi attentif (11). La chirurgie peut également avoir lieu pour aider au drainage et à la désinfection des abcès cutanés (19).

Une méthode de prévention quotidienne est indispensable pour les patients atteints de ce syndrome : outre les antibiotiques au long cours, elle s'appuie également sur un traitement local (crèmes émollientes) et général à base d'antifongiques (19) et de corticoïdes (13) pour limiter les manifestations cutanées et traiter la dermatite eczématiforme.

En complément, des immunoglobulines non spécifiques peuvent être administrées en intraveineuse pour diminuer le risque d'infection et leurs complications : ce traitement peut être donné en fond, au cours d'une infection active ou pour une carence. Néanmoins, les études ne suggèrent pas une réelle efficacité d'un traitement par immunoglobulines pour les patients. (19)

L'antibiothérapie au long cours soulève des questions chez les auteurs, notamment dues au fait que des infections peuvent quand même se produire sous antibiothérapie du fait du développement d'une résistance des bactéries. Une diminution de l'observance thérapeutique est mise en évidence à la suite du développement d'infections malgré la couverture antibiotique : les patients se découragent et se lassent. (19)

Esposito et al suggèrent une prise en charge bucco-dentaire adaptée (10) :

- 1) Suivi précis de l'hygiène bucco-dentaire et de l'état parodontal
- 2) Surveillance et traitement des lésions carieuses
- 3) Extractions des dents temporaires selon leur chronologie normale d'exfoliation
- 4) Traitement des infections orales par une combinaison d'antibiotiques et d'antifongiques.
- 5) Traitement orthodontique si nécessaire

## **2.8. Pronostic**

Le syndrome de Job-Buckley est associé à une morbidité et une mortalité élevées causées par les complications des différents symptômes de la maladie. Les infections pulmonaires sévères et leurs complications sont la première cause de mortalité pour les patients atteints de ce syndrome. Le développement secondaire de lymphome et de cancers sont la deuxième cause de décès, les septicémies la troisième cause.

Les complications de la maladie laissent des traces indélébiles pour les patients ce qui diminue leur qualité de vie (sociale, familiale, physique et psychologique), telles que l'insuffisance respiratoire et rénale mais aussi le préjudice esthétique (dû à l'eczéma, aux cicatrices, à la dysmorphie faciale).

Les conséquences articulaires et squelettiques sont importantes et peuvent fortement handicaper les patients : l'ostéoporose est présente chez plus de 60% des patients atteints de la maladie et peut apparaître dès le plus jeune âge, la littérature rapporte plusieurs cas d'ostéoporose chez des patients âgés de 3 ans, 6 ans et 9 ans. Il s'agit d'une ostéoporose primitive sans aucunes perturbations hormonales ou biologiques entraînant des scolioses, un raccourcissement des membres inférieurs, une déformation articulaire ou encore des épisodes de fractures répétées.

Un retard staturo-pondéral transitoire, faisant suite à des épisodes infectieux, peut exister chez les enfants et adolescents. Il a tendance à se corriger lors des périodes dénuées d'infections sans entraîner de conséquences à l'âge adulte.

Malgré la mortalité et la morbidité de ce syndrome, les auteurs considèrent le pronostic plutôt bon, compte tenu des progrès dans les soins médicaux, de la mise en place d'une surveillance adaptée, d'une prophylaxie maintenue à long terme et d'une prise en charge précoce (dès la naissance). (11)(19)

## **3. AUTRES SYNDROMES CONGENITAUX D'IMMUNODEFICIENCE**

### **3.1. Hypoplasie cartilage cheveux**

La maladie génétique de l'hypoplasie cartilage cheveux (CHH), aussi nommée la Chondrodysplasie métaphysaire de McKusick, est une dysplasie du squelette caractérisée par une croissance ralentie des os avec une ossification dysplasique des métaphyses et une absence de signes de troubles de croissance du périoste. C'est une maladie rarement observée, causée par la mutation du gène RMRP. Le diagnostic anténatal est possible si la mutation a déjà été identifiée dans la famille. Une micromélie peut être diagnostiquée sur échographie pendant la grossesse mais ce n'est pas spécifique de la maladie.

Elle se caractérise par l'association de cheveux fins et clairsemés, d'un retard de croissance des membres courts, d'une petite taille adulte (1,16 m à 1,47m) et d'articulations lâches. Elle est parfois associée à un déficit immunitaire (neutropénie, hypogammaglobulinémie et lymphopénie) mais celui-ci n'est pas toujours présent. Une greffe de moelle osseuse peut être nécessaire dans le cadre de déficit immunitaire sévère.

En 1987, Ronning et al décrivent une insuffisance de la croissance de certains cartilages de la base crânienne. Le développement et la morphologie des dents temporaires et permanentes ne semblent pas affectés, en dehors d'une éventuelle vestibulo-version incisive. (25)(26)(27)

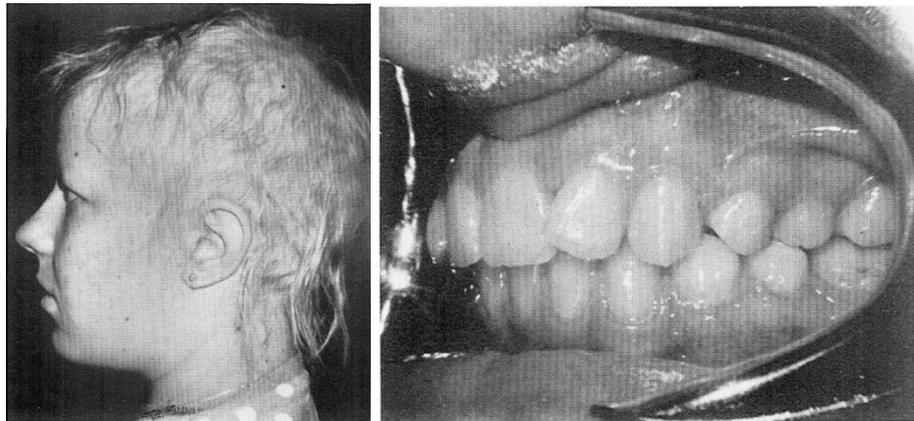


Figure 4 : Apparence faciale et dentition de patients atteints de CHH. Les cheveux sont clairsemés. La dentition semble normale, une légère version des incisives maxillaires est notée. (25)

### 3.2. Dysplasie immuno-osseuse de Schimke

La dysplasie immuno-osseuse de Schimke (SIOD) est une maladie autosomique récessive rare. Il s'agit d'un désordre développemental multisystémique affectant les os primaires et la peau, et entraînant une dysplasie spondylo-épiphysaire, une immunodéficience des lymphocytes T et une dysfonction rénale. La pathogénèse reste encore floue dans la littérature et la maladie serait due à une mutation du gène SMARCAL1, codant pour une protéine hautement exprimée lors du développement dentaire. Le diagnostic anténatal est possible si la mutation a été identifiée dans la famille.

Les patients présentent un retard de croissance intra-utérin et leur tronc est plus affecté que leurs membres. Des anomalies vasculaires surviennent aussi et entraînent une morbidité et une mortalité élevées. Une neutropénie survient en général à la fin de la troisième année de vie, entraînant une susceptibilité accrue aux infections.

Deux formes de la maladie existent :

- Une forme avec un retard de croissance juvénile et un dysfonctionnement rénal où les patients parviennent à l'âge adulte par le moyen de dialyses rénales et/ou une transplantation,
- Une forme débutant lors de la petite enfance conduisant au décès du patient dans les premières années de vie.

Les patients atteints de cette maladie possèdent un faciès caractéristique avec un visage triangulaire, un nez en bulbe, un petit cou, des petites fissures palpébrales, une longue lèvre supérieure.

En 2000, Da Fonseca (25) a rapporté chez un patient en denture mixte des muqueuses buccales normales, des gencives saines sans atteinte parodontale, la présence de lésions carieuses, pas d'anomalie de taille, pas d'anomalie de nombre des dents permanentes et temporaires, des décolorations gris-jaunâtres des dents associées à des modifications de forme (couronnes en cloche avec constriction cervicale marquée sur les molaires temporaires et permanentes, amincissement des racines, chambres pulpaire réduites), suggérant initialement un diagnostic de dentinogenèse imparfaite. L'âge dentaire est en corrélation avec l'âge chronologique. Il n'y avait pas de retard d'éruption associé.

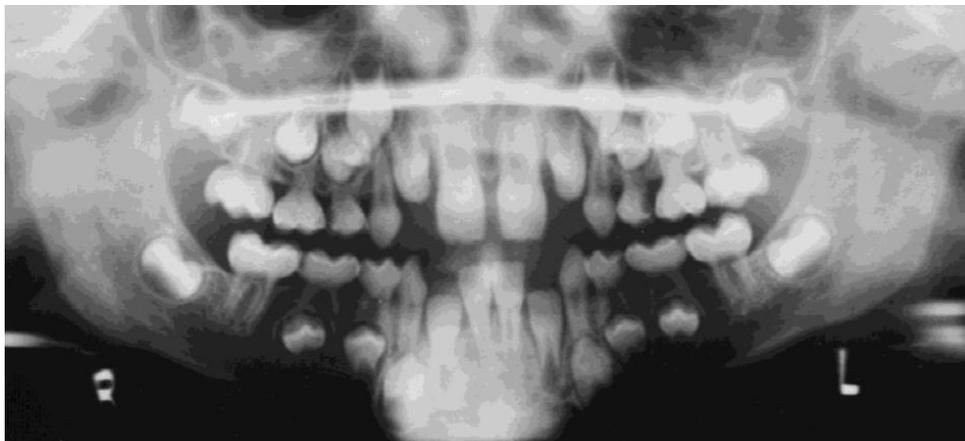


Figure 5 : orthopantomogramme du patient atteint de la maladie de Schimke (28)

En 2012, Morimoto et al ont montré que 66% des patients SIOD avec une mutation de SMARCAL présentaient des anomalies dentaires : microdontie pour 46,8% d'entre eux et agénésies pour 52,3% d'entre eux (le nombre de dents manquantes variaient de 0 à 15 et les prémolaires étaient les plus touchées). 72% des patients avaient une hypoplasie des racines des molaires. La modification de forme concernait les molaires et prémolaires tandis que les incisives et canines étaient normales.

Le phénotype dentaire des patients atteints de la maladie de Schimke est très proche de la dentinogénèse imparfaite de type II, caractérisée par des dents opalescentes ou translucides avec des décolorations, des usures, des racines courtes et fines, des chambres pulpaires oblitérées. Les dents permanentes sont touchées autant que les dents temporaires. Il y a cependant quelques différences chez les patients SIOD : les décolorations sont inconstantes, il y a une hypoplasie de l'émail, une dentine molle, sans modification de l'opacité. Morimoto et al concluent que le phénotype dentaire des patients atteints de la maladie de Schimke semble être spécifique de cette maladie. Le déficit de la protéine SMARCAL1 pourrait causer les malformations des racines et des couronnes. (29)(30)

### 3.3. Incontinentia Pigmenti

L'Incontinentia Pigmenti (IP) est une maladie multi-systémique rare se manifestant lors de la période néonatale. Il s'agit d'une dysplasie ectodermique commençant par une éruption bulleuse le long des lignes de Blaschko, puis par des plaques verruqueuses évoluant avec le temps en schémas tourbillonnants hyperpigmentés. Elle entraîne également une alopécie, une dystrophie unguéale et des anomalies dentaires. Elle peut également toucher la rétine et le système nerveux central. Une éosinophilie et une leucocytose peuvent être retrouvées. Elle est causée par une mutation du gène modulateur essentiel de NF- $\kappa$ B (NEMO), jouant un rôle important dans les voies immunitaires, inflammatoires et de différenciation. Le diagnostic se base sur un dépistage génétique et sur l'observation des lésions cutanées provoquées par la maladie. Le diagnostic prénatal est possible. C'est une pathologie létale pour les hommes. (31)(32)

Les conséquences bucco-dentaires de la maladie sont le plus fréquemment des retards d'éruption dentaire, des agénésies et des modifications de la forme des dents (couronne conique, formes anormales, cuspides surnuméraires sur les molaires). Ces anomalies se retrouvent chez 70% des patients atteints d'IP. Elles atteignent autant les dents temporaires que les dents permanentes. Des malformations de l'émail, une malocclusion, une perte de la dimension verticale d'occlusion et le développement de lésions carieuses sont parfois également retrouvés. (32)(33)(34)



Figure 6 : Cas clinique d'enfant en dentition temporaire présentant une forme conique de l'incisive centrale maxillaire droite, des agénésies des incisives latérales maxillaires et une perte de dimension verticale. (34)

### 3.4. Syndrome de Papillon-Lefèvre

Le syndrome de Papillon-Lefèvre est une dysplasie ectodermique se caractérisant par l'association d'une kératodermie palmo-plantaire et d'une maladie parodontale précoce, souvent accompagnées d'une sensibilité augmentée au développement d'infections cutanées et systémiques et d'une réponse immunitaire réduite des lymphocytes B et T. Une anomalie du chimiotactisme et de la phagocytose des polynucléaires est retrouvée. Elle est causée par la mutation du gène CTSC codant pour la cathepsine C (une protéine intervenant dans la desquamation, la différenciation épidermique et l'activation de sérine protéases exprimées dans les cellules de l'immunité). Elle est rare et affecte autant les hommes que les femmes.

Cette maladie apparaît dans les trois à quatre premières années de vie. Il n'y a pas d'anomalie de forme, de teinte ou de nombre des dents au moment de l'éruption ni de retard d'éruption. Une inflammation gingivale sévère en denture temporaire se développe à la suite de l'apparition des lésions cutanées palmo-plantaires ; elle évolue rapidement en parodontite agressive entraînant la perte rapide et précoce de la denture temporaire, souvent avant l'âge de 6 ans. L'inflammation gingivale disparaît après la chute des dents temporaires.

A l'apparition des dents permanentes, cette inflammation gingivale et une nouvelle parodontite agressive se développent, finissant par entraîner la chute des dents permanentes : à l'adolescence, entre 15 et 17 ans, il est courant que l'ensemble des dents permanentes ait été perdu.

Les traitements parodontaux classiques ne sont pas efficaces dans ce syndrome et ne parviennent pas à empêcher la chute des dents. Les patients atteints de cette pathologie nécessitent de façon précoce une réhabilitation bucco-dentaire partielle ou complète. (35)(36)(37)



Figure 7 : Cas clinique d'une patiente de 4 ans atteinte d'un syndrome de Papillon-Lefèvre : elle présente une perte de la 61 et de la 71, une inflammation gingivale sévère et généralisée et des récessions gingivales marquées. (37)

#### 4. TABLEAUX RECAPITULATIFS

	SYNDROME DE KOSTMANN	SYNDROME DE JOB-BUCKLEY	HYPOPLASIE CARTILAGE CHEVEUX
<i>Gène muté</i>	ELA 2	STAT3	RMRP
<i>Test anténatal</i>	Non	Oui si mutation identifiée dans la famille	Oui si mutation identifiée dans la famille
<i>Anomalies immunitaires</i>	Monocytose Eosinophilie >500/mm <sup>3</sup> Neutropénie sévère <500/mm <sup>3</sup>	Hyper éosinophilie 500-2000/mm <sup>3</sup> PNN souvent réduits et inconstants IgE > 2000 UI/mL LB et LT normaux	Neutropénie, lymphopénie et hypogammaglobulinémie parfois retrouvées
<i>Signes cliniques</i>	Infections bactériennes sévères avec abcès (poumons, peau, cavité orale, oreilles)	Faciès caractéristique Eczéma Abcès cutanés Infections pulmonaires Pneumatocèles	Cheveux clairsemés Retard de croissance des membres courts Petite taille Articulations lâches
<i>Risque carieux</i>	Augmenté	Augmenté	/
<i>Risque parodontal</i>	<b>Maladie parodontale précoce</b> (denture temporaire)	/	/
<i>Candidose</i>	/	Peau Muqueuses <b>Candidoses buccales ++</b>	/
<i>Lésions dermatologiques</i>	/	Palais Langue Joue Lèvres	/
<i>Anomalie d'éruption</i>	/	<b>Anomalie de la rhizalyse des dents temporaires entravant l'éruption des dents permanentes</b>	/
<i>Anomalie de nombre</i>	/	/	/
<i>Anomalie de forme</i>	/	/	/
<i>Anomalie de structure</i>	/	Anomalies dentinogénèse	/
<i>Anomalie de position</i>	/	Malocclusion Double rangée de dents	Vestibulo-version des incisives parfois retrouvées

	SCHIMKE	INCONTINENTIA PIGMENTI	SYNDROME DE PAPILLON-LEFEVRE
Gène muté	SMARCAL1	NEMO	CTSC
Test anténatal	Oui si mutation identifiée dans la famille	Oui	Serait possible mais non rapporté ce jour
Anomalies immunitaires	Déficit des lymphocytes T Neutropénie survenant à la fin de la 3 <sup>ème</sup> année de vie	Eosinophilie Leucocytose	Déficit des lymphocytes B et T Anomalie du chimiotactisme et de la phagocytose des polynucléaires
Signes cliniques	Retard de croissance affectant le tronc Dysplasie spondylo-épiphysaire Anomalies vasculaires Dysfonction rénale Faciès caractéristique	Dysplasie ectodermique Plaques verruqueuses Hyperpigmentation Alopécie Dystrophie inguinale	Kératodermie palmo-plantaire Infections cutanées et systémiques
Risque carieux	Augmenté	Augmenté	/
Risque parodontal	/	/	<b>Maladie parodontale précoce sévère</b> touchant les deux dentures
Candidose	/	/	/
Lésions dermatologiques	/	/	/
Anomalie d'éruption	/	<b>Retard</b>	/
Anomalie de nombre	Agénésies possibles	<b>Agénésies</b>	/
Anomalie de forme	<b>Couronnes en cloche</b> sur les molaires et prémolaires Microdontie possible <b>Malformation des racines</b>	<b>Couronnes coniques</b>	/
Anomalie de structure	<b>Décolorations jaunes/grises</b> inconstantes Hypoplasie de l'émail Dentine molle	Malformations de l'émail possibles	/
Anomalie de position	/	Perte de dimension verticale Malocclusions	/

## II. ETHIOPATHOGENIE ET MANIFESTATIONS ORALES DES PATHOLOGIES IMMUNITAIRES ET CONGENITALES

### 1. LE RETARD D'ERUPTION

#### 1.1. Rappels sur l'éruption dentaire et le mécanisme de rhizalyse

L'éruption dentaire est un mécanisme physiologique dynamique programmé génétiquement selon une chronologie précise pour chaque dent. Elle permet d'acheminer la dent de sa position intra-osseuse à sa position définitive sur l'arcade dentaire dans le milieu endo-buccal de façon à établir une occlusion fonctionnellement stable et efficace.

C'est un processus composé d'une succession d'évènements biologiques simultanés ayant une action au niveau de la dent mais aussi de son environnement : la dent débute son éruption en parallèle du début de la formation radiculaire, l'os alvéolaire subit un remodelage de sa structure par des phénomènes d'apposition et résorption osseuse permettant la création du chemin d'éruption pour la dent. Dans le cadre de l'éruption des dents permanentes, se rajoute à ces phénomènes la résorption radiculaire des dents temporaires (38).

Trois stades sont décrits dans la littérature concernant la vie de la dent temporaire :

- Le stade I est le stade de croissance et de développement, marqué par l'édification radiculaire, les apex largement ouverts, une riche vascularisation et un fort potentiel cellulaire.
- Le stade II est le stade de maturation et de stabilité, les apex sont fermés, la dent temporaire est physiologiquement proche d'une dent permanente.
- Le stade III est le stade de régression, constitué des premiers signes de rhizalyse jusqu'à l'exfoliation complète de la dent.

L'éruption dentaire est composée de trois phases :

- Une phase pré-éruptive se déroulant dans l'os alvéolaire où se produit une légère dérive de la dent lors de la formation de la couronne, l'os entoure progressivement le germe dentaire en formation.
- Une phase éruptive pré-fonctionnelle débutant lors de la formation radiculaire. Il s'agit du début de migration de la dent vers le milieu buccal par des phénomènes de remodelage osseux polarisé permettant la création du chemin d'éruption pour la dent. La résorption osseuse se produit dans la partie coronaire et l'apposition osseuse se fait à la base de la crypte et constitue une force éruptive pour la dent. A la fin de cette phase, le ligament alvéolo-dentaire débute sa formation.

- Une phase post-éruptive débutant après la percée de la dent dans le milieu buccal. Celle-ci continue son éruption jusqu'au contact avec les dents antagonistes afin de trouver sa position fonctionnelle sur l'arcade. (38)

Le follicule dentaire est constitué de cellules organisées en bandes en contact avec le germe dentaire et de cellules en contact avec l'os dont l'organisation est plus lâche. Il est responsable de la coordination des événements cellulaires permettant au germe dentaire de migrer pour réaliser son effraction gingivale dans le milieu buccal.

Le follicule dentaire et le réticulum étoilé sont deux composants de la dent permanente en éruption semblant avoir un rôle sur la résorption des racines des dents temporaires. Selon la position du follicule dentaire de la dent permanente, des forces inégales peuvent être appliquées sur les racines des dents temporaires. Kronfeld a suggéré en 1930 que le follicule dentaire était responsable de la rhizolyse des dents temporaires.

D'après Marks et Cahill, le follicule dentaire de la dent permanente contrôlerait le processus de remodelage osseux en régulant l'activité des ostéoclastes et donc la formation du chemin d'éruption ainsi que les événements provoquant la résorption radiculaire des dents temporaires en régulant l'activité des odontoclastes. Ils ont mené une étude en 1980 montrant que l'ablation du follicule dentaire inhibait la formation du chemin d'éruption. La résorption osseuse et la résorption radiculaire des dents temporaires semblent être des événements génétiquement programmés et non mécaniques. Cahill montre dans une étude de 1969 que le chemin d'éruption se forme même si la dent est immobilisée dans l'os.

Les odontoclastes sont des cellules ayant des caractéristiques similaires aux ostéoclastes dans leurs propriétés métaboliques et enzymatiques. Ils libèrent des enzymes hydrolytiques sur les lacunes de résorption ou sur les lysosomes pour permettre la dégradation des tissus, ils déminéralisent les cristaux d'apatite des tissus durs dentaires par le biais d'une  $H^{+}/-ATPase$  et dégradent les protéines dentinaires par l'action de la cathepsine K et de la MMP-9. Ils sont donc capables de résorber la dentine puis de se détacher des surfaces résorbées.

De la même façon que les ostéoclastes, les odontoclastes expriment le récepteur RANK tandis que RANKL est exprimé sur la membrane des odontoblastes, les cellules pulpaires, les fibroblastes du ligament alvéolo-dentaire et les cémentoblastes. CSF-1 et OPG sont également exprimés par les odontoblastes et les cellules pulpaires de la même manière que les ostéoblastes. L'expression de RANKL, OPG (ostéoprotégrine) (et CSF-1 (colony stimulating factor 1) par ces cellules permet la différenciation et l'activation des précurseurs des odontoclastes localement retrouvés dans des conditions de résorption radiculaire.

Il existe cependant des différences car si certains facteurs systémiques comme la parathormone (PTH) affectent le processus de résorption osseuse, le processus de résorption radiculaire ne semble pas touché car les cémentoblastes recouvrant les surfaces radiculaires ne répondent pas de la même façon à la PTH, ce qui peut expliquer la résistance radiculaire à la PTH. Les racines sont également recouvertes de fibres de collagène et d'une zone cémentoïde sous les cémentoblastes protégeant les racines de la résorption. Cette couche de protection que forment ces structures doit être rompue avant le début de la rhizolyse physiologique des dents temporaires.

Il est souvent admis que la pression exercée par la dent permanente en éruption joue un rôle participant dans le déclenchement de la résorption de la dent temporaire. Les études ont montré qu'il n'est pas indispensable d'avoir une dent successionale pour obtenir la résorption radiculaire d'une dent temporaire, même si le processus peut être retardé.

Plusieurs événements moléculaires entrent en jeu dans le phénomène d'éruption et de résorption, par le moyen de cytokines, de facteurs de croissance et de facteurs de transcription. La PTH, le facteur de croissance transformant TGF $\beta$  et l'interleukine-1 $\alpha$  sont produites par les cellules du réticulum étoilé et régulent l'éruption dentaire en se liant à leurs récepteurs sur les cellules du follicule dentaire.

Le follicule dentaire dans sa partie coronaire sécrète alors des facteurs chimiotactiques tels que CSF-1, MPC-1 ou VEGF dans le but d'attirer et recruter des monocytes. Sous l'influence de cytokines comme NF $\kappa$ B, Cfos, CSF-1 et ODF, ces monocytes se différencient ensuite en ostéoclastes ou en odontoclastes quand ils entrent en contact avec des cellules exprimant RANKL, une protéine membranaire des odontoblastes et des ostéoblastes.

La PTH permet d'augmenter la sécrétion de RANKL et de réguler OPG (inhibiteur de RANKL) sur les cellules du follicule dentaire : ces cellules ont la capacité de coordonner la différenciation des monocytes en ostéoclastes ou en odontoclastes selon le type de cellules nécessaires. La PTH a donc une action sur le follicule dentaire mais aussi sur le milieu péri-dentaire car le ligament alvéolo-dentaire dérive du follicule dentaire.

OPG (et non RANKL) est exprimé par les cellules parodontales dans des conditions de non-résorption et par les cémentoblastes -en grande quantité- inhibant la formation de cellules capables de résorption, ce qui protège le cément et donc les racines de la résorption. Dans des conditions de résorption, un niveau augmenté de RANKL et diminué d'OPG contribue à la résorption radiculaire.

De plus, les facteurs de croissance BMP-6 et BMP-2 sont fortement exprimés dans la partie basale du follicule dentaire et influencent l'apposition osseuse à ce niveau. Wise et al en 2011 montrent qu'inhiber les BMP entraînent un retard voire un arrêt complet de l'éruption dentaire.

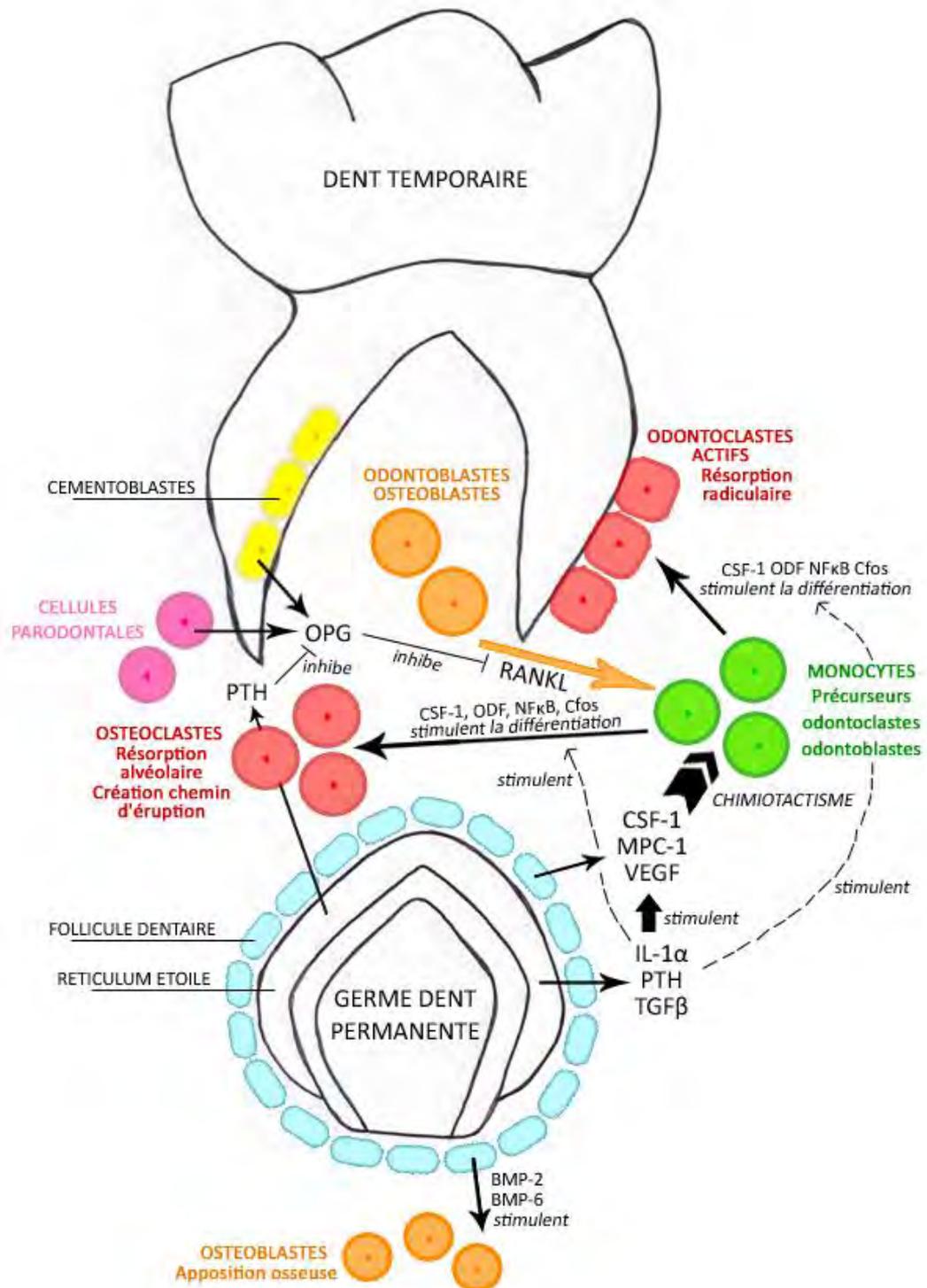


Figure 8 : Évènements moléculaires dans les phénomènes d'éruption et de rhizalyse dentaire.  
Réalisation par Guillaume Solène

Durant la résorption radiculaire, les cellules inflammatoires comme les lymphocytes B et T s'infiltrent dans la pulpe et les odontoblastes dégénèrent. Les odontoclastes résorbent alors la dentine exposée et la pré-dentine au niveau du plancher pulpaire puis vers les cornes pulpaires, et enfin de grandes zones d'émail.

Le mécanisme de résorption radiculaire physiologique des dents temporaires n'est pas continu dans le temps, il est marqué de périodes de résorption actives, de phases de repos et de phases de réparation durant lesquelles les cémentoblastes présents au front de résorption forment des structures calcifiées sur certaines zones de la racine entraînant un rattachement partiel de la dent. La résorption reste plus rapide que la réparation ce qui entraîne inévitablement la chute de la dent temporaire. (38)(39,40)

**Si les phénomènes d'éruption dentaire et de résorption radiculaire sont génétiquement programmés selon une certaine chronologie, il existe une variabilité inter-individuelle dans la chronologie d'éruption et de résorption dentaire, sans raison pathologique.**

**Une éruption est retardée lorsqu'elle survient 6 mois après les dates normales d'éruption pour une dent temporaire et 1 an après pour une dent permanente. Un retard d'exfoliation généralisé est en général dû à une pathologie syndromique (tels que le syndrome de Down) ; lorsqu'il est localisé, les causes sont alors multiples, les plus fréquentes étant une ankylose de la dent temporaire ou une agénésie de la dent permanente successionale (38).**

## **1.2. Le retard d'éruption dans le syndrome de Job-Buckley**

### *1.2.1. Incidence*

Grimbacher et al ont étudié une cohorte de 30 patients atteints du syndrome de Job-Buckley. Ils ont rapporté que :

- 72% des patients âgés de plus de 8 ans atteints de ce syndrome ont conservé des dents lactéales, n'ont pas vu l'éruption de dents permanentes ou ont rapporté l'éruption des dents permanentes à proximité des dents temporaires créant une double rangée de dents(22) (dans cette situation, les dents permanentes font leur éruption en lingual des dents lactéales ce qui prédispose ces patients à une malocclusion(41)).



Figure 9 : éruption en lingual des incisives permanentes dues à une persistance des incisives temporaires sur arcade chez un enfant de 8 ans atteint du syndrome de Job-Buckley(41)

- Pour les patients âgés de 8 à 16 ans, il a été remarqué que l'âge dentaire correspond à l'âge chronologique mais l'éruption des dents permanentes est retardée par rapport aux moyennes d'éruption des patients sains du même âge.
- Certains patients âgés de 20 à 35 ans ont présenté des signes de résorptions tardifs avec parfois des restes de dents lactéales et/ou des signes de dents permanentes en éruption.

Cependant, l'étude a montré que pour les dents permanentes accessionnelles (sans dents temporaires les ayant précédées), il n'y a pas eu de retard d'éruption. Les dents permanentes sont en général bien présentes et visibles sur une radiographie (10).

O'Connell et al ont étudié un groupe de 34 patients atteints du syndrome de Job-Buckley :

- Pour les 6 patients de moins de 7 ans, l'éruption des dents lactéales s'est réalisée sans retard. Il n'y a pas eu d'anomalies de taille, de forme ou de nombre relevées par les patients et/ou par leur praticien.
- Pour les 10 patients âgés de 7 à 17 ans : 75% d'entre eux ont présenté une rétention de dents temporaires créant une barrière physique et entraînant le blocage de l'éruption des dents permanentes ou entraînant un défaut du chemin d'éruption conduisant à une double rangée de dents. 80% des patients ont noté un retard significatif d'éruption dentaire. Cependant, il n'y a pas eu de retard d'éruption des premières et deuxièmes molaires permanentes pour cette catégorie de patients. Des extractions séquencées des dents temporaires ont du être réalisées chez la majorité des patients afin de permettre l'éruption des dents permanentes. Une fois les dents lactéales extraites, les radiographies réalisées montrent que l'éruption se fait normalement en termes de chronologie et de trajet d'éruption.
- Pour les 18 patients de l'étude dont l'âge était supérieur à 20 ans : 11% des patients ont signalé avoir encore des dents lactéales, 17% une éruption retardée significative, 44% ont eu recours à des extractions de dents lactéales durant leur adolescence et 28% n'ont pas signalé de retard.

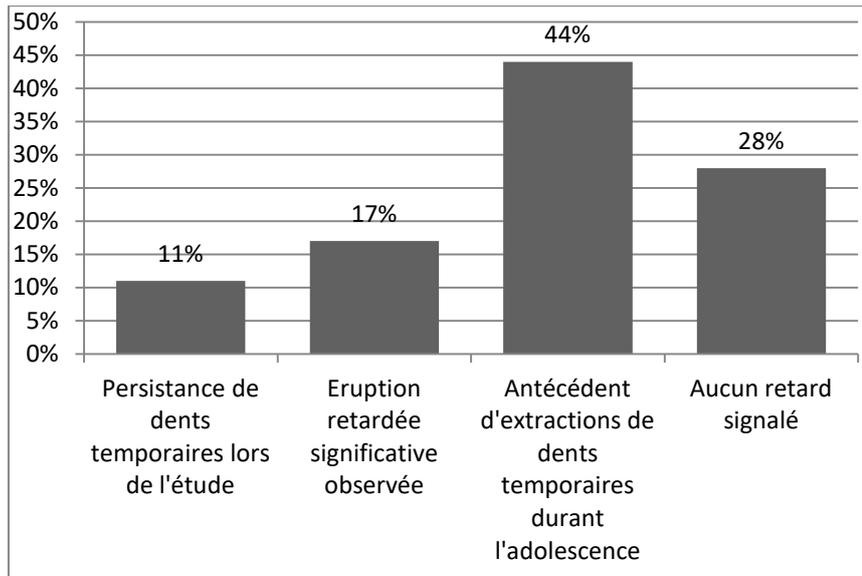


Figure 10: Troubles de l'éruption chez les patients âgés de 20 à 40 ans dans l'étude de O'Connell

Les deux auteurs ont observés au total 64 patients et retrouvent de la même façon un retard d'éruption des dents permanentes : cela serait consécutif à la persistance des dents temporaires sur les arcades et ne serait pas dû à un retard de développement dentaire. Si dans certains cas la résorption radiculaire des dents temporaires se produit, celle-ci reste très lente (9). Dans la grande majorité des cas, l'intervention du chirurgien-dentiste est nécessaire afin d'extraire les dents temporaires : les incisives, canines et prémolaires permanentes parviennent ensuite à faire leur éruption. La plupart des patients âgés de plus de 18 ans dans ces études rapportent avoir eu recours à des extractions programmées des dents temporaires ou des restes de dents temporaires n'étant jamais tombés. (10)(22)



Figure 11 : Extraction programmée d'une incisive temporaire retenue : aucun signe du processus de résorption radiculaire n'est observé (10)

La cause la plus fréquente de retard dans la rhizalyse des dents temporaires est l'ankylose. Cette cause est mise de côté dans le syndrome de Job-Buckley car radiologiquement, le ligament parodontal est bien mis en évidence. (20)

### 1.2.2. Etude histologique

O'Connell et al ont procédé à une étude histologique d'une canine lactéale extraite chez un patient âgé de 12 ans atteint du syndrome de Job-Buckley à la suite d'une lésion carieuse profonde ayant entraîné une nécrose pulpaire. Une résorption minimale et symétrique de la portion apicale radiculaire a été observée.

Concernant le cément, sa composition et son épaisseur étaient normales avec une couche de cément acellulaire couvrant les deux tiers de la racine cervicale et une couche de cément cellulaire au niveau apical.

Cette étude histologique a cependant montré une persistance anormale de la gaine épithéliale de Hertwig au niveau du premier et du dernier tiers radiculaire des dents temporaires. Or, après une édification radiculaire complète et achevée, la gaine épithéliale de Hertwig doit physiologiquement disparaître.

Il est admis que les cytokines sont impliquées dans la régulation de l'éruption dentaire. Les patients atteints du syndrome de Job-Buckley possèdent une mutation de STAT3 dans les lymphocytes B créant une réponse déficiente aux cytokines (notamment IL-6, IL-10 et TNF- $\alpha$ ) et donc un défaut de réponse immunitaire à l'inflammation. D'après O'Connell et al, ce déficit de réponse inflammatoire pourrait être responsable de la diminution de résorption radiculaire des dents lactéales.

L'éruption dentaire est également régulée par le facteur tissulaire de croissance TGF- $\beta$ , l'interleukine 1 et le colony-stimulating factor 1 CSF-1. L'expression active de ces facteurs de croissance sur les cellules de la gaine épithéliale de Hertwig pourrait suggérer que la persistance de ces cellules protège les racines de la rhizalyse.

**Ainsi, le retard d'éruption dans le syndrome de Job-Buckley serait le résultat d'un défaut de résorption des dents temporaires et non un défaut dans l'éruption des dents permanentes en elle-même. Les dents temporaires et les dents permanentes qui ne sont pas précédées de dents temporaires réalisent de façon normale leur éruption. Aucun défaut de forme, de taille, de teinte ou de structure n'est mis en évidence. La persistance anormale de la gaine épithéliale de Hertwig à la fin de l'édification radiculaire pourrait avoir un rôle dans le défaut de rhizalyse des dents temporaires. De plus, le défaut de réponse immunitaire causé par la mutation de STAT3 pourrait également avoir un rôle dans la diminution du processus de résorption.**

Néanmoins, des études restent à mener pour expliquer précisément le rôle de la persistance de la gaine de Hertwig : si des hypothèses sont données, à ce jour, la littérature ne permet pas d'affirmer ce qui bloque la résorption radiculaire des dents temporaires.

## 2. LES MANIFESTATIONS DERMATOLOGIQUES INTRA-BUCCALES

### 2.1. Lésions de la muqueuse dans le syndrome de Job-Buckley

Domingo et al (42) ont décrit des lésions de la muqueuse intra-buccale et gingivale (impliquant le palais dur, le dos de la langue et la muqueuse labiale) chez 75% des patients atteints du syndrome de Job-Buckley. Ils ont proposé une classification de ces lésions :

- Au niveau du palais dur, sur l'ensemble du palais dur ou sur la ligne médiane sous forme de pont fibrotique. Domingo et al ont divisé les lésions de la ligne médiane en 4 catégories selon leur forme :
  - P1 : Kératose de surface généralisée entrecroisée par des fissures superficielles formant des motifs non spécifiques ou en configuration de pavés. Il s'agit de la manifestation palatine la plus mineure.
  - P2 : Mince revêtement fibrotique sagittal situé sur la ligne médiane dont la longueur est inférieure à toute la longueur du palais dur.
  - P3 : Pont fibreux linéaire plus épais, parfois entouré de petites papules, couvrant toute la longueur du palais dur.
  - P4 : Cylindre multilobulaire épais sagittal et médian avec de multiples papules et nodules de surface, certains entourés de profondes rainures et de cavités autour de la jonction entre le palais dur et le palais mou.

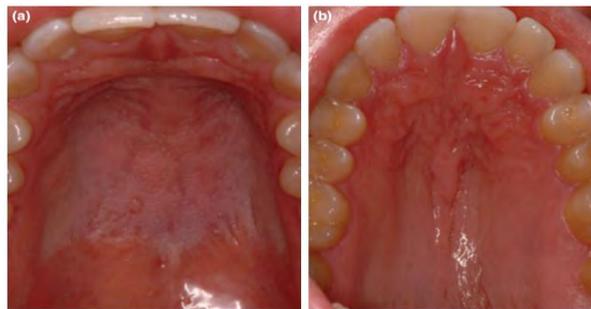


Figure 12 : Lésions orales du palais dur : (a) stade P1 ; (b) stade P2 (42)

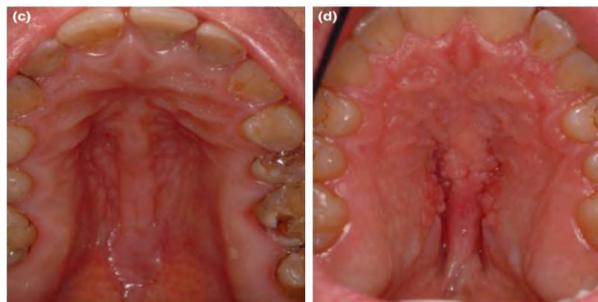


Figure 13: Lésions orales du palais dur : (c) stade P3 ; (d) stade P4 (42)

- Au niveau de la langue :

Domingo et al proposent une classification des lésions de la langue en se basant sur les paramètres modifiés de Farman concernant la langue fissurée (42) :

- T1 : Rainures superficielles (<1 mm) réparties sur moins d'un tiers de la surface de la face dorsale de la langue.
- T2 : Rainures profondes (>1 mm) réparties sur moins d'un tiers de la surface de la face dorsale de la langue.
- T3 : Rainures profondes (>1 mm) réparties sur plus d'un tiers de la surface de la face dorsale de la langue.
- T4 : Lésion très profonde (>2 mm) sous forme de fente ovoïde ou de pyramide solitaire médiane, avec ou sans lambeau de tissu sus-jacent, avec ou sans fissures, situées dans le raphé médian antérieur des papilles circumvallées (caliciformes). Il s'agit de la forme la plus sévère.

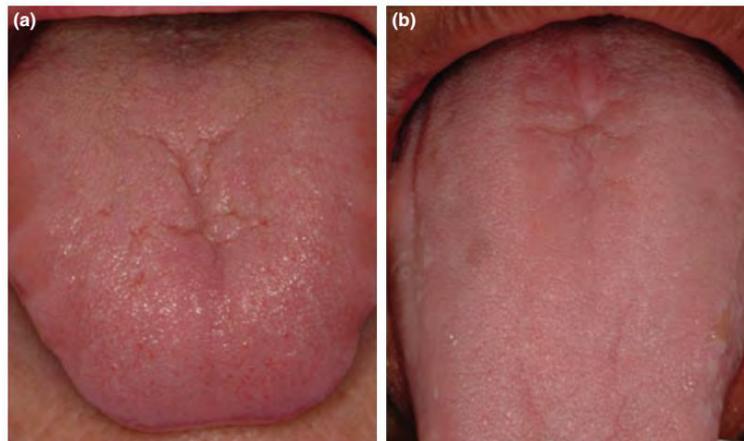


Figure 14 : Lésions orales de la langue : (a) stade T1 ; (b) stade T2 (42)

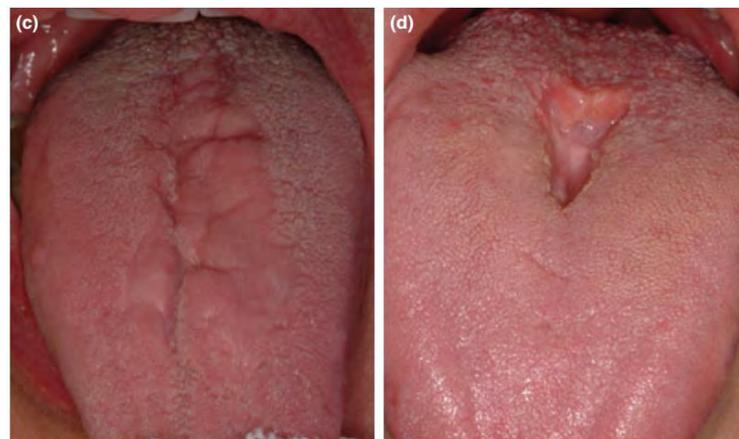


Figure 15 : Lésions orales de la langue : (c) stade T3 ; (d) stade T4 (42)

- Au niveau de la muqueuse buccale (42) :
  - BM1 : Multiples lésions kératosiques de la muqueuse, non frottée avec une compresse, striées, inégales ou en peluche, avec ou sans érythème environnant, avec ou sans fissures, unilatérales ou bilatérales.
  - BM2 : Multiples fissures muqueuses, profondes ou superficielles, unilatérales ou bilatérales.

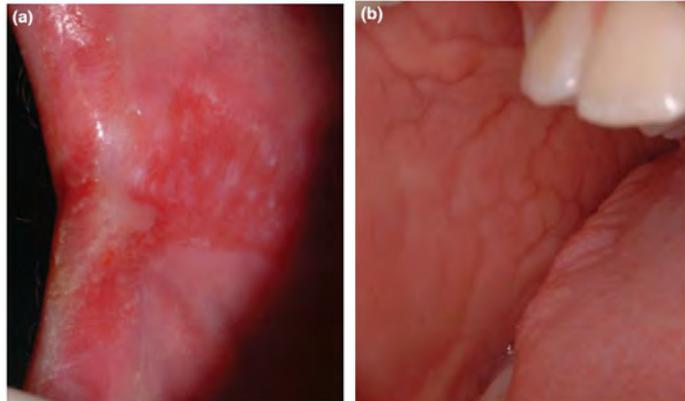


Figure 16 : Lésions de la muqueuse buccale : (a) stade BM1 ; (b) stade BM2 (42)

- Au niveau de la muqueuse labiale (42) :
  - LM1 : Multiples lésions kératosiques de la muqueuse, non frottée avec une compresse, striées, inégales ou en peluche, avec ou sans érythème environnant, avec ou sans fissures, situées sur la lèvre supérieure et/ou inférieure.
  - LM2 : Multiples fissures muqueuses, profondes ou superficielles, situées sur la lèvre supérieure et/ou inférieure.

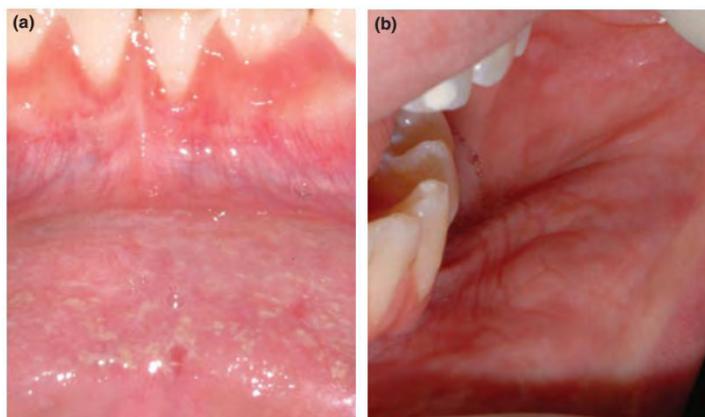


Figure 17 : Lésions de la muqueuse labiale : (a) stade LM1 ; (b) stade LM2 (42)

Au niveau des muqueuses labiales et jugales, les lésions peuvent ressembler à des formations de lichen.

Selon l'étude menée par Domingo et al, 76,7% des patients étudiés ont présenté au moins une lésion de la muqueuse (46 patients sur 60) : l'incidence des lésions du palais dur était de 55%, l'incidence des lésions linguales de 60%, des lésions de la muqueuse buccale de 23% et celle des lésions de la muqueuse labiale était de 8%. De toutes les sous-catégories de lésions, celles ayant été le plus fréquemment observées sont le stade T1 des lésions de la langue (30%) et le stade P2 des lésions du palais dur (23%).

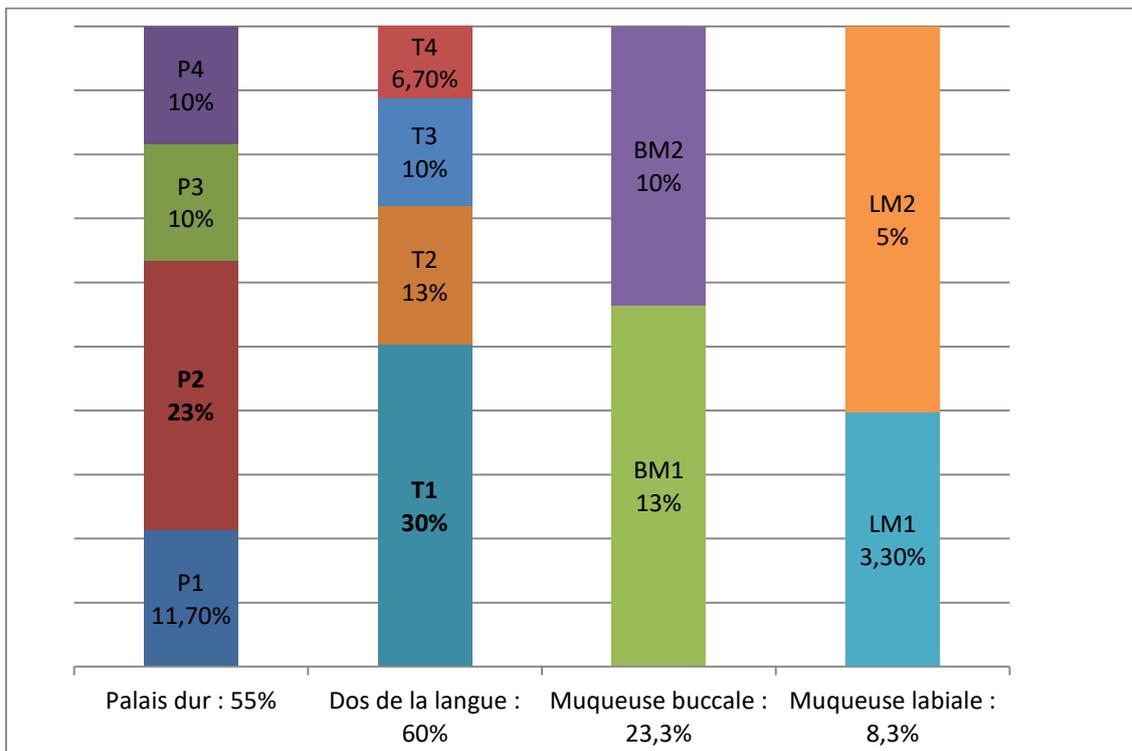


Figure 18 : répartition de l'incidence des différentes formes de lésions intra-oraux

Toutes les lésions intra-buccales semblent être asymptomatiques, parfois présentes depuis l'enfance, parfois non remarquées par les patients(42) et ne nécessitent pas d'intervention particulière. Leur cause est incertaine : elles peuvent apparaître suite à une infection chronique due au syndrome ou être un symptôme de la maladie. Leur apparition et leur développement n'a pas de lien avec l'âge ou le sexe. (20)(41)(42)

L'apparition de lésions intra-oraux semble indépendante du faciès caractéristique et de la persistance des dents temporaires.

De plus, l'apparition d'ulcérations individuelles ou d'aptes récurrents peut être observée chez les patients atteints de ce syndrome mais n'est pas caractéristique.

Le développement de lésions intra-orales dans la maladie de Job-Buckley est un évènement dont la fréquence de survenue est suffisamment élevée pour affirmer que le diagnostic de ces lésions par le chirurgien-dentiste peut être un outil d'aide au diagnostic précoce de ce syndrome. De plus, il peut être difficile chez certains enfants de déterminer l'origine d'un retard d'exfoliation de dents lactéales : le diagnostic de ces lésions intra-orales peut permettre d'émettre des hypothèses plus précises.

## 2.2. Infections buccales dans le syndrome de Job-Buckley

Les candidoses de la muqueuse buccale dans le syndrome de Job-Buckley sont causées par un défaut de Th17 et à la diminution de production de peptides antimicrobiens conduisant à une dysbiose de l'environnement buccal (43).

### 2.2.1. Infections fongiques

L'apparition et le développement d'infections fongiques de type candidose buccale (de type érythémateuse, pseudomembraneuse, glossite rhomboïde médiane ou chéilite angulaire) sont communs dans le syndrome de Job-Buckley dans toutes les tranches d'âge (41).

82% des patients ont été confronté à une infection par *Candida* lors de l'étude. Il n'y a pas de sites préférentiels quant à leur développement. La chéilite angulaire s'est développée avec une incidence de 38% chez les patients de l'étude (37).

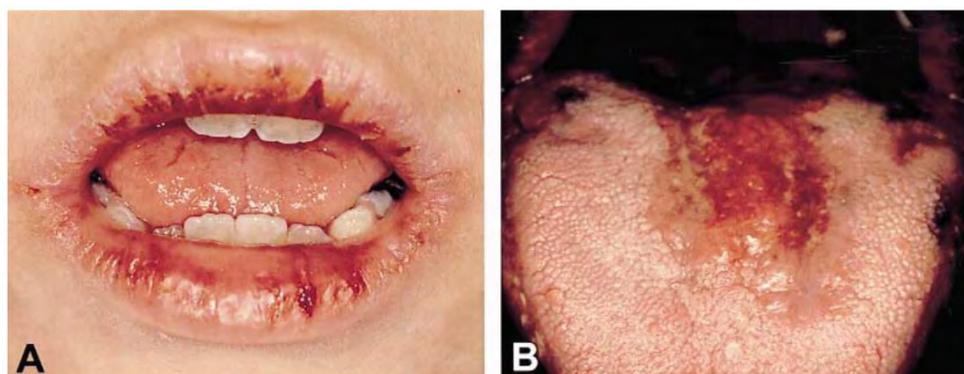


Figure 19 : A : Fissures bilatérales des lèvres avec chéilite angulaire chez un patient de 8 ans. B : Patiente de 20 ans présentant une glossite rhomboïde médiane. (20)

Abusleme et al (43) ont étudié les manifestations orales de 36 patients atteints de la pathologie :

- 86% des patients ont manifesté des épisodes récurrents de candidose orale
- Les patients ont rapporté le développement de la candidose avant l'administration d'antibiotiques et d'antifongiques
- Une réduction des taux de calprotectine, une protéine présente dans la salive, a été observée chez les patients atteints de la pathologie

- 19,4% des patients présentaient une xérostomie au moment de l'étude

Ils ont mené une seconde étude comparant 9 patients AD-HIES atteints d'infections fongiques actives, 9 patients AD-HIES dépourvus d'infections fongiques actives et 25 patients sains. Chez les patients sains et malades dépourvus d'infections actives, il existait une grande variabilité des genres et des espèces dans la composition du microbiote fongique, avec une prédominance du genre *Malassezia* sur la langue et les surfaces muqueuses et un taux élevé de *Candida Albicans* et de *Candida Parapsilosis*, du genre *Boletus* et du genre *Penicillium*.

Une diminution de la diversité fongique a été mise en évidence chez les patients infectés : le genre *Candida* est retrouvé en majorité sur la langue (87,1-100%) et sur les lésions buccales (85-100%), principalement *Candida Albicans*. Cette étude révèle le rôle spécifique de l'immunité à médiation par STAT3 et Th17 permettant de contenir *Candida Albicans* en tant qu'organisme commensal et non opportuniste, comme il le devient dans les patients AD-HIES infectés.

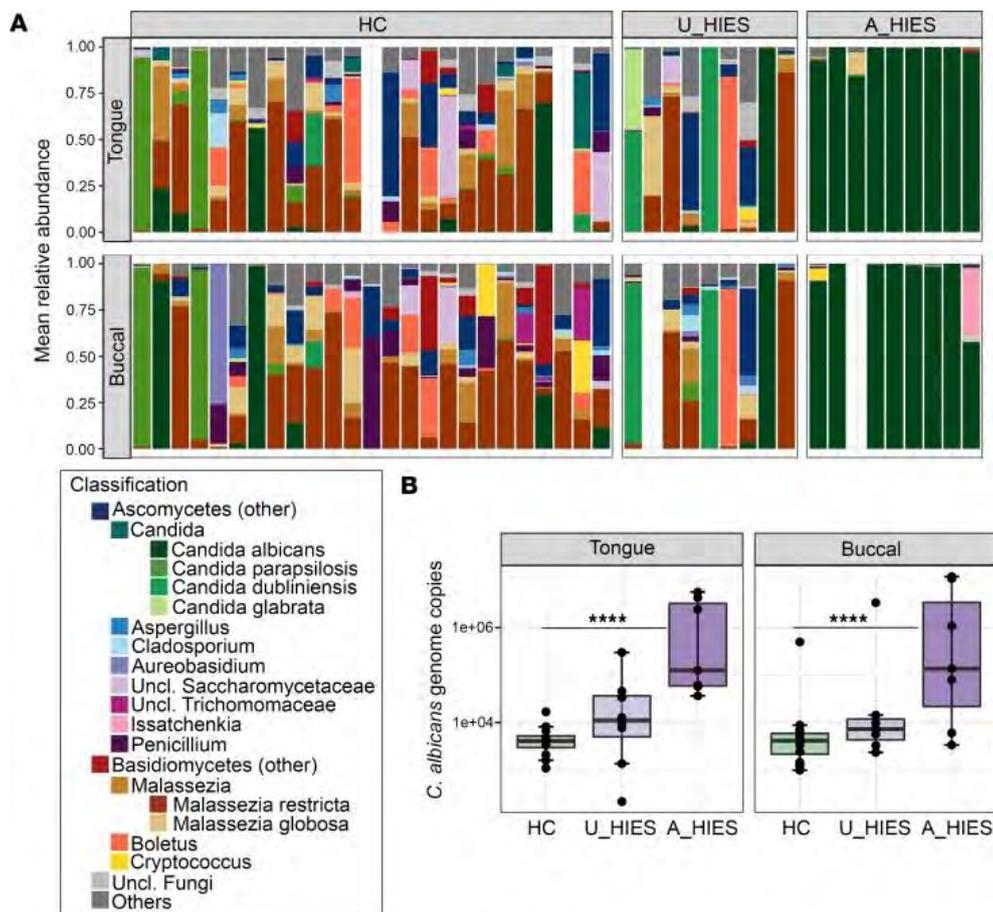


Figure 20 : Description des taux fongiques dans les patients sains et dans les patients atteints de AD-HIES dans l'étude de Abusleme et al. HC représente le groupe des patients sains, U\_HIES le groupe des patients malades non infectés et A\_HIES le groupe des patients malades et infectés. Chaque barre verticale représente un patient étudié. Si la diversité fongique est largement observée chez les patients sains HC et les patients malades non infectés U\_HIES, la muqueuse orale des patients AD-HIES infectés est majoritairement dominée par *Candida Albicans*. (43)

### 2.2.2. Infections bactériennes

Dans la flore bactérienne commensale et notamment sur la langue et les muqueuses orales, les bactéries principalement retrouvées sont *Streptococcus*, *Prevotella* et *Rothia*. L'étude d'Abusleme et al montre que les patients AD-HIES présenteraient une diversité bactérienne réduite. Certaines bactéries de la flore commensale telles que *Neisseria*, *Porphyromonas* et *Haemophilus* retrouvées chez le patient sain sont significativement diminuées dans la flore des patients AD-HIES. A l'inverse, *Streptococcus* est largement augmenté (notamment *Streptococcus Mutans* et *Streptococcus Oralis*). (43)

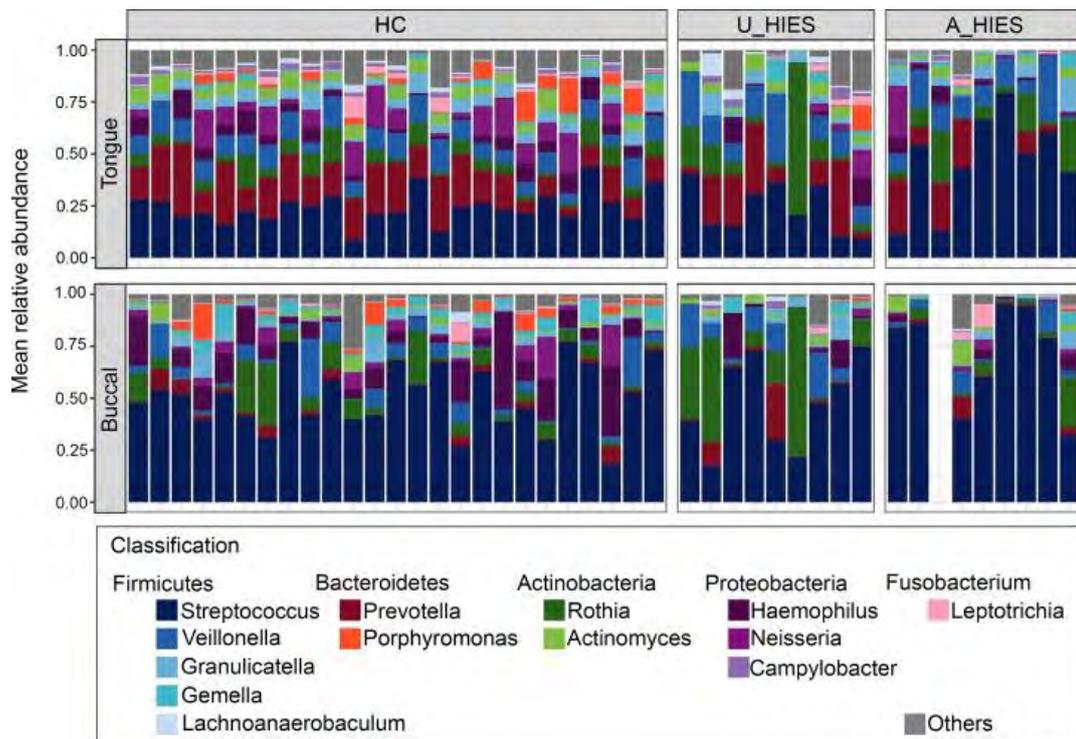


Figure 21 : Description des espèces bactériennes présentes dans les patients sains et dans les patients atteints de AD-HIES dans l'étude de Abusleme et al. HC représente le groupe des patients sains, U\_HIES le groupe des patients malades non infectés et A\_HIES le groupe des patients malades et infectés. Chaque barre verticale représente un patient étudié. Si la diversité bactérienne est largement observée chez les patients sains HC et les patients malades non infectés U\_HIES, certaines espèces bactériennes disparaissent chez les patients A\_HIES et *Streptococcus* est plus largement retrouvé. (43)

### 2.3. Infections fongiques dans le syndrome de Kostmann

Le développement d'infections fongiques ne s'est pas présenté dans le cadre d'un syndrome de Kostmann d'après les cas étudiés dans la littérature par Fernandes et al, Defraia et Marinelli et Carlsson et al.

### 3. LES DESORDRES ET CONSEQUENCES SUR LA SPHERE PARODONTALE

#### 3.1. Conséquences parodontales dans le syndrome de Kostmann

Même avec un traitement par facteurs de croissance rétablissant un taux normal de PNN, les patients atteints d'un syndrome de Kostmann développent secondairement des maladies gingivales et parodontales érosives, hémorragiques et douloureuses, associées à des ulcérations neutropéniques que le traitement ne parvient pas à restreindre(4). La lyse osseuse se produit très tôt et de manière très rapide. La littérature rapporte un déficit en qualité et en quantité des leucocytes polynucléaires présents dans le sulcus.(5)

Certains auteurs décrivent un déficit salivaire en peptides antibactériens produits par les PNN (10). Ces peptides produisent des cytokines et toxines sélectives dirigées contre les membranes bactériennes (4), mais aussi les virus encapsulés et les champignons. Un des peptides déficitaire est le peptide antibactérien cathelicidine-LL-37, auquel sont sensibles les bactéries parodontales *Fusobacterium Nucleatum* et *Aggregatibacter Actinomycetemcomitans* (44). L'équilibre entre les bactéries de la flore buccale et l'hôte se retrouvant rompu, la susceptibilité au développement d'infections est augmentée (5)(3)(9).

**Ce déficit en peptides antibactériens pourrait expliquer le fait que la maladie parodontale persiste malgré le traitement par G-CSF et la normalisation du taux de PNN car ce traitement ne permet pas de remonter les taux de peptides antibactériens (3).**

#### 3.2. Conséquences parodontales dans le syndrome de Job-Buckley

L'étude de O'Connell et al (22) n'a pas mise en évidence de lyse osseuse causée par une éventuelle maladie parodontale, même si la présence de plaque était commune chez les patients de son échantillon.

## 4. LES LESIONS CARIEUSES

### 4.1. Les lésions carieuses dans la maladie de Kostmann

Dans le syndrome de Kostmann, les PNN produisent une plus faible quantité de défensines HNP1-3, un peptide ayant une action de défense contre les bactéries Gram + et Gram -, de nombreux champignons et quelques virus, ce qui semble lié avec l'augmentation de l'incidence carieuse. (3)(4)(45)

### 4.2. Les lésions carieuses dans le syndrome de Job-Buckley

Lors de l'étude de O'Connell et al (20) deux cas de lésions carieuses ont été rapportés mais leur étiologie a pu être mise en évidence rapidement (consommation importante de glucides sous forme liquide). Cependant, les médicaments administrés pour lutter contre le syndrome de Job-Buckley sont souvent sucrés et peuvent augmenter le risque de développement de lésions carieuses : les patients et leur famille doivent être avertis de ce risque et veiller à maintenir une hygiène bucco-dentaire rigoureuse.

Abusleme et al (43) ont mis en évidence une augmentation de *Streptococcus Mutans* chez les patients AD-HIES infectés par une candidose, cette bactérie étant reconnue comme le principal agent étiologique de la carie dentaire. Les auteurs rapportent une augmentation de la prévalence des caries entre les patients sains étudiés (22 patients) et les patients AD-HIES étudiés (36 patients). L'étude ne permet pas de conclure à un lien de cause à effet entre l'infection par candida des patients AD-HIES, la prolifération de *Streptococcus sp* et le développement de lésions carieuses mais elle suggère que les déficits d'immunité retrouvés chez les patients AD-HIES entraînent une dysbiose microbienne entraînant une augmentation de *Streptococcus sp* et une dominance de *Candida albicans* dans la candidose.

**Chez les patients atteints du syndrome de Job-Buckley, la mutation STAT3 entraîne un déficit d'immunité et un défaut de la différenciation de Th17 ce qui déséquilibre le microbiote oral. En conséquence, les patients AD-HIES développent des candidoses récurrentes, avec une prédominance de *Candida albicans*, indépendante de l'utilisation chronique d'antibiotiques et d'antifongiques. De plus, la proportion de *Streptococcus sp* peut être augmentée. Les auteurs suspectent une synergie entre *Candida albicans* et *Streptococcus sp*.**

La littérature a démontré que les communautés orales dominées par *Candida* présentaient une diversité bactérienne réduite et une proportion supérieure de *Streptococcus sp* : ce dernier augmenterait la virulence de *Candida albicans*.

De plus, *Candida albicans* accroît le potentiel cariogène de *Streptococcus* en augmentant la production d'exopolysaccharides et la masse du biofilm, ce qui entraîne des lésions carieuses chez les rongeurs. La littérature montre également que la proportion de *Candida albicans* et de *Streptococcus* est plus élevée dans les caries de la petite enfance et chez les adultes présentant un nombre augmenté de lésions carieuses. L'étude rapporte une augmentation du nombre de lésions carieuses chez les patients AD-HIES par rapport aux patients sains.

**Ainsi, les auteurs concluent que Th17 et STAT3 sont essentiels dans la défense immunitaire orale contre les agents pathogènes et notamment contre *Candida albicans*. Un défaut de Th17 crée une dysbiose du milieu oral dans laquelle *Candida albicans* devient opportuniste et prolifère, favorisant la multiplication des streptocoques oraux, pouvant faciliter le développement de lésions carieuses. (43)**

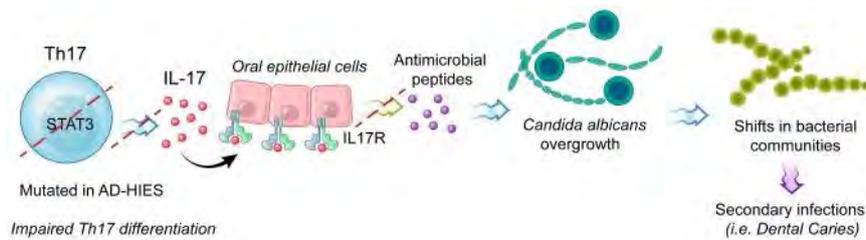


Figure 22 : conséquences du défaut de Th17 sur le microbiote oral (43)

### III. PRISE EN CHARGE DE CES MALADIES IMMUNITAIRES CONGÉNITALES EN ODONTOLOGIE

Le chirurgien-dentiste peut aider à l'orientation et à l'identification d'une maladie en fonction des signes cliniques bucco-dentaires et ne doit pas hésiter à adresser un patient chez un médecin spécialiste.

Par exemple, en cas de récurrence de lésions muqueuses, d'infections, de développement de candidose avec retard d'éruption, le chirurgien-dentiste peut suspecter un syndrome de Job-Buckley : le patient doit être adressé à son médecin pour réaliser des examens supplémentaires.

Lors d'un syndrome diagnostiqué, il est du rôle du chirurgien-dentiste de mettre en place une thérapeutique et un suivi adapté à sa maladie. Cette thérapeutique doit être personnalisée et pluridisciplinaire pour répondre de la meilleure manière aux besoins du patient en termes d'hygiène bucco-dentaire mais aussi de réhabilitation en lui proposant une solution adaptée. Les syndromes que nous avons précédemment étudiés sont souvent diagnostiqués dès la naissance ou au cours de la toute petite enfance : une surveillance clinique et radiologique ainsi que la prise en charge bucco-dentaire doivent être réalisées de manière précoce, tout en étant adaptées à l'âge de l'enfant. (46)

#### 1. HYGIÈNE BUCCO-DENTAIRE ET MÉTHODE DE BROSSAGE

Le maintien de l'hygiène bucco-dentaire est souvent la clé pour limiter les conséquences des grands syndromes au niveau de la cavité buccale chez les enfants mais aussi chez les patients plus âgés.

La prise en charge d'un patient atteint d'un syndrome de Kostmann repose principalement sur la **prévention** afin de limiter le développement de la maladie parodontale.

La technique de maintenance d'hygiène bucco-dentaire doit être expliquée au patient ainsi qu'à sa famille. Plusieurs étapes peuvent être nécessaires pour l'enseignement correct de la méthode de brossage selon l'âge de l'enfant. Premièrement, la méthode de brossage est enseignée et montrée sur un modèle de démonstration. Ensuite, la technique choisie est montrée au patient directement sur ses dents en lui donnant un miroir afin qu'il puisse bien visualiser le mouvement que réalise le chirurgien-dentiste. Pour finir, le jeune patient réalise lui-même la méthode de brossage, de même que les parents.

La prescription d'une brosse à dent et d'un dentifrice adaptés est réalisée en incluant l'utilisation fréquente voire systématique de colorants de la plaque dentaire pour aider le patient et sa famille à la visualiser tout en rendant plus ludique le brossage.

Il existe deux principales méthodes de brossage dentaire en fonction de l'âge du patient : la technique du rouleau simplifiée (méthode simple) et la technique de Bass (méthode plus complexe). (6)

La technique du rouleau simplifiée est une technique où la brosse à dent est tenue à pleine main, l'index positionné le long du manche pour guider le mouvement. La tête de la brosse à dent est positionnée sur la gencive de façon oblique à 45° vers la racine de la dent. Une faible pression est appliquée sur la gencive puis la tête de la brosse à dent est tournée en direction occlusale par un mouvement de rotation. Elle est plus simplement expliquée au patient en décrivant un mouvement de rotation de la tête de la brosse à dent « du rose vers le blanc ».

L'utilisation d'une brosse à dent à brins souples (20/100) est conseillée avec une petite tête à brins biseautés et un manche rigide. Cette technique permet de réaliser un brossage efficace et non traumatique et est particulièrement indiquée pour les jeunes enfants. (48)(49)

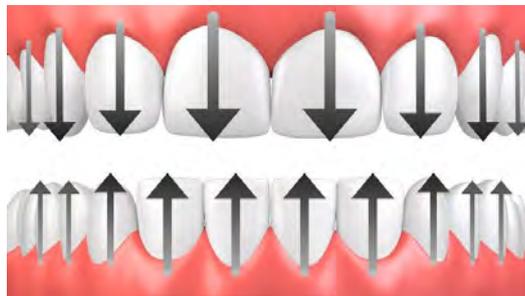


Figure 23 : Démonstration du sens de brossage dans la technique du rouleau simplifié (49)

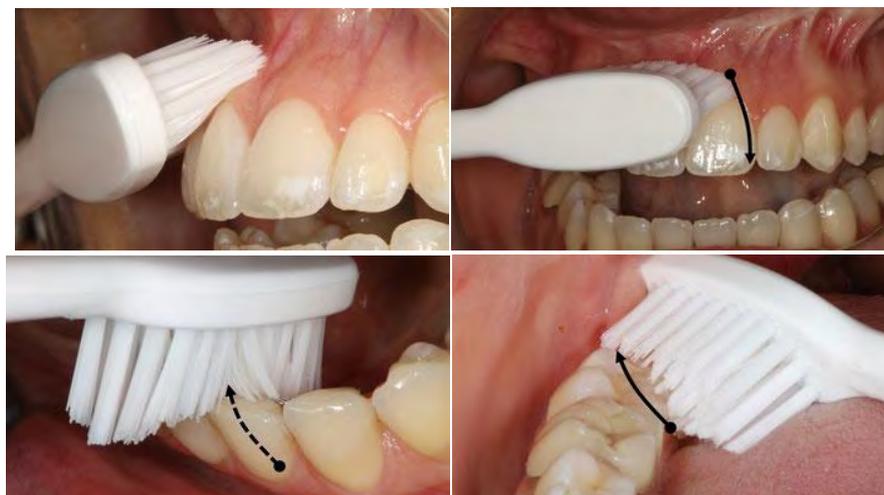


Figure 24 : Démonstration de la position initiale de la tête de la brosse à dent et son mouvement lors de la technique du rouleau simplifié (49)

La technique de Bass est une technique s'effectuant en tenant la brosse à dent par le bout du manche et par le bout des doigts. Il s'agit d'un brossage sulculaire permettant d'atteindre la jonction entre la dent et la gencive en plaçant en vestibulaire la tête de la brosse à dent en position oblique en direction apicale de façon à ce que les brins de la brosse forment un angle de 45° avec l'axe des dents. Des mouvements de va-et-vient horizontaux et antéro-postérieurs sont réalisés en effectuant une très faible pression. Cette méthode permet aux brins de la brosse à dent de pénétrer légèrement dans le sulcus. En augmentant la pression, les brins peuvent pénétrer dans les espaces interproximaux. En palatin, les mouvements sont similaires : pour les dents antérieures, la tête de la brosse à dent est placée verticalement. Le nettoyage des faces occlusales s'effectue par des mouvements d'avant en arrière et de vestibulaire en lingual/palatin en pressant la brosse à dent de façon à ce que les brins rentrent dans les sillons.

L'utilisation d'une brosse à dent très souple à petite tête (7/100) est indispensable pour cette méthode car celle-ci peut s'avérer traumatique pour la gencive si elle est mal réalisée ou réalisée avec une brosse à dent trop dure. (47)(48)

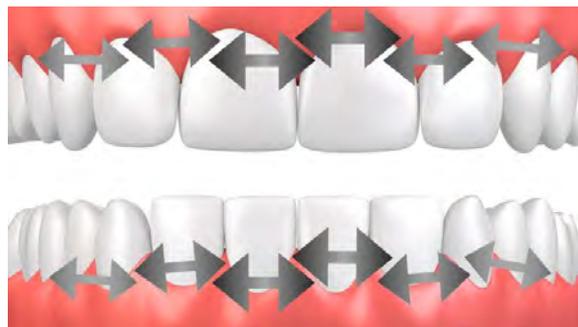


Figure 25 : Démonstration du sens de brossage dans la technique de Bass (47)

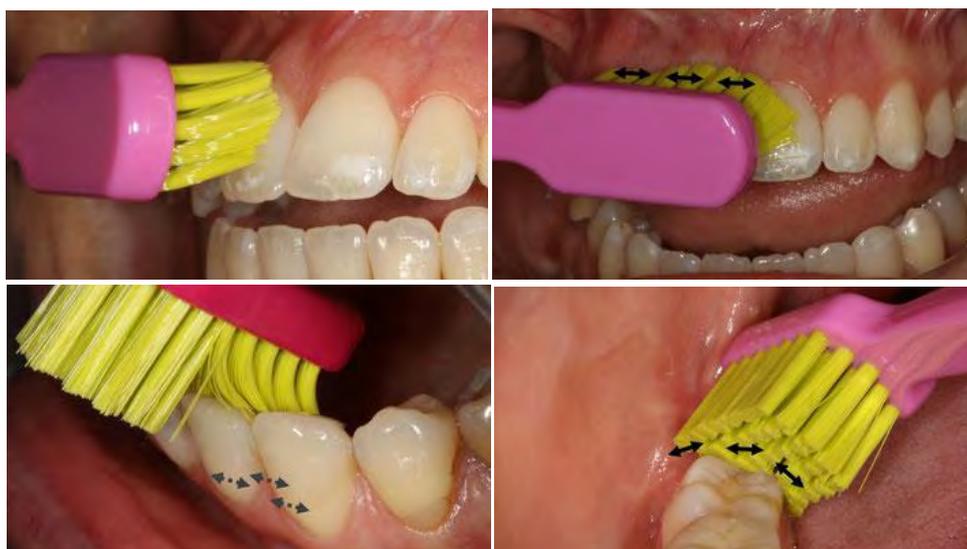


Figure 26 : Démonstration de la position initiale de la tête de la brosse à dent et son mouvement lors de la technique de Bass (47)

Le brossage dentaire est à réaliser avec du bicarbonate de soude associé à de l'eau oxygénée dans le cadre d'une maladie parodontale active. En l'absence de maladie parodontale, la prévention repose sur l'utilisation d'un dentifrice contenant du digluconate de chlorhexidine 0,12% et du fluorure de sodium 0,05%. (9) La réalisation de bains de bouche à la chlorexidine 0,2% deux à trois fois par jour est également préconisée. (9)(4) L'Association Dentaire Française (ADF) et l'UFSBD recommandent un brossage dentaire trois fois par jour durant 3 minutes. (48)

Les périodes d'éruption des dents permanentes doivent être particulièrement surveillées par la famille de l'enfant car ce sont des périodes propices à la rétention de plaque dentaire et à l'inflammation gingivale. Le contrôle de plaque doit être d'autant plus renforcé. (9)

## 2. SUIVI DE LA CHRONOLOGIE DE L'ERUPTION DENTAIRE

Il est conseillé de faire un **contrôle régulier clinique et radiologique** afin de surveiller la chronologie de rhizalyse des dents lactéales et d'éruption des dents permanentes.

En cas de retard significatif de résorption radiculaire des dents lactéales, comme il peut se produire dans le syndrome de Job-Buckley, il faut **mettre en place une chronologie d'extraction des dents temporaires** pour permettre aux incisives, canines et prémolaires permanentes de faire leur éruption, et pour favoriser le maintien d'une bonne hygiène en évitant la double rangée de dents.

De plus, si les dents temporaires sont extraites trop tardivement par rapport à la chronologie normale d'exfoliation, il est possible que les dents permanentes successionales restent incluses dans l'os alvéolaire. (10)

## 3. PRISE EN CHARGE DE LA MALADIE PARODONTALE

Dans les cas de parodontites avancées, comme il peut se produire chez un patient atteint du syndrome de Kostmann, un programme d'hygiène orale rigoureux doit être adopté reposant sur un détartrage, une irrigation à la chlorexidine 0,2% et un aéropolissage à réaliser mensuellement au cabinet dentaire. Cette prise en charge doit se faire sous antibioprofylaxie en prescrivant des antibiotiques actifs contre les bactéries responsables de la maladie parodontale (*Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Fusobacterium nucleatum*, *Porphyromonas gingivalis*) une heure avant les soins. Deux antibiothérapies peuvent être proposées :

- Une pénicilline A avec un inhibiteur des  $\beta$ -lactamases :
  - Amoxicilline couplé à l'Acide Clavulanique (Augmentin®)
  - Ampicilline couplé au Sulbactam (Unacim®)

- Une pénicilline A avec un imidazolé :
  - Amoxicilline couplé au Métronidazole

Ce programme permettrait ainsi non pas d'éradiquer la maladie parodontale mais de limiter son développement et d'en ralentir les conséquences en couplant une activité mécanique réalisée par le chirurgien-dentiste et une activité chimique médicamenteuse. (4)(5)

Dans le cadre d'extractions de dents parodontolysées, une couverture antibiotique doit être mise en place vingt-quatre heures avant les extractions et poursuivie pendant 10 jours. La cicatrisation muqueuse doit être surveillée de près, Fernandes et al suggèrent une surveillance tous les deux jours jusqu'à cicatrisation muqueuse. (9)

#### 4. TRAITEMENT DES CANDIDOSES

En cas d'apparition de toute lésion muqueuse ou de candidose, le patient et sa famille doivent rapidement le signaler à leur chirurgien-dentiste pour que la thérapeutique adaptée puisse être mise en place. En effet, le développement de candidose buccale est fréquent pour les patients atteints du syndrome de Job-Buckley et pourrait orienter le diagnostic.

En plus du maintien de l'hygiène bucco-dentaire, le traitement de la candidose repose sur la prise d'antifongiques locaux pendant deux semaines. La forme en gel est la plus adaptée pour le jeune enfant. Différentes classes d'antifongiques locaux existent en première intention (50)(51) :

- Amphotéricine B (polyènes): large spectre d'activité sur les champignons filamenteux et les levures de type *Candida*. Elle doit rester le plus longtemps possible au contact de la muqueuse et est appliquée sous forme de :
  - Pommade
  - Suspension :
    - Ampho-Moronal® 100mg/ml 4x1mL/jour ;
    - Fungizone 10%® :
      - Enfants < 30 kg : 1mL/2kg de poids corporel par jour à administrer en 3 prises par jour
      - Adulte et enfant > 30 kg : 5 mL 4 fois par jour
  - Comprimés à sucer : Ampho-Moronal® 10mg 4 comprimés/jour.

- Nystatine : même mode d'action que l'Amphotéricine B, molécule la plus utilisée pour le traitement des candidoses superficielles en suspension buvable (Mycostatine® 100 000 UI) pendant 14 jours :
  - Nourrisson : 1 mL 4 fois par jour
  - Adulte et enfant > 2 ans : 1 à 6 mL 4 fois par jour
- Miconazole : large spectre d'action sur les *Candida* et les staphylocoques, efficaces sur tous les types de candidoses buccales (superficielles, sous-prothétiques...) et sur les chéilites angulaires. Il est disponible sous forme de gel (Daktarin® gel oral 2%) rendant son utilisation facile chez l'enfant. Son application se fait au doigt pendant 7 à 15 jours :
  - Nourrisson < 4 mois : contre-indiqué (risque de suffocation)
  - Nourrisson > 4 mois : 1,25 mL 4 fois par jour si réflexe de déglutition acquis
  - Enfant > 2 ans : 2,5 mL 4 fois par jour
  - Adulte : 5 mL 4 fois par jour

En seconde intention, dans le cas où les traitements locaux ne suffisent pas, des antifongiques systémiques peuvent être prescrits (50)(51) :

- Fluconazole (Triflucan®) : antifongique à large spectre très actif contre *Candida Albicans*. Administration per os en comprimés ou par intra-veineuse si les traitements locaux ne suffisent pas sur 7 à 14 jours :
  - Enfant : 6mg/kg de dose de charge le premier jour puis 3 mg/j en une prise
  - Adulte : 200-400mg de dose de charge le premier jour puis 100-200 mg par jour en une prise
- Itraconazole : molécule de choix pour traiter des candidoses causées par des levures résistantes au Fluconazole (Sporanox® Oral Solution 200mg/jour).

## 5. REHABILITATIONS PROTHETIQUES

Si dans le temps certaines dents se retrouvent parodontalement compromises et doivent être extraites, se pose alors la question de la réhabilitation. En effet, la perte prématurée d'une ou plusieurs dents temporaires peut avoir des conséquences fonctionnelles (mastication, déglutition, phonation), esthétiques, sociales (difficultés à s'intégrer à l'école) et sur la croissance de l'enfant. La réhabilitation prothétique permet de compenser ces pertes dentaires pour limiter ces conséquences.

Différentes options thérapeutiques sont disponibles en fonction de l'âge du patient et peuvent être utilisées seules ou couplées : la prothèse adjointe, la prothèse conjointe et les techniques chirurgicales implantaires.

### **5.1. Prothèse adjointe en pédodontie**

La prothèse adjointe par le moyen de prothèse amovible en résine est la technique de réhabilitation la plus proposée pour les jeunes enfants car celle-ci permet le remplacement des dents manquantes à faible coût tout en étant évolutive dans le temps par un rebasage et/ou un rajout de dent.

Sa réalisation nécessite la coopération de l'enfant et des parents qui doivent comprendre qu'il s'agit d'une thérapeutique amovible : cela peut être une contrainte pour l'enfant et un nettoyage est fondamental chaque jour

Après réalisation et pose de la prothèse, un suivi doit être réalisé pour évaluer les éventuelles difficultés rencontrées par l'enfant ainsi que la maintenance de l'hygiène. La prothèse ne doit pas entraver l'éruption des dents permanentes. (46)(52)

### **5.2. Prothèse fixe en pédodontie**

La prothèse fixe est une thérapeutique indiquée dans les réhabilitations et la maintenance des espaces inter-dentaires de l'enfant et passe par plusieurs méthodes : coiffes préformées pédodontiques, couronnes prothétiques montées sur arc fixé par des bagues ou sur coiffes pédodontiques, bridges collés.

Il existe plusieurs contre-indications à la réalisation de prothèse fixe en pédodontie : dents rhyzysées, édentement de grande étendue (si tel est le cas, il est préférable de s'orienter vers de la prothèse amovible). (52)

### **5.3. Implantologie et pédodontie**

La thérapeutique chirurgicale implantaire est un traitement rare chez l'enfant car l'implant ne suit pas la croissance osseuse et se comporte comme une dent ankylosée. Seuls certains cas prothétiques particuliers permettent chez l'enfant la pose d'implant : à partir de 6 ans, il est possible d'avoir recours à la pose d'implant dans la région antérieure mandibulaire. Cela reste un traitement de seconde intention dans le cas où une prothèse amovible ne tiendrait pas. L'utilisation des implants chez l'enfant reste contre-indiquée dans la région maxillaire et dans toute région où sont présents des germes dentaires de dents permanentes. (52)

## CONCLUSION

Si les pathologies immunitaires congénitales sont rares, le nombre de patients atteints de déficits immunitaires primitifs ne cesse d'augmenter : 27 443 patients sont enregistrés en Europe par la SCID en février 2020 contre 19 355 en 2014.

Le syndrome de Kostmann et le syndrome de Job-Buckley font partie de ces déficits et présentent plusieurs similitudes : ils se manifestent dans les premières semaines de vie par le développement d'infections sévères dues à des anomalies majeures du système immunitaire (monocytose, éosinophilie, neutropénie), puis se démarquent par des atteintes cliniques différentes. Ces pathologies ont des manifestations orales non négligeables et variables d'un syndrome à un autre.

Il est primordial de prévenir et sensibiliser la famille de l'enfant sur les manifestations orales pouvant survenir afin de les intercepter et de mettre en place une prise en charge immédiate au cabinet libéral. Les bons gestes de prévention, tel qu'une technique de brossage adéquate, doivent être enseignés à l'enfant et sa famille pour limiter le développement de lésions carieuses et maîtriser une maladie parodontale installée. Un suivi personnalisé et régulier doit être mis en place et si besoin, une chronologie d'extraction des dents temporaires peut être programmée en cas de retard d'exfoliation.

De plus, il est fréquent de rencontrer de jeunes patients pour la première fois au cabinet libéral et de découvrir des anomalies dentaires, parfois de manière fortuite sur un cliché radiographique, ou des atteintes parodontales inexpliquées : ce sont des indices pouvant aider à orienter ou confirmer un diagnostic potentiel.

Ainsi, le chirurgien-dentiste a toute sa place dans l'équipe pluridisciplinaire encadrant un jeune patient malade, mais peut aussi jouer un rôle dans la détection d'un syndrome d'immunodéficience congénital.

Vu le président du jury  
A VAYSSÈ



Vu la directrice de thèse



D.<sup>re</sup> NOZARI-ESLAVIAN



## Welcome to the ESID Registry Network Reporting Tool public webpage!

The data shown is collected via the central ESID system, UKPID registry (UK) and IPINET (ITALY)

We are happy

to count **30324 new registry's patients.**

of these **2881 patients** need to be verified.

Furthermore, we count **3228 old registry's patients** exclusively.

Thus, we end up with **33552 patients in total.**

The following figures show numbers based on **27443 verified patients** of the new registry.

Database from: 24 February 2020.

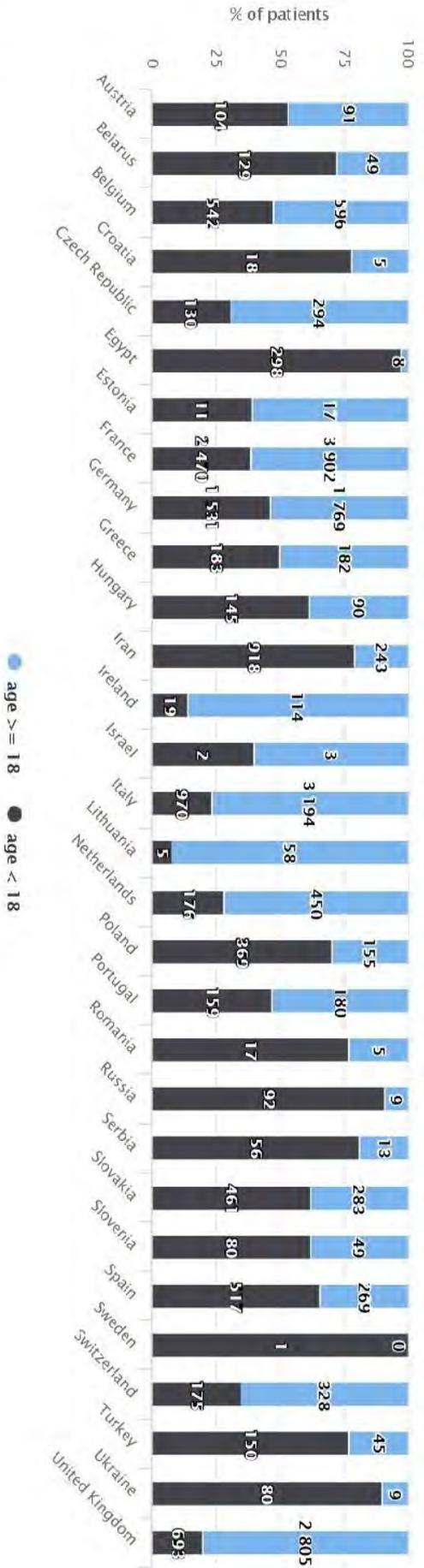
## ANNEXES

### Annexe 1 : épidémiologie des déficits immunitaires primitifs en Europe

## Patients by age classes

Patients by age classes

N = 22364



© ESIJ 2020

We calculate the age of a patient by computing the distance between date of last news minus date of birth.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Ailal F, Bobby Gaspar H, Al-Herz W, et al. The 2017 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. *J Clin Immunol*. 1 janv 2018;38(1):129-43.
2. ESID Registry Network Reporting Tool [Internet]. Disponible sur: <https://cci-reporting.uniklinik-freiburg.de/#/>
3. Carlsson G, Wahlin Y-B, Johansson A, Olsson A, Eriksson T, Claesson R, et al. Periodontal Disease in Patients From the Original Kostmann Family With Severe Congenital Neutropenia. *Journal of Periodontology*. avr 2006;77(4):744-51.
4. Boisramé-Gastrin S, Lelièvre J, Le Moine P, Pers J-O. Syndrome de Kostmann et cavité buccale : présentation d'un cas et revue de la littérature. *Médecine Buccale Chirurgie Buccale*. 2010;16(1):45-51.
5. Defraia E, Marinelli A. Oral manifestations of congenital neutropenia or Kostmann syndrome. *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*. sept 2002;26(1):99-102.
6. Ancliff PJ, Gale RE, Liesner R, Hann IM, Linch DC. Mutations in the *ELA2* gene encoding neutrophil elastase are present in most patients with sporadic severe congenital neutropenia but only in some patients with the familial form of the disease. *Blood*. 1 nov 2001;98(9):2645-50.
7. Bellanne-Chantelot C. Mutations in the *ELA2* gene correlate with more severe expression of neutropenia: a study of 81 patients from the French Neutropenia Register. *Blood*. 1 juin 2004;103(11):4119-25.
8. University of Washington. Severe Chronic Neutropenia International Registry (SCNIR) - Seattle, Washington [Internet]. Disponible sur: <https://depts.washington.edu/registry/Info.Kostmann.Neut.htm>
9. Fernandes KS, da Silva Santos PS, de Rezende NPM, Gallottini M. Kostmann syndrome: oral aspects and 10-year follow-up case report: KOSTMANN SYNDROME. *Special Care in Dentistry*. nov 2016;36(6):339-44.
10. Esposito L, Poletti L, Maspero C, Porro A, Pietrogrande MC, Pavesi P, et al. Hyper-IgE syndrome: dental implications. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*. août 2012;114(2):147-53.
11. Grimbacher B, Woellner C. Orphanet: Syndrome hyper IgE autosomique dominant [Internet]. 2012. Disponible sur: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=FR&data\\_id=839&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseGroup=Job&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseType=Pat&Maladie\(s\)/groupes%20de%20maladies=Syndrom e-hyper-IgE-autosomique-dominant&title=Syndrome%20hyper-IgE%20autosomique%20dominant&search=Disease\\_Search\\_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=839&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Job&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie(s)/groupes%20de%20maladies=Syndrom e-hyper-IgE-autosomique-dominant&title=Syndrome%20hyper-IgE%20autosomique%20dominant&search=Disease_Search_Simple)
12. Holland SM, DeLeo FR, Elloumi HZ, Hsu AP, Uzel G, Brodsky N, et al. STAT3 Mutations in the Hyper-IgE Syndrome [Internet]. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa073687>. 2009. Disponible sur: [https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa073687?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori%3Arid%3Acrpub%3Dwww.ncbi.nlm.nih.gov](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa073687?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrpub%3Dwww.ncbi.nlm.nih.gov)

13. Blanche S. Syndrome de BUCKLEY [Internet]. Association IRIS. 2016. Disponible sur: <http://www.associationiris.org/infos-medicales-et-traitements/fiches-maladies/deficit-immunitaire-lymphocytes-b/syndrome-de-buckley>
14. Schimke LF, Sawalle-Belohradsky J, Roesler J, Wollenberg A, Rack A, Borte M, et al. Diagnostic approach to the hyper-IgE syndromes: Immunologic and clinical key findings to differentiate hyper-IgE syndromes from atopic dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. sept 2010;126(3):611-617.e1.
15. Vigneron A. Rôle des facteurs de transcription stat3 dans la réponse aux inhibiteurs de topoisomerase: Implication dans la résistance aux traitements de chimiothérapie [Thèse]. [Angers]: Université d'Angers; 2006.
16. Picard C. Mutation dans le gène STAT3 chez des patients avec un syndrome Hyper-IgE. *Med Sci (Paris)*. mars 2008;24(3):242-3.
17. Zhu J, Tang Y, Wu Q, Ji Y-C, Feng Z-F, Kang F-W. HIF-1 $\alpha$  facilitates osteocyte-mediated osteoclastogenesis by activating JAK2/STAT3 pathway in vitro. *Journal of Cellular Physiology*. 2019;234(11):21182-92.
18. Minegishi Y, Saito M, Tsuchiya S, Tsuge I, Takada H, Hara T, et al. Dominant-negative mutations in the DNA-binding domain of STAT3 cause hyper-IgE syndrome. *Nature*. 30 août 2007;448(7157):1058-62.
19. Fégel P. Le syndrome de Buckley : revue de la littérature et à propos d'un cas [Thèse]. [Nancy]: Henri Poincaré Nancy 1; 2002.
20. 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 Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. févr 2000;89(2):177-85.
21. Wu J, Chen J, Tian Z-Q, Zhang H, Gong R-L, Chen T-X, et al. Clinical Manifestations and Genetic Analysis of 17 Patients with Autosomal Dominant Hyper-IgE Syndrome in Mainland China: New Reports and a Literature Review. *J Clin Immunol*. 1 févr 2017;37(2):166-79.
22. Grimbacher B, Holland SM, Gallin JI, Greenberg F, Hill SC, Malech HL, et al. Hyper-IgE Syndrome with Recurrent Infections — An Autosomal Dominant Multisystem Disorder. *New England Journal of Medicine*. 4 mars 1999;340(9):692-702.
23. Labtest - IgE totales [Internet]. Disponible sur: <http://www.labtestsonline.fr/tests/TotalIgE.html?mode=print>
24. Freeman AF, Holland SM. Clinical Manifestations of Hyper IgE Syndromes. *Disease Markers*. 2010;29(3-4):123-30.
25. Rønning O, Myllarniemi S, Perheentupa J. Craniofacial and dental characteristics of cartilage-hair hypoplasia. *Cleft Palate J*. janv 1978;15(1):49-55.
26. Le Merrer M. Chondrodysplasie métaphysaire autosomique récessive [Internet]. 2008. Disponible sur: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=FR&data\\_id=3568&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseType=ORPHA&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseGroup=175&Maladie\(s\)/groupes%20de%20maladies=H](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=3568&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=175&Maladie(s)/groupes%20de%20maladies=H)

ypoplasie-cartilage-cheveux&title=Hypoplasie-cartilage-cheveux&search=Disease\_Search\_Simple

27. Donadieu J. Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge des patients ayant une neutropénie chronique [Internet]. 2009. Disponible sur: [https://www.ceredih.fr/uploads/Recos-neutro\\_immuno-long\\_v4.pdf](https://www.ceredih.fr/uploads/Recos-neutro_immuno-long_v4.pdf)
28. da Fonseca MA. Dental findings in the Schimke immuno-osseous dysplasia. *American Journal of Medical Genetics*. 17 juill 2000;93(2):158-60.
29. 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.
30. Morimoto M, Lewis DB, Lücke T, Boerkoel CF. Schimke Immunoosseous Dysplasia. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Stephens K, et al., éditeurs. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1376/>
31. Lobry C, Weil R. Mécanismes régulateurs de la voie NF- $\kappa$ B dans les lymphocytes T. *Med Sci (Paris)*. oct 2007;23(10):857-61.
32. Scheuerle A. Incontinentia pigmenti [Internet]. 2013. Disponible sur: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Lng=FR&Expert=464](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=464)
33. Bailleul-Forestier I, Berdal A, Vinckier F, de Ravel T, Fryns JP, Verloes A. The genetic basis of inherited anomalies of the teeth. Part 2: Syndromes with significant dental involvement. *European Journal of Medical Genetics*. sept 2008;51(5):383-408.
34. Poziomczyk CS, Recuero JK, Bringham L, Maria FDS, Campos CW, Travi GM, et al. Incontinentia pigmenti. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. févr 2014;89(1):26-36.
35. Morice-Picard F, Taieb A. Syndrome de Papillon-Lefèvre [Internet]. 2012. Disponible sur: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Lng=FR&Expert=678](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=678)
36. Preus H, Gjermo P. Clinical management of prepubertal periodontitis in 2 siblings with Papillon-Lefevre syndrome. *Journal of Clinical Periodontology*. mars 1987;14(3):156-60.
37. Mokhtari S, Lotfi A, Mokhtari S. Report of a case of Papillon-Lefevre syndrome. *Indian Journal of Oral Sciences*. 5 janv 2014;5(2):92.
38. Gatimel J. Mécanismes biologiques et retard d'éruption dentaire [Internet] [Thèse]. [Toulouse]: Université Paul Sabatié Toulouse 3; 2013. Disponible sur: <http://thesesante.ups-tlse.fr/251/1/2013TOU33051.pdf>
39. Harokopakis-Hajishengallis E. Physiologic root resorption in primary teeth: molecular and histological events. *Journal of Oral Science*. 2007;49(1):1-12.
40. Poucet N. Extractions dentaires.pdf [Thèse]. [Nantes]: Université de Nantes; 2003.
41. Freeman A, Domingo D, Holland S. Hyper IgE (Job's) syndrome: a primary immune deficiency with oral manifestations. *Oral Diseases*. janv 2009;15(1):2-7.

42. Domingo D, Freeman A, Davis J, Puck JM, Tianxia W, Holland SM, et al. Novel intraoral phenotypes in hyperimmunoglobulin E. 2008;Oral Diseases(14):73-81.
43. Abusleme L, Diaz PI, Freeman AF, Greenwell-Wild T, Brenchley L, Desai JV, et al. Human defects in STAT3 promote oral mucosal fungal and bacterial dysbiosis. JCI Insight [Internet]. 2018;3(17). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6171814/>
44. Peyret-Lacombe A. Etude de l'immuno-réactivité épithéliale gingivale en réponse à deux bactéries commensales : implication du TLR2 [Internet] [Thèse]. Toulouse III Paul Sabatier; 2007. Disponible sur: [http://thesesups.ups-tlse.fr/112/1/Peyret-Lacombe\\_Alexis.pdf](http://thesesups.ups-tlse.fr/112/1/Peyret-Lacombe_Alexis.pdf)
45. Nicolas P, Mor A, Delfour A. Les peptides de la défense antimicrobienne des vertébrés. médecine/sciences. 1992;8(5):423.
46. Rousset M, Delfosse C, Noulé M, Beauventre L, Lafforgue P. Hypodontia, Oligodontia, Anodontia and Syndromes of Developmental Anomalies. Dental and Medical Problems. 2003;(40):109-15.
47. La technique de Bass [Internet]. ParoSphère. Disponible sur: <http://www.parosphere.org/hygiène-orale/brosse-manuelle/technique-de-bass/>
48. Muller-Bolla M, Courson F, Manière-Ezvan A, Viargues P. Le brossage dentaire : quelle méthode ? Revue d'Odonto-Stomatologie [Internet]. déc 2011; Disponible sur: [https://www.sop.asso.fr/admin/documents/ros/ROS0000301/Rev\\_Odont\\_Stomat\\_2011\\_40\\_p239-260.pdf](https://www.sop.asso.fr/admin/documents/ros/ROS0000301/Rev_Odont_Stomat_2011_40_p239-260.pdf)
49. La technique du rouleau simplifiée [Internet]. ParoSphère. Disponible sur: <http://www.parosphere.org/hygiène-orale/brosse-manuelle/technique-du-rouleau-simplifiée/>
50. Saint-Jean M, Tessier M-H, Barbarot S, Billet J, Stalder J-F. Pathologie buccale de l'enfant. /data/revues/01519638/v137i12/S0151963810003662/ [Internet]. 6 déc 2010; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/275123>
51. Born F. Les candidoses buccales: revue de littérature [Internet]. University of Geneva; 2013 . Disponible sur: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:27981>
52. Ky-Soth V. Prise en charge prothétique des dents temporaires chez l'enfant [Internet]. [Toulouse]: Université Paul Sabatié Toulouse 3; 2012. Disponible sur: <http://thesesante.ups-tlse.fr/10/2/2012TOU33062.pdf>

---

## **MANIFESTATIONS ORALES DES PATHOLOGIES IMMUNITAIRES CONGENITALES CHEZ L'ENFANT**

---

### **RESUME :**

Les pathologies immunitaires congénitales sont des maladies rares qui peuvent s'exprimer dès la naissance ou au cours de la petite enfance, par le développement d'infections répétées de gravité plus ou moins importante. Ces déficits immunitaires entraînent de manière courante des manifestations orales. Nous présenterons les spécificités du syndrome de Kostmann et du syndrome de Job-Buckley et détaillerons la prise en charge pour chacune des manifestations orales afin d'aider les chirurgiens-dentistes dans le suivi de ces enfants en cabinet libéral.

---

### **TITLE : ORAL MANIFESTATIONS OF CONGENITAL IMMUNE PATHOLOGIES IN CHILDREN**

---

### **ABSTRACT :**

Congenital immune diseases are rare diseases that can be expressed from birth or in early childhood, through the development of repeated infections of varying degrees of severity. These immune deficiencies commonly lead to oral manifestations. We present the specificities of Kostmann's syndrome and Job-Buckley's syndrome and detail the management of each of the oral manifestations in order to help dental surgeons in the follow-up of these children in private practice.

---

**DISCIPLINE ADMINISTRATIVE :** Chirurgie dentaire

---

**MOTS-CLES :** Pathologie immunitaire congénitale, déficit immunitaire primitif, syndrome de Kostmann, syndrome de Job-Buckley, manifestations bucco-dentaires

---

### **INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :**

Université Toulouse III-Paul Sabatier  
Faculté de chirurgie dentaire – 3, chemin des Maraîchers 31062 Toulouse Cedex

---

**DIRECTEUR DE THESE :** Docteur Emmanuelle NOIRRIT-ESCLASSAN