

UNIVERSITE DE NANTES
UNITE DE FORMATION ET DE RECHERCHE D'ODONTOLOGIE

Année : 2019

N° 3565

**PARODONTITES COMME MANIFESTATIONS DE
MALADIES ASSOCIEES A DES TROUBLES
IMMUNOLOGIQUES CHEZ L'ENFANT ET
L'ADOLESCENT. REVUE DE LA LITTERATURE.**

THESE POUR LE DIPLÔME D'ETAT DE
DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement par :

Laure GUEGAN

Née le 15 juillet 1994

Le 01 octobre 2019

Devant le jury ci-dessous

Président : Monsieur le Professeur Assem SOUEIDAN

Assesseur : Monsieur le Docteur Zahi BADRAN

Directeurs de thèse : Madame le Docteur Sylvie DAJEAN-TRUTAUD
Monsieur le Docteur Tony PRUD'HOMME

Par délibération en date du 6 décembre 1972, le conseil de la Faculté de Chirurgie Dentaire a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'il n'entend leur donner aucune approbation, ni improbation.

UNIVERSITE DE NANTES	
<u>Président</u> Pr LABOUX Olivier	
	
FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE	
<u>Doyen</u> Pr GIUMELLI Bernard	
<u>Assesseurs</u> Dr RENAUDIN Stéphane Pr SOUEIDAN Assem Pr WEISS Pierre	
	
PROFESSEURS DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES C.S.E.R.D.	
Mme ALLIOT-LICHT Brigitte	M. LESCLOUS Philippe
M. AMOURIQ Yves	Mme PEREZ Fabienne
M. BADRAN Zahi	M. SOUEIDAN Assem
M. GIUMELLI Bernard	M. WEISS Pierre
M. LE GUEHENNEC Laurent	
PROFESSEURS DES UNIVERSITES	
M. BOULER Jean-Michel	
MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES	
Mme VINATIER Claire	
PROFESSEURS EMERITES	
M. BOHNE Wolf	M. JEAN Alain
ENSEIGNANTS ASSOCIES	
M. GUIHARD Pierre (Professeur Associé)	Mme LOLAH Aoula (Assistant Associé)
	M. KOUAME Alexandre Koffi (Assistant Associé)
MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES C.S.E.R.D.	ASSISTANTS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES DES C.S.E.R.D.
M. AMADOR DEL VALLE Gilles	M. ALLIOT Charles
Mme ARMENGOL Valérie	M. AUBEUX Davy
Mme BLERY Pauline	Mme BARON Charlotte
M. BODIC François	Mme BEAURAIN-ASQUIER Mathilde
Mme CLOITRE Alexandra	M. BOUCHET Xavier
Mme DAJEAN-TRUTAUD Sylvie	Mme BRAY Estelle
M. DENIS Frédéric	M. FREUCHET Erwan
Mme ENKEL Bénédicte	M. GUIAS Charles
M. GAUDIN Alexis	M. HUGUET Grégoire
M. HOORNAERT Alain	M. KERIBIN Pierre
Mme HOUCHMAND-CUNY Madline	Mme LEMOINE Sarah
Mme JORDANA Fabienne	M. NEMIROVSKY Hervé
M. KIMAKHE Saïd	M. OUVRARD Pierre
M. LE BARS Pierre	M. RETHORE Gildas
Mme LOPEZ-CAZAUX Serena	M. SARKISSIAN Louis-Emmanuel
M. NIVET Marc-Henri	Mme WOJTIUK Fabienne
M. PRUD'HOMME Tony	
Mme RENARD Emmanuelle	
M. RENAUDIN Stéphane	
Mme ROY Elisabeth	
M. STRUILLOU Xavier	
M. VERNER Christian	
PRATICIENS HOSPITALIERS	
Mme DUPAS Cécile (Praticien Hospitalier)	Mme QUINSAT Victoire (Praticien Hospitalier Attaché)
Mme LEROUXEL Emmanuelle (Praticien Hospitalier)	Mme RICHARD Catherine (Praticien Hospitalier Attaché)
	Mme HYON Isabelle (Praticien Hospitalier Contractuel)

05/09/2019

A Monsieur le Professeur **Assem SOUEIDAN**

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier des Centres de Soins d'Enseignement et de Recherche Dentaires

Docteur de l'Université de Nantes

Habilité à diriger des Recherches, PEDR

Chef du Département de Parodontologie

Référent de l'Unité d'Investigations Cliniques Odontologiques

-NANTES-

*Pour m'avoir fait l'honneur de présider ce jury de thèse,
Pour la qualité de vos enseignements cliniques et théoriques,
Veuillez trouver ici l'assurance de mon profond respect de de ma reconnaissance la plus
sincère.*

A Madame le Docteur **Sylvie DAJEAN-TRUTAUD**

Maitre de Conférences des Universités
Praticien Hospitalier des Centres de Soins d'Enseignement et de Recherche Dentaires
Docteur de l'Université de Nantes
Chef du Département de Pédodontie

-NANTES-

*Pour m'avoir fait l'honneur de diriger ce travail,
Pour votre rapidité et votre rigueur dans les corrections,
Pour votre disponibilité et votre gentillesse,
Veuillez trouver ici ma reconnaissance et mes remerciements les plus sincères.*

A Monsieur le Docteur **Tony PRUD'HOMME**

Maitre de Conférences des Universités
Praticien Hospitalier des Centres de Soins d'Enseignement et de Recherche Dentaires
Département de Pédiodontie

-NANTES-

*Pour avoir accepté de co-diriger ce travail,
Pour votre disponibilité et votre rapidité dans les corrections,
Pour votre bonne humeur lors des vacations cliniques,
Veuillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance et de mes remerciements les plus
sincères.*

A Monsieur le Professeur **Zahi BADRAN**

Professeur des Universités
Praticien Hospitalier des Centres de Soins d'Enseignement et de Recherche Dentaires
Docteur de l'Université de Nantes
Habilité à diriger des Recherches
Département de Parodontologie

*Pour avoir accepté de siéger dans mon jury,
Pour vos enseignements cliniques et théoriques,
Veuillez trouver ici l'expression de mon entière gratitude et de mon profond respect.*

TABLE DES MATIÈRES

Table des matières	p 8
Introduction	p 11
Définitions, étiologie et traitements de la parodontite	p 11
Processus immunologique en jeu lors de la parodontite	p 16
Évolution de la classification des maladies parodontales	p 19
1- Syndrome de Down ou trisomie 21	p 22
1.1- Étiologie, prévalence, dépistage et traitement	p 22
1.2- Signes cliniques généraux	p 22
1.3- Signes cliniques dentaires et parodontaux	p 23
1.4- Facteurs induisant une augmentation de la prévalence de la parodontite chez les patients DS	p 23
1.4.1- Déficience intellectuelle variable et manque de dextérité	p 23
1.4.2- Anatomie dentaire	p 23
1.4.3- Fonctions orales	p 24
1.4.4- Profil microbien sous-gingival	p 24
1.4.5- Déficit immunologique	p 24
1.4.5.1- Altération de la fonction thymus et lymphopénie	p 24
1.4.5.2- Altération de la fonction neutrophile	p 25
1.4.5.3- Diminution de la sécrétion d'Immunoglobulines A	p 25
1.4.5.4- Vieillesse prématuré	p 26
1.4.6- Synthèse	p 27
1.5- Cas clinique	p 28
1.6- Pistes thérapeutiques	p 32
2- Syndrome de déficit d'adhésion des leucocytes	p 35
2.1- Étiologie, prévalence, dépistage et traitement	p 35
2.2- Signes cliniques généraux	p 36
2.3- Signes cliniques dentaires et parodontaux	p 36
2.4- Facteurs induisant une augmentation de la prévalence de la parodontite chez les patients DAL	p 37
2.4.1- Déficit immunologique	p 37
2.4.1.1- Déficit d'expression de CD18 à la surface des neutrophiles	p 37
2.4.1.2- Implication de la cytokine IL-17	p 37
2.4.2- Synthèse	p 38
2.5- Cas clinique	p 38
2.6- Pistes thérapeutiques	p 41
3- Syndrome de Papillon-Lefèvre	p 43
3.1- Étiologie, prévalence, dépistage et traitement	p 43
3.2- Signes cliniques généraux	p 43
3.3- Signes cliniques dentaires et parodontaux	p 43
3.4- Facteurs induisant une augmentation de la prévalence de la parodontite chez les patients PLS	p 44
3.4.1- Déficit immunologique et fonction neutrophile	

anormale	p 44
3.4.1.1- Déficience des sérines protéases NE et PR3 et absence de cathelicidine LL-37	p 45
3.4.1.2- Altération de la capacité à former des NETs	p 46
3.4.2- Synthèse	p 47
3.5- Cas clinique	p 47
3.6- Pistes thérapeutiques	p 49
4- Syndrome de Haim-Munk	p 53
4.1- Étiologie, prévalence, dépistage et traitement	p 53
4.2- Signes cliniques généraux	p 53
4.3- Signes cliniques dentaires et parodontaux	p 54
4.4- Cas clinique	p 54
4.5- Pistes thérapeutiques	p 56
5- Syndrome de Chédiak-Higashi	p 58
5.1- Étiologie, prévalence, dépistage et traitement	p 58
5.2- Signes cliniques généraux	p 58
5.3- Signes cliniques dentaires et parodontaux	p 59
5.4- Facteurs induisant une augmentation de la prévalence de la parodontite chez les patients CHS	p 59
5.4.1- Déficit immunologique	p 59
5.4.1.1- Altération du fonctionnement des cellules de l'immunité	p 59
5.4.1.2- Implication des récepteurs TLR	p 60
5.4.2- Synthèse	p 61
5.5- Cas clinique	p 61
5.6- Pistes thérapeutiques	p 63
6- Neutropénies sévères	p 65
6.1- Neutropénie congénitale sévère, syndrome de Kostmann ou Agranulocytose	p 65
6.1.1- Étiologie, prévalence, dépistage et traitement	p 65
6.1.2- Signes cliniques généraux	p 66
6.1.3- Signes cliniques dentaires et parodontaux	p 66
6.1.4- Facteurs induisant une augmentation de la prévalence de la parodontite chez les patients KS	p 66
6.1.4.1- Déficit immunologique et rôle de la cathelicidine LL-37	p 66
6.1.4.2- Les herpes-virus humains	p 67
6.1.4.3- Synthèse	p 67
6.1.5- Cas clinique	p 68
6.1.6- Pistes thérapeutiques	p 72
6.2- Neutropénie cyclique	p 74
6.2.1- Étiologie, prévalence, dépistage et traitement	p 74
6.2.2- Signes cliniques généraux	p 74
6.2.3- Signes cliniques dentaires et parodontaux	p 75
6.2.4- Cas clinique	p 75
6.2.5- Pistes thérapeutiques	p 77
7- Maladies immunodéficientes primaires	p 80
7.1- Granulomatose chronique	p 80
7.1.1- Étiologie, prévalence, dépistage et traitement	p 80

7.1.2- Signes cliniques généraux	p 81
7.1.3- Signes cliniques dentaires et parodontaux	p 81
7.1.4- Facteurs pouvant induire des complications bucco-dentaires chez les patients atteints de granulomatose chronique	p 81
7.1.4.1- Dysfonction neutrophile et altération de la capacité à former des NETs	p 81
7.1.4.2- Autres facteurs	p 82
7.1.5- Évolution de la littérature sur la question de la prédisposition des patients atteints de granulomatose chronique à la parodontite	p 82
7.2- Syndromes d'Hyperimmunoglobuline E	p 85
7.2.1- Étiologie, prévalence, dépistage et traitement	p 85
7.2.2- Signes cliniques généraux	p 87
7.2.3- Signes cliniques dentaires et parodontaux	p 87
7.2.4- Facteurs induisant une augmentation de la prévalence de la parodontite chez les patients HIES	p 88
7.2.4.1- Déficit immunologique	p 88
7.2.4.2- Retard d'éruption des dents permanentes	p 88
7.2.4.3- Synthèse	p 89
7.2.5- Cas clinique	p 89
7.2.6- Pistes thérapeutiques	p 91
8- Syndrome de Cohen	p 93
8.1- Étiologie, prévalence, dépistage et traitement	p 93
8.2- Signes cliniques généraux	p 93
8.3- Signes cliniques dentaires et parodontaux	p 93
8.4- Facteurs induisant une augmentation de la prévalence de la parodontite chez les patients atteints du syndrome de Cohen	p 94
8.5- Cas clinique	p 94
8.6- Pistes thérapeutiques	p 96
Conclusion	p 98
Liste des abréviations	p 100
Références bibliographiques	p 101
Liste des figures	p 113

Introduction

Définition, étiologie et traitements de la parodontite

Les maladies parodontales font partie des maladies les plus fréquentes chez les enfants et les adolescents (1).

Parmi celles-ci, on peut distinguer des atteintes du parodonte superficiel sans perte d'attache : les gingivites qui sont présentes chez plus de 70% des enfants de plus de 7 ans (1), et des atteintes profondes du parodonte avec perte d'attache : les parodontites auxquelles nous allons nous intéresser plus particulièrement.

En règle générale, la prévalence de la parodontite augmente avec l'âge et est peu fréquente chez les enfants (2).

Les parodontites sont des maladies infectieuses d'étiologies multifactorielles. Ce sont des maladies inflammatoires des tissus de soutien de la dent d'origine infectieuse qui résultent d'un déséquilibre entre la flore bactérienne et les défenses de l'hôte (2).

D'un point de vue clinique, elles se caractérisent par une destruction progressive du système d'attache de la dent pouvant mener à une mobilité puis à une perte de celle-ci. Parmi les signes cliniques on note une perte d'attache, un sondage parodontal témoignant de la présence de poches parodontales et une alvéolyse visible à la radio (2).

La parodontite peut être localisée à une ou plusieurs dents ou généralisée, si le nombre de sites dentaires présentant une perte d'attache est supérieur à 30% de l'ensemble des dents. La sévérité de la parodontite se caractérise par le degré de perte d'attache qui peut être léger, modéré ou sévère (3,4).

La parodontite est induite par la présence de bactéries parodontopathogènes. L'apparition ou non de cette maladie est influencée par de nombreux facteurs dont la réponse de l'hôte à l'agression bactérienne ainsi que des facteurs génétiques et environnementaux.

Figure 1 : Étiologies de la parodontite

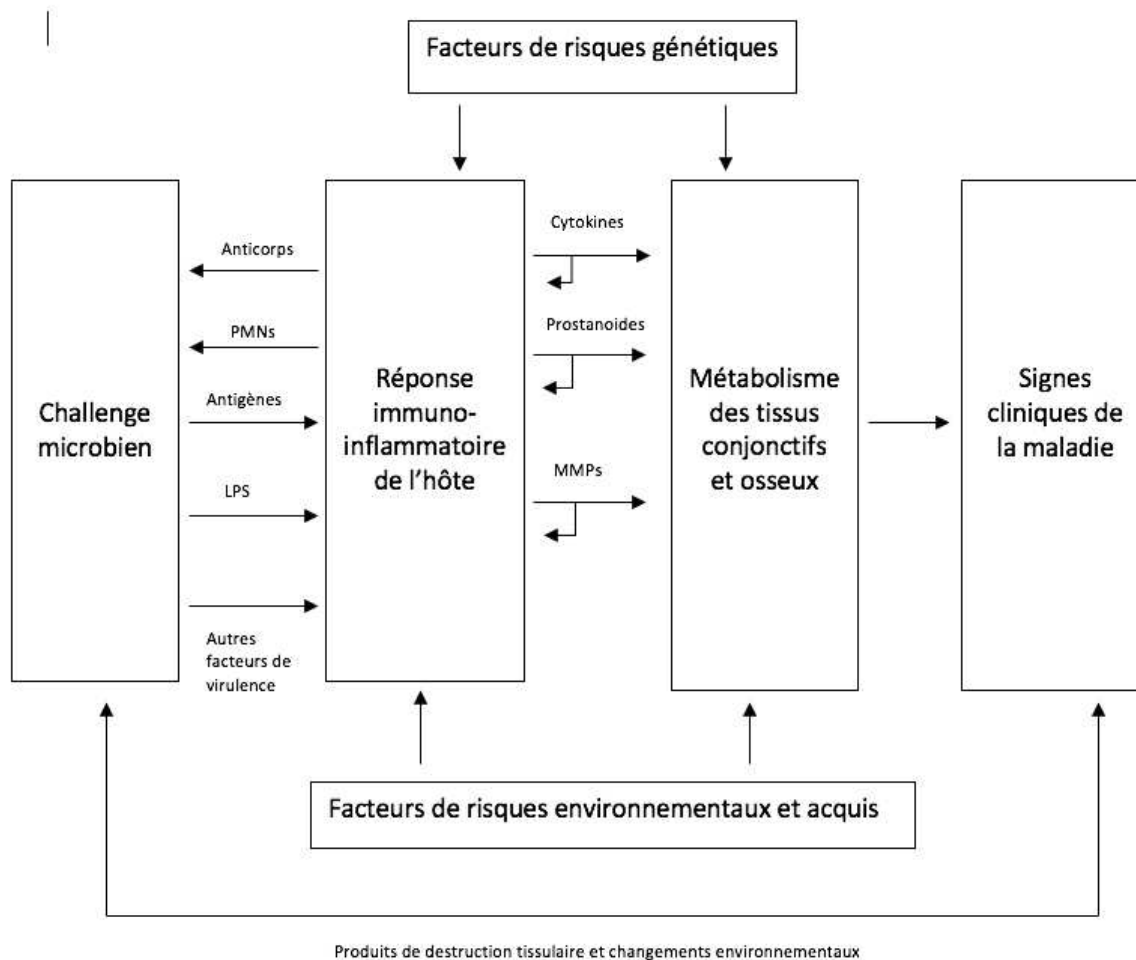


Schéma issu du cours de parodontologie du Professeur Assem Soueidan : Histopathologie de la maladie parodontale

Il a été établi que de nombreuses maladies systémiques peuvent avoir un impact négatif sur l'appareil d'attache parodontal et prédisposer ainsi les patients à la parodontite dès leur plus jeune âge (1,5,6).

La liste de ces maladies systémiques a été établie en 1999 par Armitage dans sa classification des maladies parodontales (7). En 2018, cette classification a été revue et remplacée lors d'un Workshop de l'Académie Américaine de Parodontologie et de la Fédération Européenne de Parodontologie (5,8). La partie de cette classification qui traite de l'influence des maladies systémiques sur la parodontite reprend les pathologies de la classification de 1999 mais propose de l'élargir en intégrant de nouvelles.

Au vu du nombre conséquent de maladies répertoriées dans la classification de 2018 et à l'impossibilité de toutes les traiter de façon approfondie au cours d'une thèse d'exercice un choix méthodologique s'est imposé. Ayant pour souci de s'inscrire dans la continuité de la

classification d'Armitage, nous avons choisi de traiter la partie de la nouvelle classification qui comporte le plus de pathologies en commun avec l'ancienne.

Nos développements porteront ainsi sur les maladies associées à des troubles immunologiques et leur impact sur la destruction du parodonte.

Des recommandations pour le traitement de la parodontite ont été réalisées par l'Académie Américaine de Parodontologie (9).

Elles comprennent en premier lieu une discussion avec le patient pour connaître son motif de consultation ainsi que ses antécédents médicaux et dentaires. Dans un second temps, il est préconisé de réaliser un examen clinique exo et endo-buccal ainsi qu'un examen parodontal approfondi avec des mesures de la profondeur des poches, des récessions, du niveau d'attachement et du saignement au sondage.

Un bilan radiologique incluant treize radiographies rétro-alvéolaires est recommandé.

Suite à l'examen clinique et radiographique, un diagnostic et un pronostic sont posés et le plan de traitement est mis en place.

Les procédures de traitement parodontal consistent premièrement en une éducation du patient à l'hygiène orale et en des conseils concernant les facteurs de risques de la maladie. Ensuite, la plaque et le tartre supra-gingival sont éliminés par détartrage, en supra-gingival, puis par des surfaçages pour traiter les irrégularités de surface des racines ou les altérations causées par la pathologie parodontale.

Une fois le traitement réalisé, sa réussite est évaluée et l'hygiène dentaire est renforcée. Des thérapeutiques muco-gingivales peuvent intervenir à la suite du traitement et une maintenance régulière est indispensable pour maintenir les résultats obtenus.

Ces recommandations ont été reprises et approuvées par l'American Academy of Pediatric Dentistry en 2003 (10).

En complément de ces traitements, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps) donne des recommandations quant à l'utilisation des antibiotiques dans la prise en charge de la parodontite. Elle recommande en effet la mise en place d'antibiothérapie curative lors de parodontites agressives, localisées ou généralisées et de parodontites « réfractaires au traitement », nécrosantes ou lors d'abcès parodontaux. Les antibiotiques recommandés sont le métronidazole, la doxycycline et l'amoxicilline associée au

métronidazole en fonction des différentes situations comme présenté dans le tableau ci-dessous. (11)

Figure 2 : Schémas d'administration des antibiotiques chez l'enfant (A) et chez l'adulte (B) (11)

Figure 2 A

II maladies parodontales nécrosantes	• métronidazole: 1 500 mg/jour en deux ou trois prises
III parodontite agressive localisée	• doxycycline: 200 mg/jour en une prise [†]
IV parodontite agressive localisée ou généralisée	• amoxicilline: 1,5 g/jour en trois prises ou 2 g/jour en deux prises et métronidazole: 1 500 mg/jour en deux ou trois prises <i>en cas d'allergie aux pénicillines:</i> • métronidazole: 1 500 mg/jour en deux ou trois prises

Durée des traitements : 7 jours sauf doxycycline (en une prise, le midi ou le soir, pendant le repas, au plus tard une heure avant le coucher en dessous de 60kg, 200g le premier jour puis 100mg les jours suivants pendant 14 jours) (11)

Figure 2 B

II maladies parodontales nécrosantes	• métronidazole: 30 mg/kg/jour en deux ou trois prises
III parodontite agressive localisée	• doxycycline: 4 mg/kg/jour en une prise [†]
IV parodontite agressive localisée ou généralisée	• amoxicilline: 50 à 100 mg/kg/jour en deux ou trois prises et métronidazole: 30 mg/kg/jour en deux ou trois prises <i>en cas d'allergie aux pénicillines:</i> • métronidazole: 30 mg/kg/jour en deux prises ou trois

Durée des traitements : 7 jours sauf doxycycline (en une prise, le midi ou le soir, pendant le repas, au plus tard une heure avant le coucher en dessous de 60kg, 200g le premier jour puis 100mg les jours suivants pendant 14 jours) (11)

Au cours de cette thèse, nous allons voir que ces recommandations ne permettent pas toujours d'obtenir des résultats concluants chez les patients atteints de maladies associées à des troubles immunologiques du fait de la sévérité de la maladie parodontale.

A ce jour, il n'existe aucune recommandation codifiée quant à la prise en charge de la parodontite induite par les pathologies que nous allons étudier.

En s'appuyant sur les données actuelles de la littérature, ce travail se propose de présenter chaque pathologie, d'établir la relation entre la maladie systémique et la maladie parodontale et d'en tirer des pistes thérapeutiques pour permettre aux chirurgiens-dentistes omnipraticiens et aux pédodontistes une meilleure prise en charge des patients atteints.

Processus immunologique en jeu lors de la parodontite (2,12)

La pathogénicité de la parodontite peut être influencée par de nombreux facteurs comme la réponse immunitaire de l'hôte, des facteurs anatomiques et des facteurs environnementaux ou comportementaux de l'hôte.

Toutes les maladies que nous allons lister sont associées à des troubles immunologiques et donc à une réponse immunitaire altérée de l'hôte. Pour pouvoir comprendre les conséquences d'une altération du processus immunologique sur le parodonte, nous proposons ici une brève explication de la réponse immuno-inflammatoire qui rentre en jeu lors de l'infection bactérienne parodontale.

Lorsque les bactéries pénètrent dans le parodonte, cela entraîne une dysbiose, qui initie une réponse immuno-inflammatoire. Celle-ci se déroule en deux phases distinctes : d'abord la phase vasculaire, puis la phase cellulaire.

Lors de la phase vasculaire, les cellules du parodonte agressées libèrent des médiateurs, les HSP, les protéines de choc thermique - qui dégradent la matrice extracellulaire - et des cytokines qui sont des messagers intercellulaires. Les cytokines agissent en se liant à des récepteurs caractéristiques et leur action se fait en cascade ou en réseau de régulation.

Parmi les cytokines on peut nommer les chimiokines, les colony-stimulating factor (comme le G-CSF, un facteur de stimulation des granulocytes) et les interleukines (comme le TNF alpha (Tumor Necrosis Factor) et l'INF beta (interferon)).

Les chimiokines sont des cytokines pouvant recruter des cellules de l'immunité. Certaines sont des chimiokines de maintenance qui permettront de maintenir l'homéostasie du parodonte en régulant notamment la répartition des cellules de l'immunité innée, et d'autres seront des chimiokines pro-inflammatoires et interviendront dans le contrôle des réponses immunitaires et la réparation des tissus endommagés.

Les médiateurs libérés par les cellules inflammatoires du parodonte ainsi que les PAMPs (Pathogen Associated Molecular Pattern) - des motifs moléculaires exprimés par les micro-organismes - sont perçus par les cellules immunitaires locales via leur PRR qui sont des récepteurs cellulaires dont font partie les TLR, les Toll-like récepteurs.

Les cellules immunitaires alors activées sont les neutrophiles, les macrophages, les cellules dendritiques et les mastocytes, qui ont une action de phagocytose locale, c'est-à-dire d'internalisation et de destruction des pathogènes et de libération de médiateurs dont des cytokines et de l'histamine.

Les médiateurs ainsi libérés ont un rôle au niveau des cellules endothéliales, notamment de vasodilatation et d'augmentation de perméabilité capillaire, ainsi qu'un rôle sur les cellules de l'immunité, par augmentation de l'activité phagocytaire des macrophages et des neutrophiles et l'activation des lymphocytes T et B.

Les effets vasculaires vont permettre une entrée de plasma au niveau du parodonte et l'arrivée de nombreuses molécules antibactériennes solubles qui amplifient la réaction immunitaire (12).

Commence ensuite la phase cellulaire qui consiste en un recrutement des leucocytes sanguins dans les tissus. Les premiers à arriver sur place sont les neutrophiles, qui constituent alors la première ligne de défense contre l'infection parodontale. Ceux-ci contiennent de nombreuses granules impliquées dans l'élimination des micro-organismes bactériens.

Suivent ensuite les monocytes. Les deux types cellulaires phagocytent les micro-organismes ou les détruisent en libérant des composés de la phagocytose. Ces cellules font partie de l'immunité innée. Ils libèrent aussi des médiateurs qui permettent de pérenniser l'inflammation aiguë et de recruter de nouvelles cellules, les lymphocytes T CD4, CD8, NK et B, les cellules de l'immunité adaptative (12).

Les cellules NK (Natural killer) sont activées via une cellule infectée par des pathogènes, une cellule stressée ou une cellule tumorale. Elles ont pour rôle de détruire ces cellules via le relargage de granules cytotoxiques.

Les lymphocytes T (LT) et B (LB), activés par la présentation antigénique des cellules dendritiques font partie de l'immunité adaptative ou spécifique. Leur activation se fait au niveau des organes lymphoïdes secondaires, puis, les lymphocytes T et B migrent ensuite sur le site de l'inflammation.

Les lymphocytes B reconnaissent les antigènes grâce à des Immunoglobulines (Ig) à leur surface, les BCR (B-cell Receptor). L'activation des lymphocytes B a pour conséquence leur

transformation en plasmocytes qui ont pour rôle de produire des anticorps qui permettront de détruire les bactéries.

Les lymphocytes T ont un récepteur TCR, qui en fonction de sa composition permet de différencier des LT CD8+ et des LT CD4+.

Les lymphocytes TCD8+ sont des cellules effectrices qui vont reconnaître les antigènes sur les cellules et les détruire.

Les lymphocytes TCD4+ sont divisés en 2 types, les TH1 (T helper 1) et les TH2 (T helper 2) qui vont avoir pour rôle de produire des facteurs solubles pour faciliter la réponse immunitaire. Les TH1 agissent principalement sur les pathogènes intracellulaires tandis que les TH2 interviennent en défense contre les parasites.

L'ensemble de ces cellules agit concomitamment pour optimiser l'efficacité de la réponse antimicrobienne. Au niveau clinique, cette réponse inflammatoire se traduit par un gonflement de la zone concernée, de la chaleur et de la rougeur. Au niveau du parodonte, cela entraîne une inflammation gingivale, que l'on appelle gingivite, et dans le cas d'une chronicité, une lyse osseuse conduisant à l'apparition de poches parodontales et à une perte d'attache des tissus de soutien de la dent, que l'on appelle parodontite.

La réponse inflammatoire de l'hôte permet en général l'élimination du facteur bactérien et le retour à un parodonte sain. Cependant, des altérations dans le processus immunologique peuvent être à l'origine d'une réponse inflammatoire et immunitaire inadéquate et avoir des conséquences très importantes sur le parodonte.

Évolution de la classification des maladies parodontales

La classification d'Armitage voit le jour en 1999 et permet de classer les maladies parodontales en plusieurs catégories. Elle distingue les parodontites agressives et les parodontites chroniques et introduit la notion de parodontite associée à des maladies systémiques. Dix-huit ans plus tard, lors d'un Workshop de l'Académie de Parodontologie et de la Fédération Européenne de Parodontologie il est question de réfléchir à une nouvelle classification.

En effet, l'ancienne comporte d'après les experts des défauts, notamment une absence de distinction pathobiologique claire entre les différentes catégories, des imprécisions de diagnostic et des difficultés de mise en œuvre. L'objectif est de proposer une nouvelles classification en révisant l'ancienne et en tenant compte de toutes les nouvelles connaissances sur l'épidémiologie, l'étiologie et la pathogénicité de la parodontite accumulées depuis la mise en place de la classification d'Armitage (8).

Cette nouvelle classification fait disparaître les termes de parodontite agressive et de parodontite chronique et se propose de définir des stades et des grades de parodontite, en tenant compte à la fois des signes cliniques et des facteurs de risques génétiques et environnementaux du patient.

Le stade de la parodontite est défini en fonction de la sévérité de la maladie parodontale et de la complexité de sa prise en charge, et le grade en fonction d'éléments biologiques : le taux de progression de la maladie, les risques d'évolution de la maladie et ses répercussions sur la santé générale. (8)

Figure 3 : Stades et grades de la parodontite selon la nouvelle classification des maladies parodontales (13)

Tableau 1 - Les différents stades des parodontites en fonction de la sévérité, de la complexité des lésions et de leur étendue					
		Stade 1	Stade 2	Stade 3	Stade 4
Sévérité	Perte d'attache intermédiaire	1 à 2 mm	3 à 4 mm	≥ 5 mm	≥ 5 mm
	Alvéolyse radiographique	< 15 %	15 à 33 %	≥ 33 %	≥ 33 %
	Dents absentes pour raison parodontales	0	0	≤ 4	≥ 5
Complexité	Profondeur de poche	≤ 4 mm	≤ 5 mm	≥ 6 mm	≥ 6 mm
	Alvéolyse radiographique	Horizontale essentiellement	Horizontale essentiellement	Verticale ≥ 3 mm	Verticale ≥ 3 mm
	Lésions inter-radiculaires	Non ou classe I	Non ou classe I	Classe II ou III	Classe II ou III
	Défaut crestal	Non ou léger	Non ou léger	Modéré	Sévère
	Besoin de réhabilitation complexe	Non	Non	Non	Oui
Étendue	Cela s'ajoute à chaque stade et l'étendue sera soit localisée si < 30 % des sites , soit généralisée si > 30 % des sites .				

Tableau 2 - Définition des trois différents grades de parodontite qui tiennent compte du taux de progression de la maladie et de la présence de facteurs de risque majeurs				
	Taux de progression	Grade A Faible	Grade B Modéré	Grade C Rapide
Critères primaires directs et indirects	Perte d'attache ou alvéolyse radiographique sur les 5 dernières années	Non	< 2 mm	≥ 2 mm
	Ratio pourcentage d'alvéolyse/âge	< 0,25	0,25 à 1	> 1
	Ratio quantité de plaque/destruction parodontale	Importante/faible	Normal	Faible/importante
Facteurs modifiants	Consommation quotidienne de cigarettes	Non	< 10	≥ 10
	Diabète	Non	Oui HbA1c < 7,0 %	Oui HbA1c ≥ 7,0 %

Les parodontites se voient alors divisées en 3 catégories : les parodontites nécrosantes, les parodontites comme manifestation directe de maladie systémique et les parodontites. (13)

Dans cette thèse, nous nous intéresseront plus particulièrement aux parodontites comme manifestation de maladie systémique.

Dans la classification d'Armitage les maladies systémiques ayant un impact sur la parodontite sont au nombre de 13. Dans la nouvelle, elles sont au nombre de 42. On y retrouve les 13 de la classification de 1999 mais avec une classification en fonction de leur étiopathogénie.

Nous nous concentrerons sur les maladies systémiques associées à des troubles immunologiques et à leur conséquences parodontales chez l'enfant et l'adolescent.

Le but de l'intégration de nouvelles pathologies est de permettre d'une part le diagnostic précoce de ces maladies systémiques car parfois les signes parodontaux sont les premiers à

apparaître, et, d'autre part d'améliorer la gestion des complications parodontales des patients atteints et d'améliorer leur qualité de vie. (5)

Pour chaque syndrome, nous décrirons dans un premier temps l'étiologie, la prévalence et les traitements, puis, nous nous intéresserons aux signes cliniques généraux et aux signes cliniques dentaires et parodontaux.

Par la suite nous tenterons de déterminer quels sont les facteurs responsables de la parodontite dans ces pathologies associées à des troubles immunologiques. Puis, pour chaque syndrome, nous nous pencherons sur un cas clinique mettant en évidence l'impact parodontal de celui-ci et nous tenterons, en nous appuyant sur la littérature actuelle, de dégager les différentes pistes thérapeutiques pour la prise en charge parodontale des patients.

Pour finir, un tableau récapitulatif sera réalisé, comprenant pour chaque pathologie, le trouble génétique, la prévalence, les signes cliniques généraux, les signes cliniques dentaires et parodontaux, le ou les troubles immunologiques associées ainsi que les pistes thérapeutiques pour la prise en charge parodontale.

La plupart des maladies que nous allons évoquer sont des maladies rares voire très rares. Certaines présentent seulement quelques centaines de cas répertoriés à ce jour. Il existe donc peu d'articles exposant les conséquences de ces pathologies sur le parodonte et ces derniers sont la plupart du temps de très faible grade scientifique en raison du faible nombre de patients décrits.

1- Syndrome de Down ou trisomie 21

ORPHA 870
OMIM 190685

1.1- Étiologie, prévalence, dépistage et traitement

Le syndrome de Down (DS) ou trisomie 21 se caractérise par la présence d'un troisième exemplaire du chromosome 21. Cette pathologie touche environ 1 à 5 enfants sur 10 000 naissances. Il est maintenant possible de la dépister avant la naissance grâce à l'observation de l'augmentation de la clarté de la nuque aux alentours de la 12^{ème} semaine d'aménorrhée. En fonction de cette clarté et de l'âge de la mère, un caryotype foétale pourra être réalisé par amniocentèse pour confirmer le diagnostic. Grâce aux progrès de la science et de la prise en charge de ces patients, leur espérance de vie est maintenant de plus de 50 ans (14).

1.2- Signes cliniques généraux

Les conséquences du syndrome de Down (DS) sont un déficit intellectuel plus ou moins important, un faible contrôle neuro-moteur, une faiblesse musculaire et une laxité ligamentaire (14).

Les patients atteints présentent un faciès très spécifique qui est facilement reconnaissable, avec un visage rond, des fentes palpébrales en haut et en dehors et une nuque plate. Ces patients présentent une stature courte qui est en partie dû à un déficit en zinc (15). Les patients DS ont une probabilité plus importante de développer des infections, principalement au niveau des voies respiratoires hautes. Ces infections seront plus sévères et dureront plus longtemps que chez un patient non atteint (14). De nombreuses autres complications sont associées au DS, comme des malformations cardiaques ou digestives, des cataractes congénitales, une maladie de Hirshsprung, une petite taille, un syndrome de West, de l'épilepsie, des leucémies, de l'apnée du sommeil, des déficits sensoriels, des pathologies auto-immunes et endocriniennes, un vieillissement prématuré ou une maladie d'Alzheimer (14).

1.3- Signes cliniques dentaires et parodontaux

Amano et coll. décrivent les neuf caractéristiques dentaires principales des patients DS : une macroglossie, une langue fissurée, un palais profond, un maxillaire sous développé, un manque de dent congénital, une malocclusion, des microdonties, une hypersalivation et une poussée linguale (16).

En 1960, pour la première fois, Cohen et coll. mettent en évidence la prévalence importante de la parodontite chez les patients DS (17). En effet, 90% des patients DS de moins de 30 ans semblent développer une parodontite, ce qui représente le double par rapport à d'autres pathologies mentales (18). On observe en moyenne une perte d'os de 5mm ou plus chez 70% des patients DS (19).

1.4- Facteurs induisant une augmentation de la prévalence de la parodontite chez les patients DS

1.4.1- Déficience intellectuelle variable et manque de dextérité

On peut expliquer en partie la récurrence de la maladie parodontale par la déficience intellectuelle variable des patients, leur manque de dextérité et leur faiblesse musculaire, qui ne leur permettent pas d'avoir un brossage optimal et augmentent le risque de maladie parodontale par accumulation de plaque et de tartre (16,20,21).

Cependant, depuis quelques années, la sensibilisation des patients DS et de leur entourage à l'hygiène bucco-dentaire a augmenté et celle-ci s'est nettement améliorée. Les patients DS ne semblent plus présenter de différence significative dans l'accumulation de la plaque dentaire (22) par rapport aux patients sains. Malgré cela, presque tous les patients DS souffrent d'une forme modérée ou sévère de parodontite et la perte de la totalité de leur dents avant le milieu de l'adolescence est commune (23).

1.4.2- Anatomie dentaire

Un facteur qui pourrait expliquer en partie la présence de la parodontite est l'anatomie dentaire. En effet, les dents de patients DS présentent des particularités anatomiques : les couronnes sont plus petites que la normale et les racines sont plus courtes (24). Les premières

dents atteintes par la parodontite chez les patients DS sont les incisives mandibulaires qui sont aussi les premières à faire leur éruption et donc à subir les forces de mastication ainsi que la poussée linguale. L'accumulation de ces forces combinée à la particularité anatomique de leur racine pourrait en partie expliquer la mobilité des dents et la survenue de la parodontite (23).

1.4.3- Fonctions orales

Les patients DS présentent une déficience des fonctions orales, de la succion, de la mastication, de la déglutition ainsi qu'une faiblesse des muscles péri-oraux et du maintien de la lèvre supérieure. Ces déficiences limitent l'intercuspidation optimale qui permet de stabiliser la mandibule pendant la mastication et pourraient jouer un rôle sur la mobilité des dents et accentuer la parodontite par répartition incorrecte des force de mastication (25).

1.4.4- Profil microbien sous-gingival

On observe chez les patients DS un profil microbien sous-gingival différent de celui des patients sains (16). En effet, des études ont montré une prévalence significativement plus importante de parodontopathogènes chez les patients DS. On retrouve notamment Porphyromonas Gingivalis (Pg) en quantité importante après 5 ans. (21)

La sévérité de la gingivite est directement reliée à la diversité des pathogènes et à la distribution de Pg, ce qui explique en partie la prédisposition des individus DS à la parodontite (21).

1.4.5- Déficit immunologique

1.4.5.1- Altération de la fonction thymus et lymphopénie

La trisomie 21 induit chez les patients une déficience de leurs mécanismes de défense qui est susceptible d'influencer la survenue de la maladie parodontale (16).

On observe une lymphopénie, diminution du nombre de lymphocytes B et T, modérée à sévère, une diminution des lymphocytes naissants, une diminution de la prolifération des lymphocytes T et une réduction significative des réponses anticorps aux pathogènes spécifiques.

La réduction de la formation de lymphocytes T peut être associée à une altération de la fonction thymus, qui joue un rôle important dans leur maturation.

Cette altération de la fonction thymus provoque de plus une surexpression de TNF alpha et INF gamma, des cytokines impliquées dans le processus d'inflammation, induisant ainsi une réponse inflammatoire amplifiée et donc une destruction tissulaire plus importante (26–28) Certaines études mettent en évidence une augmentation importante du taux de métalloprotéases de la matrice (MMP) chez les patients DS (29). Celles-ci ont un rôle protéolytique de la matrice extracellulaire et leur taux augmente de façon importante lors de la parodontite (30). La concentration très importante de MMP2 et 4 augmenterait la migration lymphocytes des TCD8+ et des lymphocytes NK ce qui aurait pour conséquence une augmentation de la dégradation du tissu parodontal.

On observe en effet une diminution des lymphocytes TCD4+, qui ont pour fonction de moduler l'activité des autres cellules immunitaires et une augmentation des lymphocytes TCD8+, qui, eux sont « cytotoxiques » et lysent les cellules exprimant des antigènes spécifiques (31).

1.4.5.2- Altération de la fonction neutrophile

Chez les patients DS, on observe une altération de la fonction neutrophile avec des défauts de chimiotaxie ainsi qu'un déficit de la phagocytose pour certaines bactéries (26,32–34).

1.4.5.3- Diminution de la sécrétion d'Immunoglobuline A

De façon normale, on observe une diminution de la sécrétion d'anticorps spécifiques avec l'âge (35). Cette sécrétion diminue de façon beaucoup plus importante chez un patient DS que chez un patient sain. En effet, le taux d'Immunoglobuline A (IgA), un anticorps produit au niveau des muqueuses, semble baisser de façon très importante avec l'âge des patients DS et on sait que les IgA ont un rôle dans l'inhibition de la colonisation bactérienne et donc dans la prévention de la parodontite (36).

1.4.5.4- Vieillesse prématuré

Des études ont suggéré que le DS accélérerait le raccourcissement des télomères et serait à l'origine d'un vieillissement prématuré, ce qui expliquerait la susceptibilité augmentée aux infections orales (26).

Les télomères sont des régions hautement répétitives d'ADN à l'extrémité des chromosomes. Ils se raccourcissent avec l'âge car l'ADN polymérase est incapable de copier les derniers nucléotides. Cependant, il existe des télomérases qui sont normalement capables de lutter contre ce phénomène et qui sont présentes sur les cellules germinales et les cellules de l'immunité adaptative (26).

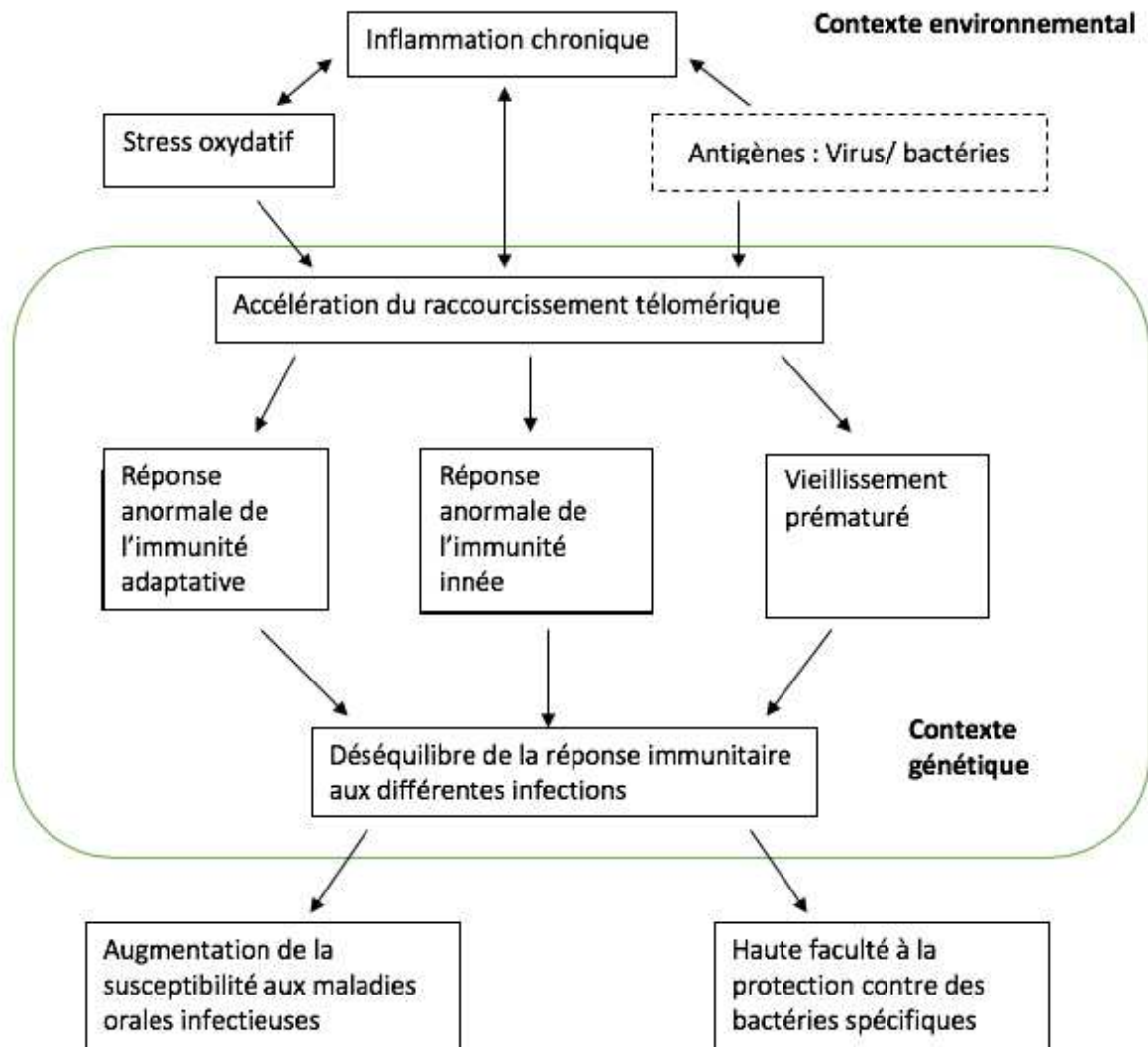
Des télomères courts ont été mis en évidence sur les lymphocytes T des patients DS, ce qui montre une défaillance des télomérases et un raccourcissement télomérique plus rapide chez les patients DS.

Il a été démontré que l'accélération du raccourcissement télomérique était associée au syndrome de Down et qu'elle était responsable d'un taux de mortalité plus important de 8,54 par maladie infectieuse (37).

Ce raccourcissement télomérique et donc ce vieillissement prématuré pourrait expliquer en partie les déficiences du système immunitaire précédemment décrites (26). En effet, le système immunitaire est de moins en moins performant avec l'âge des individus. Les individus DS présentent des défaillances immunitaires et une prédisposition aux infections et notamment à la parodontite qui correspondraient à un vieillissement prématuré et accéléré, en lien avec le raccourcissement télomérique. (26)

Figure 4: Hypothèses étiologiques de la réponse immunitaire anormale des patients DS

(26)



Réponse immune anormale de l'hôte, vieillissement prématuré et stimulation environnemental conduisant à un cercle vicieux, qui finalement mène à une maladie parodontale sévère

Tanaka Y, Abiko Y, Mega J. The relationship between premature ageing and immune responses in the oral cavity of Down syndrome. Jpn Dent Sci Rev. févr 2010;46(1):78-85. (26)

1-4.6- Synthèse

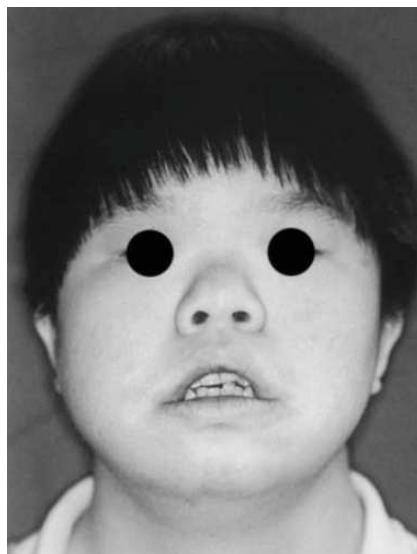
La prévalence élevée de la parodontite chez les patients DS s'explique par plusieurs facteurs : le manque de dextérité des patients menant à un manque d'hygiène bucco-dentaire, associé à une anatomie dentaire et à des fonctions orales altérées, ainsi qu'à une dysfonction immunitaire qui pourrait s'expliquer par le raccourcissement télomérique accéléré.

Il est à noter que les patients DS présentent de plus un déficit en zinc qui peut mener à l'exacerbation de l'inflammation chez les patients présentant un déficit immunitaire et qu'une alimentation plus riche en zinc permettrait de renforcer leur immunité (15,38).

1.5- Cas clinique

Nous allons illustrer nos propos par un cas clinique décrit en 2004 par Sasaki et coll. Il s'agit d'une adolescente de 18 ans atteinte de trisomie 21 (39).

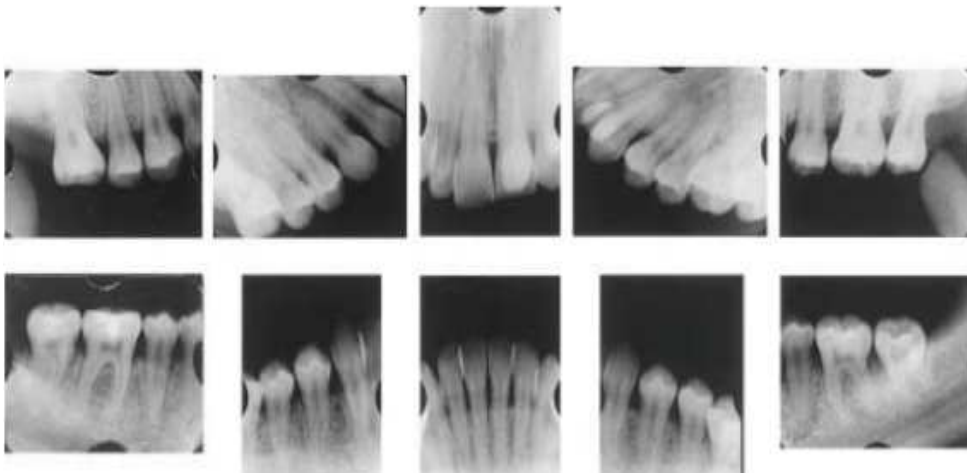
Figure 5 :Photographie exo-buccale d'une patiente DS (39)



Apparence faciale de la patiente montrant un nez court et une inocclusion labiale

Le degré de déficience intellectuelle de la patiente a été classé comme étant modéré par un test de QI. La patiente avait déjà été adressée à 8 ans pour des problèmes de malocclusions et reçoit régulièrement depuis des soins dentaires avec des contrôles chez son chirurgien-dentiste tous les 1 à 3 mois. La patiente brosse ses dents 2 fois par jour sans assistance. Un bilan radiologique est réalisé et les indices parodontaux (profondeur de poche et saignement au sondage) sont mesurés. Le diagnostic de parodontite est posé par rapport aux radiographies.

Figure 6 : Bilan rétro-alvéolaire d'une patiente DS lors de sa visite initiale (39)



Bilan long cône à la visite initiale. Les radiographies montrent une perte d'os alvéolaire horizontale légère à modérée avec des pertes d'os verticales dans les zones molaires

Figure 7 : Charting parodontal d'une patiente DS lors de sa visite initiale (39)

Tooth	Periodontal pocket (mm) +BOP						Tooth mobility
	DB	B	MB	DL	L	ML	
18							
17							
16	3+	2+	2+	4+	4+	5+	
15	2	2	3	3+	2+	2+	
14	2	2	2	3+	2+	3+	
13	4+	2+	5+	6+	4+	6+	
12	4+	2+	3+	6+	5+	6+	
11	3+	2+	4+	6	4	4	
21	2+	2+	4+	6+	6+	4+	
22	2+	4+	3+	2+	3+	3+	
23	2	2	2	2+	3+	6+	
24	2+	2+	2+	2+	2+	3+	
25	3+	2+	2+	2+	2+	3+	
26	2+	2+	2+	4+	2+	2+	
27	3+	2+	2+	4+	4+	3+	
26							
48							
47	3	2	2	3+	2+	2+	
46	3+	2+	2+	5+	4+	4+	
45	3+	2+	2+	3+	2+	3+	
44	2+	1+	3+	3+	2+	3+	
43	4+	2+	3+	3+	2+	2+	
42	3	2	2	3+	2+	3+	
41	3+	2+	4+	2+	2+	3+	I
31	3+	2+	2+	4+	2+	2+	I
32	2+	2+	2+	3+	2+	4+	
33	4	2	3	4+	2+	3+	
34	3+	1+	2+	3+	2+	3+	
35	3+	1+	3+	3+	3+	3+	
36	3	2	2	5+	6+	5+	
37	2+	2+	2+	6+	4+	3+	
38							

Charting parodontal à la visite initiale. DB:Disto-vestibulaire B: Vestibulaire MB: Mésio-Vestibulaire DL: Disto-Lingual ML: Mésio-Lingual L: Lingual BOP: Saignement au sondage

Les données parodontales sont mesurées au début de la prise en charge et 2 ans et demi plus tard. Pendant ces 2 ans et demi, elle reçoit des soins tous les mois comprenant un brossage professionnel, des détartrages et des instructions d'hygiène orale à elle et à sa mère.

Le plan de traitement est mis en place en tenant compte des recommandations pour la thérapie parodontale de l'Académie Américaine de Parodontologie.

Le traitement initial consiste en 3 phases :

- Une première phase d'éducation du patient, d'entraînement à l'hygiène orale et de conseils pour le contrôle des facteurs de risques
- Une deuxième phase de suppression de la plaque bactérienne supra et sous-gingivale et du tartre par un détartrage. Les irrégularités des racines et les racines affectées par des pathogènes parodontaux sont traités par des surfaçages.
- Une troisième phase durant laquelle les procédures finales sont mises en place et qui inclut l'évaluation post-traitement et le renforcement personnel quotidien de l'hygiène orale.

A 2 ans et demi, un bilan radiologique est de nouveau réalisé ainsi que la mesures des indices parodontaux.

Figure 8 : Bilan rétro-alvéolaire d'une patiente DS à 2 ans et demi de traitement parodontal (39)

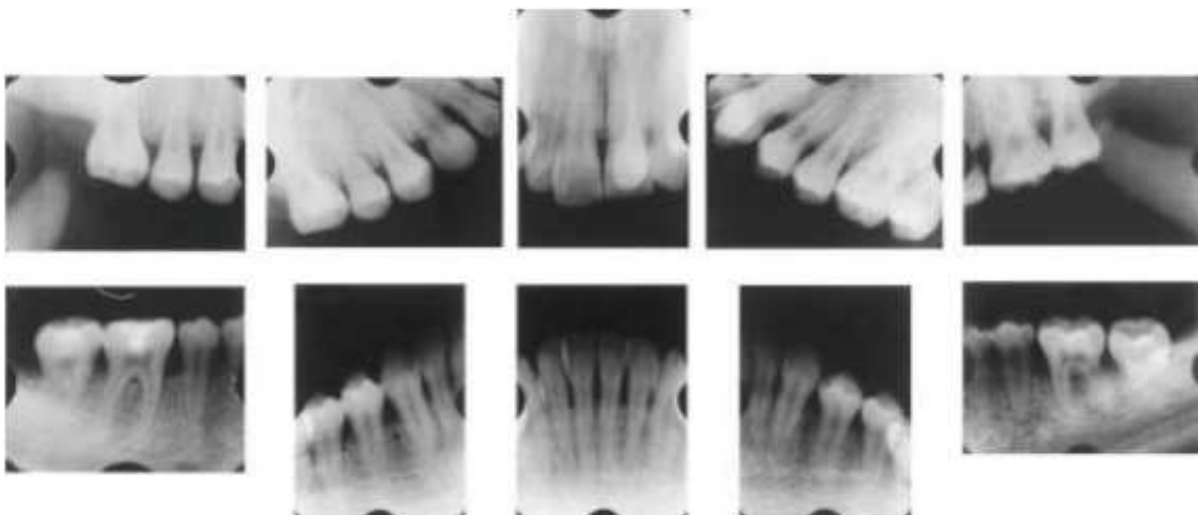
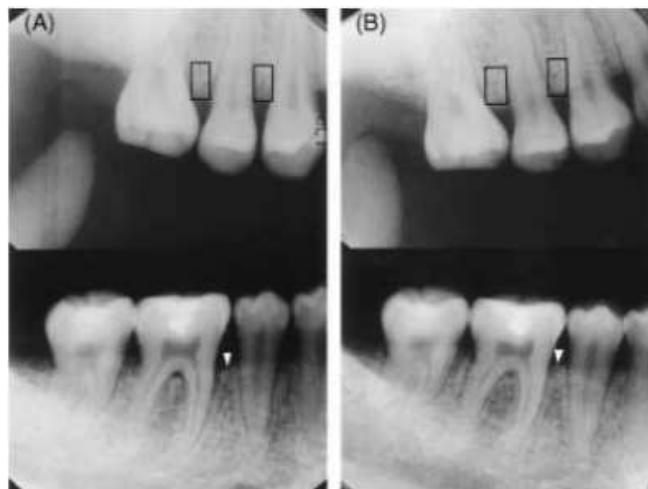


Figure 9 : Radiographies rétro-alvéolaires secteur 4 chez une patient DS à 2 ans et demi de traitement (39)



Radiographies montrant un remodelage de l'os alvéolaire entre la visite initiale (A) et le suivi à 2 ans et demi (B). La densité osseuse a augmenté

Figure 10 : Charting parodontal d'une patiente DS à 2 ans et demi de traitement parodontal (39)

Tooth	Periodontal pocket (mm) +:BOP						Tooth mobility
	DB	B	MB	DL	L	ML	
18							
17							
16	1	1	1	2	1+	1	
15	1	1+	1	1	1	1	
14	1	1	1	1	1	1	
13	1	1	1	3	1	2	
12	2	1	1	3	1	2	
11	1	1	1	1	1	1	
21	1	1	1+	4	1+	3	
22	2	4	2	1	1	1	
23	2	1	2	2+	2	4	
24	2	2	2	2	2	2	
25	2+	1	2	2	2+	2	
26	2	2	2	2	2	2+	
27	3+	2	1	2	2	2+	
26							
46							
47	2	1	2	1	1	1	
46	1	1	1	1	1	1	
45	1	1	1	2	1	1	
44	1	1	1	1	1+	1	
43	1	1	1	2	1	1	
42	2	1	1	1	1	1+	
41	1	1	1	1	1+	1+	
31	1	1+	1	1	1	1	
32	1	1+	1	2	1	1	
33	2	2	2	1	1	1	
34	1	1	1	2	2	2	
35	1	1	1	1	1	1	
36	2	1	1	1	1	1	
37	2	2	1	2	2	2	
38							

On observe qu'entre 1999 et 2002 il n'y a pas eu de progression de la maladie parodontale. Inversement, le niveau de densité radiographique et les sites défectueux ont diminué, sans doute grâce au remodelage osseux. Le tartre qui était présent sur 14,8% des sites en 1999 est désormais absent en 2002. Avant le traitement, l'inflammation gingivale mesurée par le saignement au sondage était de 85,2% et en 2002 il est de 9,9%.

Le nombre de poche profonde > à 4 mm est passé de 9,9% à 0 et celle de poches moyennes entre 3 et 4 mm de 42,6% à 4,3 %. (39)

Figure 11 : Évolution des index parodontaux d'une patiente DS après 2 ans et demi de traitements parodontaux (39)

	Visite initiale	6 mois	2-5 ans
Indice de saignement au sondage (GBI)	85.2 (138/162)	69.8 (113/162)	9.9 (16/162)
Profondeur de poche :			
<3 mm	47.5 (77/162)	80.9 (131/162)	95.7 (155/162)
3-4mm	42.6 (69/162)	19.1 (31/162)	4.3 (7/162)
>4mm	9.9 (16/162)	0 (0/162)	0 (0/162)

Changement en pourcentage des sites de saignement au sondage (GBI%) et pourcentage des sites avec des poches <3 mm, entre 3 et 4 mm et > à 4 mm (36)

Ce cas clinique nous montre que la parodontite induite pas DS peut être contrôlée par l'instauration d'un traitement parodontal conventionnel et grâce à la compliance de la patiente.

1.6- Pistes thérapeutiques

Plusieurs études montrent de façon similaire qu'avec une prise en charge parodontale précoce, une hygiène dentaire correcte et des détartrages et surfaçages réguliers la parodontite peut être contrôlée et la perte des dents évitée (16,40).

Une étude de 2005 compare la prise en charge parodontale chirurgicale et non chirurgicale chez les patients DS, et les deux sortes de traitement montrent une amélioration significative des conditions parodontales de façon équivalente. La thérapie chirurgicale, qui consiste à

accéder aux racines dentaires grâce à la réalisation d'un lambeau d'accès, montre cependant de meilleurs résultats sur les poches > à 3 millimètres (41).

La prise en charge et la correction des dysfonctions orales des patients est importante pour permettre la maturation de la fonction masticatoire en développant la tonicité musculaire et en stabilisant la mandibule. Cela permet de stimuler le système sensitivo-moteur parodontal par optimisation des contacts occlusaux (42).

Pour ce faire, on peut noter l'utilisation de la plaque de Castillo-Morales. Il s'agit d'une plaque de myostimulation amovible qui se présente comme une plaque palatine avec deux zones de stimulation, une palatine et une vestibulaire. Le but est de diminuer l'hypotonie labiale, de réduire la protrusion linguale, de favoriser l'acquisition du langage et de prévenir les infections respiratoires (42).

Pour une prise en charge optimale des patients DS, il faut aussi prendre en compte les déficiences intellectuelles plus ou moins grande des patients et leur coopération plus ou moins importante et noter qu'en fonction du patient les résultats du traitement parodontal ne seront pas les mêmes. (23)

Figure 12 : Tableau récapitulatif du Syndrome de Down et de son influence sur la parodontite (14,16,18,26,36,41,43)

	Syndrome de Down
Trouble génétique	Exemplaire supplémentaire du chromosome 21
Prévalence	1 à 5 sur 10 000 naissances
Signes cliniques généraux	<ul style="list-style-type: none"> - Déficit intellectuel - Faible contrôle neuro-moteur avec faiblesse musculaire et laxité ligamentaire - Faciès typique avec un visage rond, des fentes palpébrales en haut et en dehors et une nuque plate - Stature courte - Prédisposition aux infections - Nombreuses complications générales dont cardiaques
Signes cliniques dentaires et parodontaux	<ul style="list-style-type: none"> - Macroglossie - Maxillaire sous-développé - Agénésies - Malocclusion - Microdonties - Hyper-salivation - Poussée linguale - Palais creux - Langue fissurée - Parodontites précoces et sévères
Troubles immunologiques associés	<ul style="list-style-type: none"> - Altération de la fonction thymus et lymphopénie - Altération de la fonction neutrophile - Diminution de la sécrétion d'IgA - Vieillesse prématuré et raccourcissement télomérique <p>→ Altération de la réponse inflammatoire → Destruction parodontale</p>
Pistes thérapeutiques pour la prise en charge parodontale	<ul style="list-style-type: none"> - Apprentissage de l'hygiène bucco-dentaire, du brossage et du passage du fil dentaire - Utilisation régulière de bain de bouche à la Chlorhexidine. - Visites régulières avec détartrages et surfaçages en fonction des besoins associé à des antibiothérapies. - Prise en charge des dysfonctions oro-faciales

2- Syndrome de déficit d'adhésion des leucocytes

ORPHA 2968

OMIM116920 266265 612840

2.1- Étiologie, prévalence, dépistage et traitement

Le Syndrome de déficit d'adhésion leucocytaire (DAL) a été décrit pour la première fois par Crowley et coll. en 1980 (43). C'est un syndrome qui se caractérise par la survenue récurrente d'infections qui vont toucher principalement la peau et les muqueuses. Il s'agit d'une maladie très rare puisque seulement 350 cas ont été rapportés à ce jour dans le monde (44).

Trois types de DAL ont été recensés :

- Le type 1, qui est dû à des mutations du gène ITGB2 sur le chromosome 21 qui code pour la sous-unité CD18 de l'intégrine bêta 2.
- Le type 2, qui est dû à des mutations du gène SLC35C1, ce qui va induire une leucocytose et des infections récurrentes. On note aussi chez ces patients un retard de croissance et un déficit intellectuel important.
- Le type 3, qui est dû à une mutation du gène FERMT3 ce qui provoque des infections bactériennes sévères et va être à l'origine de troubles importants de la coagulation (45).

Une dizaine de cas de DAL de type 2 et 3 sont à ce jour répertoriés (46). Du fait du manque de littérature pour ces deux formes de DAL, nous allons uniquement nous intéresser au type 1 et à ses conséquences sur le parodonte des enfants et des adolescents.

La transmission du syndrome se fait de façon autosomique récessive et il peut être diagnostiqué pendant la grossesse par analyse génétique sur prélèvement des villosités chorales (45).

Après la naissance, le diagnostic se fait par rapport aux manifestations cliniques et à une numération sanguine complète révélant une neutropénie. Elle doit être associée à une cytométrie en flux pour CD18 et CD15. Le diagnostic sera confirmé par une analyse génétique (45).

Les sujets les plus à risque de développer cette pathologie sont les enfants issus d'une ethnie arabe et nés de couples consanguins (43,46).

Le but du traitement du DAL est de contrôler les infections par l'instauration de traitements antibiotiques au long cours. Pour les patients présentant un DAL de type 1 ou 3, une transplantation de moelle osseuse sera nécessaire. Sans elle, leur espérance de vie est de deux ans. Le taux de survie des patients transplantés est de 75% (45).

2.2- Signes cliniques généraux

La mutation du gène ITGB2 codant pour la sous-unité CD18 de l'intégrine bêta 2 entraîne un défaut d'expression des intégrines bêta 2 à la surface des leucocytes (44). Les conséquences de ce déficit d'expression sont un manque d'adhésion des leucocytes aux cellules endothéliales, une altération de leur chimiotactisme et de leur phagocytose (47) ainsi que des défauts de destruction des bactéries et une modification de l'activité des bactéries (48).

En fonction du degré d'expression de CD18 à la surface des leucocytes, le phénotype sera différent : les patients avec un taux d'expression très faible de CD18 (<10%) auront une expression phénotypique sévère de la maladie et leur espérance de vie sera très réduite.

Les patients avec un taux plus important d'expression de CD18 (entre 10 et 30%) auront un phénotype modéré et survivront en général jusqu'à l'âge adulte (49,50).

Les patients atteints ont un risque accru de développer des infections. Les premiers symptômes de la maladie apparaissent dans la petite enfance, et dans de nombreux cas dès la naissance par la survenue d'une omphalite (44), une infection du cordon ombilicale.

Une des particularités de ce syndrome est l'absence de formation de pus sur le site de l'infection (44).

2.3- Signes cliniques dentaires et parodontaux

Le DAL entraîne de façon constante une destruction osseuse parodontale sévère (51). Cette parodontite sévère se manifeste dès l'enfance et entraîne une exfoliation spontanée partielle ou totale des dents temporaires puis permanentes (44).

2.4- Facteurs induisant une augmentation de la prévalence de la parodontite chez les patients DAL

2.4.1- Déficit immunologique

2.4.1.1- Déficit d'expression de CD18 à la surface des neutrophiles

La survenue de la parodontite chez les patients DAL était historiquement associée uniquement au défaut de surveillance neutrophile, du fait du manque de CD18 à la surface de ceux-ci.

En effet, l'inflammation parodontale déclenche une série d'évènements, parmi lesquels on compte notamment la vasodilatation, l'augmentation de la perméabilité capillaire et l'exsudation de fluides ou de protéines du plasma (52). Pour rejoindre le site de l'inflammation, les leucocytes doivent migrer à travers l'endothélium des vaisseaux sanguins et pour cela ils doivent adhérer à celui-ci. Cette adhésion est fortement altérée du fait du manque d'expression de CD18 à la surface des leucocytes et il y a donc une déficience dans le recrutement des leucocytes sur le site de l'inflammation (49,53).

2.4.1.2- Implication de la cytokine IL-17

Plusieurs études ont mis en lumière l'implication de la cytokine IL-17 dans la parodontite associée au DAL (51).

La perturbation de l'homéostasie des neutrophiles est détectée via une boucle de réaction négative régulant la production de neutrophiles, ce qui va déclencher une cascade de cytokines, et en particulier l'axe IL-23, IL-17 et G-CSF (54). Cela entraînerait une production excessive de IL-17, une cytokine de résorption osseuse ainsi que de IL-23 et G-CSF (55).

Les études montrent que si on neutralise cette cytokine IL-17, il y a une inversion de la perte d'os, ce qui permet de prouver le rôle pathogène de IL-17 dans la parodontite. Les recherches ont aussi montré, en mimant le phénotype DAL-1, que IL-17 menait non seulement à une perte osseuse inflammatoire, mais aussi à une augmentation du développement des bactéries (55).

2.4.2- Synthèse

La parodontite associée au DAL peut être expliquée d'une part par la défaillance de la fonction neutrophile du fait de leur incapacité d'adhérence aux cellules endothéliales et de l'altération de leur fonction de phagocytose et de chimiotaxie, mais aussi par l'augmentation du taux de cytokine IL-17 qui amplifie la résorption osseuse et favorise le développement des bactéries parodontopathogènes.

2.5- Cas clinique

Nous allons nous pencher sur le cas d'un patient de 4 ans atteint d'une forme modérée de DAL 1 diagnostiquée à 2 ans. Ce cas a été décrit par Yashoda-Devi et coll. en 2010 (56).

Le patient consulte pour des douleurs au niveau maxillaire et mandibulaire depuis 1 mois et un gonflement au niveau mandibulaire droit depuis 1 semaine. Le patient est né à terme de parents consanguins. Avant lui, les parents ont eu 2 autres enfants qui sont décédés à 3 et 2 mois respectivement.

Les antécédents du patient révèlent de nombreuses hospitalisations depuis la naissance notamment pour des infections respiratoires et gastro-intestinales.

A l'examen extra-oral, le patient présente un gonflement important en secteur 4.

Figure 13 : Photographie exo-buccale d'un patient LAD (56)



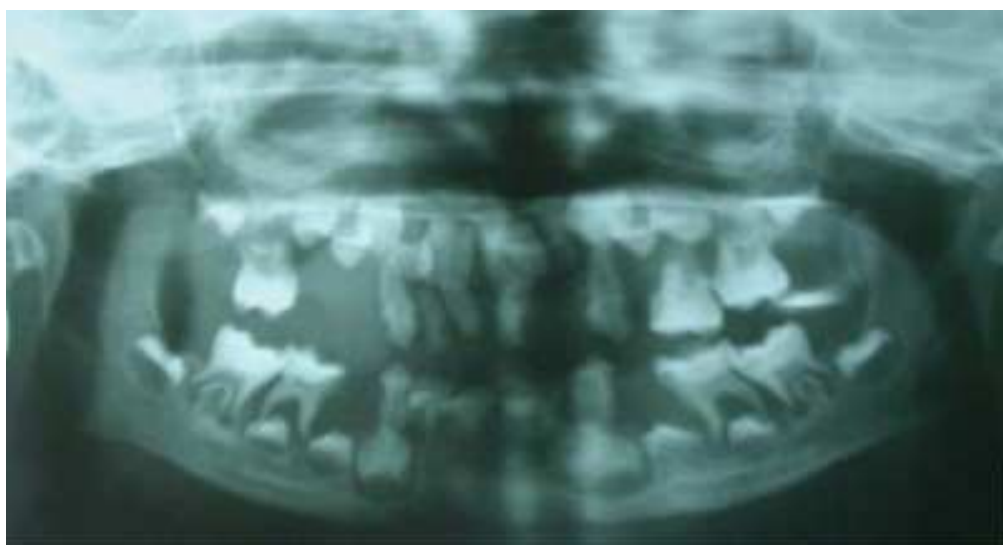
L'examen intra-orale révèle des dents mobiles et de nombreuses caries, sans doute dues à une hygiène orale négligée car les parents ont peur de lui broser les dents du fait de saignements gingivaux importants. On observe une inflammation très importante qui se diffuse à la gencive marginale, inter-dentaire et attachée. Le saignement au sondage est de grade 3, la profondeur des poches mesurées est en moyenne de 7 à 8 mm et la perte d'attache est comprise entre 5 et 7 mm.

Figure 14 : Photographie endo-buccale d'un patient LAD (56)



A l'examen radiographique, on observe une perte d'os sévère et généralisée. Les dents restantes ont une apparence de « dents flottantes » du fait de la perte osseuse.

Figure 15 : Radiographie panoramique d'un patient LAD (56)



Une fois le diagnostic de parodontite comme manifestation d'une maladie systémique établi, le patient est traité par des injections de Cefepime 500mg et d'Amikacine 75mg par voie

intraveineuse, deux antibiotiques, et par un sirop de Crocine (Acetaminophène) 120mg/5mL pour dix jours.

L'index de performance hygiénique et l'indice gingival sont mesurés. L'indice de performance gingival consiste à la détermination d'un score PHP (Patient Hygiene Performance) en relevant la présence de débris sur certaines dents définies après utilisation chez les patient d'une solution contenant de l'érythrosine et permettant de révéler la plaque. (57)

L'indice gingival permet d'étudier les modifications des tissus gingivaux et se calcule en enregistrant le degré d'inflammation gingivale sur les 4 faces des dents. (4)

Chez ce patient, l'indice de performance hygiénique est faible et l'indice gingival sévère.

En premier lieu, un détartrage et des surfaçages sont réalisés et les dents non conservables sont extraites. Un bain de bouche à base de Chlorexidine est prescrit.

Un programme de suivi de l'hygiène orale est mis en place. Il consiste en des examens dentaires tous les trois mois, au cours desquels les indices gingivaux et de performance d'hygiène sont de nouveau mesurés ainsi que la profondeur des poches et la perte d'attache.

Une prophylaxie orale professionnelle est ensuite réalisée.

Des conseils sont donnés aux parents en termes de nutrition, de soins et de brossage. Le brossage doit être réalisé deux fois par jour et un bain de bouche antiseptique doit être fait après chaque repas. Une dose d'amoxicilline de 5mg/kg est administrée deux heures avant chaque traitement dentaire et elle est poursuivie pendant deux jours. Dans la première année qui suit le traitement, une radiographie panoramique est réalisée à nouveau et aucune perte d'os supplémentaire n'est observée. La radiographie panoramique qui est prise pendant la deuxième année de traitement montre même une augmentation du niveau d'os, spécifiquement au niveau de la région prémolaire mandibulaire.

Ce cas clinique montre que la maladie parodontale peut être contrôlée par l'instauration d'une hygiène dentaire rigoureuse et de suivis réguliers.

2.6- Pistes thérapeutiques

Bien que les patients atteints de parodontites associées à un DAL ne répondent pas aux traitements parodontaux conventionnels (48), plusieurs études montrent une nette amélioration de la condition parodontale avec l'âge grâce à un régime strict d'hygiène orale et des rendez-vous de contrôle réguliers (46). Dans un article de 2017, un patient voit sa condition parodontale s'améliorer considérablement grâce à un traitement parodontal strict (46).

Le traitement qui semble être le plus approprié pour ces patients, au vu de la littérature actuelle, associe l'extraction des dents à la mobilité trop importante sous antibioprofylaxie, l'instruction des règles d'hygiène orale au patient et à sa famille, des contrôles réguliers chez un praticien avec si besoin des détartrages ou des surfaçages sous antibioprofylaxie et l'utilisation régulière de bains de bouche à la Chlorhexidine.

Pour cette maladie comme pour d'autres troubles immunologiques, le rôle du chirurgien-dentiste est important. En effet, la perte de dents de façon précoce chez un enfant n'est pas anodine et doit être un signal d'alarme pour rechercher un trouble immunologique sous-jacent.

Figure 16 : Tableau récapitulatif du déficit d'adhésion des leucocytes et de son influence sur la parodontite (44–46,49,51,56)

	Déficit d'adhésion des leucocytes
Trouble génétique	Mutation du gène ITGB2 sur le chromosome 21 qui code pour la sous-unité CD18 de l'intégrine beta 2
Prévalence	Très rare, environ 350 cas répertoriés
Signes cliniques généraux	<ul style="list-style-type: none"> - Nombreuses infections dès la naissance (omphalite) - Absence de pus sur le site d'infection
Signes cliniques dentaires et parodontaux	<ul style="list-style-type: none"> - Parodontite sévère et précoce avec perte partielle ou totale de la denture temporaire puis permanente
Trouble immunologique associé	<ul style="list-style-type: none"> - Déficit neutrophile sur le site de l'inflammation du fait de l'altération de leur capacité d'adhésion <p>→ Destruction parodontale</p>
Pistes thérapeutiques pour la prise en charge parodontale	<ul style="list-style-type: none"> - Extraction des dents condamnées sous antibioprofylaxie - Apprentissage de l'hygiène bucco-dentaire, du brossage et du passage du fil dentaire - Utilisation régulière de bain de bouche à la Chlorhexidine. - Visites régulières avec détartrage et surfaçages en fonction des besoins sous antibioprofylaxie - Antibiothérapies.

3- Syndrome de Papillon-Lefèvre

ORPHA 678

OMIM 245000

3.1- Étiologie, prévalence, dépistage et traitement

Le syndrome de Papillon-Lefèvre (PLS) a été décrit pour la première fois en 1924 par deux français (58). C'est une pathologie rare qui a une prévalence comprise entre 1 pour 250 000 et 1 pour 1 000 000 et qui est due à une mutation au niveau de l'exon 6 (59) du gène CTSC codant pour la cathepsine C, une protéase lysosomale (60).

On dénombre une cinquantaine de mutations différentes responsables de la pathologie (61). Le syndrome se transmet selon le mode autosomique dominant et la consanguinité des parents est un facteur de risque (62,63).

Le diagnostic s'effectue grâce aux signes cliniques, à une radiographie panoramique, à des tests de fonction neutrophile et à une biopsie cutanée (60).

Le traitement est basé sur l'administration de rétinoïdes oraux pour contrôler les manifestations cutanées et d'antibiotiques pour limiter les manifestations bucco-dentaires (60).

3.2- Signes cliniques généraux

Le syndrome se manifeste par une kératodermie palmo-plantaire, qui correspond à un épaissement de la couche cornée, la couche la plus externe de la peau, entre la première et la quatrième année de la vie (60). La kératodermie palmo-plantaire est associée à la survenue d'une parodontite agressive précoce entraînant la perte de la dentition temporaire et permanente dès le plus jeune âge. Les manifestations orales et cutanées se font dans la plupart des cas de façon simultanée (58). Les patients PLS présentent aussi des calcifications intracrâniennes et ont une susceptibilité accrue aux infections (62,64).

3.3- Signes cliniques dentaires et parodontaux

La perte précoce des dents temporaires peut être la première manifestation de la maladie (58). En effet, chez les patients PLS, on observe une inflammation gingivale sévère à la suite de l'éruption des dents temporaires suivie d'une destruction rapide du parodonte (58,65). La

gencive est alors rouge et gonflée et la présence de poches parodontales témoigne de la résorption osseuse parodontale (66). Il a été noté que ces patients accumulent du tartre et de la plaque dentaire de façon exacerbée et les signes cliniques parodontaux s'accompagnent généralement d'halitose (58).

La destruction parodontale précoce conduit à la perte prématurée des dents temporaires et une fois celles-ci exfoliées, la gencive redevient saine jusqu'à l'éruption des dents permanentes. Le même processus se remet en place dès l'éruption de la première dent permanente. (58)

En général, les patients ont perdu toutes leurs dents temporaires à l'âge de quatre ans et l'ensemble de leurs dents permanentes à l'âge de quatorze ans (58).

Les patients ne répondent pas au traitement parodontal conventionnel (58) sauf dans de rares cas (67).

3.4- Facteurs induisant une augmentation de la prévalence de la parodontite chez les patients PLS

3.4.1- Déficit immunologique et fonction neutrophile anormale

Une explication à l'apparition de parodontites précoces chez les patients PLS semble être que la mutation du gène de la cathepsine C entraîne une fonction neutrophile anormale et une réponse réduite de l'hôte à l'infection par des staphylocoques et par *Aggregatibacter Actinomycetemcomitens* (Aa), une bactérie parodontopathogène (68,69).

Les neutrophiles sont les premiers acteurs de la défense contre les pathogènes microbiens. Ils surveillent la présence de microorganismes pathogènes, et lorsqu'ils en détectent, ils passent des vaisseaux sanguins aux tissus, par extravasation sous l'influence de la libération de chimiokines par l'hôte ou par les pathogènes.

Une fois sur le site de l'infections, les neutrophiles détruisent les pathogènes grâce à la phagocytose. Les neutrophiles libèrent aussi des granules neutrophiles qui contiennent diverses protéines dont la neutrophile élastase (NE) et PR3, des sérines protéases. Ces granules peuvent être libérées en extracellulaire, où elles vont se fixer sur la surface externe de la cellule neutrophile ou cibler des chimiokines - cytokines ou facteurs de croissance et récepteurs à la surface des cellules de l'hôte - participant ainsi à la régulation du processus

inflammatoire. Les neutrophiles permettent aussi la mise en place de pièges neutrophiles extracellulaires (NETs), qui ont pour fonction de piéger les pathogènes et de les détruire (61).

En étudiant les fonctions neutrophiles d'un groupe de patients atteints de PLS, une étude a mis en évidence en 2016 une déficience locale et systémique des sérines protéases neutrophiles, une diminution et une déficience des NETs, une déficience des défenses anti-oxydantes, une augmentation du stress oxydatif chez les neutrophiles non stimulés, une augmentation significative des cytokines inflammatoires ainsi qu'une réduction de la vitesse des neutrophiles, de leur vélocité et de leur chimiotactisme (61).

3.4.1.1- Déficience des sérines protéases NE et PR3 et absence de cathelicidine LL-37

La mutation du gène CTSC codant pour la cathepsine C est à l'origine d'un manque d'activité des sérines protéases neutrophiles (70,71) : la neutrophile élastase NE et PR3 (61,72). Celles-ci permettent d'activer les fibroblastes gingivaux pour produire des cytokines inflammatoires et font aussi partie des composants des NETs (72).

La sérine protéase PR3 est impliquée dans la génération de la cathelicidine LL-37 (LL-37), qui est un peptide antimicrobien retrouvé dans les lysosomes des macrophages et des neutrophiles (72). Selon une étude de 2014, ce peptide antimicrobien, présent dans le fluide gingival des patients sains, a été démontré comme absent du fluide gingival des patients PLS alors que le taux de neutrophiles était identiques chez tous les patients (72).

L'absence de LL-37 entraîne un déficit dans la lyse des bactéries parodontales. En effet, LL-37 est impliquée dans la destruction de Aa, retrouvée de façon abondante chez les patients atteints de PLS (71).

En plus du déficit de l'activité antimicrobienne lié à l'absence de LL-37, on peut suggérer que d'autres perturbations de fonctions modulées normalement par LL-37 sont présentes chez les patients PLS. Ces fonctions incluent le chimiotactisme direct des cellules immunitaires, l'induction des chimiokines, la régulation de l'expression des récepteurs de chimiokines, l'inhibition de la libération des médiateurs pro-inflammatoires, la suppression de l'apoptose des neutrophiles, la modification de la différenciation des cellules dendritiques et la protection contre le choc inflammatoire (72).

LL-37 semble être très importante pour le maintien de l'homéostasie des tissus parodontaux. Elle permet d'avoir une réponse antimicrobienne adaptée à l'agression bactérienne sans entraîner d'inflammation non contrôlée (72).

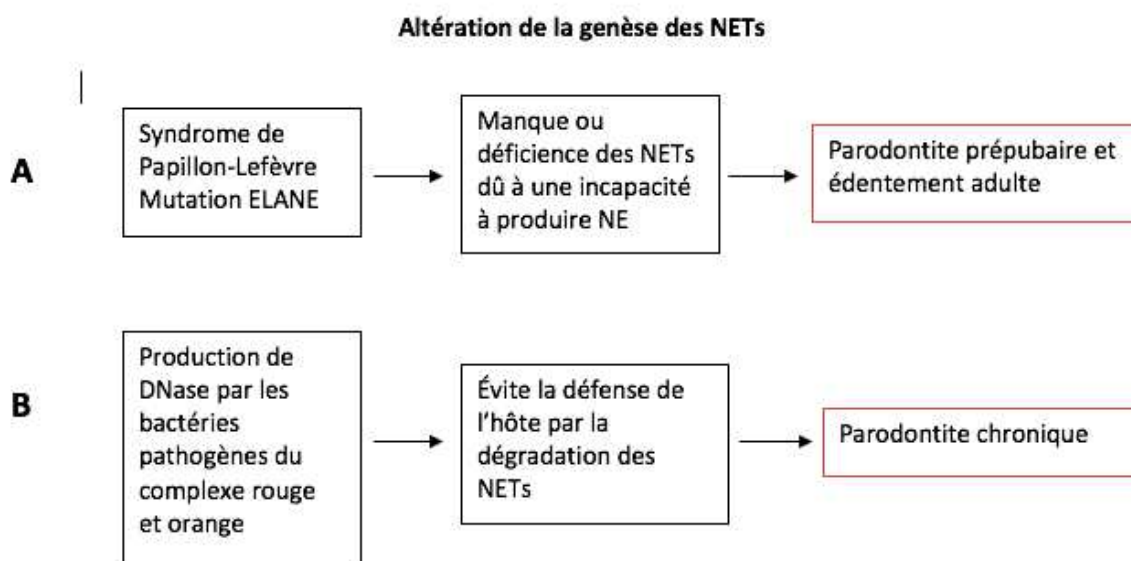
3.4.1.2- Altération de la capacité à former des NETs

En parallèle, il apparaît que NE est indispensable à la libération des NETs par les neutrophiles et que LL37 joue un rôle dans leur formation.

Les patients atteints de PLS du fait de leur déficit en sérine protéases sont donc déficients pour la production de NETs (61).

La concomitance de la parodontite agressive et de l'incapacité à former et libérer des NETs suggère leur rôle essentiel dans le maintien de l'homéostasie parodontale (74).

Figure 17 : Schéma montrant l'impact de l'incapacité à former des NETs sur la parodontite chez les patients PLS (74)



Vitkov L, Hartl D, Minnich B, Hannig M. Janus-Faced Neutrophil Extracellular Traps in Periodontitis. *Front Immunol* [Internet]. 26 oct 2017 [cité 7 déc 2018];8. Disponible sur: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2017.01404/full> (75)

3.4.2- Synthèse

La déficience en sérines protéases due à la mutation du gène de la cathepsine C conduit à un déficit de la fonction antimicrobienne et immunomodulatrice du parodonte ainsi qu'à une réduction de l'habilité des neutrophiles à la chimiotaxie et à la génération de NETs et donc à une inflammation excessive. Cela facilite la colonisation de Aa et le développement de parodontite sévères (72).

3.5- Cas clinique

Pour illustrer notre propos, nous allons voir le cas clinique présenté en 2018 par Yousry et coll. (66).

Il s'agit d'un patient d'origine égyptienne de 4 ans qui se présente à la faculté odontologique du Caire avec pour motif de consultation une perte prématurée des dents antérieures, des saignements et un gonflement de la gencive. Les antécédents médicaux ne révèlent pas de problèmes notoires. L'examen de la plante de ses pieds révèle une hyperkératose légère et celui de ses mains est normal.

L'examen intra-oral montre des récessions gingivales, une inflammation gingivale et une mobilité des dents antérieures. Un gonflement gingival est présent en regard de la canine droite qui a été perdue.

Figure 18 : Photographies endo-buccales d'un patient PLS lors de sa visite initiale

(66)



Photographies intra-orales montrant une récession gingivale sévère et une inflammation spécialement dans la région antérieure, et une parodontite agressive et un gonflement en relation avec la région de la canine maxillaire droite manquante

La radiographie panoramique montre une destruction osseuse sévère.

Figure 19 : Radiographie panoramique d'un patient PLS (66)



Radiographie panoramique montrant une destruction sévère et une perte d'os alvéolaire au niveau maxillaire et mandibulaire, en particulier dans la région antérieure avec des dents antérieures qui paraissent flotter dans l'air au-dessus de l'os

Grâce aux signes cliniques et aux différents examens, le diagnostic de PLS est confirmé.

Le patient est traité par antibiotiques (Amoxicilline et Métronidazole) pendant une semaine et il lui est prescrit du bain de bouche à la Chlorhexidine. Un traitement parodontal est ensuite mis en place. Il inclut une éducation à l'hygiène orale, des détartrages, des surfaçages et des rendez-vous de contrôle tous les mois. L'extraction des dents mobiles (incisive centrale gauche maxillaire et canine maxillaire gauche) est prévue mais refusée par les parents.

La biopsie du gonflement gingival est réalisée et révèle un fibrome périphérique ossifiant.

Le patient est suivi pendant deux ans durant lesquels les dents mobiles sont finalement extraites.

Grâce aux traitements mis en place, la parodontite a pu être contrôlée et la perte de dents limitée.

Figure 20 : Photographie endo-buccal d'un patient PLS après deux ans de traitement parodontal (66)



Photographie après deux ans de suivi, montrant une absence de récurrence de la lésion

Dans ce cas, la parodontite a pu être contrôlée car elle a pu être prise en charge de façon précoce.

3.6- Pistes thérapeutiques

Un article de 2012 décrit le cas d'un patient de 15 ans atteint de PLS chez qui toutes les dents permanentes ont dû être extraites du fait de la parodontite et des prothèses amovibles complètes ont été réalisées (58).

Certaines études conseillent l'extraction des dents temporaires pour la préservation de l'os et la mise en place de prothèses temporaires (75).

Au vu des difficultés du traitement parodontal chez les patients PLS, de nombreuses propositions thérapeutiques ont été formulées. C'est le cas de Van Dyke et coll. qui mettent en place un traitement à base de chirurgie parodontale et de tétracyclines ou de Lu et coll. qui proposent de conserver les racines des dents permanentes pour maintenir le niveau d'os alvéolaire (75). Ces traitements ne présentent pas de résultats satisfaisants.

Des traitements à base d'Acitrénine ont aussi été proposés, notamment par Lee et coll (59,76). Les auteurs pensent que cette molécule peut contrôler la parodontite si le traitement est instauré avant l'éruption des dents permanentes. Les résultats ne sont à ce jour pas concluants (59).

En 2003, Ullbro et coll. proposent un protocole de prise en charge de la parodontite. Ce protocole comprend la mise en place en place d'instructions d'hygiène orale et des soins de prophylaxie tous les trois mois pendant la dentition temporaire. Les dents temporaires avec une parodontite avancée doivent être extraites et toutes les dents temporaires doivent être extraites au moins six mois avant l'éruption des premières dents permanentes. (77)

Une antibiothérapie est instaurée pendant deux semaines après les extractions pour éviter les complications post-opératoires. Les antibiotiques recommandés sont l'Amoxicilline ou l'association de l'Amoxicilline et de l'Acide clavulanique à une dose de 20-50mg/kg/j et de 20-40mg/kg/j respectivement, en plusieurs prises, toutes les huit heures.

En ce qui concerne la dentition permanente, des instructions d'hygiène orale et des soins de prophylaxie doivent être donnés tous les trois mois et un bain de bouche à la chlorhexidine digluconate à 0,2% doit être réalisé deux fois par jour.

Pour les dents permanentes atteintes d'une perte d'attache modérée (perte d'os <30% de la hauteur de la racine, profondeur de poche <5mm) des détartrages et des soins prophylactiques devront être réalisés tous les trois mois. Un traitement antibiotique systémique sera donné pour quatre semaines. Le traitement antibiotique recommandé est l'association Amoxicilline (20-50mg/kg/j) et Métronidazole (15-35mg/kg/j) en plusieurs prises toutes les huit heures.

En ce qui concerne les dents ayant une perte d'attache sévère (perte d'os >30% de la longueur de la racine, profondeur de poche >5 mm), elles devront être extraites (77).

Figure 21 : Protocole de prise en charge parodontale des patients PLS décrit par Ullbro et coll. (77)

Dentition temporaire

1. Instructions d'hygiène orale et prophylaxie tous les trois mois.
2. Extractions des dents atteintes d'une maladie parodontale avancée
3. Toutes les dents devront être extraites au moins 6 mois avant l'éruption des premières dents permanentes. Des antibiotiques devront être donnés pendant 2 semaines après les extractions

Antibiotiques recommandés : l'amoxicilline ou l'amoxicilline associée à l'acide clavulanique avec une dose de 20-50 mg/kg/j, respectivement, 20-40 mg/kg/j en doses divisées toutes les 8h

Dentition permanente

1. Instructions d'hygiène orale et de prophylaxie tous les trois mois
2. Bains de bouche deux fois par jour avec de la chlorhexidine digluconate 0,2%
3. Pour les dents atteintes d'une maladie parodontale modérée (perte d'os < 30% de la longueur de la racine, poche parodontale <5mm)

- Détartrage
- Prophylaxie une fois par mois
- Traitement antibiotique pour 4 semaines

Antibiotiques recommandés : Amoxicilline (20-50 mg/kg/j) + métronidazole (15-35 mg/kg/j) en doses divisées toutes les 8 heures.

4. Pour les dents atteintes d'une maladie parodontale avancée (perte d'os > 30% de la longueur de la racine, poches parodontales > 6mm)
 - Extraction

Ullbro C, Crossner C-G, Nederfors T, Alfadley A, Thestrup-Pedersen K. Dermatologic and oral findings in a cohort of 47 patients with Papillon-Lefèvre syndrome. J Am Acad Dermatol. mars 2003;48(3):345-51. (78)

Il est à noter que la posologie des antibiotiques dans ce protocole est différente de celle des recommandations de l'Afssaps de 2011.

Une étude a été réalisée en 2005 pour évaluer ce programme de prévention (78). Les résultats montrent que les sujets traités en suivant le protocole et de façon précoce, c'est-à-dire avant l'apparition des premières dents permanentes, montrent significativement moins de signes de parodontite et subissent moins de perte de dents. Le protocole semble avoir un impact positif sur la présence de tartre, le saignement au sondage, les poches parodontales et le nombre de dents permanentes perdues (78).

Ces résultats sont néanmoins à nuancer car il est impossible de comparer les résultats obtenus à des échantillons témoins pour des raisons éthiques. De plus, on peut souligner l'hétérogénéité des patients étudiés aussi bien au niveau de leur âge que des critères d'inclusions parodontaux.

Les clés de la prise en charge de la maladie parodontale chez les patients PLS sont donc la prise en charge la plus précoce possible, la coopération entre le chirurgien-dentiste et le pédiatre pour que le syndrome soit diagnostiqué et traité en conséquence, une compliance du patient et le respect du protocole mis en place par Ullbro et coll qui semble selon les données actuelles de la littérature améliorer les conditions parodontales des patients atteints de PLS. (78)

Figure 22 : Tableau récapitulatif du syndrome de Papillon-Lefèvre et de son influence sur la parodontite (58–60,62,64,70,72,74,77)

	Syndrome de Papillon-Lefèvre
Trouble génétique	Mutation du gène CTSC qui code pour la cathepsine C
Prévalence	De 1 pour 250 000 naissances à 1 pour 1 000 000 naissances
Signes cliniques généraux	<ul style="list-style-type: none"> - Kératodermie palmo-plantaire - Parodontite précoce et sévère - Calcifications intracrâniennes - Sensibilité accrue aux infections
Signes cliniques dentaires et parodontaux	Perte précoce de la denture temporaire et définitive en 3 temps : <ul style="list-style-type: none"> - Parodontite agressive précoce en denture temporaire avec gingivite et destruction massive du parodonte - Gencive saine après la chute de la dernière dent temporaire - Parodontite sévère lors de l'éruption des premières dents permanentes associée à une gingivite sévère
Trouble immunologique associé	Altération de la fonction neutrophile du fait d'un déficit en sérines protéases PR3 et NE et d'une incapacité à former des NETs → Altération de la lyse des bactéries parodontales → Destruction parodontale
Pistes thérapeutiques pour la prise en charge parodontale	<ul style="list-style-type: none"> - Protocole de Ullbro et coll. - Acétrinine dans certaines études.

4- Syndrome de Haim-Munk

ORPHA 2342
OMIM 245010

4.1- Etiologie, prévalence, dépistage et traitement

Le syndrome de Haim-Munk (HMS) est une pathologie extrêmement rare puisqu'il n'y a aujourd'hui qu'une centaine de cas répertoriés. La plupart de ces cas sont des patients issus de mariages consanguins et d'origine Indienne (79).

Cette maladie a de nombreux points communs avec le syndrome de Papillon-Lefèvre car elle est due à une mutation sur le même gène, le gène CTSC qui code pour la cathepsine C, une protéase lysosomale importante pour la dégradation intracellulaire de protéines et l'activation des sérines protéases chez les cellules inflammatoires de l'immunité innée. Cette protéase est particulièrement exprimée au niveau de l'épithélium des pieds, des mains et de la gencive (76,80).

La distinction entre les deux maladies a été faite par Hart et coll en 1997 sur des critères cliniques (81). La mutation aboutissant à HMS serait une mutation non-sens affectant les deux allèles du gène sur le chromosome 11q14.A-q143 (76).

La transmission de la maladie se fait sur le mode autosomique dominant et le traitement repose sur les soins des lésions cutanées grâce à des kératolytiques et des rétinoïdes oraux (79).

4.2- Signes cliniques généraux

HMS se caractérise par une hyperkératose palmo-plantaire, une parodontite précoce et une sensibilité accrue aux infections tout comme PLS. Cependant, parmi le tableau clinique, on observe aussi une onychogryphose, un per planus, une arachnodactylie et une acro-ostéolyse, qui sont des symptômes que l'on ne retrouve pas chez les patients PLS (81).

Ces symptômes additionnels sont dus à la présence de la cathepsine C dans les ostéoclastes, ce qui suggère qu'elle est impliquée dans le modelage et le remodelage de l'os. D'après les auteurs, chez les patients PLS l'atteinte cutanée est moins importante mais l'atteinte parodontale est plus importante que chez les patients HMS (82). Cette différence serait due à une mutation différente et potentiellement plus délétère du gène de la cathepsine C pour HMS (83).

4.3- Signes cliniques dentaires et parodontaux

L'atteinte parodontale des patients HMS est particulièrement agressive et ne répond pas aux traitements parodontaux conventionnels. L'éruption des dents temporaires se fait de façon normale, mais la plupart des patients les perdent à l'âge de 4 ans et sont édentés de façon complète à l'âge de 15 ans.

Les mécanismes qui aboutissent à une parodontite précoce et sévère sont similaires à ceux qui entrent en jeu pour PLS. Il apparaît que la présence de la parodontite chez les patients HMS est due à l'expression de la cathepsine C dans l'épithélium de jonction de la dent (84).

4.4- Cas clinique

Le cas clinique que nous allons observer est un patient de 15 ans décrit en 2010 par Erciyas et coll. (85).

Le patient est issu d'une famille consanguine et a commencé à présenter des lésions de la peau des mains et des pieds aux environs de deux-trois ans.

Figure 23 : Photographie de la plante des pieds et de la paume des mains d'un patient HMS

(85)



Le patient a perdu sa dentition temporaire à la suite d'une parodontite à l'âge de 4 ans. La dentition permanente est aussi atteinte d'une parodontite qui a provoqué la perte de certaines dents.

L'examen intra-oral montre la présence de plusieurs dents extrêmement mobiles. La gencive autour de celles-ci est très rouge, sévèrement inflammée avec une évacuation de pus à partir des poches parodontales et des abcès gingivaux.

Figure 24 : Photographie endo-buccale d'un patient HMS (85)



La radiographie panoramique montre une perte d'os alvéolaire sévère dans le sens horizontal et vertical autour de toutes les dents.

Figure 25 : Radiographie panoramique d'un patient HMS (85)



Des examens complémentaires sont réalisés et le diagnostic de HMS est posé.

D'après les auteurs, la meilleure prise en charge parodontale pour les patients atteints de HMS consisterait à un dépistage précoce, à l'extraction des dents temporaires combinée à une antibiothérapie par voie orale et à des détartrages voir des surfaçages.

4.5- Pistes thérapeutiques

Au vu de la mutation similaire avec PLS, certains auteurs suggèrent la mise en place de la thérapeutique parodontale décrite par Lee et coll. pour les patients PLS, qui consiste à les traiter avec de l'Acitrénine (59).

Plusieurs autres études évoquent l'Acitrénine comme traitement de la maladie parodontale chez les patients HMS car celle-ci modulerait la progression de la parodontite et préserverait les dents mais les résultats ne sont pas concluants (82,83).

Quel que soit le traitement proposé, la prise en charge doit être multidisciplinaire entre le dermatologue, le pédiatre et le pédodontiste pour permettre une prise en charge optimale (86).

La détection de la maladie le plus précocement possible permettra la mise en place d'une hygiène dentaire correcte pour limiter la progression de la parodontite et la perte des dents (86).

Une piste thérapeutique pourrait être le Cotrimoxazole qui a été démontré comme étant efficace pour l'éradication de Aa qu'on sait impliqué de façon importante dans la parodontite induite par HMS (59).

Selon une étude de 2010, le traitement parodontal le plus efficace associe extraction des dents condamnées, antibiotiques et soins dentaires (85).

Figure 26 : Tableau récapitulatif du syndrome de Haim-Munk et de son influence sur la parodontite (59,79,80,84,85)

	Syndrome de Haim-Munk
Trouble génétique	Mutation sur le gène CTSC qui code pour la cathepsine C
Prévalence	Une centaine de cas répertoriés
Signes cliniques généraux	<ul style="list-style-type: none"> - Kératodermie palmo-plantaire - Parodontite agressive précoce - Onychogryphose - Per planus - Arachnodactylie - Acro-ostéolyse - Sensibilité accrue aux infections
Signes cliniques dentaires et parodontaux	Destruction parodontale sévère et précoce avec un général une perte de la dentition temporaire à l'âge de 4 ans et une perte de la dentition permanente à l'âge de 15 ans
Trouble immunologique associé	Altération de la fonction neutrophile du fait d'un déficit en sérines protéases PR3 et NE et d'une incapacité à former des NETs → Altération de la lyse des bactéries parodontales → Destruction parodontale
Pistes thérapeutiques	<ul style="list-style-type: none"> - Extraction des dents condamnées sous antibioprofylaxie - Antibiothérapies - Apprentissage de l'hygiène bucco-dentaire, du brossage et du passage du fil dentaire - Utilisation régulière de bains de bouche à la Chlorhexidine. - Visites régulières avec détartrages et surfaçages si nécessaire sous antibioprofylaxie - <i>Acétrinine dans certaines études</i> - <i>Cotrimoxazole dans certaines études</i>

5.1- Étiologie, prévalence, dépistage et traitement

Le syndrome de Chédiak-Higashi (CHS) est dû à une mutation du gène LYST ou CHS, localisé sur le chromosome 1q43 et qui code pour une protéine dont la fonction n'est pas encore clairement définie. Il s'agit d'une protéine BEACH domaine qui pourrait avoir un rôle dans le trafic des lysosomes dans les cytoplasmes des cellules (87).

C'est une maladie très rare puisque seulement 500 cas ont été recensés dans le monde à ce jour (88).

Un nombre important des patients atteints de CHS sont issus de parents consanguins (88) et la maladie se transmet sur le mode autosomique récessif (89).

Cette pathologie entraîne des anomalies fonctionnelles des polynucléaires neutrophiles qui contiennent de façon anormale de grosses inclusions lysosomales et à un déficit de lymphocytes NK (89).

Les patients atteints décèdent souvent avant l'âge de 7 ans (89).

Le diagnostic de la maladie est difficile car celle-ci affecte de nombreux organes. Il se fait sur les données cliniques et est confirmée par des tests en laboratoire, des examens d'imagerie et des investigations histologiques (89).

Le traitement de CHS repose principalement sur des antibiothérapies pour contrôler les infections et sur des transfusions de dérivé de sang pour lutter contre l'anémie (89). Le meilleur traitement pour la maladie n'est pas encore défini. Il semblerait qu'une transplantation de moelle osseuse puisse corriger les défauts neutrophiles chez certains patients (90) mais elle ne permet pas de lutter contre la neuro-dégénérescence induite par la maladie (89).

5.2- Signes cliniques généraux

Le syndrome se caractérise par un albinisme oculo-cutané avec dilution pigmentaire, des cheveux argentés, une hypertrophie hépato-spléno-ganglionnaire et des infections cutané-respiratoires récurrentes (89).

On distingue différents phénotypes : un phénotype classique qui correspond à une atteinte modérée qui est présent chez environ 85% des patients atteints (91,92) et un phénotype atypique, plus sévère. Le nombre de mutation sur le gène est corrélé avec la sévérité du phénotype (93,94)

Certaines études montrent aussi que 50 à 80% des patients rentrent à un moment dans ce que l'on appelle une « phase accélérée » qui se manifeste par de la fièvre, une lymphadénopathie, une anémie, une jaunisse, une neutropénie, une thrombocytopénie et une infiltration des organes lymphohistiocytiques. Cette phase accélérée peut survenir directement après la naissance ou au bout de quelques années. Elle est souvent précédée par une période d'infection récurrente et la plupart des patients y succombent (88).

Des études suggèrent qu'elle pourrait être due à une infection par un herpes virus et White et coll. ont mis en évidence l'Epstein-Barr Virus (EBV) chez les patients atteints (95).

5.3- Signes cliniques dentaires et parodontaux

Chez les patients atteints de CHS, on observe de façon récurrente une parodontite précoce avec exfoliation prématurée de la dentition temporaire et permanente. Elle est localisée ou généralisée et liée à l'inflammation gingivale (96). La littérature décrit une inflammation massive et hémorragique de la gencive marginale et des ulcérations de la gencive (97). Cette parodontite ne répond pas aux traitements conventionnels et sa sévérité semble être liée au phénotype de la maladie (98).

5.4- Facteurs induisant une augmentation de la prévalence de la parodontite chez les patients CHS

5.4.1- Déficit immunologique

5.4.1.1- Altération du fonctionnement des cellules de l'immunité

Les patients CHS présentent un certain nombre de défauts immunologiques qui pourraient expliquer la survenue de la parodontite. On note en effet un déficit dans le chimiotactisme des neutrophiles et une déficience de la myéloperoxydase, essentielle pour la lyse des

bactéries (99). Les neutrophiles sont hyperactifs dans leur fonction de phagocytose (100). Ils ne peuvent pas se mobiliser ni détruire les bactéries correctement (101).

Les lymphocytes B montrent des erreurs dans la présentation antigénique ce qui conduit à une production d'anticorps défectueuse.

Les lymphocytes T produisent des lysosomes non fonctionnels et on observe aussi une diminution de l'activité des lymphocytes NK.

Des défauts sont présents dans la formation des mélanosomes et de leur transfert, ce qui explique l'albinisme partiel des patients.

Les plaquettes sont déficientes en nombre et en capacité d'agrégation ce qui provoque des saignements prolongés et excessifs (102).

En réponse à la maladie parodontale, il y a une réaction immunitaire et inflammatoire des tissus parodontaux. Cette réponse nécessite la participation des nombreuses cellules de l'immunité, comme les neutrophiles, lymphocytes B et NK. Du fait des nombreuses dysfonctions de ces cellules chez les patients CHS, les bactéries peuvent accéder aux tissus parodontaux (102). Les pathogènes présents dans le parodonte des patients CHS lors de la parodontite sont les mêmes que ceux présents chez les patients sains atteints de parodontite mais les défauts immunologiques provoquent des conséquences cliniques amplifiées et sont à l'origine d'une parodontite agressive réfractaire aux antibiotiques (103).

5.4.1.2- Implication des récepteurs TLR

La mutation du gène LYST semble affecter les récepteurs TLR qui sont des médiateurs de la réponse immuno-inflammatoire (104). Ils sont exprimés par les différentes cellules immunitaires et permettent de reconnaître les PAMPs exprimés par les micro-organismes bactériens. Il en existe dix types différents chez l'homme. TLR 2 et 4 sont particulièrement affectés et pourraient influencer le phénotype parodontal (104). Il a été démontré que ces récepteurs étaient impliqués dans la régulation de l'infection à Aa du parodonte (105,106).

5.4.2- Synthèse

En conclusion, les nombreux défauts immunologiques provoqués par les mutations sur le gène LYST sont à l'origine d'une modification de l'équilibre entre l'invasion bactérienne du parodonte et la réponse immunitaire de l'hôte, ce qui provoque une parodontite précoce et agressive, réfractaire aux traitements conventionnels.

5.5- Cas clinique

Nous allons à présent nous pencher sur le cas d'un patient de 14 ans atteint d'un CHS, décrit par Delcourt-Debruyne et coll. en 2000 (97).

Les motifs de consultation du patient sont un saignement gingival et des mobilités dentaires. Les parents sont issus de familles différentes et ne présentent pas d'antécédents de problèmes parodontaux à l'instar de ses frères et sœurs. Les antécédents du patient montrent qu'il a été adressé à l'âge de 4 ans à une unité pédiatrique pour des problèmes dentaires. Une « polyalvéolyse » infantile qui affectait l'ensemble de ses dents et causait la perte spontanée des dents depuis l'âge de deux ans a été diagnostiquée.

A l'examen intra-buccal, on constate une parodontite agressive avec des mobilités importantes, de grade 3 et 4, et une inflammation sévère.

Figure 27 : Photographie endo-buccale d'un patient CHS (97)

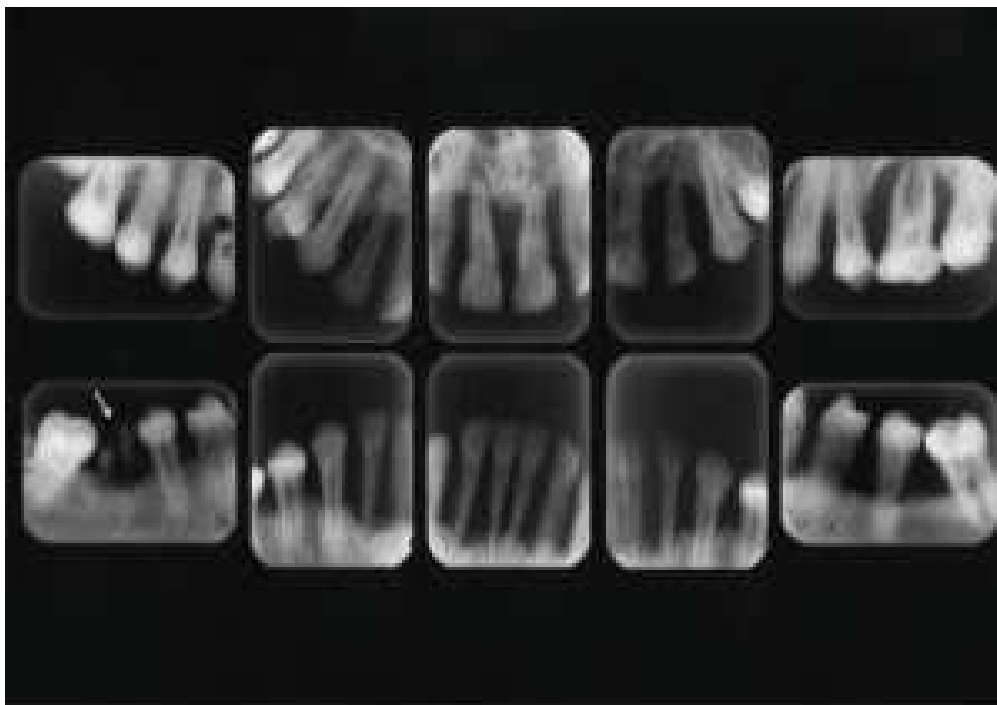


Vue orale d'un patient CHS de 14 ans à sa première visite présentant une inflammation gingivale généralisée avec hémorragie. On note une accumulation de plaque dentaire.

Aucune des dents ne présente de carie ou de soins. On note des adénopathies sous-maxillaires et une suppuration sulculaire. Le manque d'hygiène orale est évident du fait de la présence importante de plaque et de tartre. Le moindre contact avec la gencive produit un saignement. Des récessions gingivales généralisées sont associées à des poches parodontales qui peuvent atteindre jusqu'à 10 mm de profondeur.

A l'examen radiologique, on observe une résorption osseuse étendue. On note aussi un élargissement du ligament parodontal et une image floue de la lamina dura. Les dents apparaissent comme suspendues dans le vide et les racines des incisives mandibulaires semblent être résorbées par un phénomène de rhizalyse.

Figure 28 : Bilan rétro-alvéolaire d'un patient CHS (97)



La destruction osseuse est proéminente au niveau des incisives, de la première molaire gauche et de la première molaire droite mandibulaire

Dans les semaines qui ont suivi l'examen, le patient a perdu de façon spontanée les incisives maxillaires et mandibulaires. En dépit de traitements locaux et généraux anti-infectieux, la suppuration parodontale, l'inflammation et les adénopathies sous-maxillaires ne disparaissent pas.

Dans ce cas la maladie parodontale était très sévère et n'a pas pu être contrôlée malgré les soins parodontaux.

5.6- Pistes thérapeutiques

De façon classique, la parodontite causée par CHS ne répond pas aux traitements parodontaux conventionnels qui consistent à enlever le biofilm gingival ou à instaurer des traitements antibiotiques (98).

Dans une étude réalisée en 2008, des résultats satisfaisants sont observés chez un patient après la mise en place d'un traitement parodontal associant une éducation à l'hygiène bucco-dentaire, un traitement par amoxicilline associée à de l'acide clavulanique pendant 10 jours et la réalisation de détartrages et de surfaçage sous anesthésie locale et antibioprophylaxie. L'analyse bactérienne réalisée après ce traitement montre que le nombre de bactéries parodontopathogènes a diminué, que la mobilité des dents a été réduite et que les défauts angulaires ont disparu. L'auteur de l'article nuance en mettant en avant le phénotype modéré de CHS de la patiente. (107)

Dans une étude de 2010, l'extraction de toutes les dents du patient est réalisée du fait du risque d'infections bactériennes mortelles (102). Toutes les extractions sont à réaliser à l'hôpital en relation avec un hématologue du fait du déficit plaquettaire (102).

La meilleure prise en charge parodontale pour la parodontite induite par CHS n'est pas encore définie et varie en fonction de la sévérité du phénotype du patient atteint. Le but est de trouver le bon équilibre entre la conservation des dents du patient et la prévention contre les septicémies dues à la maladie. Un contact permanent doit s'établir entre les différents professionnels de santé pour gérer au mieux les complications de la maladie. Le chirurgien-dentiste joue un rôle important dans le dépistage de la pathologie du fait de la perte précoce de la dentition. La mise en place d'une hygiène dentaire rigoureuse associée à des traitement parodontaux dès le plus jeune âge permettront de maintenir le plus longtemps possible la santé parodontale du patient.

Figure 29 : Tableau récapitulatif du syndrome de Chédiak-Higashi et de son influence sur la parodontite (88,89,96–99,102,104)

	Syndrome de Chédiak-Higashi
Trouble génétique	Mutation du gène LYST au niveau du chromosome 1q23
Prévalence	Environ 500 cas répertoriés
Signes cliniques généraux	<ul style="list-style-type: none"> - Albinisme oculo-cutané - Cheveux argentés - Hypertrophie hépato-spléno-ganglionnaire - Infections cutané-respiratoires fréquentes
Signes cliniques dentaires et parodontaux	Parodontite précoce et sévère avec perte de la dentition temporaire et permanente associée à une gingivite hémorragique
Troubles immunologiques associés	<ul style="list-style-type: none"> - Altération de la fonction neutrophile - Altération de l'activité des lymphocytes B, T et NK - Déficit plaquettaire - Altération des récepteurs TLR <p>→ Altération de la réponse immunitaire → Destruction parodontale</p>
Pistes thérapeutiques pour la prise en charge parodontale	<p><i>Étudier le rapport bénéfice/risque entre le risque d'infections et la préservation de la dentition</i></p> <ul style="list-style-type: none"> -Toutes les extractions doivent être réalisées à l'hôpital en relation avec l'hématologue du patient -Apprentissage de l'hygiène bucco-dentaire, méthode de brossage, fil dentaire, utilisation régulière de bain de bouche à base de chlorhexidine bi-quotidien pour préserver au mieux la santé parodontale -Antibiothérapies -Visites régulières avec détartrages et surfaçages sous antibioprophylaxie en fonction des besoins

6- Neutropénies sévères

Les neutropénies sont des pathologies caractérisées par une réduction importante du taux de neutrophiles. On les caractérise de légères, modérées ou sévères en fonction du taux de neutrophiles qui est respectivement compris entre 1000 et 1500, entre 500 et 1000 et inférieur à 500 /mm³.

Il existe plusieurs formes de neutropénies sévères et elles sont classées en fonction du gène impliqué dans la pathologie. (109, 110)

Parmi ces pathologies, nous allons nous intéresser plus particulièrement à la neutropénie congénitale sévère aussi appelée syndrome de Kostmann et à la neutropénie cyclique.

6.1- Neutropénie congénitale sévère, syndrome de Kostmann ou Agranulocytose

ORPHA 99749

OMIM 610738

6.1.1- Étiologie, prévalence, dépistage et traitement

Le syndrome de Kostmann (KS) est une neutropénie congénitale sévère qui est caractérisée par un taux de neutrophiles inférieur à 200/mm³ (110).

La prévalence du syndrome est d'environ 1 à 2 cas sur 1 000 000 naissances et le traitement se fait par facteur stimulateur de granulocytes, la granulokine (G-CSF) qui permet de maintenir le taux de neutrophiles à une valeur normale correspondant environ à 1500/mm³ (111,112).

90% des patients répondent correctement au traitement. Pour les dix autres pourcents une transplantation de cellules souches hématopoïétiques peut être envisagée.

Le taux de neutrophile exagérément bas est due à un arrêt de la maturation des neutrophiles lors de la phase promyélotique de la différenciation, ce qui entraîne un très faible taux de neutrophiles matures dans le sang périphérique (113).

Le diagnostic de la pathologie se fait par mesure du taux de neutrophile dans le sang et est confirmé par une analyse génétique. Il existe plusieurs mutations responsables de cette pathologie (114). La plus fréquente et celle qui conduit au phénotype le plus sévère est la

mutation sur le gène ELA2, codant pour la neutrophile élastase (NE), une protéase neutrophile (115,116).

6.1.2- Signes cliniques généraux

L'important déficit en neutrophiles prédispose les patients à des infections bactériennes et/ou fongiques récurrentes. Dès les premiers jours après la naissance, ils sont souvent sujets à des otites, des pneumonies, des abcès et des infections intestinales ou urinaires. (117)

6.1.3- Signes cliniques dentaires et parodontaux

Parmi le tableau clinique du KS, les atteintes stomatologiques sont constantes et on observe des gingivites érosives, hémorragiques et douloureuses ainsi que des parodontites (117). Les patients traités par G-CSF retrouvent un taux normal de neutrophiles mais cela ne permet pas la disparition de la parodontite (118–120).

6.1.4- Facteurs induisant une augmentation de la prévalence de la parodontite chez les patients KS

Comme nous avons pu le voir précédemment, les neutrophiles sont des composants essentiels du système immunitaire inné et permettent de détruire les bactéries et les pathogènes fongiques grâce à la phagocytose. Pour ce faire, ils disposent d'un arsenal de protéases et de peptides microbiens (121). Ils sont aussi actifs dans la réponse inflammatoire en produisant et relarguant différentes cytokines et autres molécules de signalisation (122). Les neutrophiles sont donc des cellules immunitaires fondamentales, et leur déficience ou leur dysfonction prédisposent les patients aux infections et notamment à la parodontite (98).

6.1.4.1- Déficit immunologique et rôle de la cathelicidine LL-37

On peut expliquer le fait que la parodontite persiste même après l'instauration d'un traitement par G-CSF par le fait que les neutrophiles, malgré leur taux normal, montrent une déficience en cathelicidine LL-37 (123,124) et en peptide neutrophile humain HNP1-3 ou

défensine (123). Ce sont des peptides microbiens qui sont normalement produits durant la maturation des neutrophiles dans la moelle osseuse et qui sont ensuite stockés dans les granules neutrophiles (125).

Il a été démontré précédemment que la cathelicidine LL-37 jouait un rôle important dans la lutte contre la parodontite et pour la préservation du parodonte sain. En effet, c'est un peptide antimicrobien qui cible les membranes bactériennes et qui les détruit par toxicité. Elle permet aussi une modulation multifonctionnelle des réponses immunitaires innées et a un pouvoir chimio-attractant pour les neutrophiles et les lymphocytes T. De plus, elle permet de détruire Aa (119).

On retrouve aussi chez les patients KS ELA2 un taux d'IL-1beta significativement supérieur ce qui témoigne de l'inflammation du parodonte. Il a été montré que les patients qui ont bénéficié d'une greffe de moelle osseuse présentait, eux, un parodonte parfaitement sain (124).

6.1.4.2- Les herpes virus humains

Certains auteurs se sont penchés sur la présence d'herpes virus humains chez les patients KS présentant une parodontite sévère (126). En effet, les herpes virus humains à l'état latent peuvent redevenir actifs lors d'une immunosuppression et une résurgence du Cytomégalovirus (CMV) peut être à l'origine d'une destruction parodontale sévère (117,126). Une étude de 2006 de Yildirim et coll. montre que EBV et CMV ont été détectés chez deux patients KS de la même fratrie et que leur taux diminuait fortement après les traitements parodontaux. Cette étude suggère que EBV et CMV pourrait contribuer à la parodontite chez les patients KS (126).

6.1.4.3- Synthèse

En conclusion, les études montrent que la parodontite associée à KS est due, non pas seulement aux taux extrêmement faibles des neutrophiles, mais aussi et surtout à leur déficience en cathelicidine LL-37. Des études complémentaires sont à réaliser pour comprendre l'impact potentiel des herpes virus humains dans le processus de parodontite.

6.1.5- Cas clinique

Pour illustrer ces propos, nous allons maintenant nous pencher sur deux cas cliniques décrits en 2005 par Hakki et coll. (113).

Le premier cas traite d'un patient de 6 ans qui se présente avec comme motif de consultation des gencives gonflées et des saignements. Les antécédents médicaux du patient révèlent de nombreuses infections bactériennes comme des pneumonies, des otites et des infections de la peau.

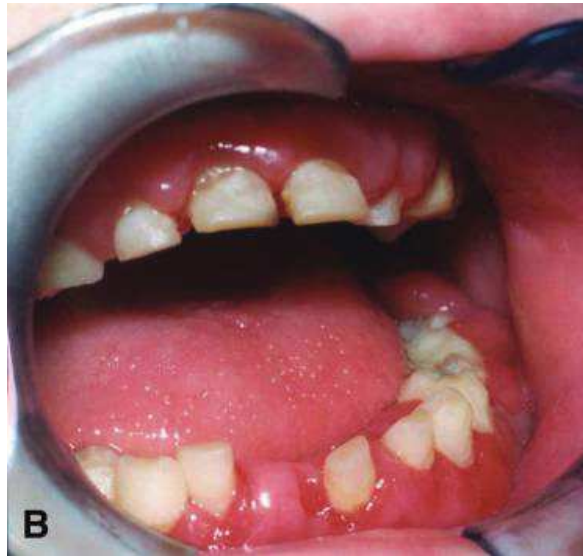
Figure 30 : Photographie exo-buccale d'un patient KS (113)



On note le gonflement sévère à la gauche du visage dû à un abcès péri apical d'une molaire mandibulaire

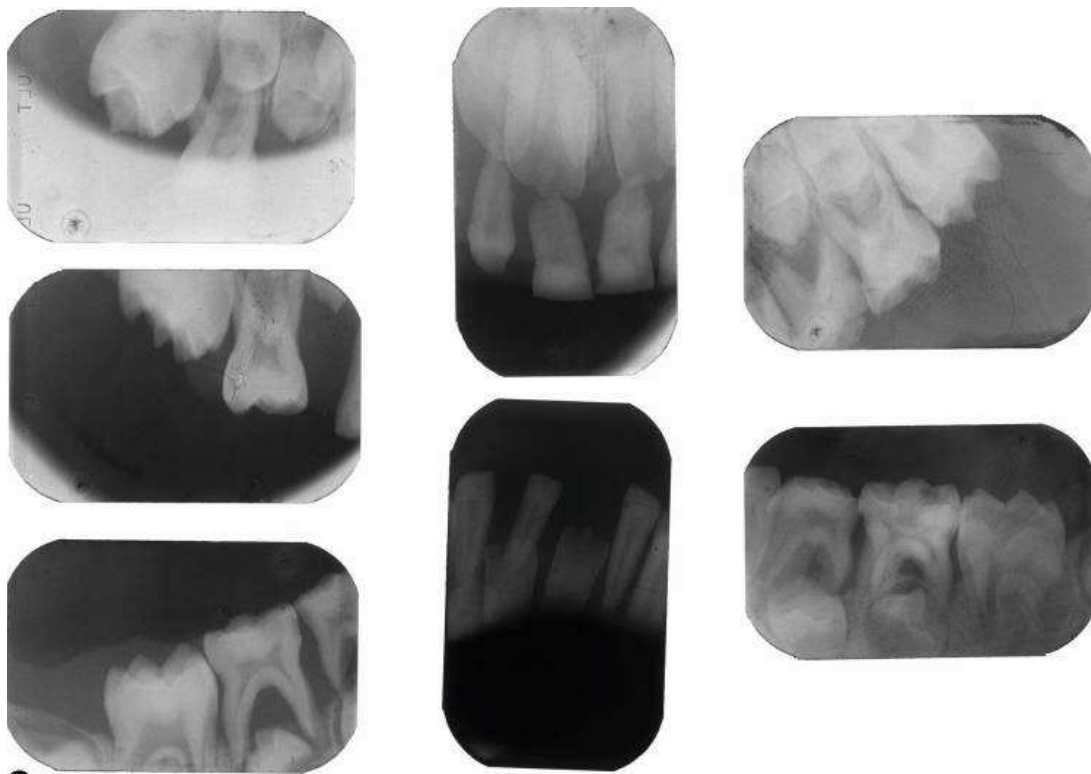
A l'examen intra-buccal, le patient n'a pas beaucoup de tartre et peu de caries mais montre une gencive érythémateuse et inflammatoire. Une incisive mandibulaire a été perdue du fait de la destruction parodontale avancée. On observe une inflammation sévère, des dents mobiles et une perte d'attache des dents temporaires.

Figure 31 : Photographie endo-buccale d'un patient KS (113)



A la suite de la consultation, le patient perd toutes ses dents temporaires en 6 mois du fait de la destruction parodontale. Après l'éruption de la dentition permanente, une inflammation légère et une perte d'attache sont observées.

Figure 32 : Bilan rétro-alvéolaire d'un patient KS (113)



Perte osseuse alvéolaire étendue observée radiographiquement. On note qu'il est difficile d'obtenir des radiographies rétro alvéolaires correctes du fait de l'incapacité du patient à rester assis

Il est instauré des détartrages et un nettoyage professionnel des dents en association avec des bains de bouche à la chlorhexidine de façon mensuelle. Des prothèses amovibles transitoires sont mises en place pour permettre une mastication et une phonation appropriées et pour guider l'éruption des dents permanentes.

Ce patient est issu de parents consanguins et a eu une sœur plus jeune chez qui des investigations parodontales ont également été réalisées.

Le deuxième cas que nous allons évoquer est celui de la sœur du patient décrit précédemment. Elle a 3 ans et présente des antécédents d'infections multiples. On note peu de plaque à l'examen intra-buccal mais une inflammation gingivale modérée et un érythème marginal (113).

Figure 33 : Photographie endo-buccale d'une patiente KS (113)



Inflammation gingivale modérée observée cliniquement

Une mobilité des dents mandibulaires antérieures est observée. La patiente présente de nombreuses caries.

Figure 34 : Bilan rétro-alvéolaire d'une patiente KS (113)



B

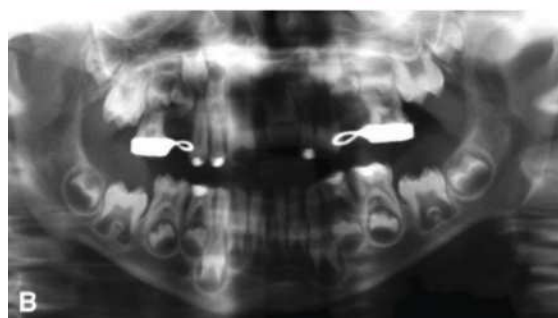
Une perte osseuse est observée dans la région mandibulaire antérieure durant l'examen radiographique

Les premières molaires temporaires maxillaires et les incisives centrales sont extraites du fait de pulpites et des mainteneurs d'espace sont mis en place. Les caries sont soignées et les lésions parodontales sont prises en charge en suivant le même traitement que pour son frère. Des instructions détaillées d'hygiène orale sont données aux parents et aux enfants et ils sont revus tous les mois.

Au bout de 2 ans, l'hygiène orale des enfants est satisfaisante et ils présentent tous deux une légère inflammation gingivale mais plus de lésion parodontale.

L'auteur précise qu'en addition avec les traitements parodontaux, du fait de la condition immunitaire des patients atteints de neutropénie, une antibiothérapie à long terme a été mis en place chez les deux patients. Le type d'antibiotiques et la durée du traitement ne sont pas précisés.

Figure 35 : Photographies endo-buccales et radiographies panoramiques des deux patients KS après 2 ans de traitement (113)



Apparence clinique (A) et radiographique (B) du cas 1 après le traitement parodontal. On note une réduction de l'inflammation gingivale et une amélioration des paramètres cliniques de la gencive

Apparence clinique (A) et radiographique (B) du cas 2 après le traitement parodontal. On note une réduction de l'œdème, une amélioration de la condition clinique, et un érythème gingival marginal très léger

Cet article montre que la parodontite peut être contrôlée et la perte des dents peut être limitée grâce à une prise en charge parodontale conventionnelle des patients.

6.1.6- Pistes thérapeutiques

D'autres études relatent des prises en charge similaires avec de bons résultats. C'est le cas d'une étude de 2016, pour laquelle un patient de cinq ans a été traité par prise en charge parodontale conventionnelle, avec suppression du tartre, contrôle de plaque, mise en place d'un programme de motivation à l'hygiène, contrôle du brossage, utilisation du fil dentaire et application de vernis fluoré tous les 3 mois. Les extractions et le traitement parodontal, détartrages et surfaçages, sont réalisés sous antibiothérapie. La maladie parodontale est alors contrôlée dès le premier mois de traitement et, à 10 ans de suivi, la patiente a une bonne hygiène orale et ne présente plus de parodontite (111).

Une autre étude de 2010 montre de bons résultats avec une méthode similaire (117).

Le traitement parodontal de la parodontite due à KS comprend donc une éducation à l'hygiène orale avec l'apprentissage du brossage, une utilisation du fil dentaire et l'instauration d'un bain de bouche à la chlorhexidine de façon biquotidienne ainsi que des visites mensuelles pour réaliser des détartrages et/ou surfaçages et renforcer la compliance des patients. Les soins parodontaux doivent être réalisés sous antibioprofylaxie du fait du risque infectieux lié à la neutropénie. (117)

Figure 36 : Tableau récapitulatif du syndrome de Kostmann et de son influence sur la parodontite (111–113,115,117,119,123)

	Syndrome de Kostmann
Trouble génétique	Existence de plusieurs mutations La plus fréquente et conduisant au phénotype le plus sévère est une mutation sur le gène ELA2 qui code pour le neutrophile elastase
Prévalence	1 à 2 pour 1 000 000 naissances
Signes cliniques généraux	Infections bactériennes et fongiques dès les premiers jours suivant la naissance
Signes cliniques dentaires et parodontaux	<ul style="list-style-type: none"> - Gingivites érosives, hémorragiques et douloureuses - Parodontites précoces et sévères
Troubles immunologiques associés	<ul style="list-style-type: none"> - Neutropénie (nombre de neutrophiles < 200/mm³) - Déficience des neutrophiles en cathelicidine LL-37
Pistes thérapeutiques pour la prise en charge parodontale	<ul style="list-style-type: none"> - Extraction des dents condamnées sous antibioprofylaxie. - Apprentissage de l'hygiène bucco-dentaire, du brossage et du passage du fil dentaire - Utilisation régulière de bain de bouche à la Chlorhexidine. - Visites régulières avec détartrages et surfaçages si besoin sous antibioprofylaxie.

6.2- Neutropénie cyclique

ORPHA 2686
OMIM 162800

6.2.1- Étiologie, prévalence, dépistage et traitement

La neutropénie cyclique a été identifiée comme une entité distincte de neutropénie en 1910 chez un patient de 19 mois (109). Elle est caractérisée par des cycles de neutropénie tous les 21 à 28 jours qui durent 3 à 6 jours (127,128).

C'est une pathologie qui est très rare avec une prévalence de 2 ou 3 naissances pour 1 000 000 (109). La maladie se transmet de façon autosomique récessive (127) et plusieurs mutations semblent être à l'origine de cette pathologie (129).

La mutation la plus fréquente est la mutation du gène ELA2 qui code pour la neutrophile élastase. Cette mutation semble être à l'origine d'un phénotype plus sévère de la maladie.

Comme on a pu le voir pour le syndrome de Kostmann, qui présente des mutations sur le même gène, des défauts de la neutrophile élastase diminuent l'habileté des progéniteurs neutrophiles pour la granulopoïèse et entraînent une neutropénie (128).

Du fait de la cyclicité de la neutropénie le diagnostic est difficile à poser et se fait grâce à des tests hématologiques. Une fois les patients diagnostiqués, le traitement consiste en des injections G-CSF qui permettent de rétablir le taux de neutrophiles à une valeur normale. (109)

6.2.2- Signes cliniques généraux

Les patients atteints de neutropénie cyclique présentent une susceptibilité accrue aux infections répétées comme les otites, les pharyngites, les abcès, les ulcérations orales et les parodontites (118, 119). Du fait de leur susceptibilité aux infections et de la cyclicité de la maladie, on peut observer chez ces patients des périodes de fièvre mensuelles depuis leur plus jeune âge entraînant de fréquentes admissions aux urgences, sans que la maladie ne soit diagnostiquée du fait de sa cyclicité (109,130).

En plus de la neutropénie, les patients présentent aussi une lymphocytose, une éosinophilie, une monocytose et une baisse du taux normal de lymphocytes (109).

Les patients atteints de la forme de mutation la plus sévère, celle du gène ELANE ou ELA2 sont prédisposés aux infections de façon plus récurrente et plus sévère ainsi qu'aux leucémies myeloïdes ou aux myelodysplasies (129).

6.2.3- Signes cliniques dentaires et parodontaux

Les neutrophiles étant, comme on a pu le voir précédemment, importants pour le maintien de la santé parodontale, une déficience provoque chez les patients des parodontites précoces (128). Les individus atteints de neutropénie cyclique vont présenter des abcès douloureux, une gencive inflammatoire et le développement de parodontites sévères affectant les dents permanentes et temporaires (130).

Les manifestations orales sont souvent confondues avec une stomatite aphteuse ou une parodontite agressive de l'enfant (128) sans identifier l'immunodépression sous-jacente ce qui entraîne des risques pour le patient du fait du risque de septicémie neutropénique (109).

6.2.4- Cas clinique

Pour illustrer l'atteinte parodontale associée à la neutropénie cyclique, nous allons nous pencher sur un cas clinique décrit en 2016 par Patil et coll. (109).

La patiente a 8 ans et est adressée au département de pédodontie et de dentisterie préventive par un pédiatre. Elle présente des antécédents d'ulcérations orales, d'ulcérations génitales et de poussées de fièvre mensuelles depuis l'âge de 3 ans.

Les symptômes reviennent de façon cyclique, tous les 28 jours, et persistent pendant environ une semaine. Durant ces épisodes, elle peut seulement se nourrir de liquides.

La patiente présente une croissance normale pour son âge. L'examen bucco-dentaire montre la présence de toutes les dents temporaires à l'exception des incisives mandibulaires. Les premières molaires permanentes et les incisives mandibulaires permanentes sont en cours d'éruption. Les molaires temporaires présentent un grade 1 de mobilité. On observe une gingivite marginale et des saignements au sondage.

La patiente ne se présente pas pour des visites régulières pendant les trois années suivantes. Elle revient à onze ans et son statut oral s'est aggravé. Entre temps, les parents ont consulté un pédiatre rhumatologue qui lui a diagnostiqué une maladie de Behçet qu'il a traité par des stéroïdes et de la colchicine pendant deux ans. Les parents ont aussi consulté des médecins alternatifs. Malgré tout, le statut oral de la patiente s'empire.

L'examen intra-buccal montre que toutes les dents permanentes ont fait leur éruption ou sont en train de le faire. On peut noter une gencive marginale érythémateuse. On observe aussi

des récessions gingivales linguales au niveau des incisives et des dents 16, 26, 36, 44 et 45. Des poches parodontales entre 4 et 5 mm sont mesurées sur les dents postérieures. Il y a un saignement généralisé au sondage. Une mobilité de grade 1 est noté sur les dents 36 et 46.

Figure 37 : Photographies endo-buccales d'une patiente atteinte de neutropénie cyclique (109)



Vue antérieure



Vue occlusale maxillaire

La radiographie panoramique montre une perte d'os alvéolaire au niveau de 16, 36, 45 et 46 et au niveau des incisives maxillaires et mandibulaires.

Un examen de routine montre que la patiente est atteinte d'une neutropénie et elle est adressée au département d'hématologie. Un taux persistant de neutrophiles inférieur à $200/\text{mm}^3$ est mis en évidence grâce à des investigations approfondies. Le diagnostic de neutropénie cyclique est alors posé.

Figure 38 : Radiographie panoramique d'une patiente atteinte de neutropénie cyclique
(109)



Radio panoramique montrant une perte osseuse verticale au niveau mandibulaire postérieur

Un traitement par G-CSF est instauré pour contrôler la neutropénie.. Le traitement dentaire initial consiste en des visites régulières tous les deux mois, des conseils d'hygiène orale et l'utilisation de bain de bouche à la chlorhexidine. La patiente est revue régulièrement en maintenance parodontale et son statut oral s'améliore. La progression de la destruction parodontale est réduite. L'utilisation de la chlorhexidine en bain de bouche pendant les périodes de neutropénie semble être bénéfique.

Ce cas clinique nous montre l'importance du pédodontiste et du chirurgien-dentiste omnipraticien dans la détection des maladies immunologiques chez les enfants, notamment pour la neutropénie cyclique qui est une maladie difficile à diagnostiquer.

6.2.5- Pistes thérapeutiques

Chez la patiente présentée dans le cas clinique, la perte osseuse due à la parodontite est minime et bien contrôlée mais d'autres cas montrent des destructions parodontales beaucoup plus importantes. En effet, en 2000, Da Fonseca et coll. décrivent le cas d'une patiente de 10 ans atteinte de neutropénie cyclique chez qui l'atteinte parodontale était telle qu'il a fallu procéder à l'extraction des toutes les dents et réaliser des prothèses amovibles complètes (131).

Certaines études recommandent l'extraction des toutes les dents temporaires, ce qui réduirait le potentiel pathogène parodontal au minimum avant l'instauration du traitement par G-CSF (130). Dans ce cas, les extractions et actes chirurgicaux doivent être réalisés sous antibioprofylaxie pour éviter une septicémie neutropénique.

Quand le patient est traité par G-CSF, il est préférable d'attendre que le taux de neutrophile soit de nouveau à une valeur normale avant de réaliser toute chirurgie ou acte invasif. Si ces actes sont urgents, une antibioprofylaxie sera indispensable. (109)

Une étude de 2009 montre qu'un traitement parodontal non chirurgical permet de réduire la profondeur des poches et de contrôler la parodontite (132).

Pour la neutropénie cyclique, l'étape clé réside dans la pose du diagnostic. Si le diagnostic est posé précocement, le traitement par G-CSF est instauré rapidement et l'infection parodontale peut être contrôlée. La mise en place d'une hygiène rigoureuse avec des visites régulières, des détartrages et surfaçages périodiques sous antibioprofylaxie, en fonction du taux de neutrophiles du patient, suffit alors à maintenir la santé parodontale. Les détartrages doivent être réalisés de façon préférentielle lorsque le nombre de neutrophiles est $> 500/ \text{ml}$.

La neutropénie cyclique doit être évoquée chez chaque enfant avec une parodontite précoce et des antécédents d'état fébriles mensuels depuis la naissance (109,130).

Figure 39 : Tableau récapitulatif de la neutropénie cyclique et de son influence sur la parodontite (109,116,117,127,128,130,132)

	Neutropénie cyclique
Trouble génétique	Existence de plusieurs mutations La plus fréquente et conduisant au phénotype le plus sévère est une mutation sur le gène ELA2 qui code pour le neutrophile elastase
Prévalence	2 à 3 pour 1 000 000 naissances
Signes cliniques généraux	<ul style="list-style-type: none"> - Susceptibilité accrue aux infections - Épisodes de fièvre sévère mensuels
Signes cliniques dentaires et parodontaux	<ul style="list-style-type: none"> - Abscès douloureux - Gencives inflammatoires - Parodontites sévères et précoces
Troubles immunologiques associés	<ul style="list-style-type: none"> - Neutropénie - Lymphocytose - Monocytose - Eosinophilie
Pistes thérapeutiques pour la prise en charge parodontale	<ul style="list-style-type: none"> - Extraction des dents condamnées sous antibioprophylaxie - Apprentissage de l'hygiène bucco-dentaire, du brossage et du passage du fil dentaire - Utilisation régulière de bain de bouche à la Chlorhexidine. - Visites régulières avec détartrages et surfaçages si besoin sous antibioprophylaxie

7- Maladies immunodéficientes primaires

Les maladies immunodéficientes primaires sont des immunodéficiences génétiquement déterminées qui vont se manifester pendant l'enfance. Ces maladies sont classées en fonction de l'élément du système immunitaire qui est défaillant (immunité humorale, immunité cellulaire...).

Les patients atteints présentent des infections récurrentes. Il existe de nombreuses maladies immunodéficientes primaires et le diagnostic se fera en étudiant le processus immunologique défaillant. (133)

7.1- Granulomatose chronique

ORPHA379

OMIM 233670 233690 233700 233710 306400 613960

7.1.1- Étiologie, prévalence dépistage et traitement

La granulomatose chronique (CGD) est une maladie rare qui a une incidence d'environ un patient sur 500 000 naissances (134). Cette pathologie est due à un défaut de la NADPH - un cofacteur d'oxydoréduction - causé par la mutation d'un des composants du complexe NADPH oxydase, un complexe enzymatique membranaire qui intervient dans la phagocytose. Ce défaut entraîne une incapacité des polynucléaires neutrophiles à lyser les bactéries et les champignons. (134)

On retrouve plusieurs formes de CGD, dont une qui se transmet sur le mode autosomique récessif et l'autre sur le mode récessif lié à l'X (134). La forme la plus fréquente est celle liée à l'X et est due à la mutation du gène CYBB codant pour la sous-unité gp91phox ou NOX 2. D'autres sous-groupes de cette pathologie sont causés par des mutations sur des gènes codant pour d'autres sous-unités (134–136).

Le diagnostic de la maladie est orienté par les signes cliniques et est posé grâce à des tests fonctionnels sur les neutrophiles des patients. Les deux principaux tests sont premièrement le test de phagocytose et réduction du nitrobleu de tétrazolium et deuxièmement l'analyse par cytométrie en flux du changement de fluorescence de la dihydrorhodamine.

Le traitement repose essentiellement sur le contrôle des infections bactériennes et fongiques par des traitements antibactériens et des antifongiques. Une autre alternative est la greffe allogénique (134).

7.1.2- Signes cliniques généraux

Les patients atteints de CGD présentent des infections sévères et récurrentes. Elles commencent en général dès les premières années de la vie par des lymphadénites, des abcès, des ostéomyélites, des pneumonies ou des infections de la peau (135).

7.1.3- Signes cliniques dentaires et parodontaux

Les complications orales de CGD sont souvent présentes mais fréquemment considérées comme mineures et, malgré le risque infectieux, peu d'investigations ont été faites sur le sujet. Des cas d'ulcérations orales, de gingivites sévères, de parodontites et de parodontites pré-pubertaires généralisées (selon les anciennes classifications) sont reportées. On retrouve aussi des mucosites granulomateuses de la lèvre supérieure et du palais mou, des cas de langue géographique, des candidoses orales et des hypoplasies de l'émail (136).

7.1.4- Facteurs pouvant induire des complications bucco-dentaires chez les patients atteints de granulomatose chronique

7.1.4.1- Dysfonction neutrophile et altération de la capacité à former des NETs

Les complications dentaires et parodontales peuvent être expliquées en partie par la dysfonction neutrophile induite par la pathologie.

Lors de l'examen histologique des lésions ulcéreuses, Wysocki et Brooke décrivent des infiltrats de cellules inflammatoires constitués de cellules plasmiques, d'histiocytes et occasionnellement de cellules géantes multinucléées, ce qui témoigne du caractère inflammatoire de ces lésions (137).

Lorsqu'il y a une parodontite, il y a une infiltration de neutrophiles et la formation de NETs. Ces NETs ont un rôle sur la santé parodontale qui reste assez complexe et partiellement

inconnu, mais il apparait que - comme on a pu le voir précédemment avec PLS - l'impossibilité à produire des NETs est synonyme de parodontite agressive.

Leur fonction principale serait la défense de la gencive et l'évacuation des bactéries et de leur produit en dehors du sulcus. Or la génération de ces NETs est dépendante de la production d'espèces réactives de l'oxygène. Celles-ci sont produites par la NAPHD oxygénase en temps normal. Cependant, il a été démontré que les patients CGD sont capables de générer des NETs par une voie indépendante à la NAPHD oxygénase (74).

Les patients CGD ne présentent donc pas d'altération de formation des NETs.

D'après les données actuelles, il apparait donc que malgré la prédisposition à des infections récurrentes due à CGD, le taux de parodontites et de gingivites chez les patients atteints ne soit pas exacerbé par rapport à la population saine. Ces résultats sont à nuancer et de nouvelles études avec population témoin seraient nécessaires pour valider ces données (75).

7.1.4.2- Autres facteurs

La survenue de complications bucco-dentaires peut s'expliquer en partie par la malnutrition des patients due aux complications gastro-intestinales ainsi que par les thérapies immunosuppressives qui peuvent être mises en place pour soigner notamment une granulomatose du poumon ou une maladie inflammatoire de l'intestin (136).

7.1.5- Évolution de la littérature sur la question de la prédisposition des patients atteints de granulomatose chronique à la parodontite

Dans les différentes études qui ont été menées, la fréquence des complications orales varie, de quelques cas sur de grosses cohortes, à un tiers de la population pour d'autres. Un article relate une parodontite sévère chez une patiente atteinte de granulomatose chronique en 2001 (138) mais il semblerait que ce soit un cas isolé de la littérature.

En effet, bien qu'il ait été mis en évidence une prévalence plus élevée d'ulcérations orales et d'inflammations gingivales chez les patients CGD (139), dans une étude de 2006 sur 368 patients atteints, seulement neuf présentent une gingivite ou une parodontite modérée (115). De la même façon, dans une étude japonaise de 221 cas, aucun ne présente de

parodontite (140). Une autre étude publiée en 2007 décrit une observation de 25 ans chez 13 patients CGD et ne fait état d'aucune parodontite (141).

Le fait que la gingivite soit plus fréquente chez les patients CGD (142) est à nuancer car parmi les études de cohortes réalisées, beaucoup manquent de groupe contrôle. De plus, il ne faut pas perdre de vue que de nombreux adolescents dans la population saine sont atteints de gingivite. En effet, selon une étude allemande de 2006, 85,5% des adolescents présentent une gingivite et 13,4% une parodontite (143)

Figure 40 : Tableau récapitulatif de la granulomatose chronique et de son influence sur la parodontite (134–137)

	Granulomatose chronique
Trouble génétique	Mutation d'un des composants du complexe NADPH oxydase La plus fréquente est une mutation sur le gène CYBB qui code pour la sous-unité NOX2
Prévalence	1 pour 500 000 naissances
Signes cliniques généraux	<ul style="list-style-type: none"> - Infections sévères et récurrentes dès les premières années de la vie (lymphadénites, abcès, ostéomyélites, pneumonies, infections de la peau...)
Signes cliniques dentaires et parodontaux	Très peu de littérature sur le sujet Quelques cas de <ul style="list-style-type: none"> - Ulcérations orales - Gingivites sévères - Parodontites - Mucosites granulomateuses de la lèvre supérieure et du palais mou - Langue géographique - Candidoses - Hypoplasie de l'émail
Troubles immunitaires associés	Altération de la fonction neutrophile
Pistes thérapeutiques pour la prise en charge parodontale	Prédisposition à la parodontite encore discutée

7.2.1- Étiologie, prévalence, dépistage et traitement

Les syndromes d'hyperimmunoglobuline E (HIES), aussi connus sous le nom de syndrome de Job ou de Buckley (144), sont des syndromes rares qui touchent environ une naissance sur un million (145).

On observe deux formes de cette maladie : une forme à transmission autosomale dominante et une forme à transmission autosomale récessive (144). La forme récessive n'ayant pas d'impact parodontal, nous allons nous concentrer sur la forme dominante du syndrome.

La maladie est décrite pour la première fois en 1966 par Wedgwood et Scheller (146). Il s'agit d'une maladie immunologique primaire complexe avec des manifestations cliniques diverses dont l'origine reste encore assez vague (144,146).

Il a récemment été mis en évidence une mutation sur les gènes STAT3 et TYK2 (146,147), le gène STAT3 codant pour une protéine transductrice de signal qui est requise pour la cicatrisation, l'angiogénèse et est impliquée dans les voies d'accès immunitaires (147). Cette mutation serait responsable de 70% des cas d'HIES et, pour les autres, l'origine reste encore inconnue (145). Le diagnostic de la maladie se fait sur les données cliniques et les examens de laboratoire et une grille de score a été mise en place par l'Institut National de la Santé pour faciliter le diagnostic (144).

Figure 41 : Grille de score pour le diagnostic du syndrome d'hyperimmunoglobuline E (144)

Données cliniques	0	1	2	3	4	5	6	7	8	10
Taux de sérum IgE le plus haut (IU/ml) ¹	200	200-500			501-1000				1001-2000	>2000
Abcès de la peau	Non		1-2		3-4				>4	
Pneumonie (épisodes durant la vie)	Non		1		2		3		>3	
Anomalies du parenchyme pulmonaire	Absent				Bronchectasie				Pneumocèle	
Denture temporaire retenue	Non	1	2		3				>3	
Scoliose, courbure maximale	<10°		Entre 10° et 14°		Entre 15° et 20°				>20°	
Fractures avec traumatismes mineurs	Non				1-2				>2	
Taux le plus haut d'éosinophiles (cellules/ml)	<700			700-800			>800			
Caractéristiques faciales	Absentes		Légèrement présentes			Présentes				
Anomalies de la ligne médiane	Absentes					Présentes				
Rash du nouveau-né	Absent				Présent					
Eczéma (stade avancé)	Absent	Léger	Modéré		Sévère					
Nombre d'infection des voies respiratoires hautes	1-2	3	4-6		>6					
Candidoses	Non	Orales	Ongles		Systémiques					
Autres infections sévères	Non				Sévères					
Infections létales	Absentes				Présentes					
Hyper extensibilité	Absente				Présente					
Lymphome	Absent				Présent					
Augmentation de la largeur nasale SD : Standard Déviation	<1SD	1-2 SD			>2SD					
Palais profond	Absent		Présent							
Correction à un jeune âge	15 ans			2 à 5 ans		1 à 2 ans		< 1 an		

Les points sont assignés à chaque critère en fonction de son incidence et de sa spécificité pour HIES. Basés sur la fréquence et la sévérité des caractéristiques de HIES. HIES est considéré comme fortement probable pour un score > 40 points et probable pour un score > 20 points. De 10 à 15 points, la présence de HIES ne peut pas être déterminée. <10 points, il est peu probable que le patient soit atteint de HIES. Le total des points est de 64.

Tsang P, Derkson G, Priddy R, Junker AK, Slots J, Larjava H. Severe Periodontitis in a 5-year-old Girl With Hyperimmunoglobulin E Syndrome. *Pediatr Dent.* 2005;6. (145)

Pour que le diagnostic soit positif, il faut un taux d'Immunoglobuline E dans le sérum de plus de 1000 UI/ ml. Un taux normal d'IgE dans le sérum d'un adulte est de moins de 130 UI/ml. Ce taux est normalement atteint dès l'âge de 5 à 7 ans (148).

L'IgE est une des cinq sous-classes d'anticorps. Le complexe antigène-IgE associé à des récepteurs Fc sur la surface des cellules permet la libération d'histamines et de cytokines impliquées dans des réactions immunitaires significatives (148).

Les patients atteints sont maintenus sous antibiotiques et antifongiques pour éviter les infections. Lorsque celles-ci surviennent, le traitement consiste en un débridement local, des incisions chirurgicales et un drainage des lésions infectieuses (144).

7.2.2- Signes cliniques généraux

L'HIES se manifeste principalement par un taux d'IgE très important dans le sérum, de l'eczéma atopique et des infections récurrentes (147). Parmi les symptômes principaux, on retrouve des dermatites staphylococciques, des cellulites, des folliculites, des pathologies du parenchyme pulmonaire, des ostéopénies et des fractures des os longs (147).

Les patients présentent souvent un rash cutané à la naissance (145,148) qui commence de manière classique avec des papules et des pustules sur le scalp et progressent ensuite sur tout le reste du corps (148).

Les patients HIES sont reconnaissables à leur faciès particulier qui inclut une peau rugueuse, une asymétrie faciale et un front proéminent (145).

7.2.3- Signes cliniques dentaires et parodontaux

Chez les patient HIES on observe des manifestations orales : un retard d'éruption des dents permanentes, un palais profond et creux et des candidoses orales récurrentes (147). Les candidoses se manifestent au niveau de la muqueuse orale et de la gencive notamment au niveau du palais dur, du dos de la langue, de la muqueuse buccale et des muqueuses des lèvres. Elles sont asymptomatiques et ne requièrent pas d'intervention (149).

D'après une étude de Charon et coll., la gingivite et l'indice de plaque serait plus important chez les patients HIES. Dans la même étude, un des patients présente une parodontite (139). Un autre cas de parodontite sévère chez une patiente de 5 ans atteinte de HIES a été reporté en 2004 (144).

Parmi les manifestations stomatologiques de HIES on note aussi une progression extrêmement rapide des infections d'origine dentaire qui peuvent aboutir à des infections de la tête et du cou très étendues (147,150). Les cas sont difficiles à traiter et il existe peu de littérature sur le sujet (150).

7.2.4- Facteurs induisant une augmentation de la prévalence de la parodontite chez les patients HIES

7.2.4.1- Déficit immunologique

On peut expliquer la survenue de parodontite précoce par l'effet combiné de la présence de bactéries parodontales virulentes, d'une réponse déficiente des leucocytes, d'une augmentation du potentiel de résorption osseuse des cytokines et d'une diminution de l'inhibition de la résorption osseuse (144).

En effet, les patients HIES présentent une chimiotaxie défectueuse, une production d'anticorps anormale et une production de cytokines déséquilibrée (150). Cette production de cytokines déséquilibrée vient de changements dans la balance Thelpers (lymphocytes TCD4) TH1/TH2, en faveur de TH2 ce qui provoque une production excessive d'IgE, et une diminution de la libération de l'interféron gamma et du facteur de croissance beta qui sont anti-inflammatoires et inhibiteurs de la résorption osseuse (144).

Il est cependant à noter que peu de cas de parodontite agressive chez les patients HIES ont été répertoriés depuis l'étude de 2004.

7.2.4.2- Retard d'éruption des dents permanentes

La manifestation orale la plus fréquente chez les patients HIES est le retard d'éruption des dents permanentes. En effet, Grimbacher et coll. décrivent une rétention de la denture temporaire dû au manque de résorption des racines dans 72% des cas (150).

Pour O'Connell et coll., il y a un retard d'éruption des dents permanentes chez 81% des patients de 7 à 17 ans et il y a des preuves radiologiques d'un retard d'exfoliation de la denture temporaire dans 28% des cas chez les patients de plus de 20 ans. Ce retard d'éruption n'est pas dû à un retard de formation des dents puisque même si l'éruption ne se fait pas correctement, les dents des patients HIES finissent leur croissance dans l'os. (150)

Une fois l'extraction des dents temporaires réalisée, l'éruption des dents permanentes se fait de manière normale (150). Grimbacher et coll. ont de plus montré que l'âge dentaire des patients HIES coïncidait avec leur âge civil (150).

La cause la plus fréquente de retard d'éruption est l'ankylose de la dent temporaire. Dans ce cas, il y a une fusion de la dentine avec le cément ou l'os alvéolaire, ce qui provoque la fixation de la dent dans l'os. On observe alors une absence du ligament parodontal à la radiographie et souvent une infraclusion de la dent, signes qui ne sont pas retrouvés chez les patients HIES (150).

L'examen histologique de la racine de la dent d'une patiente HIES de 12 ans a montré une persistance anormale de la gaine épithéliale de Hertwig à la surface de la dent sur les 2/3 de la racine ainsi que des restes de Malassez au niveau du ligament parodontal sur la portion moyenne de la racine (150). Sur une racine complètement formée, la gaine épithéliale de Hertwig se fenestre et disparaît. L'expression sur les cellules de l'épithélium de Hertwig de récepteurs de facteur de croissance montre qu'elles sont encore actives et qu'elles pourraient avoir un rôle de protection de la dent contre la résorption physiologique (150). D'autres études sont nécessaires pour expliquer ce phénomène.

7.2.4.3- Synthèse

Il est très important de déceler la maladie au plus tôt d'une part pour la santé générale du patient et d'autre part pour la dentition permanente des patients. En effet, l'extraction des dents temporaires à temps permettra d'éviter un traitement orthodontique souvent complexe et tardif par la suite.

Le chirurgien-dentiste sera l'interlocuteur de choix pour les retards d'éruption des dents permanentes et ne doit pas passer à côté du diagnostic d'HIES. En effet, une perte précoce des dents temporaires ou permanentes comme un défaut d'éruption de toute une dentition sont des indices suffisants pour soupçonner un trouble immunologique sous-jacent.

7.2.5- Cas clinique

Pour illustrer nos propos, nous allons nous pencher sur le cas d'une patiente de 7 ans, décrit en 2011 par Kamasaki et coll. (148).

La patiente est adressée pour le traitement de caries dentaires. A l'examen clinique, elle présente de nombreux abcès de la peau et une dermatite pruritique sur le crâne, les quatre membres et le tronc.

Figure 42 : Photographie de l'avant-bras d'une patiente HIES mettant en évidence des lésions dermatologiques (148)



Nombreux abcès cutanés et dermatite pruritique sur l'avant-bras de la patiente HIES

Dans ses antécédents médicaux, on retrouve de nombreux abcès de la peau et des infections récurrentes bactériennes et fongiques. La patiente souffre aussi d'une pathologie cardiaque sans rapport avec l'HIES. L'examen intra-oral et radiographique révèle une hygiène dentaire très faible, des caries sur les molaires des quatre quadrants et des incisives centrales mandibulaires retenues en position vestibulaire. Les canines mandibulaires sont manquantes et les germes des canines mandibulaires permanentes aussi.

Figure 43 : Photographie endo-buccale et radiographie rétro-alvéolaire du secteur incisif mandibulaire d'une patiente HIES (148)



(a) Incisives mandibulaires temporaires retenues et éruption des incisives permanentes à la première visite chez la patiente HIES. Les incisives permanentes sont positionnées en arrière des dents temporaires et les retiennent en position vestibulaire sans signe de mobilité. Les canines mandibulaires bilatérales sont absentes.

(b) Radiographie dentaire montrant la rétention des incisives temporaires.

Le traitement des multiples caries est réalisé sous anesthésie générale du fait du manque de compliance. Après diverses investigations le diagnostic de HIES est posé. Les incisives mandibulaires temporaires sont extraites sous antibioprophylaxie et présentent de très légers signes de résorption.

Figure 44 : Photographie de la face linguale des incisives extraites d'une patiente HIES

(148)



Face linguale des racines des incisives mandibulaires temporaires extraites montrant de légers signes de résorption radiculaire chez la patiente HIES

7.2.6- Pistes thérapeutiques

Le but du traitement de la parodontite associée à HIES est de limiter les risques d'infections bactériennes d'origine dentaire et de prévenir leur dissémination qui pourrait potentiellement provoquer une pneumonie (144).

Des maintenances dentaires régulières et le traitement des infections sont primordiales chez ces patients pour éviter des risques de morbidité importante.

D'après les études, les dents retenues doivent être extraites au bon moment pour permettre un bon alignement des dents permanentes et réduire les besoins orthodontiques par la suite (151). Il est suggéré que le protocole décrit par Ullbro et coll. pour le traitement de la parodontite associée à PLS pourrait être adapté pour traiter les patients HIES atteints de parodontite (144).

Figure 45 : Tableau récapitulatif de l'Hyperimmunoglobuline E et de son influence sur la parodontite (144–147,149,150)

	Syndromes d'Hyperimmunoglobuline E
Trouble génétique	Dans 70% des cas il s'agit d'une mutation sur les gènes STAT3 et TYK2, le gène STAT3 codant pour une protéine transductrice de signal Dans les 30% des cas restants, la cause reste inconnue
Prévalence	1 sur 1 000 000 de naissances
Signes cliniques généraux	<ul style="list-style-type: none"> - Faciès spécifique avec une peau rugueuse, une asymétrie faciale et un front proéminent - Rash cutané à la naissance - Infections récurrentes - Eczéma atopique - Dermatitis staphylococciques - Cellulites - Folliculites - Pathologies du parenchyme pulmonaire - Ostéopénies et fracture des os longs
Signes cliniques dentaires et parodontaux	<ul style="list-style-type: none"> - Retard d'éruption des dents définitives - Palais profond et creux - Candidoses orales - Gingivites - Progression très rapide des infections d'origine dentaire. - Quelques cas répertoriés de parodontites
Troubles immunologiques associés	Altération de la production d'anticorps et de cytokines du fait d'un déséquilibre de la balance TH1/TH2
Pistes thérapeutiques pour la prise en charge parodontal	Protocole de Ullbro et coll. -Prise en charge rapide des infections d'origine dentaire.

8.1- Étiologie, prévalence, dépistage et traitement

Le syndrome de Cohen est une maladie génétique rare décrite pour la première fois en 1973 (152,153). C'est une pathologie due à une mutation sur le gène COH11, qui code pour une protéine de tri vacuolaire (152), et qui se transmet sur le mode autosomique récessif (152,154). Environ 200 cas ont été décrits à ce jour. L'espérance de vie des patients n'est pas modifiée par la maladie.

Le diagnostic se fera par rapport aux signes cliniques et sera confirmé par un test génétique moléculaire (152).

Le traitement repose principalement sur l'instauration du port de lunettes, la mise en place d'une éducation adaptée au retard intellectuel et de la kinésithérapie pour pallier le retard moteur et à l'hypotonie (152). De plus, le syndrome de Cohen entraîne une neutropénie qui prédispose les patients à des infections récurrentes et sévères. Celle-ci sera traitée par G-CSF, qui permettra de retrouver un taux de neutrophiles normal (152,153).

8.2- Signes cliniques généraux

Le syndrome de Cohen présente des caractéristiques cliniques très hétérogènes qui semblent être liées à l'ethnie des patients (154). Les symptômes communs à toutes les ethnies sont un retard mental, une microcéphalie, des caractéristiques faciales typiques, une neutropénie, une rétinopathie pigmentée et une myopie ainsi qu'une hypotonie et une hyperextensibilité ligamentaire (154).

8.3- Signes dentaires et parodontaux

La neutropénie associée au syndrome de Cohen prédispose les patients à des infections orales et notamment à la parodontite. En effet, une destruction parodontale plus ou moins importante est retrouvée de manière constante chez les patients atteints (153,154).

Dans une étude de 1997, la prévalence de la parodontite chez 15 patients atteints du syndrome de Cohen est comparée à la prévalence de la parodontite chez des patients sains et

il apparait que la parodontite est présente de façon plus importante chez les premiers. La sévérité de cette parodontite ne semble pas liée à la sévérité de la neutropénie des patients, mais à leur âge. En effet, les patients les plus jeunes, âgés de 14, 15 et 20 ans, ne présentent pas de parodontite (153).

8.4- Facteurs induisant une augmentation de la prévalence de la parodontite chez les patients atteints du syndrome de Cohen

On peut expliquer la prédisposition à la parodontite des patients atteints de syndrome de Cohen par le fait que la neutropénie associée entraîne une réponse immunitaire réduite de l'hôte et permet la colonisation du parodonte par une flore bactérienne parodontopathogène. En effet, dans une étude de 1997, l'étude microbienne révèle une présence de parodontopathogènes beaucoup plus importante chez les patients atteints de syndrome de Cohen que chez les patients sains (153).

Dans une autre étude de 1998, une quantité importante de *Porphyromonas gingivalis* est retrouvée dans le sulcus des patients atteints (155).

8.5- Cas clinique

Pour illustrer nos propos, nous allons voir un cas clinique décrit en 1998 par Kim et coll. (155). Il s'agit de deux patients frères et sœurs de 15 et 16 ans respectivement qui sont adressés par leur médecin généraliste pour la prise en charge d'une parodontite sévère. Le diagnostic du syndrome de Cohen n'est alors pas posé. Les patients présentent un retard mental et un faciès typique.

Figure 46 : Photographies exo-buccales de 2 patients atteints du syndrome de Cohen

(155)



Vue de face de la patiente de 16 ans atteinte du syndrome de Cohen, montrant les caractéristiques typiques d'hypoplasie du maxillaire, de micrognathie de l'étage moyen, de réduction du philtrum et d'incisives proéminentes



Vue de face du patient de 15 ans montrant des caractéristiques faciales comparables à celles de sa sœur

A l'examen intra-buccal, les patients possèdent toutes leurs dents à l'exception des 3èmes molaires qui sont retenues. Il y a également une agénésie des deux premières prémolaires chez le patient de 15 ans. Les deux patients présentent une hypominéralisation de l'émail au niveau des incisives mandibulaires et des premières molaires. On observe la présence de plaque et de tartre au niveau supra-gingival de façon très abondante. A l'évaluation parodontale, on observe un saignement au sondage abondant et des poches parodontales comprises entre 4 et 6 mm. Le frère montre une inflammation gingivale plus importante que sa sœur.

A l'examen radiologique, des signes de perte osseuse précoce sont présents autour de nombreuses dents.

Figure 47 : Radiographies panoramiques de deux patients atteints du syndrome de Cohen

(156)



Aux vues des symptômes des patients, le diagnostic du syndrome de Cohen est posé et un traitement par G-CSF est instauré.

Au niveau parodontal, des instructions d'hygiène orale sont données aux patients et aux parents et la réalisation de détartrage sous anesthésie locale est tentée. Du fait du manque de compliance des patients, cela s'avère impossible et des anesthésies générales sont prévues pour la réalisation des détartrages et l'extraction des 3eme molaires retenues. A la suite des anesthésies générales, les résultats sont satisfaisants et la santé parodontale semble être rétablie.

Ces résultats sont à nuancer car l'hygiène orale des patients est très faible et nous ne pouvons pas savoir si la parodontite a été induite uniquement par le syndrome de Cohen ou si elle est due à un manque d'hygiène important. La question se pose d'autant plus que dans une étude de 1997, les patients adolescents atteints par le même syndrome ne présentent pas de parodontite (153).

8.6- Pistes thérapeutiques

Devant la pauvreté de la littérature concernant le syndrome de Cohen, il semble difficile de définir un traitement pour la parodontite associée. En effet, très peu d'articles ont été rédigés sur le sujet et aucun ne donne d'indications quant à un traitement qui améliorerait les conditions parodontales chez les patients atteints de syndrome de Cohen.

Le dépistage de la pathologie le plus tôt possible est important pour permettre l'instauration du traitement à G-CSF et limiter les risques infectieux. L'apprentissage d'une hygiène dentaire rigoureuse et les visites régulières chez le chirurgien-dentiste permettront de surveiller au mieux la survenue de la maladie parodontale et de l'intercepter au plus tôt.

Figure 48 : Tableau récapitulatif du syndrome de Cohen et de son influence sur la parodontite (152–155)

	Syndrome de Cohen
Trouble génétique	Mutation sur le gène COH11
Prévalence	Environ 200 cas répertoriés
Signes cliniques généraux	Signes cliniques très hétérogènes en fonction des ethnies. Les plus fréquents sont : <ul style="list-style-type: none"> - Retard mental - Microcéphalie - Faciès typique - Rétinopathie augmentée - Myopie - Hypotonie - Hyperlaxité ligamentaire
Signes cliniques dentaires et parodontaux	Parodontites
Trouble immunologique associé	Neutropénie
Pistes thérapeutiques pour la prise en charge parodontale	<ul style="list-style-type: none"> - Apprentissage de l'hygiène bucco-dentaire, du brossage, du passage du fil dentaire - Utilisation régulière de bain de bouche à la Chlorhexidine. - Visites régulières pour intercepter la maladie parodontale précocement, détartrages et surfaçages si nécessaire sous antibioprofylaxie

Conclusion

Au cours de cette thèse, nous avons pu observer que la déficience du système immunologique induite par les différentes maladies systémiques étudiées donne lieu à des manifestations parodontales dès l'enfance. Cela se traduit, la plupart du temps, par une parodontite modérée à sévère qui conduit à un édentement partiel ou total chez les enfants et les adolescents atteints. Celle-ci ne répond pas aux traitements parodontaux conventionnels.

Le but de cette thèse était dans un premier temps de comprendre l'influence de ces pathologies sur le parodonte et d'expliquer la récurrence des parodontites chez les enfants et les adolescents atteints.

Dans un second temps, nous avons tenté de rassembler les connaissances actuelles sur la prise en charge de ces parodontites et de synthétiser ces données pour permettre de dégager des pistes thérapeutiques parodontales pour chacun des syndromes.

Lors de cette thèse, nous avons été confrontés à la pauvreté de la littérature sur notre sujet qui s'explique à la fois par la rareté des syndromes étudiés ainsi que par la sévérité des symptômes cliniques généraux associés à ces pathologies, qui ne positionnent pas la parodontite comme une priorité dans la prise en charge de ces patients.

Du fait de la précocité et de la récurrence de la parodontite, le chirurgien-dentiste peut, dans certains cas, jouer un rôle important dans le dépistage des maladies systémiques associées à des troubles immunologiques. C'est pourquoi nous avons tenté dans un troisième temps de réaliser des tableaux récapitulatifs qui pourraient permettre d'accompagner le chirurgien-dentiste dans le dépistage de la pathologie sous-jacente à la parodontite précoce.

En conclusion, une parodontite chez un enfant ou un adolescent doit toujours amener le chirurgien-dentiste à s'interroger et à rechercher un trouble immunologique sous-jacent.

Un dépistage précoce permettra d'une part une prise en charge globale du patient et l'instauration d'un traitement adapté et, d'autre part, la prise en charge parodontale la plus précoce possible qui aidera le patient à conserver ses dents sur l'arcade le plus longtemps possible, ce qui lui assurera une alimentation correcte et donc une bonne croissance et une meilleure qualité de vie.

De nouvelles études sur le sujet sont encore à réaliser pour tenter de définir un protocole de prise en charge parodontale adapté à ces patients.

Liste des abréviations

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

HSP : Heat Shock Protein, protéine de choc thermique

G-CSF : Facteur de stimulation des granulocytes

TNF : Tumor Necrosis Factor

INF : Interféron

PAMPs : Pathogen Associated Molecular Pattern

TLR : Toll-Like Receptor

NK : Natural Killer

LB : Lymphocyte B

LT : Lymphocyte T

BCR : B-cell Receptor

Ig : Immunoglobuline

TH1 : Lymphocyte T helper 1

TH2 : Lymphocyte T helper 2

DS : Syndrome de Down

Pg : Porphyromonas gingivalis

MMP : Métallo-protéases matricielles

IgA : Immunoglobuline A

DAL : Déficit d'adhésion des leucocytes

PHP : Patient Hygiene Performance

PLS : Syndrome de Papillon-Lefèvre

Aa : Aggregatibacter Actinomycetemcomitans

NE : Neutrophile élastase

NETs : Pièges neutrophiles extra-cellulaires

LL-37 : Cathelicidine LL-37

HMS : Syndrome de Haim-Munk

CHS : Syndrome de Chédiak-Higashi

EBV : Epstein-Barr Virus

KS : Syndrome de Kostmann

CMV : Cytomégalovirus

GCD : Granulomatose chronique

HIES : Syndromes d'HyperImmunoglobuline E

Bibliographie

1. Oh T-J, Eber R, Wang H-L. Periodontal diseases in the child and adolescent. *J Clin Periodontol.* mai 2002;29(5):400-10.
2. Jan Lindhe, Niklaus P.Lang. *Clinical periodontology and implant dentistry.* John Wiley & Sons. 2015.
3. Kinane DF, Stathopoulou PG, Papapanou PN. Periodontal diseases. *Nat Rev Dis Primer.* 22 juin 2017;3:17038.
4. Goldberg M, Ardouin J-L, Barrandon Y, Bernimoulin J-P, Bonnaure-Mallet M, Bouvet J-P, et al. Maladies parodontales: thérapeutiques et prévention. Rapport de recherche de l'institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM), 1999
5. Albandar JM, Susin C, Hughes FJ. Manifestations of systemic diseases and conditions that affect the periodontal attachment apparatus: Case definitions and diagnostic considerations. *J Clin Periodontol.* juin 2018;45:S171-89.
6. Oveisi M, Barzilay O, Hanafi AA. Periodontal Disease in immunodeficient patients: clinical guidelines for diagnosis and management. *Int Dent Student's Res,* 2015;3(2):96-107
7. Armitage GC. Development of a Classification System for Periodontal Diseases and Conditions. *Ann Periodontol.* déc 1999;4(1):1-6.
8. Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH, et al. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions: Classification and case definitions for periodontitis. *J Clin Periodontol.* juin 2018;45:S162-70.
9. American Academy of Periodontology. Position paper guidelines for periodontal therapy. *J Periodontol.* nov 2001;72(11):1624-8.
10. American Academy of Pediatric Dentistry. Guidelines for periodontal therapy. *Ref Man.* 2003;40(6):18-9.
11. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Prescription des antibiotiques en pratique bucco-dentaire [Internet]. 2011. Disponible sur: http://www.ordre-chirurgiens-dentistes.fr/uploads/media/Recommandations_prescription_des_antibiotiques_en_pratique_buccodentaire.pdf
12. Aymeric J-L, Lefranc G. *Immunologie humaine.* Bruxelles, De Boek Université :2009.
13. Struillou X, Nisand D, Vincent-Bugnas S. Diagnostic des parodontites. *Inf Dent.* 2019;100(6):20-30
14. Orphanet. Trisomie 21 [Internet]. [cité 5 déc 2018]. Disponible sur: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=870
15. Mazurek D, Wyka J. Down syndrome– Genetic and nutritional aspect of accompanying disorders. *Rocz Panstw Zakl Hig* 2015;66(3):189-194

16. Amano A, Murakami J, Akiyama S, Morisaki I. Etiologic factors of early-onset periodontal disease in Down syndrome. *Jpn Dent Sci Rev.* oct 2008;44(2):118-27.
17. Cohen M, Winer R, Shklar G. Periodontal disease in a group of mentally subnormal children. *J Dent Rest.* 1960;39:745.
18. Cohen MM, Winer RA, Schwartz S, Shklar G. Oral aspects of mongolism. I. Periodontal disease in mongolism. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* janv 1961;14:92-107.
19. Saxén L, Aula S, Westermarck T. Periodontal disease associated with Down's syndrome: an orthopantomographic evaluation. *J Periodontol.* juin 1977;48(6):337-40.
20. Barnett ML, Press KP, Friedman D, Sonnenberg EM. The prevalence of periodontitis and dental caries in a Down's syndrome population. *J Periodontol.* mai 1986;57(5):288-93.
21. Amano A, Kishima T, Kimura S, Takiguchi M, Ooshima T, Hamada S, et al. Periodontopathic bacteria in children with Down syndrome. *J Periodontol.* févr 2000;71(2):249-55.
22. Morinushi T, Lopatin DE, Nakao R, Kinjyo S. A comparison of the gingival health of children with Down syndrome to healthy children residing in an institution. *Spec Care Dent* févr 2006;26(1):13-9.
23. Nirmala S. Dental concerns of children with Down's syndrome - An overview. *J Pediatr Neonatal Care* [Internet]. 7 mars 2017 [cité 5 déc 2018];6(3). Disponible sur: <http://medcraveonline.com/JPNC/JPNC-06-00248.php>
24. Desai SS. Down syndrome: a review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* sept 1997;84(3):279-85.
25. López-Pérez R, López-Morales P, Borges-Yáñez SA, Maupomé G, Parés-Vidrio G. Prevalence of bruxism among Mexican children with Down syndrome. *Syndr Res Pract.* 2007;45-9.
26. Tanaka Y, Abiko Y, Mega J. The relationship between premature ageing and immune responses in the oral cavity of Down syndrome. *Jpn Dent Sci Rev.* févr 2010;46(1):78-85.
27. Tsilingaridis G, Yucel-Lindberg T, Concha Quezada H, Modéer T. The relationship between matrix metalloproteinases (MMP-3, -8, -9) in serum and peripheral lymphocytes (CD8⁺, CD56⁺) in Down syndrome children with gingivitis. *J Periodont Res.* déc 2014;49(6):742-50.
28. Burgio GR, Ugazio AG, Nespoli L, Marcioni AF, Bottelli AM, Pasquali F. Derangements of immunoglobulin levels, phytohemagglutinin responsiveness and T and B cell markers in Down's syndrome at different ages. *Eur J Immunol.* sept 1975;5(9):600-3.
29. Yamazaki-Kubota T, Miyamoto M, Sano Y, Kusumoto M, Yonezu T, Sugita K, et al. Analysis of matrix metalloproteinase (MMP-8 and MMP-2) activity in gingival crevicular fluid from children with Down's syndrome. *J Periodontal Res.* avr 2010;45(2):170-6.
30. Sorsa T, Tjäderhane L, Konttinen YT, Lauhio A, Salo T, Lee H, et al. Matrix metalloproteinases: Contribution to pathogenesis, diagnosis and treatment of periodontal

inflammation. *Ann Med.* janv 2006;38(5):306-21.

31. Franciotta D, Verri A, Zardini E, Andreoni L, De Amici M, Moratti R, et al. Interferon-gamma- and interleukin-4-producing T cells in Down's syndrome. *Neurosci Lett.* 27 févr 2006;395(1):67-70.
32. Ram G, Chinen J. Infections and immunodeficiency in Down syndrome: Immunodeficiency in Down syndrome. *Clin Exp Immunol.* avr 2011;164(1):9-16.
33. Ugazio AG. Down's syndrome: problems of immunodeficiency. *Hum Genet Suppl.* 1981;2:33-9.
34. Lockitch G, Singh VK, Puterman ML, Godolphin WJ, Sheps S, Tingle AJ, et al. Age-related changes in humoral and cell-mediated immunity in Down syndrome children living at home. *Pediatr Res.* nov 1987;22(5):536-40.
35. Chaushu S, Chaushu G, Zigmond M, Yefenof E, Stabholz A, Shapira J, et al. Age-dependent deficiency in saliva and salivary antibodies secretion in Down's syndrome. *Arch Oral Biol.* nov 2007;52(11):1088-96.
36. Marcotte H, Lavoie MC. Oral microbial ecology and the role of salivary immunoglobulin A. *Microbiol Mol Biol Rev MMBR.* mars 1998;62(1):71-109.
37. Jiang H, Ju Z, Rudolph KL. Telomere shortening and ageing. *Z Gerontol Geriatr.* oct 2007;40(5):314-24.
38. Saghadzadeh A, Mahmoudi M, Dehghani Ashkezari A, Oliaie Rezaie N, Rezaei N. Systematic review and meta-analysis shows a specific micronutrient profile in people with Down Syndrome: Lower blood calcium, selenium and zinc, higher red blood cell copper and zinc, and higher salivary calcium and sodium. van Wouwe JP, éditeur. *PLOS ONE.* avr 2017;12(4):e0175437.
39. Sasaki Y, Sumi Y, Miyazaki Y, Hamachi T, Nakata M. Periodontal management of an adolescent with Down's syndrome - a case report. *Int J Paediatr Dent.* mars 2004;14(2):127-35.
40. Yoshihara T, Morinushi T, Kinjyo S, Yamasaki Y. Effect of periodic preventive care on the progression of periodontal disease in young adults with Down's syndrome. *J Clin Periodontol.* juin 2005;32(6):556-60.
41. Zaldivar-Chiapa RM, Arce-Mendoza AY, Rosa-Ramírez MDL, Caffesse RG, Solis-Soto JM. Evaluation of surgical and non-surgical periodontal therapies, and immunological status, of young Down's syndrome patients. *J Periodontol.* juill 2005;76(7):1061-5.
42. Faulks D, Mazille M-N, Collado V, Veyrone J-L, Hennequin M. Masticatory dysfunction in persons with Down's syndrome. Part 2: management. *J Oral Rehabil.* nov 2008;35(11):863-9.
43. Etzioni A. Adhesion molecule deficiencies and their clinical significance. *Cell Adhes Commun.* juill 1994;2(3):257-60.
44. Nagendran J, Prakash C, Anandakrishna L, Gaviappa D, Ganesh D. Leukocyte adhesion deficiency: a case report and review. *J Dent Child.* 2012;6:105-110

45. Orphanet. Leukocyte adhesion deficiency [Internet]. [cité 5 déc 2018]. Disponible sur: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=en&Expert=2968
46. Tewari N, Mathur VP, Yadav VS, Chaudhari P. Leukocyte adhesion defect-I: rare primary immune deficiency: leukocyte adhesion defect-I. *Spec Care Dentist*. nov 2017;37(6):309-13.
47. Roos D, Law SKA. Hematologically important mutations: leukocyte adhesion deficiency. *Blood Cells Mol Dis*. nov 2001;27(6):1000-4.
48. Dababneh R, Al-wahadneh AM, Hamadneh S, Khouri A, Bissada NF. Periodontal manifestation of leukocyte adhesion deficiency type I. *J Periodontol*. avr 2008;79(4):764-8.
49. Etzioni A, Alon R. Leukocyte adhesion deficiency III: a group of integrin activation defects in hematopoietic lineage cells. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. déc 2004;4(6):485-90.
50. Fischer A, Lisowska-Groszpiette B, Anderson DC, Springer TA. Leukocyte adhesion deficiency: molecular basis and functional consequences. *Immunodeficiency Rev*. 1988;1(1):39-54.
51. Moutsopoulos NM, Konkeli J, Sarmadi M, Eskandar MA, Wild T, Dutzan N, et al. Defective neutrophil recruitment in leukocyte adhesion deficiency type I disease causes Local IL-17-driven inflammatory bone loss. *Sci Transl Med*. mars 2014;6(229):229ra40-229ra40.
52. Kuijpers TW, Van Lier RA, Hamann D, de Boer M, Thung LY, Weening RS, et al. Leukocyte adhesion deficiency type 1 (LAD-1)/variant. A novel immunodeficiency syndrome characterized by dysfunctional beta2 integrins. *J Clin Invest*. oct 1997;100(7):1725-33.
53. Etzioni A, Doerschuk CM, Harlan JM. Of man and mouse: leukocyte and endothelial adhesion molecule deficiencies. *Blood* nov 1999;94(10):3281-8.
54. Stark MA, Huo Y, Burcin TL, Morris MA, Olson TS, Ley K. Phagocytosis of apoptotic neutrophils regulates granulopoiesis via IL-23 and IL-17. *Immunity*. mars 2005;22(3):285-94.
55. Hajishengallis G, Moutsopoulos NM. Etiology of leukocyte adhesion deficiency-associated periodontitis revisited: not a raging infection but a raging inflammatory response. *Expert Rev Clin Immunol*. août 2014;10(8):973-5.
56. Yashoda-Devi Brk, Rakesh N, Santana N, Devaraju D. Leukocyte adhesion deficiency type I - a focus on oral disease in a young child. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2011;e153-7.
57. Podshadley AG, Haley JV. A Method for evaluating oral hygiene performance. *Public Health Rep*. 1968;83(3):259.
58. Sachdeva S, Kalra N, Kapoor P. Papillon- Lefevre syndrome: report of a case and its management. *J Clin Exp Dent*. 2012;e77-81.
59. Lee MR, Wong L-CF, Fischer GO. Papillon-Lefevre syndrome treated with acitretin. *Australas J Dermatol*. août 2005;46(3):199-201.
60. Orphanet. Papillon Lefèvre syndrome [Internet]. [cité 5 déc 2018]. Disponible sur: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=en&Expert=678

61. Roberts H, White P, Dias I, McKaig S, Veeramachaneni R, Thakker N, et al. Characterization of neutrophil function in Papillon-Lefèvre syndrome. *J Leukoc Biol.* août 2016;100(2):433-44.
62. Gorlin RJ, Sedano H, Anderson VE. The syndrome of palmar-plantar hyperkératosis and premature periodontal destruction of the teeth A clinical and genetic analysis of the Papillon-Lefèvre syndrome. *J Pediatr.* déc 1964;65:895-908.
63. Haneke E. The Papillon-Lefèvre syndrome: keratosis palmoplantaris with periodontopathy. Report of a case and review of the cases in the literature. *Hum Genet.* sept 1979;51(1):1-35.
64. Almuneef M, Al Khenazan S, Al Ajaji S, Al-Anazi A. Pyogenic liver abscess and Papillon-Lefèvre syndrome: not a rare association. *Pediatrics.* janv 2003;111(1):e85-88.
65. Mahajan VK, Thakur NS, Sharma NL. Papillon-Lefèvre syndrome. *Indian Pediatr.* déc 2003;40(12):1197-200.
66. Yousry YM, EL-Latif AEA, El-Gawad RYA. Case Report: Clinical manifestation and dental management of Papillon-Lefèvre syndrome. *F1000Res.* 6 sept 2018;7:1420.
67. Preus H, Gjermo P. Clinical management of prepubertal periodontitis in 2 siblings with Papillon-Lefevre syndrome. *J Clin Periodontol.* mars 1987;14(3):156-60.
68. Oğuzkurt P, Tanyel FC, Büyükpamukçu N, Hiçsönmez A. Increased risk of pyogenic liver abscess in children with Papillon-Lefevre syndrome. *J Pediatr Surg.* juill 1996;31(7):955-6.
69. Ishikawa I, Umeda M, Laosrisin N. Clinical, bacteriological, and immunological examinations and the treatment process of two Papillon-Lefèvre syndrome patients. *J Periodontol.* avr 1994;65(4):364-71.
70. Korkmaz B, Horwitz MS, Jenne DE, Gauthier F. Neutrophil elastase, proteinase 3, and cathepsin G as therapeutic targets in human diseases. *Pharmacol Rev.* déc 2010;62(4):726-59.
71. Perera NC, Wiesmuller K-H, Larsen MT, Schacher B, Eickholz P, Borregaard N, et al. NSP4 is stored in azurophil granules and released by activated neutrophils as active endoprotease with restricted specificity. *J Immunol.* sept 2013;191(5):2700-7.
72. Eick S, Puklo M, Adamowicz K, Kantyka T, Hiemstra P, Stennicke H, et al. Lack of cathelicidin processing in Papillon-Lefèvre syndrome patients reveals essential role of LL-37 in periodontal homeostasis. *Orphanet J Rare Dis [Internet].* déc 2014 [cité 5 déc 2018];9(1). Disponible sur: <http://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-014-0148-y>
73. Eickholz P, Kugel B, Pohl S, Näher H, Staehle HJ. Combined mechanical and antibiotic periodontal therapy in a case of Papillon-Lefèvre syndrome. *J Periodontol.* avr 2001;72(4):542-9.
74. Vitkov L, Hartl D, Minnich B, Hannig M. Janus-faced neutrophil extracellular traps in periodontitis. *Front Immunol [Internet].* 26 oct 2017 [cité 7 déc 2018];8. Disponible sur: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2017.01404/full>

75. Hart TC, Shapira L. Papillon-Lefèvre syndrome. *Periodontol* 2000. oct 1994;6(1):88-100.
76. Hart TC, Hart PS, Michalec MD, Zhang Y, Firatli E, Van Dyke TE, et al. Haim-Munk syndrome and Papillon-Lefèvre syndrome are allelic mutations in cathepsin C. *J Med Genet*. févr 2000;37(2):88-94.
77. Ullbro C, Crossner C-G, Nederfors T, Alfadley A, Thestrup-Pedersen K. Dermatologic and oral findings in a cohort of 47 patients with Papillon-Lefèvre syndrome. *J Am Acad Dermatol*. mars 2003;48(3):345-51.
78. Ullbro C, Brown A, Twetman S. Preventive Periodontal Regimen in Papillon-Lefèvre Syndrome. *Pediatr Dent*. 2005;7:226-232.
79. Orphanet. Haim Munk syndrome [Internet]. [cité 7 déc 2018]. Disponible sur: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=2342
80. Cury VF, Gomez RS, Costa JE, Friedman E, Boson W, De Marco L. A homozygous cathepsin C mutation associated with Haim-Munk syndrome. *Br J Dermatol*. févr 2005;152(2):353-6.
81. Hart TC, Stabholz A, Meyle J, Shapira L, Van Dyke TE, Cutler CW, et al. Genetic studies of syndromes with severe periodontitis and palmoplantar hyperkeratosis. *J Periodont Res*. janv 1997;32(1 Pt 2):81-9.
82. Janjua SA, Iftikhar N, Hussain I, Khachemoune A. Dermatologic, periodontal, and skeletal manifestations of Haim-Munk syndrome in two siblings. *J Am Acad Dermatol*. févr 2008;58(2):339-44.
83. Pahwa P, Lamba A, Faraz F, Tandon S. Haim-Munk syndrome. *J Indian Soc Periodontol*. 2010;14(3):201.
84. Mackenzie IC, Rittman G, Gao Z, Leigh I, Lane EB. Patterns of cytokeratin expression in human gingival epithelia. *J Periodont Res*. nov 1991;26(6):468-78.
85. Erciyas K, Inaloz S, Erciyas AF. Periodontal Manifestations in a Patient with Haim-Munk Syndrome. :4(3):338-340.
86. Mohan R, Verma S. Haim Munk syndrome: Report of two siblings of Northern India treated with acitretin. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2011;77(2):252.
87. Nagle DL, Karim MA, Woolf EA, Holmgren L, Bork P, Misumi DJ, et al. Identification and mutation analysis of the complete gene for Chediak-Higashi syndrome. *Nat Genet*. nov 1996;14(3):307-11.
88. Nargund AR, Madhumathi DS, Premalatha CS, Rao CR, Appaji L, Lakshmidivi V. Accelerated phase of Chediak Higashi syndrome mimicking lymphoma—A Case Report: *J Pediatr Hematol Oncol*. août 2010;32(6):e223-6.
89. Orphanet. Syndrome de Chédiak Higashi [Internet]. [cité 7 déc 2018]. Disponible sur: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=167

90. Trigg M, Schugar R. Chediak-Higashi syndrome: hematopoietic chimerism corrects genetic defect. *Bone Marrow Transplant*. 2001;27:1211-3.
91. Karim MA, Suzuki K, Fukai K, Oh J, Nagle DL, Moore KJ, et al. Apparent genotype-phenotype correlation in childhood, adolescent, and adult Chediak-Higashi syndrome. *Am J Med Genet*. 15 2002;108(1):16-22.
92. Weisfeld-Adams JD, Mehta L, Rucker JC, Dembitzer FR, Szporn A, Lublin FD, et al. Atypical Chédiak-Higashi syndrome with attenuated phenotype: three adult siblings homozygous for a novel LYST deletion and with neurodegenerative disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8(1):46.
93. Zarzour W, Kleta R, Frangoul H, Suwannarat P, Jeong A, Kim SY, et al. Two novel CHS1 (LYST) mutations: Clinical correlations in an infant with Chediak-Higashi syndrome. *Mol Genet Metab*. juin 2005;85(2):125-32.
94. Shibutani T, Gen K, Shibata M, Horiguchi Y, Kondo N, Iwayama Y. Long-term follow-up of periodontitis in a patient with Chédiak-Higashi syndrome. A case report. *J Periodontol*. juin 2000;71(6):1024-8.
95. White JG. Virus like particles in peripheral blood cells of two patients with Chediak-Higashi syndrome. *Cancer*. 1966;19:877-84.
96. Nualart Grollmus ZC, Morales Chávez MC, Silvestre Donat FJ. Periodontal disease associated to systemic genetic disorders. *Med Oral Patol Oral Cirugia Bucal*. mai 2007;12(3):E211-215.
97. Delcourt-Debruyne EMC, Boutigny HRA, Hildebrand HF. Features of severe periodontal disease in a teenager with Chédiak-Higashi syndrome. *J Periodontol*. mai 2000;71(5):816-24.
98. Deas DE, Mackey SA, McDonnell HT. Systemic disease and periodontitis: manifestations of neutrophil dysfunction. *Periodontol 2000*. 2003;32:82-104.
99. Kimball HR, Ford GH, Wolff SM. Lysosomal enzymes in normal and Chediak-Higashi blood leukocytes. *J Lab Clin Med*. 1975;86:616-30.
100. Newburger PE. Disorders of neutrophil number and function. *Hematology*. janv 2006;2006(1):104-10.
101. Root RK, Rosenthal AS, Balestra DJ. Abnormal bactericidal, metabolic, and lysosomal functions of Chediak-Higashi Syndrome leukocytes. *J Clin Invest*. mars 1972;51(3):649-65.
102. Khocht A, Viera-Negron YE, Ameri A, Abdelsayed R. Periodontitis associated with Chediak-Higashi syndrome in a young African American male. *J Int Acad Periodontol*. avr 2010;12(2):49-55.
103. Izumi Y, Sugiyama S, Shinozuka O, Yamazaki T, Ohyama T, Ishikawa I. Defective neutrophil chemotaxis in Down's syndrome patients and its relationship to periodontal destruction. *J Periodontol*. mai 1989;60(5):238-42.
104. Westphal A, Cheng W, Yu J, Grassl G, Krautkrämer M, Holst O, et al. Lysosomal

trafficking regulator Lyst links membrane trafficking to toll-like receptor-mediated inflammatory responses. *J Exp Med.* janv 2017;214(1):227-44.

105. Lima HR, Gelani V, Fernandes AP, Gasparoto TH, Torres SA, Santos CF, et al. The essential role of toll like receptor-4 in the control of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* infection in mice. *J Clin Periodontol.* mars 2010;37(3):248-54.

106. Gelani V, Fernandes AP, Gasparoto TH, Garlet TP, Cestari TM, Lima HR, et al. The Role of Toll-Like Receptor 2 in the Recognition of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. *J Periodontol.* déc 2009;80(12):2010-9.

107. Bailleul-Forestier I, Monod-Broca J, Benkerrou M, Mora F, Picard B. Generalized periodontitis associated with Chédiak-Higashi syndrome. *J Periodontol.* juill 2008;79(7):1263-70.

108. Tirali RE, Yalçınkaya-Erdemci Z, Çehreli SB. Oral findings and clinical implications of patients with congenital neutropenia: a literature review. *Turk J Pediatr.* 2013;55(3):5.

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

110. Horwitz MS, Duan Z, Korkmaz B, Lee H-H, Mealiffe ME, Salipante SJ. Neutrophil elastase in cyclic and severe congenital neutropenia. *Blood.* mars 2007;109(5):1817-24.

111. Fernandes KS, da Silva Santos PS, de Rezende NPM, Gallottini M. Kostmann syndrome: oral aspects and 10-year follow-up case report: Kostmann syndrome. *Spec Care Dent.* nov 2016;36(6):339-44.

112. Haddy TB, Rana SR, Castro O. Benign ethnic neutropenia: What is a normal absolute neutrophil count? *J Lab Clin Med.* janv 1999;133(1):15-22.

113. Hakki SS, Aprikyan AAG, Yildirim S, Aydinbelge M, Gokalp A, Ucar C, et al. Periodontal status in two siblings with severe congenital neutropenia: diagnosis and mutational analysis of the cases. *J Periodontol.* mai 2005;76(5):837-44.

114. Boztug K, Klein C. Novel genetic etiologies of severe congenital neutropenia. *Curr Opin Immunol.* oct 2009;21(5):472-80.

115. Dale DC, Bolyard AA, Schwinzer BG, Pracht G, Bonilla MA, Boxer L, et al. The severe chronic neutropenia international registry: 10-year follow-up report. *Support Cancer Ther.* juill 2006;3(4):220-31.

116. Xia J, Bolyard AA, Rodger E, Stein S, Aprikyan AA, Dale DC, et al. Prevalence of mutations in *ELANE*, *GFII*, *HAX1*, *SBDS*, *WAS* and *G6PC3* in patients with severe congenital neutropenia. *Br J Haematol.* nov 2009;147(4):535-42.

117. 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. *Méd Buccale Chir Buccale.* 2010;16(1):45-51.

118. Carlsson G, Fasth A. Infantile genetic agranulocytosis, morbus Kostmann: presentation of six cases from the original « Kostmann family » and a review. *Acta Paediatr (Oslo)* juill

2001;90(7):757-64.

119. Tanaka D, Miyasaki KT, Lehrer RI. Sensitivity of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Capnocytophaga* spp. to the bactericidal action of LL-37: a cathelicidin found in human leukocytes and epithelium. *Oral Microbiol Immunol.* août 2000;15(4):226-31.

120. Zetterström R. Kostmann disease--infantile genetic agranulocytosis: historical views and new aspects. *Acta Paediatr (Oslo).* 2002;91(12):1279-81.

121. Segal AW. How neutrophils kill microbes. *Annu Rev Immunol.* avr 2005;23(1):197-223.

122. Serhan CN, Savill J. Resolution of inflammation: the beginning programs the end. *Nat Immunol.* déc 2005;6(12):1191-7.

123. Andersson M, Karlsson J, Carlsson G, Putsep K. Expression of granule-associated proteins in neutrophils from patients with severe congenital neutropenia. *Blood* oct 2007;110(7):2772-3.

124. Pütsep K, Carlsson G, Boman HG, Andersson M. Deficiency of antibacterial peptides in patients with morbus Kostmann: an observation study. *The Lancet* oct 2002;360(9340):1144-9.

125. Sørensen O, Cowland JB, Askaa J, Borregaard N. An ELISA for hCAP-18, the cathelicidin present in human neutrophils and plasma. *J Immunol Methods.* août 1997;206(1-2):53-9.

126. Yildirim S, Yapar M, Kubar A. Detection and quantification of herpesviruses in Kostmann syndrome periodontitis using real-time polymerase chain reaction: a case report. *Oral Microbiol Immunol.* avr 2006;21(2):73-8.

127. Orphanet. Neutropénie cyclique [Internet]. [cité 12 déc 2018]. Disponible sur: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=2686

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

129. 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.* juin 2004;103(11):4119-25.

130. Lu RF, Meng HX. Severe periodontitis in a patient with cyclic neutropenia: A case report of long-term follow-up. 2012;15(2):5.

131. Fonseca MA, Fontes F. Early tooth loss due to cyclic neutropenia: long-term follow-up of one patient. *Spec Care Dent.* sept 2000;20(5):187-90.

132. Matarasso S, Daniele V, Iorio Siciliano V, Mignogna MD, Andreuccetti G, Cafiero C. The effect of recombinant granulocyte colony-stimulating factor on oral and periodontal manifestations in a patient with cyclic neutropenia: a case report. *Int J Dent.* 2009;2009:1-6.

133. Fernandez J. Prise en charge du patient suspect de déficit immunitaire - Immunologie; troubles allergiques [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 23 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/immunologie-troubles-allergiques/d%C3%A9ficits-immunitaires/prise-en-charge-du-patient-suspect-de-d%C3%A9ficit-immunitaire>
134. Orphanet. Chronic granulomatous disease [Internet]. [cité 12 déc 2018]. Disponible sur: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=EN&Expert=379
135. Stasia MJ, Li XJ. Genetics and immunopathology of chronic granulomatous disease. *Semin Immunopathol.* juill 2008;30(3):209-35.
136. Dar-Odeh NS, Hayajneh WA, Abu-Hammad OA, Hammad HM, Al-Wahadneh AM, Bulos NK, et al. Orofacial findings in chronic granulomatous disease: report of twelve patients and review of the literature. *BMC Res Notes.* 2010;3(1):37.
137. Wysocki GP, Brooke RI. Oral manifestations of chronic granulomatous disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* déc 1978;46(6):815-9.
138. Buduneli N, Baylas H, Aksu G, Kutukculer N. Prepubertal periodontitis associated with chronic granulomatous disease. *J Clin Periodontol.* juin 2001;28(6):589-93.
139. Charon JA, Mergenhagen SE, Gallin JJ. Gingivitis and oral ulceration in patients with neutrophil dysfunction. *J Oral Pathol Med.* févr 1985;14(2):150-5.
140. Masafumi H. Chronic granulomatous disease in Japan: Incidence and natural history. *Pediatr Int.* oct 1999;41(5):589-93.
141. Soler-Palacín P, Margareto C, Llobet P, Asensio O, Hernández M, Caragol I, et al. Chronic granulomatous disease in pediatric patients: 25 years of experience. *Allergol Immunopathol (Madrid).* juin 2007;35(3):83-9.
142. Giannopoulou C, Krause K-H, Müller F. The NADPH oxidase NOX2 plays a role in periodontal pathologies. *Semin Immunopathol.* juill 2008;30(3):273-8.
143. Micheelis W, Hoffmann T, Schiffner U, John MT, Kerschbaum T, Potthoff P, et al., éditeurs. Vierte Deutsche Mundgesundheitsstudie - (DMS IV): neue Ergebnisse zu oralen Erkrankungsprävalenzen, Risikogruppen und zum zahnärztlichen Versorgungsgrad in Deutschland 2005. Köln: Deutscher Zahnärzte Verlag; 2006.
144. Tsang P, Derkson G, Priddy R, Junker AK, Slots J, Larjava H. Severe periodontitis in a 5-year-old girl with hyperimmunoglobulin E syndrome. *Pediatr Dent.* 2005;6:68-73
145. Orphanet: Autosomal dominant hyper IgE syndrome [Internet]. [cité 12 déc 2018]. Disponible sur: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=EN&Expert=2314
146. Szczawinska-Poplonyk A, Kycler Z, Pietrucha B, Heropolitanska-Pliszka E, Breborowicz A, Gerreth K. The hyperimmunoglobulin E syndrome - clinical manifestation diversity in primary immune deficiency. *Orphanet J Rare Dis.* 2011;6(1):76.
147. Sugiura T, Yamamoto K, Murakami K, Kirita T. Odontogenic deep neck space infection in a patient with hyper-IgE syndrome: A case report. *J Clin Exp Dent.* 2018:1049-53

148. Kamasaki Y, Hidaka K, Nishiguchi M, Fujiwara T. Dental manifestations of a pediatric patient with hyperimmunoglobulin E syndrome: a case report. *J Dent Child*. 2012;5:100-104.
149. Freeman A, Domingo D, Holland S. Hyper IgE (Job's) syndrome: a primary immune deficiency with oral manifestations. *Oral Dis*. janv 2009;15(1):2-7.
150. O'Connell AC, Puck JM, Grimbacher B, Facchetti F, Majorana A, Gallin JI, et al. Delayed eruption of permanent teeth in hyperimmunoglobulinemia E recurrent infection syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. févr 2000;89(2):177-85.
151. Mcauliffe NJ, Hunter ML, Kau CH, Hunter B, Knox J. The dental management of a patient with hyperimmunoglobulinemia E syndrome: a case report. *Int J Paediatr Dent*. mars 2005;15(2):127-30.
152. Orphanet. Cohen syndrome [Internet]. [cité 21 déc 2018]. Disponible sur: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=EN&Expert=193
153. Alaluusua S, Kivitie-Kallio S, Wolf J, Haavio M-L, Asikainen S, Pirinen S. Periodontal findings in Cohen syndrome with chronic neutropenia. *J Periodontol*. mai 1997;68(5):473-8.
154. Douzgou S, Petersen M. Clinical variability of genetic isolates of Cohen syndrome. *Clin Genet*. juin 2011;79(6):501-6.
155. Kim Seo W, Taylor K. Cohen syndrome with neutropenia-induce periodontitis managed with granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) : case reports. *Pediatr Dent*. 1998;5:350-4.

Liste des figures

Figure 1 : Étiologie de la parodontite, <i>issu du cours de parodontologie du Professeur Assem Soueidan : Histologie de la maladie parodontale</i>	p 12
Figure 2 : Schéma d'administration des antibiotiques chez l'enfant (A) et chez l'adulte (B)	p 14
Figure 3 : Stades et grades de la parodontite selon la nouvelle classification des maladies parodontales	p 20
Figure 4: Hypothèses étiologiques de la réponse immunitaire anormale des patients DS	p 27
Figure 5 : Photographie exo-buccale d'une patiente DS	p 28
Figure 6 : Bilan rétro-alvéolaire d'une patiente DS lors de sa visite initiale	p 29
Figure 7 : Charting parodontal d'une patiente DS lors de sa visite initiale	p 29
Figure 8 : Bilan rétro-alvéolaire d'une patiente DS à 2 ans et demi de traitement parodontal	p 30
Figure 9 : Radiographies rétro-alvéolaires secteur 4 chez une patient DS à 2 ans et demi de traitement	p 31
Figure 10 : Charting parodontal d'une patiente DS à 2 ans et demi de traitement Parodontal	p 31
Figure 11 : Évolution des index parodontaux d'une patiente DS après 2 ans et demi de traitements parodontaux	p 32
Figure 12 : Tableau récapitulatif du syndrome de Down et de son influence sur la parodontite	p 34
Figure 13 : Photographie exo-buccale d'un patient LAD	p 38
Figure 14 : Photographie endo-buccale d'un patient LAD	p 39
Figure 15 : Radiographie panoramique d'un patient LAD	p 39
Figure 16 : Tableau récapitulatif du syndrome de déficience d'adhésion des leucocytes et son influence sur la parodontite	p 42
Figure 17 : Schéma montrant l'impact de l'incapacité à former des NETs chez les patients PLS	p 46
Figure 18 : Photographies endo-buccales d'un patient PLS lors de sa visite initiale	p 47
Figure 19 : Radiographie panoramique d'un patient PLS lors de sa visite initiale	p 48
Figure 20 : Photographie endo-buccal d'un patient PLS après deux ans de	

traitement parodontal	p 49
Figure 21 : Protocole de prise en charge parodontale des patients PLS décrit par Ullbro et coll	p 51
Figure 22 : Tableau récapitulatif du syndrome de Papillon-Lefèvre et son influence sur la parodontite	p 52
Figure 23 : Photographie de la plante des pieds et de la paume des mains d'un patient HMS	p 54
Figure 24 : Photographie endo-buccale d'un patient HMS	p 55
Figure 25 : Radiographie panoramique d'un patient HMS	p 55
Figure 26 : Tableau récapitulatif du syndrome de Haim-Munk et de son influence sur la parodontite	p 57
Figure 27 : Photographie endo-buccale d'un patient CHS	p 61
Figure 28 : Bilan rétro-alvéolaire d'un patient CHS	p 62
Figure 29 : Tableau récapitulatif du syndrome de Chédiak-Higashi et de son influence sur la parodontite	p 64
Figure 30 : Photographie exo-buccale d'un patient KS	p 68
Figure 31 : Photographie endo-buccale d'un patient KS	p 69
Figure 32 : Bilan rétro-alvéolaire d'un patient KS	p 69
Figure 33 : Photographie endo-buccale d'une patiente KS	p 70
Figure 34 : Bilan rétro-alvéolaire d'une patiente KS	p 71
Figure 35 : Photographies endo-buccales et radiographies panoramiques des deux patients KS après 2 ans de traitement parodontal	p 72
Figure 36 : Tableau récapitulatif du syndrome de Kostmann et de son influence sur la parodontite	p 73
Figure 37 : Photographies endo-buccales d'une patiente atteinte de neutropénie cyclique	p 76
Figure 38 : Radiographie panoramique d'une patiente atteinte de neutropénie cyclique	p 77
Figure 39 : Tableau récapitulatif de la neutropénie cyclique et de son influence sur la parodontite	p 79
Figure 40 : Tableau récapitulatif de la granulomatose chronique et de son influence sur la parodontite	p 84
Figure 41 : Grille de score pour le diagnostic du syndrome	

d'hyperimmunoglobuline E	p 86
Figure 42 : Photographie de l'avant-bras d'une patiente HIES mettant en évidence des lésions dermatologiques	p 90
Figure 43 : Photographie endo-buccale et radiographie rétro-alvéolaire du secteur incisif mandibulaire d'une patiente HIES	p 91
Figure 44 : Photographie de la face linguale des incisives extraites d'une patiente HIES	p 91
Figure 45 : Tableau récapitulatif du syndrome d'Hyperimmunoglobuline E Et de son influence sur la parodontite	p 93
Figure 46 : Photographies exo-buccales de 2 patients atteints du syndrome de Cohen	p 96
Figure 47 : Radiographies panoramiques de deux patients atteints du syndrome de Cohen	p 97
Figure 48 : Tableau récapitulatif du syndrome de Cohen et de son Influence sur la parodontite	p 98

GUEGAN (Laure) : Parodontites comme manifestations de maladies associées à des troubles immunologiques chez l'enfant et l'adolescent. Revue de la littérature.
115 f. ; ill. ; tabl. ; 155 ref. ; 30 cm (Thèse : Chir. Dent. ; Nantes ; 2019)

RÉSUMÉ :

Certaines maladies systémiques prédisposent les enfants et les adolescents au développement de parodontites modérées à sévères. Un recensement de ces pathologies a été réalisé une première fois dans la classification des maladies parodontales d'Armitage en 1999 puis une seconde fois lors d'un Workshop de l'Académie de Parodontologie et de la Fédération Européenne de Parodontologie aboutissant à la création d'une nouvelle classification des maladies parodontales en 2018. Ces parodontites représentent un réel challenge pour le chirurgien-dentiste car elles ne répondent pas aux traitements parodontaux conventionnels. Ce travail se propose d'étudier l'influence des maladies systémiques associées à des troubles immunologiques sur le parodonte et, à l'aide des données actuelles de la littérature, de dégager quelques pistes thérapeutiques de prise en charge parodontale.

RUBRIQUE DE CLASSEMENT : Parodontologie - Pédodontie

MOTS-CLÉS MESH :

Parodontite - Periodontitis

Enfant - Child

Adolescent – Adolescent

Maladies du système immunitaire – Immune System Diseases

JURY :

Président : Professeur SOUEIDAN A.

Directeur : Docteur DAJEAN-TRUTAUD S.

Co-directeur : Docteur PRUD'HOMME T.

Assesseur : Docteur BADRAN Z.

ADRESSE DE L'AUTEUR :

14 rue de Mayence 44000 Nantes