

**UNIVERSITE DE LILLE**  
**FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE**

Année de soutenance : 2022

N°:

THESE POUR LE  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE**

Présentée et soutenue publiquement le 19 octobre 2022

Par Martin HAGE

Né le 07 août 1997 à Lille – France

IMMUNODÉFICIENCES : RÉPERCUSSIONS BUCCO-DENTAIRES ET PRISE EN CHARGE

**JURY**

Président :	Pr. Thomas COLARD
Assesseurs :	<u>Dr. Xavier COUTEL</u>
	Dr. M. DUBAR
	Dr. Lidia ROMAN
Membre invité :	Dr Alexandrine DURING

Président de l'Université	: Pr. R. BORDET
Directrice Générale des Services de l'Université	: M-D. SAVINA
Doyen UFR3S	: Pr. D. LACROIX
Directrice des Services d'Appui UFR3S	: G. PIERSON
Doyen de la faculté d'Odontologie – UFR3S	: Pr. C. DELFOSSE
Responsable des Services	: M. DROPSIT
Responsable de la Scolarité	: G. DUPONT

## PERSONNEL ENSEIGNANT DE LA FACULTE.

### PROFESSEURS DES UNIVERSITES :

P. BEHIN	Prothèses
T. COLARD	Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux
<b>C. DELFOSSE</b>	Responsable du Département d' <b>Odontologie Pédiatrique</b> <b>Doyen de la faculté d'Odontologie – UFR3S</b>
E. DEVEAUX	Dentisterie Restauratrice Endodontie

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

K. AGOSSA	Parodontologie
T. BECAVIN	Dentisterie Restauratrice Endodontie
A. BLAIZOT	Prévention, Epidémiologie, Economie de la Santé, Odontologie Légale.
P. BOITELLE	Prothèses
<b>F. BOSCHIN</b>	Responsable du Département de <b>Parodontologie</b>
<b>E. BOCQUET</b>	Responsable du Département d' <b>Orthopédie Dento-Faciale</b>
<b>C. CATTEAU</b>	Responsable du Département de <b>Prévention, Epidémiologie, Economie de la Santé, Odontologie Légale.</b>
X. COUDEL	Biologie Orale
A. de BROUCKER	Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux
M. DEHURTEVENT	Prothèses
T. DELCAMBRE	Prothèses
F. DESCAMP	Prothèses
M. DUBAR	Parodontologie
A. GAMBIEZ	Dentisterie Restauratrice Endodontie
F. GRAUX	Prothèses
<b>P. HILDEBERT</b>	Responsable du Département de <b>Dentisterie Restauratrice Endodontie</b>
C. LEFEVRE	Prothèses
J.L. LEGER	Orthopédie Dento-Faciale
M. LINEZ	Dentisterie Restauratrice Endodontie
T. MARQUILLIER	Odontologie Pédiatrique
G. MAYER	Prothèses
<b>L. NAWROCKI</b>	Responsable du Département de <b>Chirurgie Orale</b> Chef du Service d'Odontologie A. Caumartin - CHRU Lille
<b>C. OLEJNIK</b>	Responsable du Département de <b>Biologie Orale</b>
W. PACQUET	Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux
P. ROCHER	Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux
L. ROBBERECHT	Dentisterie Restauratrice Endodontie
<b>M. SAVIGNAT</b>	Responsable du Département des <b>Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux</b>
T. TRENTESAUX	Odontologie Pédiatrique
<b>J. VANDOMME</b>	Responsable du Département de <b>Prothèses</b>

***Réglementation de présentation du mémoire de Thèse***

Par délibération en date du 29 octobre 1998, le Conseil de la Faculté de Chirurgie Dentaire de l'Université de Lille a décidé que les opinions émises dans le contenu et les dédicaces des mémoires soutenus devant jury doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'ainsi aucune approbation, ni improbation ne leur est donnée.

# Remerciements

*Aux membres du jury,*

# **Monsieur le Professeur Thomas COLARD**

**Professeur des Universités – Praticien Hospitalier des CSERD**

*Section Réhabilitation Orale*

*Département Sciences Anatomiques*

Docteur en Chirurgie Dentaire

Docteur au Muséum National d'Histoire Naturelle en Anthropologie  
Biologique

Assesseur à la Recherche

*Pour avoir accepté de présider ce jury,  
Pour votre investissement dans la faculté tout au  
long de mes études, pour vos enseignements  
de qualité ainsi que pour votre disponibilité. Merci.*

# **Monsieur le Docteur Xavier COUTEL**

**Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier  
des CSERD**

Section Chirurgie Orale, Parodontologie, Biologie Orale

Département Biologie Orale

Docteur en Chirurgie Dentaire

Docteur de l'Université de Lille (Biologie Orale)

Master « Sciences, Technologies, Santé mention « Biologie cellulaire,  
Physiologie et Pathologies » - Spécialité « Biologie, Biomorphologie, Bio  
ingénierie du squelette » (Paris Descartes)

*Pour avoir, de suite, accepté de m'accompagner pour  
ce dernier bout de chemin en tant qu'étudiant,  
pour la sagesse de vos conseils tant personnels que professionnels,  
pour votre gentillesse et votre investissement,  
sans oublier ce magnifique entraînement à la pétanque. Encore merci !*

# **Madame le Docteur Marie DUBAR**

**Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier  
des CSERD**

Section Chirurgie Orale, Parodontologie, Biologie Orale

Département Parodontologie

Docteur en Chirurgie Dentaire

Spécialiste qualifiée en Médecine Bucco-Dentaire

Certificat d'Etudes Supérieures en Parodontologie

Master Recherche Biosciences et Ingénierie de la Santé – spécialité  
Biotechnologies Moléculaires et Bio-ingénierie Physiopathologie et  
Thérapeutique

*Pour avoir accepté de siéger dans mon jury sans hésitation,  
Pour vos enseignements professionnels,  
Pour votre engagement et votre dévouement auprès de la faculté, merci.*

**Madame le Docteur Lidia ROMAN,**

**Chef de Clinique des Universités - Assistante des  
hopitaux des CSERD**

Section Chirurgie Orale, Parodontologie, Biologie Orale

Département Biologie Orale

Docteur en chirurgie dentaire

Spécialiste qualifiée en Médecine Bucco-Dentaire

*Pour avoir accepté avec enthousiasme de siéger dans ce jury,  
pour le travail et le parcours effectués à la faculté,  
pour l'expérience apportée. Merci.*

**Madame le Docteur Alexandrine DURING,**

**Maitre de conférences section 64 : Biochimie et Biologie  
Moléculaire**

Habilitation à Diriger des Recherches

Doctorat en Nutrition Appliquée de l'Université de Bordeaux

*Pour avoir accepté de siéger dans votre premier jury de chirurgie dentaire,  
Pour la qualité de vos enseignements au cours de notre formation,  
pour votre bonne humeur et votre gentillesse. Merci.*

# Immunodéficiences : répercussions bucco-dentaires et prise en charge

Introduction .....	15
<b>1. LE SYSTEME IMMUNITAIRE .....</b>	<b>17</b>
<b>1.1. Genèse du système immunitaire .....</b>	<b>17</b>
<b>1.2. Les acteurs de la réponse immunitaire .....</b>	<b>21</b>
<b>1.3. Les mécanismes de la réponse immunitaire .....</b>	<b>22</b>
1.3.1. L'immunité innée .....	23
1.3.2. Le lien entre immunité innée et immunité adaptative .....	25
1.3.3. L'immunité adaptative .....	26
1.3.3.1. La réponse à médiation humorale .....	26
1.3.3.2. La réponse à médiation cellulaire .....	27
<b>1.4. Focus sur l'immunité buccale .....</b>	<b>28</b>
1.4.1. Intérêts de l'immunité orale .....	28
1.4.2. Les barrières d'action de l'immunité buccale .....	29
1.4.2.1. Les barrières physiques .....	29
1.4.2.2. La barrière chimique .....	29
<b>2. LES DEFICITS IMMUNITAIRES .....</b>	<b>32</b>
<b>2.1. Généralités .....</b>	<b>32</b>
<b>2.2. Les déficits immunitaires primaires .....</b>	<b>33</b>
2.2.1. Epidémiologie .....	33
2.2.2. Classification .....	33
2.2.2.1. Immunodéficiência affectant l'immunité cellulaire et humorale .....	33
2.2.2.1.1. Immunodéficiences combinées sévères .....	34
2.2.2.1.2. Immunodéficiences combinées moins sévères .....	35
2.2.2.2. Déficits immunitaires combinés avec des fonctionnalités associées ou syndromiques .....	35
2.2.2.3. Déficit des anticorps .....	36
2.2.2.4. Maladies avec dérèglement immunitaire .....	39
2.2.2.4.1. HLH et susceptibilité à l'EBV .....	40
2.2.2.4.2. Syndromes associés à une auto-immunité ou une auto-inflammation .....	40
2.2.2.5. Défauts de la phagocytose .....	40
2.2.2.6. Défauts de l'immunité innée et intrinsèque .....	41
2.2.2.7. Désordres auto-inflammatoires .....	42
2.2.2.8. Déficit du complément .....	43
2.2.2.9. Insuffisance médullaire .....	43
2.2.2.10. Phénocopie des déficits immunitaires primitifs .....	44
2.2.3. Diagnostic .....	44

<b>2.3. Les déficits immunitaires secondaires (DIS)</b> .....	46
2.3.1. <i>Epidémiologie</i> .....	46
2.3.2. <i>Type de DIS</i> .....	46
2.3.2.1. Les causes physiologiques.....	47
2.3.2.1.1. L'âge.....	47
2.3.2.2. Les habitudes nocives.....	48
2.3.2.2.1. La malnutrition.....	48
2.3.2.2.2. Les conduites addictives.....	49
2.3.2.2.2.1. La consommation d'alcool.....	49
2.3.2.2.2.2. La consommation de tabac.....	50
2.3.2.2.2.3. La consommation de stupéfiants.....	52
2.3.2.3. Les pathologies bénignes.....	54
2.3.2.3.1. Les défauts génétiques hérités différents des DIP.....	54
2.3.2.3.1.1. Les anomalies chromosomiques.....	55
2.3.2.3.1.1.1. Le syndrome de Down.....	55
2.3.2.3.1.1.2. Le syndrome de Turner.....	56
2.3.2.3.1.2. La drépanocytose.....	58
2.3.2.3.2. Les maladies métaboliques et infectieuses.....	59
2.3.2.3.2.1. L'infection par l'Epstein-Barr Virus (EBV).....	60
2.3.2.3.2.2. Le diabète.....	61
2.3.2.3.2.3. L'infection par le VIH et la phase SIDA.....	63
2.3.2.3.2.3.1. Epidémiologie et transmission.....	63
2.3.2.3.2.3.2. Pathogénèse.....	64
2.3.2.4. Les pathologies malignes.....	67
2.3.2.5. Les thérapeutiques iatrogènes.....	68
2.3.2.5.1. Immunodéficience secondaire par administration médicamenteuse.....	68
2.3.2.5.1.1. Corticothérapie.....	69
2.3.2.5.1.2. Immunosuppresseur.....	70
2.3.2.5.1.3. Chimiothérapie.....	75
2.3.2.5.2. Immunodéficience secondaire suite à une chirurgie.....	76
2.3.2.5.2.1. Immunosuppression chirurgicale (exérèse).....	76
2.3.2.5.2.2. Transplantation d'organes ou de cellules.....	77
<b>3. LES REPERCUSSIONS BUCCO-DENTAIRES</b> .....	80
<b>3.1. Les conséquences orales directes d'une immunodéficience générale</b> .....	80
3.1.1. <i>Susceptibilité aux infections opportunistes</i> .....	81
3.1.1.1. Les infections bactériennes.....	81
3.1.1.2. Les infections virales.....	82

3.1.1.2.1.	Les répercussions buccales de l'EBV .....	82
3.1.1.2.2.	Les répercussions buccales de l'HSV .....	84
3.1.1.2.3.	Les répercussions buccales de CMV .....	85
3.1.1.2.4.	Les répercussions buccales de HPV .....	86
3.1.1.3.	Les infections fongiques.....	86
3.1.2.	<i>Les lésions des muqueuses buccales</i> .....	88
3.1.2.1.	Les ulcérations buccales dont les aphtes.....	88
3.1.2.2.	Les lésions lichénoïdes .....	89
3.1.2.3.	Les mucites.....	91
3.1.3.	<i>Les lésions dentaires</i> .....	92
3.1.4.	<i>Les lésions salivaires</i> .....	92
3.1.5.	<i>Les lésions du parodonte</i> .....	93
3.1.5.1.	Gingivite et parodontite.....	93
3.1.5.2.	L'hyperplasie gingivale .....	95
3.1.6.	<i>Les risques de malignité</i> .....	96
3.2.	<b><i>Les répercussions buccales indirectes</i></b> .....	97
3.2.1.	<i>Les répercussions d'un syndrome général</i> .....	98
3.2.1.1.	Les répercussions dentaires.....	98
3.2.1.2.	Les atteintes globales de la sphère orale.....	99
3.2.2.	<i>Les répercussions d'une thérapeutique iatrogène</i> .....	99
<b>4.</b>	<b>PRISE EN CHARGE BUCCO-DENTAIRE DES PATIENTS ATTEINTS DE DI</b> .....	101
4.1.	<b><i>Recommandations générales</i></b> .....	102
4.1.1.	<b><i>Anamnèse</i></b> .....	102
4.1.2.	<b><i>Dépistage</i></b> .....	103
4.1.3.	<b><i>Prévention</i></b> .....	104
4.2.	<b><i>Recommandations de prescription</i></b> .....	104
4.2.1.	<b><i>Antibioprophylaxie</i></b> .....	105
4.2.2.	<b><i>Antibiothérapie curative</i></b> .....	110
4.2.3.	<b><i>Interactions médicamenteuses</i></b> .....	115
4.3.	<b><i>Conduite à tenir</i></b> .....	116
4.3.1.	<i>Le cas général d'un patient immunodéficient</i> .....	116
4.3.2.	<i>Les cas particuliers de patients immunodéficients</i> .....	117
4.3.2.1.	Chimiothérapie .....	117
4.3.2.2.	Thérapie ciblée et immunosuppresseurs.....	118
	<b>Table des figures</b> .....	122
	<b>Table des tableaux</b> .....	123
	<b>Bibliographie</b> .....	124

## Liste des abréviations :

- AC : Anticorps
- AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
- ALD : Affection(s) Longue Durée
- ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé
- CMC : Candidose Muco-Cutanée
- CPA : Cellule Présentatrice d'Antigène
- DI : Déficit Immunitaire
- DIH : Déficit Immunitaire Humoral
- DIP : Déficit Immunitaire Primaire
- DIS : Déficit Immunitaire Secondaire
- EBV : Epstein-Barr Virus
- FIBD : Foyers Infectieux Bucco-Dentaires
- FMF : Fièvre Méditerranéenne Familiale
- HLH : Lymphohistiocytose Hémophagocytaire
- HPV : Human Papillomavirus
- HSV : Herpes Simplex Virus
- IDF : International Diabetes Federation
- Ig : Immunoglobuline
- IMC : Indice de Masse Corporelle
- IUIS : International Union of Immunological Societies
- LB : Lymphocytes B
- LT : Lymphocytes T
- MALT : Mucosa Associated Lymphoid Tissue
- MICI : Maladies Inflammatoires Chroniques des Intestins
- NFS : Numération Formule Sanguine
- OMS : Organisation Mondiale de la Santé
- PHA : Phytohémagglutinine
- RCH : Recto-Colite Hémorragique
- SCID : Severe Combined ImmunoDeficiency
- SIDA : Syndrome d'Immunodéficience Acquise
- THC : Tétrahydrocannabinol
- UPA : Unités Paquet Année
- VIH (ou HIV) : Virus de l'Immunodéficience Humaine

## Introduction

Le système national des données de santé révèle qu'en 2019, un peu plus de 13 millions de français étaient suivis et soignés pour des Affections Longues Durée (ALD ; ici restreintes à celles regroupant plus de 10 000 personnes, depuis 2016) dont 6 millions avec une relation directe ou indirecte avec un statut d'immunodéficience. Cela représente donc 1 patient sur 11 en France, valeur qui tend à augmenter dans les années à venir<sup>1</sup>.

Les **Déficits Immunitaires (DI)** font partie des pathologies auxquelles les professionnels de santé sont de plus en plus confrontés, notamment dans la pratique de la chirurgie dentaire aussi bien en cabinet de ville qu'au sein des services hospitaliers. Cela s'explique par le fait que la prévalence de ces maladies est en constante augmentation, probablement en raison des avancées scientifiques qui permettent un diagnostic plus précoce et plus précis (1). Ces déficits entraînent de nombreuses répercussions bucco-dentaire dont la sévérité dépend de l'origine de l'immunodéficience et du degré d'atteinte de l'organisme (2). Parmi ces répercussions, les lésions rapportées dans la littérature peuvent aller d'une inflammation légère des tissus parodontaux à un surrisque de développer une lésion cancéreuse en passant par la majoration du risque infectieux individuel (1–6). La relation entre les DI et la santé orale est également vue comme bidirectionnelle. En effet, les DI impactent l'intégrité de la sphère orale au même titre qu'une affection bucco-dentaire peut impacter l'équilibre du système immunitaire. Il est donc primordial pour le chirurgien-dentiste de connaître ces relations bidirectionnelles entre santé orale et DI, de réaliser un examen clinique minutieux et permettant ainsi de prodiguer une prise en charge thérapeutique en adéquation avec leur état pathologique du patient. Le chirurgien-dentiste, grâce à des contrôles réguliers, possède un rôle primordial dans le dépistage précoce de ces troubles immunitaires et dans la gestion des conséquences qui impactent directement ou indirectement la cavité orale. Il est un des acteurs clés dans la mise en place d'un diagnostic et l'orientation du patient afin de lui offrir une prise en charge pluridisciplinaire adaptée.

---

<sup>1</sup> Données relatives aux ALD extraites du Système National des Données de Santé de la CNAM, 2019

Dans ce contexte, l'objectif de ce travail est de faire un état des lieux actualisé de la littérature concernant les différents types de DI (immunodéficiences) jusqu'alors rapportées ainsi que leurs répercussions au niveau de la sphère orale et de sensibiliser les chirurgiens-dentistes à ces différentes situations cliniques de plus en plus rencontrées.

Ce travail de thèse se propose, par une approche bibliographique et après des rappels sur la mise en place physiologique du système immunitaire, de présenter les différentes caractéristiques des DI existants - d'après la classification reconnue et établie par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en 1978 en DI primaires et secondaires - puis de décrire les répercussions bidirectionnelles avec la santé orale actuellement rapportées dans la littérature (1,7,8).

Enfin, nous résumerons les éléments saillants à retenir pour une prise en charge adaptée des patients atteints d'immunodéficiences.

## 1. LE SYSTEME IMMUNITAIRE

Le système immunitaire est constitué d'un ensemble d'agents responsables de protéger l'intégrité de l'hôte face aux agents infectieux extérieurs. Il joue un rôle primordial dans le développement de l'Homme depuis le stade fœtal jusqu'au décès du patient (9). Nous présenterons ici quelques rappels sur la mise en place des acteurs du système immunitaire et leurs actions physiologiques afin de permettre une meilleure compréhension des mécanismes d'installation de l'immunodéficience clinique.

Nous aborderons donc la genèse du système immunitaire depuis le stade anténatal. Par la suite, nous développerons les lieux et acteurs clés de l'immunité du patient. Enfin nous détaillerons les systèmes mis en place dans la défense de l'organisme.

### 1.1. *Genèse du système immunitaire*

La mise en place du système immunitaire correspond à la lymphopoïèse, c'est-à-dire au processus de synthèse et développement, à partir d'une cellule souche hématopoïétique pluripotente, des acteurs cellulaires du système immunitaire que sont les lymphocytes B, les lymphocytes T, les cellules NK, les polynucléaires, les mastocytes, les macrophages, les cellules dendritiques. La différenciation des cellules lymphocytaires se produit dans la moelle osseuse qui constitue le principal organe hématopoïétique en post-natale (lors de la période pré-natale, l'hématopoïèse se réalise majoritairement dans la vésicule vitelline, le placenta, le foie puis le thymus) (10). Par la suite, ces cellules nouvellement différenciées doivent subir une maturation afin d'être effectives. La lignée des lymphocytes B subit cette maturation dans la moelle osseuse alors que la lignée des lymphocytes T migre vers le thymus afin d'y réaliser sa maturation (10).

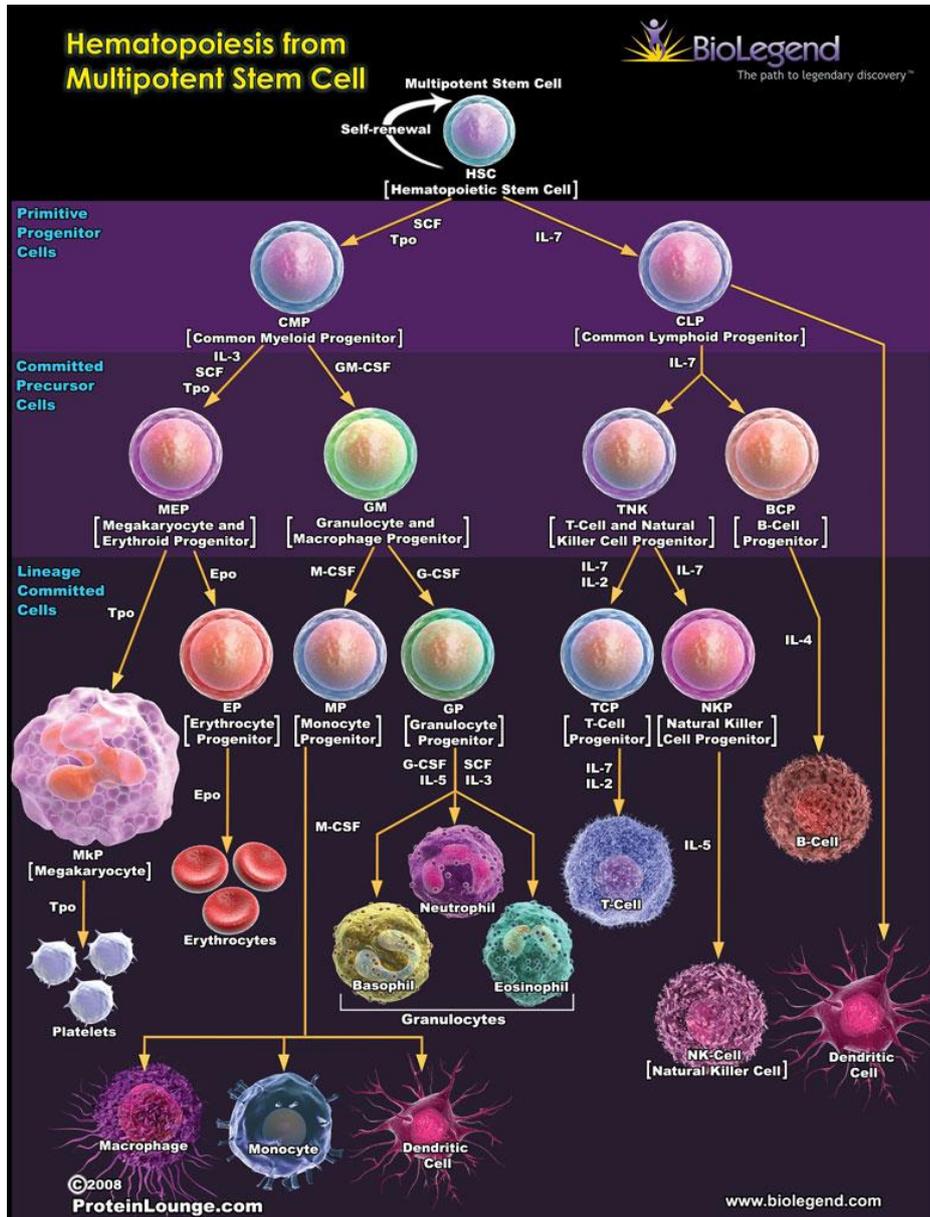


Figure 1 : Représentation schématisée de la lymphopoïèse post-natale depuis la cellule souche hématopoïétique, d'après Biolegend

HSC : Cellule souche hématopoïétique / CMP : progéniteur myéloïde commun / CLP : progéniteur lymphoïde commun

La figure 1 représente un schéma explicatif simplifié de l'hématopoïèse et plus spécifiquement de la lymphopoïèse. A l'origine, la cellule hématopoïétique pluripotente mère se différencie dans la moelle osseuse et donne lieu au développement de 2 lignées cellulaires distinctes :

- Les progéniteurs myéloïdes (qui donneront les érythrocytes, les macrophages, monocytes, cellules dendritiques ainsi que les granulocytes).
- Les progéniteurs lymphoïdes qui se divisent en lymphocytes B, T et cellules Natural Killer.

Cette lymphopoïèse commence très tôt chez l'Homme et plus particulièrement chez le fœtus. Des études ont permis de démontrer que cette croissance du système immunitaire débute dès la vie *in utero* du fœtus puisque des cellules progénitrices des lymphocytes T étaient déjà retrouvées dans le thymus à partir de la 9<sup>ème</sup> semaine de grossesse. De plus, les premières cellules immunitaires T matures ont été observées dans le thymus dès la 12<sup>ème</sup> semaine de grossesse et dans la rate et les ganglions lymphatiques dès la 24<sup>ème</sup> semaine de grossesse (11,12).

Ce système immunitaire va se développer tout au long de la vie de l'hôte afin d'en assurer une défense complète et efficace face aux agents infectieux.

Une nouvelle hypothèse a également émergé au début des années 2010 que l'on retrouve sous la dénomination de « Système immunitaire en couche » (repris dans la figure 2). Cette théorie, largement démontrée depuis (13), explique que les cellules immunitaires fœtales et les cellules immunitaires adultes ne vont pas mûrir de la même façon dans les organes lymphoïdes secondaires. En effet, les lymphocytes T du fœtus vont mûrir et auront majoritairement pour rôle de créer une tolérance envers les agents microbiens extérieurs. Cela s'explique par le fait que le milieu de croissance du fœtus est en général exempt de toute bactérie pathogène mais présente plutôt des bactéries commensales en faveur du développement du fœtus et qui n'ont pas besoin d'être éliminées. Ce n'est cependant pas le cas des bactéries auxquelles un adulte sera confronté. Les lymphocytes T des sujets plus développés subiront alors une maturation qui visera à rendre ces cellules immunogéniques.

Il y aura alors un relais qui va se créer entre ces deux vagues de production lymphocytaire. Cela permettra au système immunitaire d'être entièrement fonctionnel et efficace dans la défense de l'intégrité de l'hôte (13,14).

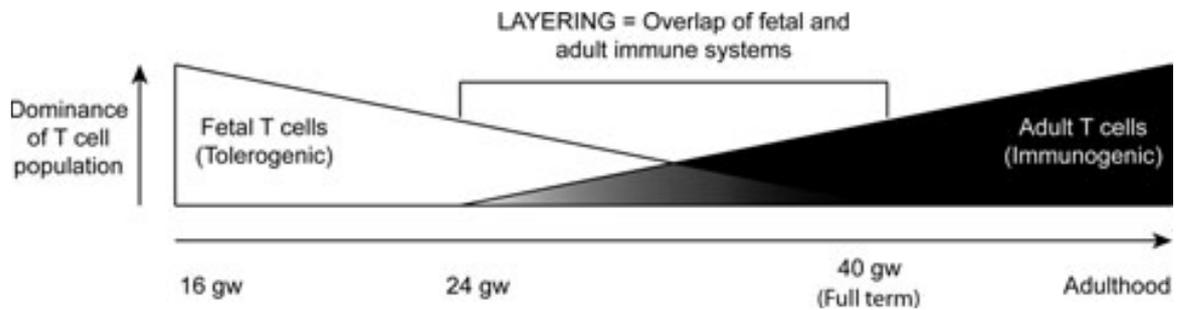


Figure 2 : Schéma représentatif de la théorie du « système immunitaire en couche » (13)

Nous pouvons donc conclure que le système immunitaire va évoluer (figure 3). Dès le plus jeune âge, il instaure une tolérance mais va également initier la réponse face aux pathogènes et surtout créer une « mémoire immunitaire ».

À l'âge adulte, le système immunitaire interviendra dans l'organisme en tant qu'acteur de contrôle face aux infections et maintiendra une immunorégulation et une surveillance tumorale.

En fin de vie, on assistera à une diminution de la fonction des cellules lymphoïdes T qui consiste en une immunosénescence et une susceptibilité accrue aux infections et à l'auto-immunité (11).

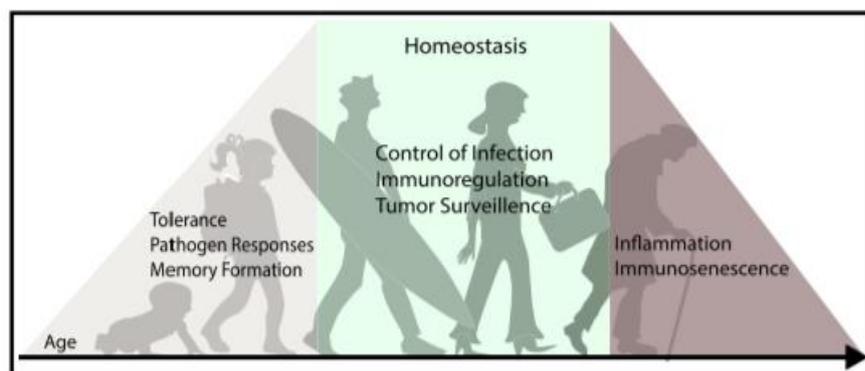


Figure 3 : Schéma représentatif de l'évolution du rôle et des fonctions principales du système immunitaire avec l'âge (11)

## **1.2. Les acteurs de la réponse immunitaire**

Le système immunitaire est un système complexe.

Comme rappelé précédemment, il prend son origine dans les cellules souches hématopoïétiques qui vont initier l'hématopoïèse depuis la moelle osseuse. Les cellules alors nouvellement formées vont subir une maturation dans les organes lymphoïdes secondaires que sont la rate, les ganglions, les muqueuses etc. Ces cellules seront alors déployées dans la totalité de l'organisme afin d'y assurer leur rôle de protection de l'hôte.

Les cellules impliquées dans la réponse immunitaire sont nombreuses et variées (figure 4). On y distingue les cellules myéloïdes et les cellules lymphoïdes.

Les cellules myéloïdes auront un rôle central dans la **réponse immunitaire innée**. Il s'agit de :

- Monocytes - macrophages
- Cellules dendritiques
- Polynucléaires neutrophiles
- Polynucléaires éosinophiles
- Polynucléaires basophiles

Les cellules lymphoïdes, quant à elle, sont centrales dans la mise en place de **l'immunité adaptative**. Il s'agit de :

- Lymphocytes T
- Lymphocytes B
- Lymphocytes Natural Killer

Enfin, ce processus de différenciation et d'action est coordonné par la diffusion des molécules circulantes que sont les cytokines. En se fixant sur des récepteurs spécifiques, elles jouent le rôle de vecteur de communication afin de piloter l'intensité de la réponse immunitaire.

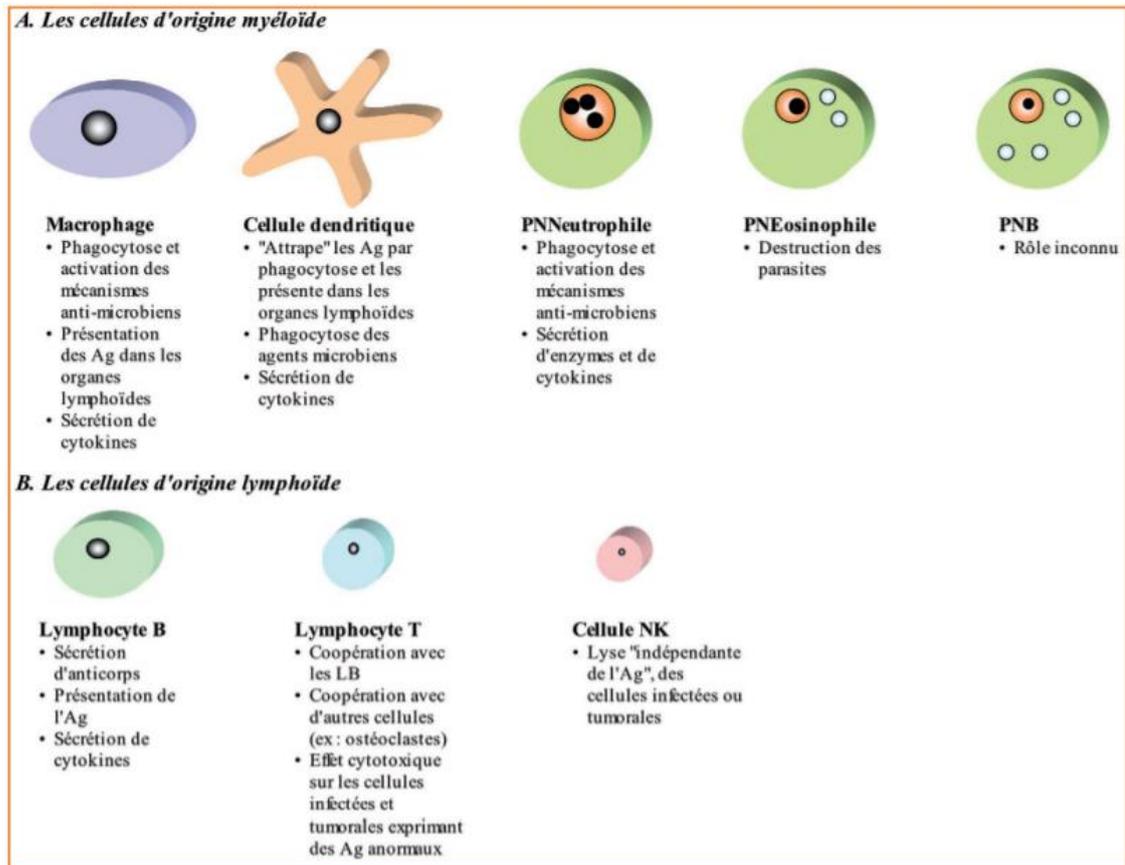


Figure 4 : Principaux rôles attribués aux cellules immunitaires d'après X. Mariette

### 1.3. Les mécanismes de la réponse immunitaire

Lors de l'intrusion d'un agent pathogène dans l'organisme, une réaction immunitaire va se déclencher. Celle-ci est composée de deux étages s'imbriquant l'un dans l'autre :

- L'immunité innée
- L'immunité adaptative

Chaque étage joue un rôle essentiel dans le système de défense de l'organisme. Chacun possède des effecteurs clés, des cibles et un mode de fonctionnement bien particulier. Ces deux étages vont travailler de façon conjointe afin d'éliminer les agents infectieux et d'éviter leur prolifération dans l'organisme.

### 1.3.1. L'immunité innée

L'immunité innée est le premier rouage du système immunitaire.

Elle est constituée de deux lignes de défense :

- La ligne de défense externe
- La ligne de défense interne

La **ligne de défense externe** a pour rôle d'empêcher la pénétration des agents infectieux dans l'organisme. Elle est constituée de la peau, des muqueuses (qui constituent alors des barrières physiques) ainsi que des différentes sécrétions du corps humain que sont les mucus, la salive, les larmes et les sucs gastriques (ils constituent alors la barrière chimique).

Si le pathogène parvient à franchir cette première ligne de défense, il fait face à la **ligne de défense interne**. Cette dernière a pour objectif d'empêcher la prolifération des agents infectieux qui ont réussi à pénétrer dans l'organisme. Elle est constituée des cellules myéloïdes présentées précédemment ainsi que de protéines.

Cette réponse immunitaire innée est la première réponse mise en place par l'organisme puisqu'elle présente une réponse extrêmement rapide face à l'agression étant activée immédiatement. Elle est dite « non spécifique » puisque la réponse immunitaire est indépendante de l'antigène présent. Cependant, elle ne met en place aucune mémoire immunitaire. En effet, la réponse immunitaire provoquée par un pathogène sera comparable à chaque nouvelle exposition par ce même agent infectieux (9,15).

Cette réponse est la réaction inflammatoire aiguë (figure 5). Elle se déroule en 4 phases :

- Lésion cutanée : c'est le début de l'infection, les agents pathogènes ont réussi à franchir la ligne de défense externe.
- La dilatation locale des capillaires sanguins : on observe alors un œdème, c'est le recrutement des cellules immunitaires qui s'active.
- La diapédèse : les cellules phagocytaires circulantes vont traverser la paroi des vaisseaux sanguins et venir aux contacts des micro-organismes pathogènes.
- La phagocytose qui consiste en ingestion des micro-organismes par les cellules phagocytaires que sont les macrophages, les polynucléaires neutrophiles, les

polynucléaires éosinophiles et les cellules dendritiques dans le but de les détruire à l'aide d'enzymes.

Les protéines impliquées dans l'immunité innée sont les protéines du complément. L'activation de ce système complémentaire fait intervenir une grande variété de micro-organismes qui présentent à leur surface des sucres terminaux qui vont permettre aux lectines de fixer les protéines du complément et ainsi d'activer la cascade enzymatique qui le rendra effectif. Le complément sera également activé par la voie alterne dans le cas de l'immunité innée (16).

L'activation du système du complément aura pour conséquence de produire le complexe d'attaque membranaire. Il s'agit d'un assemblage de protéines qui va former un tunnel transmembranaire au travers de la paroi de cellules pathogènes et d'y engendrer une lyse osmotique.

Il est important de noter que les premières étapes d'activation du complément permettront la production d'anaphylatoxines C3a, C4a et C5a. Ces facteurs solubles présente un chimiotactisme important et permettent la sécrétion de substances pro-inflammatoires (16,17).

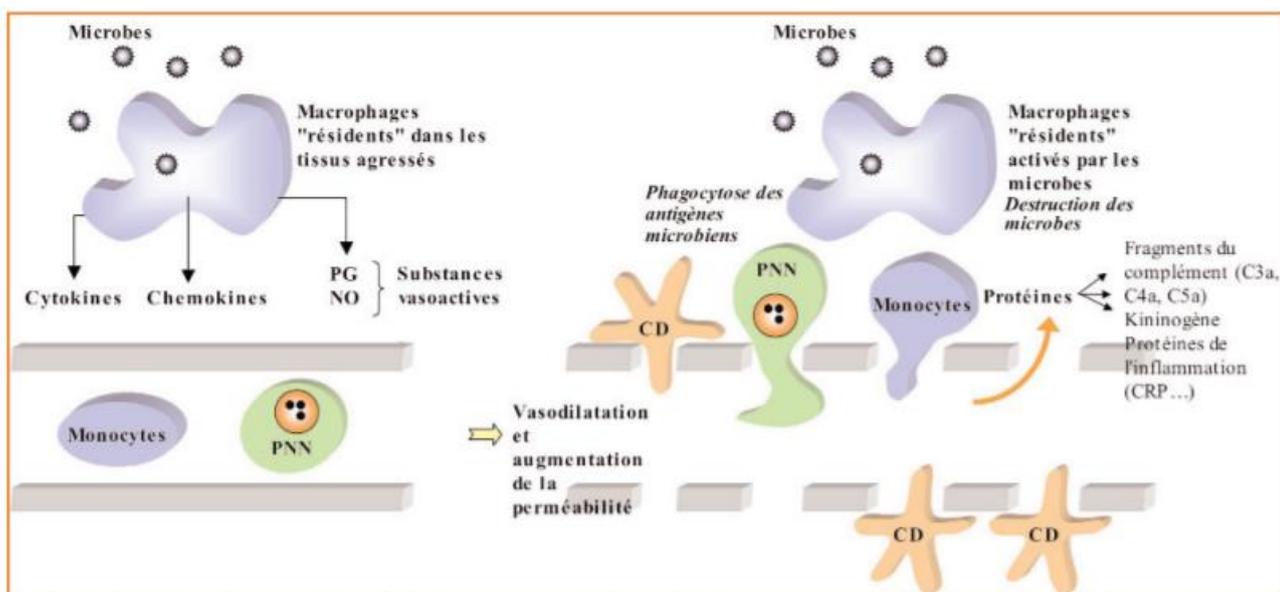


Figure 5 : Schéma représentatif de la réaction inflammatoire aiguë, d'après X. Mariette

PNN : polynucléaires neutrophiles, CD : cellules dendritiques

### 1.3.2. Le lien entre immunité innée et immunité adaptative

Il existe des cellules qui auront pour rôle de faire le lien entre la réponse immunitaire innée et la réponse immunitaire adaptative. Il s'agit des cellules présentatrices d'antigène (CPA). Cette catégorie regroupe les cellules dendritiques et les cellules de la lignée monocytes-macrophages.

Ces cellules vont procéder à la phagocytose des micro-organismes pathogènes responsables du processus infectieux afin de présenter à leur surface un épitope spécifique. A la suite d'une migration de ces CPA vers les organes lymphoïdes, l'épitope stimulera les lymphocytes T naïfs. C'est le déclenchement de la réponse immunitaire adaptative.

Il y a une réelle connexion entre les deux réponses immunitaires (figure 6). Elles dépendent l'une de l'autre et permettent, à elles deux, de traiter au mieux les risques pour l'hôte.

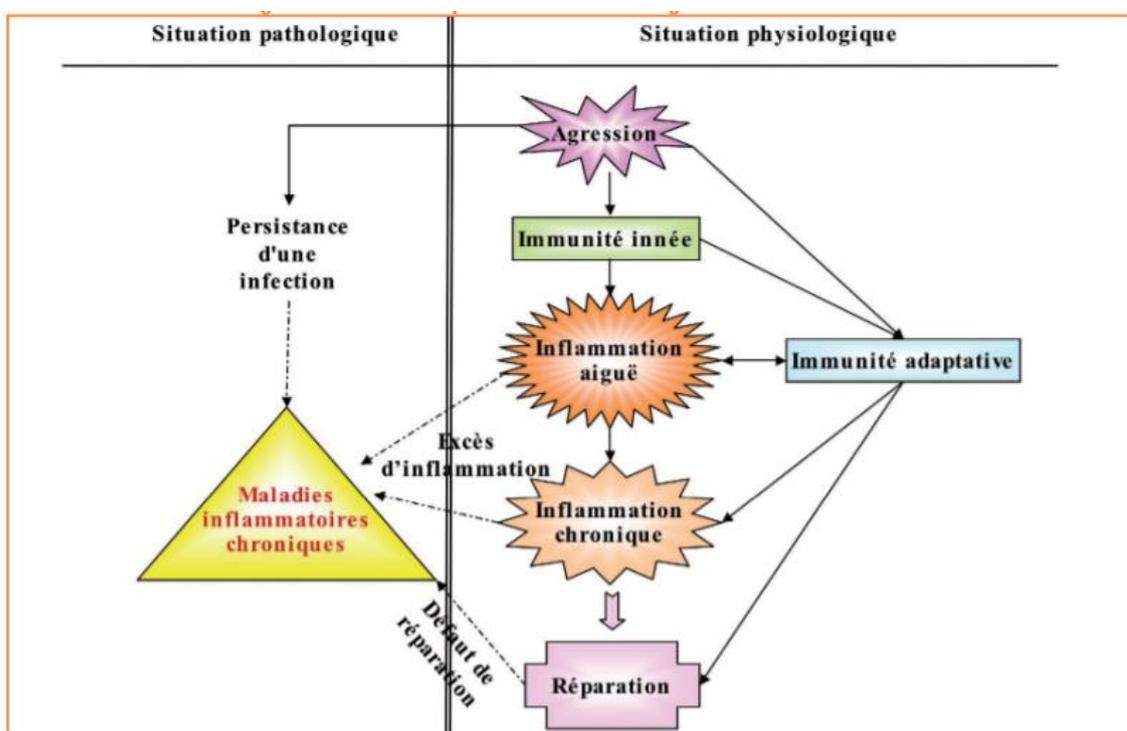


Figure 6 : Schéma illustratif des critères seuils pathologiques à partir de situations physiologiques impliquant une réaction inflammatoire (aiguë et chronique) prise en charge conjointement par une réponse immunitaire innée et adaptative

### 1.3.3. *L'immunité adaptative*

L'immunité adaptative est le prolongement de l'immunité innée. C'est une réponse qui est très spécifique, inductible et donc retardée. Elle présente cependant l'avantage de posséder une réelle mémoire immunitaire qui perdure dans le temps. Cette mémoire aura pour conséquence d'accélérer la réponse immunitaire face à d'éventuelles réinfections par le même pathogène dans le futur.

Elle intervient selon deux types de réponses spécifiques :

- La réponse humorale.
- La réponse à médiation cellulaire.

La réponse humorale implique des macromolécules que sont les anticorps et les protéines du complément que l'on retrouve à l'état soluble dans le sérum et la plupart des autres liquides biologiques de l'organisme. Elle implique également les cellules lymphocytes B.

La réponse à médiation cellulaire, quant à elle, fait intervenir les cellules lymphocytes T.

#### 1.3.3.1. La réponse à médiation humorale

Pour l'immunité humorale, les LB naïfs présents dans les organes lymphoïdes secondaires seront stimulés par les CPA. Ces cellules vont alors se différencier soit en cellules LB mémoire soit en plasmocytes. Les plasmocytes sont les cellules qui sécrètent les anticorps. Les anticorps (AC) sont des immunoglobulines solubles. Elles présentent la caractéristique de se lier spécifiquement à un épitope particulier (figure 7). Leur rôle est multiple :

- Neutralisation des virus et bactéries en se liant aux récepteurs des pathogènes les empêchant de se fixer sur d'autres cellules de l'hôte.
- Activation du système du complément.
- Réalisation de l'opsonisation.
- Réalisation d'une toxicité cellulaire AC-dépendante.

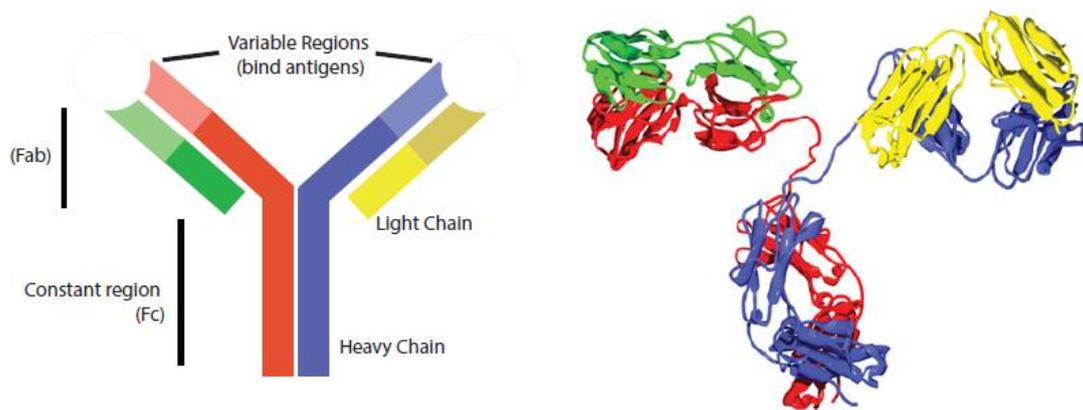


Figure 7 : Schématisation de la structure d'un anticorps (à gauche) et sa conformation dimensionnelle (à droite) (15)  
*Fab : fragment à liaison antigène ; Fc : fragment constant*

Le rôle du complément dans cette immunité à médiation humorale sera de compléter l'action des anticorps. En effet, la formation de complexes immuns AC-AG constitue la voie classique d'activation du complément. Ce dernier pourra alors entraîner une cascade enzymatique qui aura pour but final d'éliminer les agents infectieux soit d'une façon directe (par la formation du complexe d'attaque membranaire qui provoque la rupture membranaire et un choc osmotique), soit par une action indirecte qu'est l'opsonisation.

#### 1.3.3.2. La réponse à médiation cellulaire

La réponse à médiation cellulaire va être enclenchée dans les ganglions lymphatiques. Comme vu précédemment, c'est dans ces organes que les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) vont rencontrer les lymphocytes T naïfs. En effet, les LT vont reconnaître l'épitope à la surface des CPA spécifiquement. Cela aura pour conséquence d'entraîner l'activation et la multiplication de ces cellules effectrices. Les LT alors formés migreront dans le sang circulant pour examiner l'ensemble des cellules dans leur entourage jusqu'à reconnaître les cellules infectées par les pathogènes et activer leur propriété de destruction des antigènes.

Il s'agit majoritairement des cellules LT cytotoxiques CD qui auront un rôle central. Elles peuvent engendrer la destruction du pathogène selon plusieurs mécanismes d'action dépendant ou non des anticorps. Ces cellules cytotoxiques participent à la cytotoxicité dépendante des anticorps. La cytotoxicité indépendante des anticorps s'effectue selon trois mécanismes :

- Exocytose d'enzymes cytotoxiques et de radicaux libres induisant la nécrose cellulaire.
- Libération de perforine et de granzymes qui perforent la membrane de la cellule infectée.
- Activation de récepteur membranaire induisant l'apoptose de la cellule ciblée.

#### **1.4. Focus sur l'immunité buccale**

##### *1.4.1. Intérêts de l'immunité orale*

L'immunité buccale joue un rôle majeur dans la défense de l'hôte. En effet, la cavité buccale correspond à l'orifice principal d'entrée des pathogènes dans l'organisme. Sans la présence d'une immunité spécifique, l'ensemble de l'organisme serait en proie aux nombreux pathogènes de l'environnement. Ce système immunitaire buccal aura donc un rôle de tri des agents extérieurs afin de limiter l'entrée des éléments pathogènes au sein de l'organisme.

La réponse immunitaire sera différente selon la localisation :

- Un système de protection périphérique non inflammatoire dans la salive.
- Un système de protection locale et inflammatoire au niveau de la muqueuse gingivale.

### 1.4.2. Les barrières d'action de l'immunité buccale

Le système immunitaire buccal est composé de plusieurs barrières d'action physico-chimiques.

#### 1.4.2.1. Les barrières physiques

Les barrières physiques regroupent les muqueuses buccales (composition structurale composée de couches stratifiées de kératinocytes) et la salive (suc biologique neutralisant la virulence bactérienne). Ces barrières physiques interviennent selon deux mécanismes :

- Pour les muqueuses : action de desquamation (élimination des couches superficielles de l'épithélium oral sur lesquelles certaines bactéries se fixent).
- Pour la salive : action du flux salivaire qui aura pour rôle d'entraîner les bactéries en suspension vers l'estomac pour y être digérés.

#### 1.4.2.2. La barrière chimique

La barrière chimique, quant à elle, est représentée par la salive. Cette dernière est composée à la fois de bactéries commensales et de facteurs immunitaires solubles. Les bactéries commensales joueront un vrai rôle immunitaire en entrant en compétition avec les pathogènes buccaux pour l'acquisition des nutriments nécessaires à leur réplication mais bloqueront également l'accès à l'épithélium ou encore produiront des produits bactéricides.

Les facteurs solubles de la salive limiteront l'adhésion de la colonisation tissulaire et favoriseront l'agglutination et l'élimination des micro-organismes. On parle alors du phénomène d'exclusion immune (18,19).

Ce phénomène est essentiellement dû à la présence des IgA dans la salive.

Ces IgA sont produits dans les glandes salivaires qui font partie du système général de protection des muqueuses (le système MALT). Ce système est composé d'une boucle

regroupant les sites inducteurs permettant la stimulation antigénique et les sites producteurs d'IgA par les plasmocytes que sont les glandes salivaires.

Les IgA présents dans la cavité buccale vont maintenir l'équilibre écologique par plusieurs mécanismes :

- La fixation sur les adhésines des bactéries les empêchant de se fixer et coloniser les tissus buccaux
- L'agglutination des bactéries favorisant leur clairance salivaire
- La formation de complexes immuns qui neutralisent les toxines bactériennes.

Les agents pathogènes qui auront réussi à passer cette barrière seront alors traités par le système immunitaire conventionnel inné et adaptatif.

### Ce qu'il faut retenir : « Le système immunitaire »

- La **lymphopoïèse** correspond au développement des cellules impliquées dans le système immunitaire. Elle débute dès la vie *in utero*. Les cellules nouvellement formées dans les organes lymphoïdes primaires (lymphocytes, polynucléaires, monocytes-mastocytes, cellules dendritiques) subiront une maturation dans les organes lymphoïdes secondaires (ganglions lymphatiques, rate et système MALT) afin d'être compétentes.
- C'est un **système dynamique** qui va évoluer tout au long de la vie du patient, d'une tolérance il instaurera un rôle défensif de protection.
- Il est composé de deux étages principaux que sont l'immunité innée et l'immunité adaptative.
- **L'immunité innée** regroupe :
  - Les barrières externes : peau, muqueuses et sécrétions
  - La barrière interne : la réponse inflammatoire aiguë. Elle est rapide, non spécifique mais n'instaure pas de mémoire immunitaire.
- Le système du complément participe à cet effet dans le but d'altérer le développement des agents pathogènes. Il correspond à une partie de l'immunité innée.
- **L'immunité adaptative** est le prolongement de l'immunité innée. Elle est spécifique, retardée mais présente une mémoire immunitaire. Elle est composée de :
  - La réponse à médiation humorale : anticorps et protéines du complément
  - La réponse à médiation cellulaire : les LT
- L'immunité orale est constituée :
  - D'une barrière physique : flux salivaire et desquamation des cellules superficielles
  - D'une barrière chimique : les Ig (majoritairement les IgA) présentes dans la salive.

## 2. LES DEFICITS IMMUNITAIRES

### 2.1. Généralités

L'immunocompétence d'un individu repose sur un système cellulaire ayant pour objectif de défendre l'intégrité de l'organisme face aux micro-organismes du milieu extérieur et ainsi de se prévaloir des infections que ces micro-organismes pourraient causer. Les déficits immunitaires correspondent donc à un ou plusieurs défauts dans le fonctionnement du système immunitaire entraînant un affaiblissement de ce dernier et augmentant donc la susceptibilité aux infections opportunistes, au développement de lésions malignes et de désordres auto-inflammatoires. On parle alors d'immunodépression.

L'OMS distingue deux catégories principales internationalement admises depuis 1978 (20):

- Les déficits immunitaires primaires (primitifs) (DIP)
- Les déficits immunitaires secondaires (DIS)

Les déficits immunitaires primaires (DIP) reposent sur un dysfonctionnement inhérent du système immunitaire majoritairement d'origine génétique et sont considérés alors comme acquis par l'organisme. Ils peuvent se produire seuls ou faire partie d'un syndrome plus complexe. Ces déficits se manifestent généralement au cours de la petite enfance ou de l'enfance des patients par un caractère récidivant de certaines infections. Ils sont plus communément regroupés sous le terme d'immunodépression.

Au contraire, les déficits immunitaires dits secondaires (DIS) correspondent davantage à un défaut du système immunitaire qui n'est pas d'origine génétique et dont les étiologies sont très variées. Nous les détaillerons par la suite. Dans ce second cas, on parle plutôt d'immunosuppression.

## **2.2. Les déficits immunitaires primaires**

### *2.2.1. Epidémiologie*

La prévalence des immunodéficiences primaires est difficilement estimable. Elle dépend du type d'immunodéficiences (2). Certaines déficiences sont assez communes, comme le déficit sélectif en IgA (on estime entre 1 pour 223 à 1 pour 1000) (21), d'autres sont plutôt rares, comme l'immunodéficiences combinées sévères (estimées à 1 pour 58000) (22).

De nouvelles immunodéficiences sont régulièrement découvertes rendant difficile l'évaluation de la prévalence de ces troubles. Cependant, de récentes recherches estiment à 1 pour 5000 la prévalence des déficits immunitaires primitifs (5). Il s'agit d'une valeur assez élevée qui serait due à la multiplicité des immunodéficiences existantes. On dénombrerait de nos jours 406 désordres différents avec 430 gènes impliqués (23).

### *2.2.2. Classification*

En 2019, l'**International Union of Immunological Societies (IUIS)** a publié une nouvelle classification des anomalies génétiques du système immunitaire regroupant ces 406 désordres en 10 classes distinctes (23). Il s'agit de la classification de référence internationale concernant les déficits immunitaires primitifs.

#### **2.2.2.1. Immunodéficiences affectant l'immunité cellulaire et humorale**

La première catégorie de la classification concerne les immunodéficiences qui résultent d'un défaut de l'immunité cellulaire et humorale. Ils représentent près des 20% des déficits immunitaires primitifs. Dans ce groupe de pathologies, on observe un

défaut du nombre, voire une absence totale de lymphocytes T - (relatif à l'immunité à médiation cellulaire) qui peut être lié ou non à un défaut du nombre de lymphocytes B (relatif à l'immunité humorale). Cette classe se divise en deux sous-catégories bien distinctes que sont :

1. les immunodéficiences combinées sévères : SCID (Severe Combined ImmunoDeficiency)
2. et les immunodéficiences combinées moins sévères (23).

#### 2.2.2.1.1. Immunodéficiences combinées sévères

Les majeures parties des patients atteints de SCID ne possèdent pas de lymphocytes T (T-) et un taux de lymphocytes B et/ou lymphocytes Natural Killer normal ou élevé (B+/NK+) ou bas ou nul (B-/NK-). Dans la situation où le taux de lymphocyte B est normal, ils ne sont pas fonctionnels en raison de l'absence des lymphocytes T. Cela a pour conséquence d'altérer le fonctionnement des cellules NK.

Ce déficit est provoqué par des mutations qui peuvent touchées en tout une quinzaine de gènes différents donc la transmission est majoritairement autosomique récessive (24).

Au niveau symptomatologique, certains nourrissons développent très tôt des candidoses, des infections virales persistantes et récurrentes, des stomatites ulcéreuses, des pneumonies, une diarrhée. Tout cela peut également entraîner un retard de croissance. D'autres enfant vont développer une dermatite exfoliative, un érythrodermie, une desquamation, une alopecie, une diarrhée chronique (25). Dans tous les formes de SCID, on observe un thymus de taille réduite ainsi que des tissus lymphoïdes diminués voire absents (24).

Un déficit immunitaire combiné sévère est suspecté si le nourrisson présente très tôt des infections persistantes. Dans ce cas, on peut réaliser un dépistage néonatal dit TREC (T-Cell receptor excision circle) test. Une Numération Formule Sanguine peut également être réalisée afin de doser le taux de lymphocytes T.

Le diagnostic de SCID est posé en cas de lymphopénie (taux sérique inférieur à  $3 \cdot 10^9/L$ ), de faible nombre ou absence de lymphocytes T ou d'une absence de réponse proliférative des LT aux agents mitogènes. Les agents mitogènes sont régulièrement utilisés pour stimuler les lymphocytes de manière à engendrer leur mitose et donc leur prolifération. Cela permet d'évaluer la fonction immunitaire. Les plus couramment utilisés sont le phytohémagglutinine (PHA) ou encore les lipopolysaccharides (LPS).

Sans diagnostic précoce permettant la mise en place d'un traitement relativement tôt, toutes les formes de SCID sont mortelles au cours de la petite enfance. Dans l'attente de l'établissement d'un diagnostic clair, la mise en place d'un traitement de supplémentation par Ig est recommandée tout comme le placement en milieu stérile pour éviter tout risque infectieux. Sur le long terme, les seuls traitements permettant de prolonger durablement l'espérance de vie sont la thérapie génique ou la transplantation de cellules souches hématopoïétiques (25).

#### 2.2.2.1.2. Immunodéficiences combinées moins sévères

Cette sous-catégorie est très similaire à la présente. La différence majeure repose sur le taux de lymphocytes T. La lymphopénie est moins marquée que dans les cas d'immunodéficiences combinées sévères. Le problème majeur repose sur un défaut de prolifération des lymphocytes T. Les répercussions sont sensiblement similaires aux SCID mais la gravité est légèrement réduite et les symptômes apparaissent moins rapidement.

De par la proximité avec les SCID, les méthodes diagnostiques sont identiques et le fondement des traitements mis en place sont les mêmes.

#### 2.2.2.2. Déficits immunitaires combinés avec des fonctionnalités associées ou syndromiques

Dans cette catégorie de déficit immunitaire, c'est le fonctionnement des lymphocytes T qui est inadapté. En effet, malgré un nombre normal (ou légèrement

diminué) de lymphocytes T et un nombre correct de lymphocytes B, le dysfonctionnement prolifératif des lymphocytes T entraîne un défaut de la réponse immunitaire face aux agents pathogènes (26).

Le tableau clinique est très varié. Nous retrouvons plus de 100 maladies génétiques qui sont classées selon 8 catégories : (23)

- Thrombocytopénie congénitale (syndrome de Wiskott Aldrich, thrombocytopénie liée à l'X...)
- Défaut de réparation de l'ADN (ataxie télangiectasie...)
- Dysplasie immuno-osseuse (syndrome de Schimke...)
- Défauts thymiques avec anomalies congénitales associées (syndrome de Jacobsen...)
- Syndrome d'hyper-IgE
- Défaut de métabolisme des vitamines B12 et des Folates
- Dysplasie ectodermique anhidrotique avec immunodéficiences (EDA-ID)
- Autres affections diverses (purine nucleoside phosphorylase deficiency, immunodéficiences avec multiples atrésies intestinales...)

Ces déficits immunitaires se révèlent plus tardivement que les déficits immunitaires combinés sévères ou non. En général, ils sont observés durant les premiers mois voire les premières années de vie. Ils sont notables par la survenue d'infections virales, bactériennes et fongiques récurrentes avec un tropisme surtout digestif et respiratoire pouvant aller jusqu'à la manifestation auto-immune. Les manifestations auto-immunes sont des pathologies résultant d'un dysfonctionnement du système immunitaire qui le conduit à s'attaquer aux constituants normaux de l'organisme.

#### 2.2.2.3. Déficit des anticorps

Cette catégorie peut également être trouvée sous la dénomination de déficits immunitaires humoraux (DIH).

Il s'agit d'une maladie génétique à laquelle correspond un défaut de synthèse des immunoglobulines (Ig) en réponse à une infection. Ce défaut de production des Ig

peut aller de l'absence totale d'Ig en corrélation avec une lymphopénie B profonde, on parle alors d'agammaglobulinémie, à un défaut de production d'une immunoglobuline spécifique. Il faut noter que ce type de déficit peut également être la conséquence d'une absence de lymphocytes T (ne permettant pas l'activation des lymphocytes B et donc la production des anticorps) (27).

Selon l'IUIS, on dénombre 4 sous catégories concernant les déficits immunitaires humoraux :

- Réduction du nombre d'IgG, d'IgA et d'IgM (on y exclut les causes secondaires que sont l'utilisation de substances psychoactives, le myélome, le lymphome, l'élimination des Ig dans les urines). Cette réduction du titre sérique des immunoglobulines est liée à une lymphopénie profonde voire une absence totale de lymphocytes B (le cas de l'agammaglobulinémie).
- Réduction importante du titre sérique d'IgG et IgA avec un taux normal voire élevé des IgM et nombre normal de lymphocytes B (on parle alors de syndrome d'hyper IgM)
- Déficit fonctionnel ou de nombre ou de la chaîne légère d'un isotype spécifique avec un nombre normal de lymphocytes B. C'est dans cette classe que l'on retrouve le déficit sélectif en IgA qui est le déficit humoral le plus courant.
- Réduction importante d'au moins deux types d'Ig avec un taux normal de lymphocytes B. C'est le cas du déficit immunitaire commun variable (27).

Tableau 1 : synthèse de la classification des déficits immunitaires humoraux, tableau personnel modifié d'après les recherches d'El Bakkouri et al (27)

Ig du sérum	Lymphocytes B circulants	Pathogénie	Transmission	Signes associés
Tous les isotypes sont très diminués	Diminués	Blocage du développement des LB au niveau de la moelle osseuse	Lié à l'X ou autosomique récessif	Infections respiratoires et ORL récidivantes Parfois neutropénie concomitante
IgM : normaux ou augmentés IgG et IgA : diminués	Absents	Anomalie de co-stimulation des cellules B et T au niveau du centre germinatif	Lié à l'X	Infections respiratoires récidivantes Infections opportunistes Neutropénie
IgA ou IgG2 diminués	Normaux	?	?	Asymptomatiques si isolés Infections respiratoires et ORL récurrentes Diarrhées – Giardiase Allergies – maladies auto-immunes Infections bactériennes
IgG : diminués IgA et/ou IgM : diminués	Normaux	Défaut d'activation des LB, de costimulation ou de survie des LB	?	Infections récurrentes respiratoires et ORL Cytopénies autoimmunes Signes

En règle générale, ces troubles s'observent à partir de 6 mois après la naissance de l'enfant. En effet, c'est vers cet âge qu'il n'est plus protégé par les immunoglobulines maternelles. En effet, la barrière placentaire est perméable aux Ig maternelles ce qui assure donc une protection transitoire du nouveau-né.

Les infections sont majoritairement d'origine bactérienne ORL et respiratoires. Lors de l'examen buccal, différentes lésions bactériennes seront observables comme une gingivite voire une parodontite. Des candidoses peuvent également être observées ou encore des aphtes récurrents ou des ulcérations herpétiques.

Les traitements et la prise en charge de ces patients reposent sur trois grands axes :

1. La mise en place d'un traitement anti-infectieux préventif (administration d'antibiotiques),
2. Le suivi strict des doses de vaccination à visée préventive,
3. La substitution. Cette dernière thérapie est utilisée pour les cas les plus sévères d'atteinte du déficit immunitaire humoral. Cela consiste en l'administration de doses d'immunoglobulines provenant du plasma de donneurs humains. Ce traitement peut se faire par voie intra-veineuse ou par voie sous-cutanée.

#### 2.2.2.4. Maladies avec dérèglement immunitaire

Cette classe complexe regroupe les différentes pathologies entraînant un défaut de régulation du système immunitaire.

L'IUIS les a classées sous 2 catégories principales :

- La lymphohistiocytose hémophagocytaire (HLH) et susceptibilité à l'Epstein Barr Virus (EBV)
- Les syndromes associés à une auto-immunité et autres

#### 2.2.2.4.1. HLH et susceptibilité à l'EBV

La lymphohistiocytose hémophagocytaire est un trouble rare qui consiste en un défaut de la cytotoxicité ciblée et d'un défaut d'inhibition des cellules T tueuses naturelles et cytotoxiques entraînant donc un excès de production de cytokines et une augmentation du taux de macrophages et cellules T actives dans les tissus. Ce trouble peut être un syndrome familial ou non. Il peut également être retrouvé dans un contexte d'hypopigmentation.

L'infection par l'EBV peut également engendrer chez l'homme des dérèglements du système immunitaire par le développement de maladies lymphoprolifératives comme le HLH.

#### 2.2.2.4.2. Syndromes associés à une auto-immunité ou une auto-inflammation

Ces troubles peuvent correspondre à un défaut lymphoprolifératif ou non, lié à un défaut de régulation des cellules T régulatrices.

Les dérèglements immunitaires sont également retrouvés dans des maladies inflammatoires de type colites que sont les Maladies Inflammatoires Chroniques des Intestins (MICI) telles que la recto-colite hémorragique (RCH) ou la maladie de Crohn.

#### 2.2.2.5. Défauts de la phagocytose

Dans cette catégorie se trouvent les différents défauts affectant la phagocytose. Ils représentent 10 à 15% des DIP. Il s'agit de troubles congénitaux liés soit à un problème de nombre de cellules réalisant la phagocytose, soit à un problème de fonctionnement de ces cellules immunitaires spécifiques soit les deux.

Lorsque le nombre de cellules est en cause, on parle de neutropénie. Elles peuvent être regroupées ou non au sein d'un syndrome plus complexe. On retrouve également cette dichotomie dans les défauts qualitatifs des cellules phagocytaires.

Les troubles les plus connus sont le syndrome de Chédiak Higashi, la granulomatose chronique, la neutropénie cyclique, le syndrome de Papillon-Lefèvre (Figure 8) et le déficit d'adhésion des leucocytes.

C'est dans cette catégorie que l'on retrouve une prépondérance des infections opportunistes parodontales.



Figure 8 : Orthopantomogramme d'un patient atteint du syndrome du Papillon-Lefèvre, d'après Abbou Chedid (28)

#### 2.2.2.6. Défauts de l'immunité innée et intrinsèque

L'immunité innée est la première ligne de défense de l'organisme face aux infections par les agents extérieurs. C'est une réponse rapide, immédiate et non spécifique du corps qui se passe majoritairement au niveau de la barrière épidermique.

L'IUIS a classé ces troubles selon plusieurs sous-sections :

- Les prédispositions aux infections bactériennes invasives (pyogène). Cela concerne majoritairement des infections cutanées ou des voies aériennes supérieures.
- Les prédispositions aux infections parasitaires et fongiques. C'est le cas de la Candidose Muco-cutanée (CMC) qui provoque une candidose buccale chronique.
- Les susceptibilités mendéliennes aux infections mycobactériennes.
- Les susceptibilités prédominantes aux infections virales. On y retrouve l'épidermodysplasie verruciforme (lié à l'HPV), les prédispositions aux infections virales sévères ou encore l'Encephalite Herpes Simplex.

#### 2.2.2.7. Désordres auto-inflammatoires

Les maladies auto-inflammatoires correspondent à des états pathologiques objectivés par un syndrome inflammatoire biologique actif sans aucune infection présente (29). Ces états pathologiques évoluent selon l'un des deux schémas suivants :

- L'alternance de période de poussée et de période de rémission
- Une évolution chronique

L'IUIS regroupe sous cette dénomination les inflammations récurrentes (telles que la Fièvre Méditerranéenne Familiale FMF), les inflammations systémiques avec éruption cutanée, les inflammations stériles touchant les os, la peau et les articulations (c'est dans cette catégorie que l'on va retrouver le chérubisme) et enfin les interféronopathies de type 1.

Le chérubisme correspond à une maladie génétique fibro-osseuse qui survient chez les enfants et les adolescents. On la distingue par différents degrés d'élargissement bilatéral progressif de la mandibule et/ou du maxillaire avec des répercussions cliniques sévères. Une étude de 2020 de Morice et al. a rapporté le cas d'une jeune patiente atteinte de chérubisme et présentant une glossoptose, de volumineux kystes maxillaires multiloculaires causant une ostéolyse et un amincissement de l'os cortical ainsi que des déplacements dentaires et des résorptions radiculaires (30).

#### 2.2.2.8. Déficit du complément

Le complément est un composant majoritaire du système immunitaire. Il s'agit avant tout d'une cascade enzymatique ayant pour but de faire le lien entre l'immunité innée et l'immunité acquise et donc de réguler la réponse immunitaire de l'organisme face aux agents pathogènes. Pour rappel, il existe trois voies d'activation dans le système de complément : la voie classique, la voie alternative et la voie des lectines.

Les défauts du système immunitaires liés au complément correspondent donc à des carences isolées de certaines enzymes intervenant dans le système du complément en tant qu'activateur ou inhibiteur. La majorité de ces carences sont autosomiques récessives (31).

L'IUIS classe les pathologies de cette catégorie selon la susceptibilité aux infections engendrées par le déficit fonctionnel du complément (23).

#### 2.2.2.9. Insuffisance médullaire

L'insuffisance médullaire se caractérise par un défaut de fonctionnement de la moelle osseuse. Elle fait suite à la disparition complète ou partielle du tissu hématopoïétique. Ainsi, on observera une défaillance globale de l'hématopoïèse et une pancytopénie. Le corps ne sera donc plus en mesure de produire de nouvelles cellules permettant de renouveler le système immunitaire et engendrera un déficit du système immunitaire.

L'IUIS regroupe plusieurs pathologies sous ce titre : l'anémie de Fanconi, la dyskeratose congenita, le syndrome d'insuffisance médullaire....

Les insuffisances médullaires liées à des pathologies malignes telles que les lymphomes, les leucémies ne font pas partie de cette classification de l'IUIS car elles ne

constituent pas un déficit immunitaire primaire. Cependant, elles peuvent engendrer une immunodéficience secondaire qui sera traitée dans la suite de ce manuscrit.

#### 2.2.2.10. Phénocopie des déficits immunitaires primitifs

Une phénocopie correspond à une modification non héréditaire du phénotype, due à des conditions particulières du milieu, qui va alors simuler un phénotype semblable à celui causé par une mutation génétique.

Dans cette catégorie, on retrouvera les pathologies qui ne sont pas issues d'une mutation génétique mais qui sont acquises par le patient.

Deux sous-sections sont décrites par l'IUIS :

- Les phénocopies associées à des modifications somatiques (post-conception) des cellules du système immunitaire.
- Les phénocopies associées à des auto-anticorps qui se retournent contre des cytokines particulières (c'est le cas de la candidose cutanéomuqueuse chronique).

#### 2.2.3. *Diagnostic*

Afin de poser un diagnostic, le patient doit être adressé à un immunologue. Celui-ci procédera alors à un examen des antécédents médicaux et familiaux du patient afin de l'interroger sur la récurrence de la survenue d'infections opportunistes. C'est un signe pathognomonique des immunodéficiences primaires, il doit être le premier signal d'alerte du médecin généraliste (26).

Par la suite, le médecin allergologue réalisera un examen physique ainsi que des analyses de sang afin de contrôler la présence, le nombre et l'efficacité de certaines cellules immunitaires et protéines sanguines.

Enfin, il lui sera également possible de réaliser d'éventuelles vaccinations pour tester la réponse du système immunitaire face à des agents pathogènes.

Le **diagnostic définitif** sera posé à la suite du **séquençage du génome du patient** afin de rechercher les mutations génétiques déjà rapportées dans les bases de données scientifiques. Cependant, cet examen est long et coûteux. L'allergologue pourra alors utiliser un **moyen plus rapide** et très sensible au diagnostic des DIP : la **cytométrie en flux** (32).

La cytométrie en flux est une technique permettant la caractérisation individuelle quantitative et qualitative (taille, forme, composition...) de particules (cellules, bactéries, parasites) en suspension dans un liquide en fonction de leurs propriétés optiques intrinsèques ou induites par adjonction d'un marquage fluorescent. Les particules sondées vont passer devant des faisceaux laser et des détecteurs qui vont capter la lumière diffusée aux petits angles (taille des particules), la lumière diffusée à 90 degrés (forme, structure interne et granularité) et la fluorescence. Les données collectées sont comparées à une base de données permettant d'en déduire les populations étudiées et leurs caractéristiques internes (figure 9).

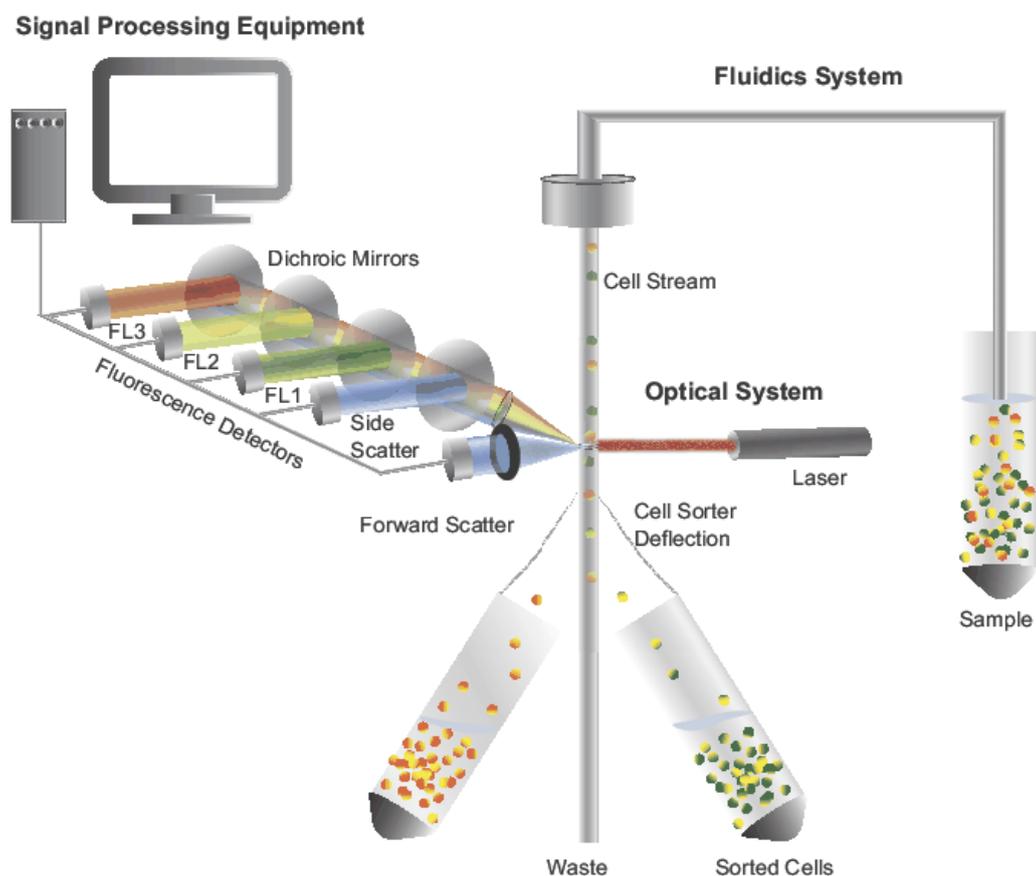


Figure 9 : Schéma du principe de fonctionnement de la cytométrie en flux (source : Newport Corporation)

### **2.3. Les déficits immunitaires secondaires (DIS)**

Au contraire des immunodéficiences primaires, les immunodéficiences secondaires sont acquises au cours de la vie du sujet. Elles sont en général causées par des facteurs extérieurs à l'organisme ou sont la conséquence d'un dysfonctionnement de l'organisme, d'une maladie ou de son traitement. Elles peuvent survenir à tout âge et tout stade de développement de l'individu selon son historique médical et les événements survenus lors de son existence.

#### *2.3.1. Epidémiologie*

Les immunodéficiences secondaires sont bien plus fréquentes que les immunodéficiences primaires. La prévalence de ces troubles immunitaires aura d'autant plus tendance à être élevée que l'espérance de vie des patients augmentera. En effet, plus un patient est âgé, plus la probabilité de survenue d'une insuffisance immunitaire secondaire est importante de par l'apparition d'anomalies métaboliques, de maladies etc.

Il est cependant difficile de donner une valeur tant les causes d'immunodéficiences secondaires sont variées et augmentent chaque année.

Néanmoins, il est à noter que les deux immunodéficiences secondaires les plus communes sont celles liées à la malnutrition et celles liées à l'apparition et le traitement d'une pathologie oncologique.

#### *2.3.2. Type de DIS*

Les causes des immunodéficiences sont assez nombreuses, d'origines diverses et peuvent survenir à des périodes différentes de la vie du patient. Dans cet ouvrage, et dans un but pédagogique, nous avons décidé de les classer selon 5 catégories :

- Les causes physiologiques,
- Les habitudes nocives,
- Les pathologies bénignes,
- Les pathologies malignes,
- Les thérapeutiques iatrogènes.

### 2.3.2.1. Les causes physiologiques

Les causes physiologiques d'immunodéficience sont courantes dans la population générale. En effet, cet état de dysfonctionnement du système immunitaire est la conséquence directe d'une déficience de l'organisme pourtant sain à l'origine (c'est-à-dire sans défaut génétique relevant des DIP ou sans intervention d'un élément extérieur à l'organisme).

#### 2.3.2.1.1. L'âge

L'immunodéficience secondaire liée au vieillissement de l'organisme se nomme l'immunosénescence. Cela consiste en une diminution de l'efficacité du système immunitaire avec le temps en raison d'un remodelage des organes lymphoïdes. En l'occurrence, le thymus va subir une rétractation et une dégénération dues au vieillissement de l'organisme (33,34).

En pratique, on le distingue par :

- Une mauvaise distinction entre le soi et le non-soi par les cellules immunitaires d'où l'apparition plus fréquente des troubles auto-immuns chez les personnes âgées.
- Une dégradation par les macrophages plus lente dans le temps.
- Une réaction des lymphocytes T moins rapide face aux antigènes.

- Une diminution de la production des protéines du complément engendrant une diminution de sa rapidité de mise en place.
- Une réduction de l'affinité de liaison anticorps – antigènes malgré une concentration en anticorps globalement constante.
- Une prédisposition à l'apparition de lésion maligne.

#### 2.3.2.2. Les habitudes nocives

Les habitudes de vie des patients peuvent avoir de graves conséquences sur le fonctionnement du système immunitaire. Un train de vie sain permet d'assurer le bon déroulé de la séquence immunitaire.

##### 2.3.2.2.1. La malnutrition

La malnutrition est le cas le plus courant d'immunodéficience secondaire (35). Il s'agit plus exactement d'une dénutrition qui va engendrer un retard dans la réponse immunitaire de l'organisme face aux agents infectieux et donc une augmentation de la susceptibilité aux infections opportunistes (1).

Un défaut de nutrition à un stade clef de la croissance et du développement d'un enfant peut avoir de graves conséquences sur le plan immunologique. L'importance de la nutrition dans la prévention des décès infantiles est connue depuis bien longtemps (36). En 2014, 45% des décès avant l'âge de 5 ans étaient imputés à un défaut de nutrition (37).

Dans le cadre de la sphère oro-faciale, ce sont les déficiences en vitamine D et B12 qui sont les plus préjudiciables au niveau infectieux. Par exemple la vitamine D est nécessaire à l'activité des macrophages envers les pathogènes intracellulaires (35).

Avec l'âge, la prévalence de la malnutrition/dénutrition augmente. Nous devons donc être d'autant plus attentifs qu'ils combinent les deux aspects des immunodéficiences physiologiques et se potentialisent augmentant les risques infectieux associés.

#### 2.3.2.2.2. Les conduites addictives

Les habitudes délétères pour l'organisme sont nombreuses. Elles relèvent d'une consommation excessive de substances psychoactives perturbant le bon fonctionnement de l'hôte et de son système immunitaire. En l'occurrence, on abordera brièvement dans cet ouvrage les conséquences d'une consommation excessive d'alcool, de tabac et des produits stupéfiants sur le système immunitaire pouvant induire un état d'immunodéficiences secondaire.

##### 2.3.2.2.2.1. *La consommation d'alcool*

Dans cette catégorie, c'est bien la consommation d'alcool de manière chronique et en quantité importante qui est préjudiciable. En l'occurrence, une quantité importante est assimilée à plus de 4 verres par jour (ou 14 verres dans la semaine) chez l'homme et 3 verres par jour (ou 7 verres dans la semaine) chez la femme (38).

L'alcoolisme chronique entraîne une atteinte de l'immunité favorisant le développement de maladies infectieuses, d'hépatopathies et de cancers (39).

Entre autre, l'alcool a pour effet de réduire la qualité de la fonction ciliaire des cellules épithéliales (constituant une barrière physique de protection de l'organisme) et peut engendrer une diminution de la mobilité et de la fonction des polynucléaires neutrophiles et des macrophages (40). En effet, il a été prouvé que les cellules macrophages d'un sujet alcoolique présentent une capacité d'adhérence aux bactéries réduite par rapport aux cellules macrophages d'un sujet non alcoolique. Ces cellules affichent un défaut de relargage des enzymes phagocytaires que sont les anions

superoxydes et le peroxyde d'hydrogène. Ces cellules sont des acteurs primordiaux et incontournables du fonctionnement du système immunitaire, en réduire la réactivité et la qualité de l'action va irrémédiablement faire pencher la balance en faveur des infections.

#### 2.3.2.2.2. *La consommation de tabac*

Depuis des années, la consommation de tabac a été pointée du doigt en ce qui concerne les problèmes immunitaires des patients fumeurs. Les études sont nombreuses concernant les effets délétères de cette habitude nocive sur différents plans médicaux mais plus particulièrement sur l'immunocompétence des sujets. Toutes les conséquences immunitaires ne sont pas encore connues mais il a été rapporté par Sopori que le tabac et plus spécifiquement l'inhalation chronique de fumée de cigarette agit sur les différents mécanismes de l'immunité en particulier l'immunité innée, l'immunité adaptative mais également sur les médiateurs de l'inflammation. Les retentissements sont donc variés pouvant aller de la simple et légère immunosuppression au développement de tumeurs en passant par la survenue de réactions d'hypersensibilités ou d'apparition de syndromes auto-immuns (41). Les effets néfastes de la fumée de cigarette sont documentés selon la dichotomie « gros fumeur » et « petit fumeur ». Un patient est considéré comme gros fumeur pour une consommation supérieure à 50 Unités Paquet Année (UPA).

Cependant, il semblerait que les répercussions sur le système immunitaires soient dépendantes de la durée de l'addiction, du sexe du sujet et de l'ethnie observée.

Toutes les cellules intervenant dans le système immunitaire seront impactées par la fumée de cigarette. Les macrophages seront plus nombreux mais fonctionnellement immatures et donc incapables de phagocyter les pathogènes. Les polynucléaires subiront le même traitement mais verront leur production de radicaux libres chuter. Les cellules dendritiques seront moins nombreuses chez les sujets exposés à la fumée de cigarette et auront également une activité de CPA diminuée. Les

lymphocytes seront également touchés. Chez les patients « gros fumeurs », on observera une leucocytose T importante mais ces lymphocytes T seront moins efficaces. Les lymphocytes B seront moins nombreux et subiront une diminution de leur prolifération. Les études rapportent un taux sérique d'IgA et IgM légèrement diminué et une diminution brutale du taux d'IgG2. Globalement, on dénombre une diminution de 10 à 20% du taux d'Ig circulantes chez les patients fumeurs (42–47).

Pour ce qui est des médiateurs de l'inflammation, dans un premier temps, l'exposition à la fumée de cigarette aura un rôle pro-inflammatoire. Cependant si l'exposition perdure dans le temps, on assistera à une diminution de la production d'IL-6 et de TNF- $\alpha$  ce qui aura pour conséquence d'altérer le fonctionnement du système immunitaire.

Tous ces effets du tabac ont été regroupés et schématisés par Arnson et son équipe sous le modèle suivant (figure 10).

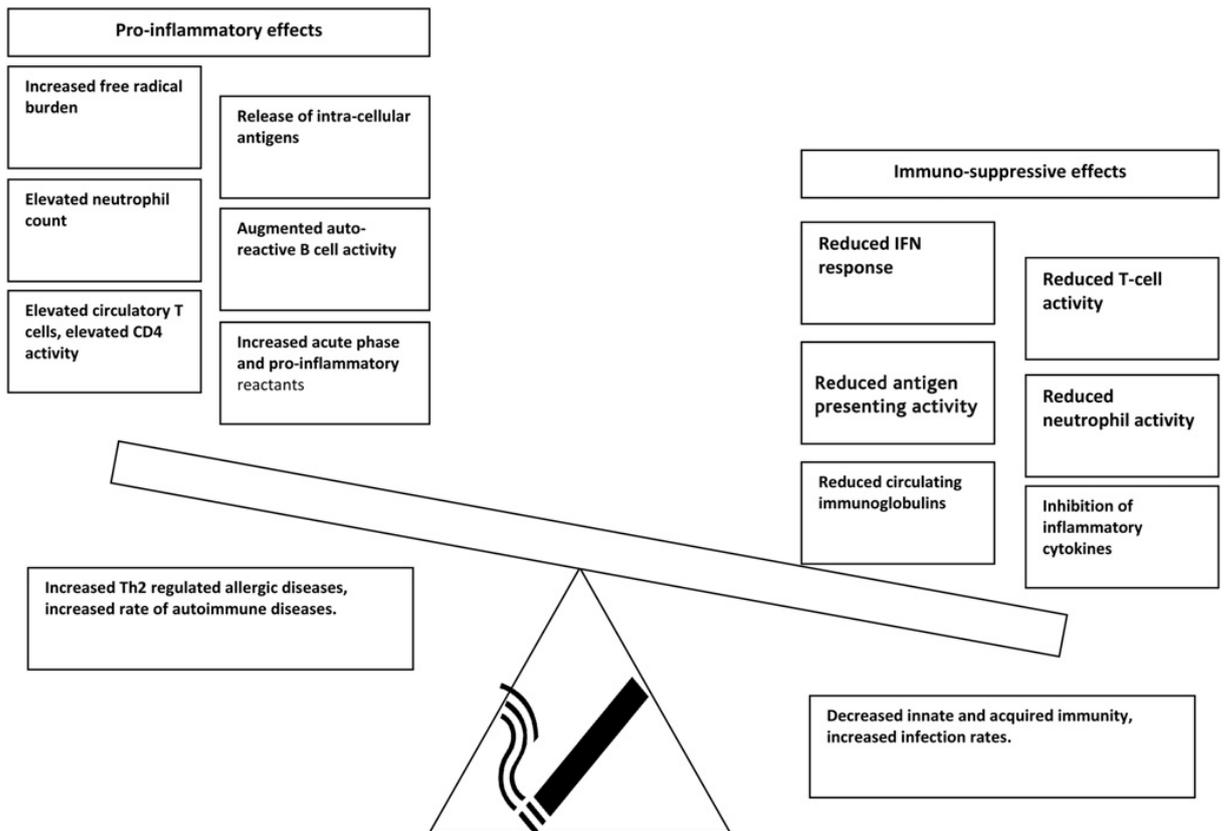


Figure 10 : Les effets du tabac sur le système immunitaire (43)

Il semble important de préciser que ce n'est pas que le fait de fumer qui aura des conséquences sur le système immunitaire de l'hôte. De nombreux effets immunosuppresseurs sont les résultats de l'exposition de la fumée de cigarette. Le tabagisme passif est donc également à surveiller en particulier chez les personnes vivant dans un foyer fumeur.

#### 2.3.2.2.3. La consommation de stupéfiants

La consommation à but récréatif de certaines substances illicites ou molécules psychoactives entraîne des répercussions sur le système immunitaire. C'est le cas du cannabis dont les effets sont produits par le biais du THC (tétrahydrocannabinol). Ce dernier va agir sur le système immunitaire en tant qu'élément immunosuppresseur sur les macrophages, les cellules NK et les lymphocytes T.

Cet impact de certaines substances illicites, dont la marijuana, sur le système immunitaire est connu depuis bien longtemps suite à une étude de l'université de médecine de Los Angeles de 1999. Cette étude a permis de montrer que l'exposition à la marijuana entraînait une augmentation du nombre de macrophages alvéolaires se révélant être 2 à 3 fois plus nombreux en comparaison avec les sujets non-fumeurs. Cela prouve bien que la marijuana entraîne une réaction inflammatoire. Néanmoins, leur présence en quantité plus importante ne permet pas d'avoir une réaction immunitaire plus efficace. En effet, l'étude sous microscope de ces macrophages a permis de découvrir que ces cellules étaient plus grandes que des macrophages de sujets non-fumeurs mais présentaient une complexité d'inclusion de corps étrangers dans leur cytoplasme probablement en lien avec l'inclusion par ces cellules de petites particules présentes dans la fumée (48).

L'étude a permis de mettre en lumière une déficience de leur capacité à ingérer des pathogènes, une altération de la production de radicaux libres, une réduction de l'efficacité à tuer certaines bactéries ainsi qu'une diminution de la production de cytokines pro-inflammatoires (48).

Toutes ces recherches ont permis d'avancer une théorie selon laquelle une molécule présente dans la fumée de marijuana rendrait le système immunitaire de l'hôte moins efficace face aux infections et plus propice au développement de cellules tumorales. Une étude a donc été réalisée *in vivo* sur un modèle animalier qu'est la souris pour étudier les effets directs du THC sur le système immunitaire (49).

Les résultats de cette étude sont sans appel. Le THC présente bien un effet sur les lymphocytes T en se fixant sur les récepteurs CB2 présents à leur surface. Cela va avoir pour conséquence de réduire leur fonctionnement et leur réactivité.

Les sécrétions de cytokines vont également être altérées en la faveur d'une inactivation de ces cellules immunitaires (en l'occurrence une hausse de la production de TGF- $\beta$  et d'IL-10 ainsi qu'une baisse d'IFN- $\gamma$ ). Il en résulte alors une hausse de la tumorigénicité constatée en réponse à l'administration de THC.

Tous ces éléments convergent pour témoigner du caractère immunosuppresseur du cannabis.

### 2.3.2.3. Les pathologies bénignes

De nombreuses pathologies vont avoir une influence sur le fonctionnement de la réponse immunitaire. Certains défauts n'auront que peu de conséquences alors que d'autres peuvent gravement altérer la vie des individus.

#### 2.3.2.3.1. Les défauts génétiques hérités différents des DIP

Il existe des défauts génétiques pouvant avoir des répercussions sur l'immunité du patient. Ils ne sont pas considérés comme primaires car ils ne sont pas une altération génétique pure du système immunitaire mais bien une altération du génome global du patient résultant une immunité diminuée.

Ces patients peuvent alors présenter une susceptibilité aux infections en raison d'un dysfonctionnement métabolique et cellulaire, c'est le cas par exemple d'une mauvaise expression d'une molécule d'adhésion ou d'un défaut de mécanisme de réparation de l'ADN.

Les mécanismes moléculaires ne sont malheureusement pas encore très bien connus de nos jours. Fort heureusement, les syndromes génétiques sont plutôt rares et il s'agit seulement d'un sous-ensemble des populations citées par la suite qui présenteront un déficit immunitaire cliniquement grave.

Parmi ces défauts immunitaires génétiques hérités différents des immunodéficiences primaires, on retrouve la drépanocytose mais également les anomalies quantitatives de chromosomiques. Ces dernières sont les plus courantes en population générale (35).

### 2.3.2.3.1.1. Les anomalies chromosomiques

Les anomalies quantitatives de chromosomes sont nombreuses et ne pourront donc pas toutes être traitées dans ce document. Nous nous attarderons donc plus précisément sur les plus prévalentes : le syndrome de Down (plus connu sous le nom de trisomie 21) et le syndrome de Turner (qui correspond à une absence totale ou partielle du deuxième chromosome X).

#### 2.3.2.3.1.1.1. Le syndrome de Down

Pour rappel, le syndrome de Down consiste en un état chromosomique congénital provoqué par la présence d'un chromosome supplémentaire à la 21<sup>ème</sup> paire.

Il a été remarqué que les enfants atteints par ce syndrome présentaient une susceptibilité accrue aux infections et plus particulièrement aux infections des voies aériennes supérieures. Des études ont alors été menées et ont permis de déceler une immunodéficience secondaire chez ces patients.

Les résultats d'une étude menée en 2011 par Ram et Chinen rapportent que les défauts immunitaires de ces patients seraient causés par un taux anormalement bas de lymphocytes naïfs B et T (50). Ce sont surtout les lymphocytes B qui sont touchés par cette lymphopénie. Le taux de LB est réduit de 10% chez 61% des sujets de l'étude et est réduit de 5% chez plus 88% de sujets de l'étude (51).

La taille du thymus, plus petit chez les patients atteints de trisomie 21, pourrait également être une cause partielle de l'immunodéficience constatée. La prolifération lymphocytaire est également impactée par la trisomie 21.

L'étude a également permis de mettre en avant un défaut de chimiotactisme et de phagocytose chez les patients atteints par ce syndrome.

Enfin, certains patients atteints du syndrome de Down présentent un taux anormalement bas d'IgG2 et IgA mais cette hypothèse n'est pas totalement acceptée

dans la communauté scientifique car cette caractéristique n'est pas retrouvée chez tous les patients.

De plus, il a été supposé que des gènes présents sur le chromosome 21 codant pour des régulateurs de l'inflammation pourraient être défectueux. C'est le cas, par exemple, du gène codant pour la régulation de calcineurine 1 (RCAN1) et également le gène codant pour la Down Syndrome Cell Adhesion Molecule (Dscam) présent sur le bras long du chromosome 21. Cette molécule a pour rôle de faciliter la phagocytose en agissant pour une molécule d'adhésion (51).

Une autre piste a également été étudiée : l'hypothèse d'un vieillissement accéléré chez ces patients. En raison de la sénescence associée aux troubles neurologiques comme la maladie d'Alzheimer prématurée, un processus de vieillissement similaire dans le système immunitaire a été suggéré, y compris des mécanismes d'augmentation de l'apoptose. Cela pourrait expliquer la lymphopénie observée (50).

#### 2.3.2.3.1.1.2. Le syndrome de Turner

Le syndrome de Turner correspond à une anomalie quantitative chromosomique.

En effet, les patientes atteintes du Syndrome de Turner présentent un phénotype avec une absence partielle ou totale d'un chromosome sexuel (c'est-à-dire que la patiente ne présente qu'un seul chromosome X et ne présente pas de chromosome Y). Chez les femmes non atteintes par ce syndrome et possédant donc deux chromosomes X, une des deux copies du chromosome X est inactivée afin d'obtenir une balance dans l'expression des gènes du sujet.

L'absence d'un chromosome X pourrait donc sembler ne pas avoir d'impact sur la patiente. Cependant, il s'avère que chez les patientes atteintes du syndrome de

Turner, l'inactivation d'un des deux chromosomes X est partielle puisque 15% des gènes du chromosomes « silencieux » échappent à cette inactivation. Contre toute attente, la surexpression de certains gènes va donc engendrer des conséquences sur la santé de la patiente et également sur son système immunitaire (52).

Il s'avère que de nombreux gènes codant pour des protéines jouant un rôle immunitaire sont présents sur le chromosome X. C'est le cas des gènes *CD40LG*, *TLR7*, *FOXP3*. Le gène *CD40LG* localisé en position Xq24 code pour une protéine clé de la modulation des réponses immunitaires adaptatives T et B. Sa baisse d'expression corrélée à une baisse d'expression du gène *TLR7* entraîne un défaut de l'immunité innée (53).

De nombreuses études ont ensuite été menées sur un gène particulier du chromosome X. Il s'agit du gène Ubiquitously Transcribed Tetratricopeptide repeat on chromosome X (*UTX*). Ce gène fait partie de la famille des histones qui régulent l'expression génique de manière épigénétique (donc sans modification du génome). C'est ce gène qui souffre de la plus grande baisse d'expression malgré son échappement à l'inactivation du chromosome X. Une étude sur des souris menées par Cook et al. a permis de démontrer que les animaux homozygotes atteints d'une déficience d'expression du gène *UTX* (*UTX*  $-/-$ ) présentaient un défaut de différenciation des lymphocytes T et par conséquent un défaut de production des lymphocytes T et de production d'IgG. De plus, ce gène impacte de manière importante la maturation des lymphocytes T et l'homéostasie immunitaire (52).

En conclusion, les patientes atteintes du syndrome de Turner présentent une immunodéficience secondaire qui se caractérise par un défaut du nombre de lymphocyte B et T ainsi qu'un manque de production d'Immunoglobulines. Ces altérations de l'immunité innée et de l'immunité adaptative seront donc propices au développement d'infections opportunistes et récidivantes.

#### 2.3.2.3.1.2. *La drépanocytose*

La drépanocytose correspond à la maladie génétique la plus commune au monde. Une récente étude dénombre approximativement 312 000 naissances d'enfants atteints de cette maladie en 2010, la tendance est à la hausse (54).

Cette maladie résulte d'un simple point de mutation sur le gène codant pour la chaîne  $\beta$  de l'hémoglobine. Cela va avoir pour conséquence de remplacer l'acide glutamique par de la valine dans la protéine de l'hémoglobine. Ainsi, on observe la production d'hémoglobine anormale (dite HbS) polymérisée lorsque la pression partielle en oxygène diminue. Cette polymérisation provoque l'apparition de globules rouges en faucille, les drépanocytes, et entraîne des lésions dans la membrane des globules rouges. Ces derniers se rigidifient et circulent mal. En outre, une stase vasculaire va apparaître avec acidose et hypoxie ce qui accroît davantage la formation de drépanocytes. Ces globules rouges pathologiques vont donc souffrir d'une hémolyse prématurée dans les vaisseaux et dans le secteur extra-vasculaire (55).

Afin de comprendre les effets immunosuppresseurs de cette condition pathologique, quelques rappels sur la physiologie de la rate sont essentiels.

La rate est un organe lymphoïde responsable de la filtration du sang, de l'élimination des globules rouges endommagés en vieillissant ainsi que des micro-organismes. Elle a aussi un rôle de maturation des cellules immunitaires.

On lui distingue 3 espaces différents :

- La pulpe rouge
- La pulpe blanche
- La zone marginale

Chaque composante a un rôle bien particulier dans le fonctionnement de l'organe. La pulpe rouge est responsable de la clairance des globules rouges et de l'opsonisation des pathogènes. La pulpe blanche quant à elle se charge de l'assemblage de la réponse adaptative face aux agents infectieux. La zone marginale est composée majoritairement

de macrophages et de lymphocytes B. Elle se caractérise par la production d'anticorps (principalement IgM) indépendamment des lymphocytes T. Enfin, les lymphocytes B de la zone marginale jouent un rôle important de capture et de présentation des antigènes aux lymphocytes T afin d'augmenter la réponse immunitaire dépendant de ces cellules (56).

D'importants dommages à la rate ont pu être observés chez les patients atteints de drépanocytose. C'est le cas, en l'occurrence, d'une fibrose de la rate suivie d'une imprégnation de pigments de fer qui vont conduire à une atrophie de cet organe. Ainsi, à partir de l'âge de 5ans, ces patients souffrent d'une diminution de la fonction splénique. Les taux sériques de lymphocytes vont alors être impactés négativement et le taux d'IgM sera réduit par rapport à la normale. Il en résulte alors une susceptibilité accrue face aux infections (57).

D'autres études traitant de l'immunodéficience chez les sujets atteints par la drépanocytose ont permis de démontrer également un défaut de migration et de chimiotactisme chez les leucocytes.

De plus, depuis longtemps, des études ont démontré la théorie selon laquelle la susceptibilité aux infections observée chez les patients atteints de drépanocytose serait également due à un dysfonctionnement de l'activation de la voie alterne dans le système du complément (58).

#### 2.3.2.3.2. Les maladies métaboliques et infectieuses

Certaines conditions pathologiques acquises peuvent également avoir de graves conséquences sur le fonctionnement du système immunitaire. C'est le cas des maladies métaboliques qui peuvent survenir à différents moments de la vie du patient qui impacteront durablement et de façon irréversible l'immunocompétence du sujet. Nous

aborderons dans cette catégorie la situation du diabète mais aussi certaines classes de cancers avec leurs répercussions immunitaires variées.

Les maladies infectieuses ne sont pas à négliger non plus dans l'interrogatoire du patient. De nombreuses infections virales peuvent engendrer d'importantes immunodéficiences. C'est le cas de l'infection par l'Epstein-Barr Virus (EBV) ou encore le Virus de l'Immunodéficiência Humaine (VIH).

#### 2.3.2.3.2.1. *L'infection par l'Epstein-Barr Virus (EBV)*

L'Epstein-Barr Virus (EBV) est un virus très courant. On estime entre 70 à 90% de la population comme étant infectés par ce virus. Heureusement, dans la grande majorité des cas, sa contamination est asymptomatique et n'est généralement pas dangereuse.

En général la primo-infection se fait vers l'adolescence. Ce virus est très présent dans les sécrétions salivaires ce qui lui vaut le nom de la « maladie du baiser » : la mononucléose.

L'EBV fait partie de la famille des *Herpesviridae*, il est spécifique à l'Homme et les lymphocytes B en sont le réservoir exclusif. Comme dit précédemment, il est le plus souvent asymptomatique mais sa principale particularité est qu'il possède un pouvoir oncogène chez les hôtes dont le système immunitaire échoue à contrôler sa prolifération.

Les premières cellules qui seront atteintes seront les cellules lymphocytaires B mémoires de l'anneau de Waldeyer mais également les cellules épithéliales de l'oropharynx. Il s'agit de la primo-infection. Chez les patients immunocompétents, le système immunitaire arrive à contenir la phase aigüe et éviter la prolifération virale. On parle alors de mononucléose infectieuse transitoire.

Chez les patients atteints d'un défaut de fonctionnement du système immunitaire, le virus réussira à éviter cette élimination. On entrera alors dans le cadre d'une infection chronique dont les conséquences seront beaucoup plus virulentes.

Cette primo-infection sera alors suivie d'une phase de latence qui permettra la contamination des lymphocytes B mémoires. Cette contamination aura pour conséquence d'engendrer une immortalisation de ces cellules et également une lymphoprolifération. Ces cellules lymphocytaires immortalisées seront alors rendues inopérantes car contaminées par le virus et utilisées pour sa réplication. Des récentes études ont également démontré que ces cellules contaminées empêchaient la réplication des lymphocytes Natural Killer.

Tous ces éléments témoignent du caractère immunosuppresseur de l'infection à l'EBV (59–61).

#### 2.3.2.3.2.2. *Le diabète*

Le diabète est considéré de nos jours comme un problème de santé à l'échelle mondiale. Il est causé par un taux de glucose dans le sang élevé et une incapacité des cellules  $\beta$  du pancréas à produire de l'insuline fonctionnelle ou une utilisation inefficace de l'insuline par les cellules du corps. Il existe deux sous-catégories de diabètes qui sont les plus courantes en population générale : le diabète de type 1 et le diabète de type 2.

En 2016, l'International Diabetes Federation (IDF) dénombrait environ 425 millions de personnes dans le monde vivant avec du diabète. Si la tendance et les modes de vie n'évoluent pas, on estime à 629 millions le nombre de personnes atteintes par cette pathologie d'ici 2045 (62).

Le diabète de type 2 résulte à la fois d'une action insuffisante de l'insuline (appelée insulino-résistance) et un défaut de production d'insuline par les cellules  $\beta$  du pancréas. Cela aura pour conséquence un taux élevé de glucose dans le sang. Le diabète de type 2 se retrouve généralement chez les sujets présentant de l'embonpoint (IMC

supérieur à 25), plutôt âgés et dont l'activité physique est insuffisante. La masse cellulaire des cellules  $\beta$  va augmenter afin d'accroître leur production d'insuline. Cela va entraîner une fatigue de ces cellules qui vont alors devenir défectueuses.

Il est connu depuis fort longtemps que les patients atteints de diabète sont également propices au développement d'infections opportunistes. En effet, ces patients présentent une susceptibilité aux infections et une immunodéficience largement connue dans la population générale. Cette pathologie va effectivement impacter tous les maillons du système immunitaire (63).

Tout d'abord, des études ont permis de montrer que les patients diabétiques de type 2 (T2D) présentaient un défaut de production de cytokines pro-inflammatoires par les cellules du système immunitaire. C'est le cas de l'IL-2, IL-6, IL-10. Ces cytokines étant pro-inflammatoires, leur diminution de production conduira l'organisme à présenter un défaut dans sa réponse immunitaire face aux agents pathogènes. De plus, ces mêmes études ont également montré un déficit de production d'interferon comme IFN- $\gamma$  et TNF- $\alpha$  (62).

De plus, le diabète va engendrer d'importants dysfonctionnements au sein des cellules immunitaires.

Une étude menée sur les souris en 2020 a mis en évidence un défaut de phagocytose dans les cellules macrophages. Cette étude comparait l'efficacité de dégranulation entre des cellules de sujets diabétiques et de sujets sains. La conclusion tirée est que les cellules des sujets T2D présentaient une capacité à la dégranulation diminuée (64).

Berbudi et al. rapportent également une inhibition du recrutement des lymphocytes chez les patients T2D ainsi qu'un défaut de reconnaissance des pathogènes.

Berrou et al. ont observé en 2013 une corrélation entre l'augmentation de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) et la diminution de l'expression des récepteurs NKG2D et NKG2A sur les cellules Natural Killer. Ces récepteurs ont pour but d'activer le potentiel

immunitaire de ces cellules. Ainsi, ils ont permis de démontrer un lien de causalité entre la présence de diabète et l'apparition d'un phénotype anormal de cellules NK responsable d'une immunodéficience (64).

Enfin, Zhou et al. rappellent en 2018 un déséquilibre de différenciation des LT CD4+ entre les patients atteints de diabète de type 2 et les patients sains (65).

Les conséquences du diabète sur l'immunocompétence des patients sont donc vastes et entraînent une immunodéficience secondaire d'autant plus importante que le diabète est fortement déséquilibré. De plus, il faut également prendre en compte la date d'apparition du diabète chez le patient afin d'en mesurer l'impact sur l'organisme.

#### *2.3.2.3.2.3. L'infection par le VIH et la phase SIDA*

Le VIH est un virus de la famille des rétrovirus. Ce virus va infecter les cellules immunitaires du patient le rendant alors vulnérable aux infections opportunistes par l'instauration d'un statut d'immunodéficience.

##### *2.3.2.3.2.3.1. Epidémiologie et transmission*

L'infection par le virus de l'immunodéficience humaine constitue un vrai problème de santé à l'échelle mondiale. La transmission de ce virus d'une population de chimpanzés à l'espèce humaine date d'environ 100 ans. Son développement, pendant longtemps méconnu, a fait, depuis plus de 30 ans, une des pandémies les plus connues de l'histoire de l'humanité.

L'ONU SIDA, lors de son rapport de 2021, a établi à 37,7 millions le nombre de personnes vivant avec le VIH en 2020. Cette pandémie est toujours d'actualité car son incidence mondiale en 2020 était de 1,5 million. Plus de 680 000 personnes sont décédées de maladies liées au sida en 2020.

Au total, on estime à 79,3 millions le nombre de personnes qui ont été infectées par le VIH depuis le début de l'épidémie (66).

Les voies de transmission de ce virus sont pourtant largement connues depuis les années 1980. Nous distinguons 4 voies privilégiées pour la transmission :

- La voie materno-fœtale (*in utero*, lors de l'accouchement ou par l'ingestion de lait maternel contaminé),
- L'infection sexuellement transmissible,
- L'utilisation de seringues contaminées pour l'injection de drogues,
- L'exposition à du sang contaminé ou la transplantation d'organe atteint. (67)

Cependant toute la difficulté de limitation de propagation repose sur la méconnaissance de leur statut de contamination de la plupart des sujets. Nous allons donc rappeler la pathogénèse de la maladie afin d'en expliquer sa difficulté de traitement.

#### 2.3.2.3.2.3.2. Pathogénèse

Lorsque le VIH atteint l'organisme comme première exposition, on parle de primo-infection. Il s'agit de l'infection aiguë. Le virus va entrer dans l'organisme selon une (ou plusieurs) voie(s) d'administration vue(s) précédemment. La cible de ce virus est constituée de l'ensemble des cellules exprimant un récepteur CD4 et des co-récepteurs CCR5 et CXCR4. Il s'agit donc :

- Les lymphocytes T CD4+
- Les monocytes et macrophages du système lymphatique, de la rate, du foie, du cerveau, des poumons et de la moelle osseuse
- Les cellules dendritiques des centres lymphoïdes germinaux et des surfaces lympho-épithéliales

Lors de cette primo-infection, la charge virale sanguine et dans les tissus périphériques est particulièrement élevée. On observe également une légère baisse

transitoire du taux de LT CD4+. Cette diminution est due à une apoptose des cellules infectées et activées via l'activation de la caspase 3 mais aussi par une pyroptose des cellules infectées non-productives via l'activation de la caspase 1.

L'organisme va alors réussir à lutter en partie contre l'infection en neutralisant une grande partie des cellules infectées. Cependant les anticorps produits ne peuvent pas éradiquer totalement le virus de l'organisme de par son haut taux de mutation somatique et la formation d'une enveloppe autour du virus qui masque les domaines ciblés par les anticorps. Cette phase durera 3 à 8 semaines.

L'organisme va alors rentrer dans la deuxième phase de la contamination par le VIH. Il s'agit de la phase asymptomatique qui va durer une dizaine d'années.

Lors de celle-ci, le virus va établir une infection quiescente dans les cellules LT CD4+ mémoires. Ces cellules sont des cellules maintenues longtemps dans l'organisme et ne seront donc pas dégradées par l'organisme. Cela constituera alors de réels réservoirs viraux.

Durant cette phase, le virus continuera de se répliquer et de contaminer silencieusement les cellules cibles que sont les LT CD4+. En résultera alors une diminution progressive du taux sériques de lymphocytes circulants.

C'est cette phase qui est le plus à risque en termes de transmission puisqu'elle est longue et totalement asymptomatique. Si le diagnostic n'a pas été établi lors de la primo-infection, le patient n'aura alors aucune idée de son statut sérologique et risque de contaminer de nombreuses personnes et ainsi de participer contre son gré à la propagation de l'épidémie.

Au bout d'un certain nombre d'années dans la phase latente, l'ARN viral va reprendre le dessus et rentrer à nouveau dans une phase active d'infection. C'est lors de cette phase que l'on va assister à une chute brutale du taux de lymphocytes T CD4+ dans l'organisme le rendant alors totalement inactif face à l'infection en place. L'organisme ne sera alors plus à même de défendre son intégrité et de nombreuses maladies opportunistes vont se développer. Il s'agit de la phase dite « SIDA » (Syndrome d'ImmunoDéficiency Acquisée).

Lors de cette phase, il a été observé que le patient se trouvait dans un état d'activation constante de son système immunitaire mais que celui-ci était totalement dépassé par les infections. Ainsi, la présence en concentration importante de marqueurs pro-inflammatoires va entraîner une dégradation des cellules endothéliales (l'intima) pouvant causer des sténoses (67,68).

La destruction du système immunitaire est si importante que pour augmenter les chances de survie du patient, il est impératif que le diagnostic se fasse le plus tôt possible.

De nombreuses chercheurs travaillent actuellement sur l'élaboration d'un traitement ou d'un vaccin. Des résultats prometteurs ont été observés mais ne permettent pas encore d'assurer une guérison des patients à 100%. Cependant, un traitement mis en place relativement tôt après la primo-infection permet de rendre inactif le virus du VIH et ainsi de limiter l'évolution de la maladie, voire même d'empêcher l'apparition de la phase SIDA.

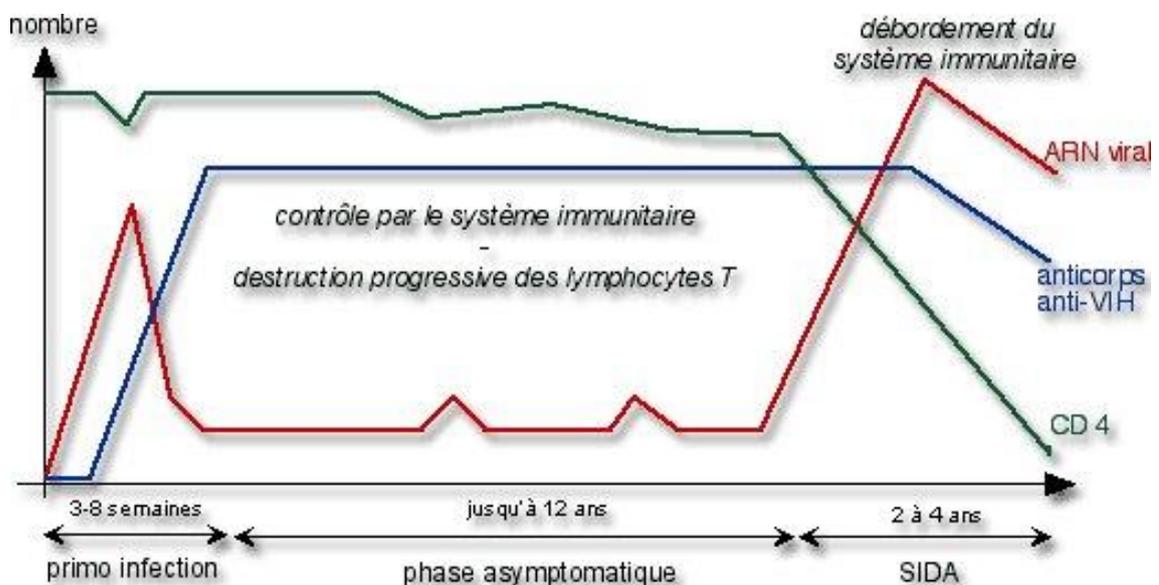


Figure 11 : Les 3 phases de développement de l'infection par le VIH

#### 2.3.2.4. Les pathologies malignes

Il existe une multitude de pathologies malignes pouvant affecter le corps humain. Les conséquences sont diverses en fonction de la localisation du cancer et de son avancée. Nous aborderons dans cet ouvrage le cas des cancers touchant les lignées cellulaires du système immunitaire : les leucémies et les lymphomes.

La leucémie et le lymphome sont deux types de cancers affectant les cellules souches hématopoïétiques du corps humain. On différencie les leucémies lymphoïdes (touchant les précurseurs des lymphocytes) des leucémies myéloïdes (touchant les précurseurs de toutes les autres cellules produites par la moelle osseuse).

Nous allons nous attarder sur le cas des pathologies malignes affectant la lignée lymphocytaire puisque c'est celle qui est la plus répandue dans la population générale.

Chez un sujet sain, on trouve dans le sang et dans le circuit lymphatique un nombre constant de lymphocytes B. Lorsqu'un cancer se développe au niveau des lymphocytes B, ces cellules ne vont pas être éliminées normalement. On observera alors un excès de cellules lymphocytaires par défaut de mort cellulaire. Il est important de noter que ce n'est pas un excès de production qui est en cause mais plutôt un défaut de dégradation de ces cellules anormales.

Ces cellules semblent matures mais sont en réalité peu fonctionnelles et s'accumulent dans le sang ou le circuit lymphatique rendant inopérantes les cellules dites « normales » et saturant les organes lymphoïdes.

Si cette accumulation de cellules lymphocytaires se fait dans le sang circulant ou la moelle osseuse, on parle de leucémie.

Si cette accumulation de lymphocytes B se fait dans les ganglions et le système lymphatique, on parle de lymphome.

Dans les deux cas, cette accumulation de lymphocytes va engendrer une stase cellulaire et un défaut de fonctionnement des autres cellules effectrices circulantes. Elles vont également monopoliser le fonctionnement de la moelle osseuse qui aura donc

du mal à produire des cellules normales. Il en résultera ainsi une diminution progressive de l'efficacité immunitaire du patient et donc un état d'immunodéficience caractérisée (69,70).

Ces cellules anormales, à leur origine, présentent un épitope spécifique qui peut être reconnu par les cellules immunitaires mais ce dernier va cesser d'être exprimé avec le temps. De plus, ces cellules vont utiliser les organites cellulaires pour produire des protéines qui auront pour rôle de détourner l'action des cellules immunitaires à proximité. On observera alors une vraie exclusion immune qui permettra le développement de ces cellules anormales (71).

#### 2.3.2.5. Les thérapeutiques iatrogènes

Les causes d'immunodéficience ne sont pas toutes d'origine pathologique. Cet état d'immunodéficience peut être une conséquence directe d'un traitement thérapeutique. On parlera alors d'immunodéficience d'origine iatrogène.

On distingue alors deux grandes catégories de thérapeutiques iatrogènes pouvant engendrer une immunodéficience plus ou moins importante. Dans un premier temps, nous étudierons l'immunodéficience provoquée par l'administration d'un ou plusieurs médicaments. Par la suite, nous approfondirons le cas de l'immunodéficience consécutive à une intervention chirurgicale.

##### 2.3.2.5.1. Immunodéficience secondaire par administration médicamenteuse

Cette partie regroupe les immunodéficiences causées par l'administration d'un ou de plusieurs médicaments spécifiques. Ces derniers n'ont pas forcément pour objectif d'altérer le fonctionnement du système immunitaire. Parfois, leur impact sur le système immunitaire relève d'un effet indésirable qui est cependant suffisamment

régulièrement rapporté dans les données de pharmacovigilance pour être relaté et associé aux effets médicamenteux.

Les principales thérapeutiques que nous développerons seront les corticothérapies, les thérapies à visée immunosuppressives ainsi que les chimiothérapies.

#### 2.3.2.5.1.1. Corticothérapie

L'administration de corticoïdes de façon systémique joue un rôle très important dans le traitement de nombreuses pathologies en particulier les pathologies auto-immunes, les réactions allergiques avec leur rôle anti-inflammatoire et anti-œdémateux. Depuis de nombreuses années, ces corticoïdes sont également utilisés pour leur intérêt immunomodulateur.

Les principales molécules employées sont la *prednisolone* et la *dexaméthasone*. Le début de leur utilisation remonte aux années 1950. Ce n'est pourtant que dans les années 1980 que de premières études ont permis de montrer que l'usage abusif à forte dose (plus de 15mg/kg/jour) et de façon prolongée (pendant une durée supérieure à un mois) pouvait se révéler toxique pour le corps (72).

En effet, les corticoïdes peuvent impacter toutes les cellules du système immunitaire en fonction de leur état de maturation et de différenciation.

Pour ce qui est des cellules macrophages, la corticothérapie va permettre d'empêcher la différenciation des cellules précurseurs en macrophage ainsi que d'empêcher la production d'IL-1, IL-6 et de cytokines pro-inflammatoires. Cela aura pour conséquence de diminuer le taux de recrutement de cellules immunitaires périphériques et réduira donc l'efficacité du système immunitaire. Les macrophages verront également leur activité bactéricide réduite (73).

Les corticoïdes à long court vont causer une lymphopénie touchant toutes les sous-populations de lymphocytes. Ils vont empêcher l'activation et la différenciation des lymphocytes en inhibant les IL (74).

Enfin, les corticoïdes vont entraîner un effet immunosuppresseur grâce à leur action sur les cellules dendritiques. Ils vont avoir pour conséquence d'empêcher la maturation de ces cellules. Ainsi, ces cellules ne pourront plus devenir des CPA et faire le lien avec l'immunité adaptative (75).

En conclusion, les corticothérapies vont agir sur tous les acteurs du système immunitaire et ainsi induire un état d'immunodéficience acquise. L'impact de ce déficit dépendra de la posologie de corticoïdes administrés ainsi que de la durée du traitement. Un traitement de corticothérapie occasionnera une prise en charge particulière dès lors que la posologie sera supérieure à 10mg/j ou que la durée du traitement sera supérieure à 8 jours pour une posologie supérieure à 1mg/kg/j (76). Il est donc primordial de questionner le patient sur le traitement en cours afin de pouvoir évaluer l'impact sur la fonction immunitaire.

#### *2.3.2.5.1.2. Immunosuppresseur*

Les traitements immunosuppresseurs sont de nouvelles thérapeutiques qui se développent de plus en plus de nos jours. C'est un champ de travail très utilisé pour apporter de nouveaux traitements contre les maladies auto-immunes dont la prévalence augmente chaque année.

Cependant, malgré les effets positifs de ces traitements sur la santé du patient, l'inhibition directe du système immunitaire n'est pas sans danger. Il est donc primordial d'en connaître les tenants et les aboutissants (77).

Les médicaments immunosuppresseurs peuvent agir selon de nombreux mécanismes. Nous développerons donc dans cet ouvrage les thérapeutiques et modes de traitement les plus utilisés en clinique.

Parmi les immunosuppresseurs les plus utilisés en pratique clinique, nous retrouvons l'injection de molécules solubles. Toutes ces données sont à retrouver dans le tableau récapitulatif 2 (78).

- Les agents antimétabolites (ex : *Methotrexate*)

Ce sont des inhibiteurs compétitifs ou non dans la synthèse de l'ADN. Ils vont empêcher la prolifération des cellules immunitaires et donc réduire l'efficacité de la réponse de l'hôte.

- Les inhibiteurs des calcineurines (ex : *Ciclosporine*)

Ils vont jouer un rôle compétitif en se fixant à la calcineurine. Cette protéine a pour but initial de stimuler l'activité des facteurs de transcription et joue un rôle dans la différenciation et la maturation des lymphocytes T.

- Les inhibiteurs mTOR (ex : *Sirolimus*)

Les molécules administrées vont se fixer et former un complexe avec FKBP12. Ce complexe nouvellement formé va lui-même se fixer à la mTOR kinase qui est la partie catalytique d'un complexe nommé mTOR complexe. Ce complexe non inhibé va promouvoir la prolifération cellulaire par l'intermédiaire de production de cytokines et facteurs de croissance.

Tableau 2 : molécules solubles immunosuppressives issus du travail de Meneghini (78)

Type de molécule soluble	Description	Mécanisme d'action
Agents antimétabolite	Inhibiteurs compétitif ( <i>Aziathioprine, Methotrexate</i> ) ou non compétitif ( <i>MPA</i> ) de la synthèse des acides nucléiques	Interfèrent avec la synthèse de l'ADN et ainsi la prolifération cellulaire (79).
Inhibiteurs de la calcineurine	<i>Ciclosporine</i> : endécapeptide cyclique lipophile <i>Tacrolimus</i> : antibiotique macrolide	Vont se lier à la calcineurine : protéine ayant pour rôle de stimuler l'activité de facteurs de transcription dans la synthèse de l'IL-2 et stimule la croissance et la différenciation des lymphocytes T (80).
Inhibiteurs mTOR	<i>Sirolimus</i> : antibiotique macrolide <i>Everolimus</i> : analogue de <i>Sirolimus</i>	Vont former un complexe avec FKBP12 se liant à la mTOR kinase (ayant pour objectif de catalyser les cellules greffées) (81).

Ensuite, nous retrouvons les préparations biologiques polyclonales (données synthétisées dans le tableau récapitulatif 3) qui regroupent (78) :

- les sérums antilymphocytaires polyclonaux

Ces sérums sont composés d'immunoglobulines polyclonales provenant de lapins qui sont immunisés avec des thymocytes humains. Ils viseront directement différentes molécules de surface des lymphocytes T engendrant leur apoptose.

- Les immunoglobulines intraveineuses

Ce sont des immunoglobulines provenant du plasma d'Homme qui vont interférer avec le complément du receveur et inhiber l'activation et la différenciation des lymphocytes B et T.

Enfin, la dernière catégorie correspond aux agents biologiques monoclonaux ou fusion de protéines (données synthétisées dans le tableau récapitulatif 4) que sont (78) :

- Les Anti- IL-2R

Ce sont des anticorps monoclonaux qui vont bloquer les récepteurs à IL-2 jouant sur l'activation et la prolifération des lymphocytes T.

- Les anticorps Anti-CD52 et Anti-CD20

Ce sont des anticorps monoclonaux dirigés spécifiquement vers les lymphocytes T CD52+ ou CD20+, les rendant ainsi inopérants.

Tableau 3 : préparation biologique polyclonale immunosuppressives issus du travail de Meneghini (78)

Type de préparation biologique polyclonale	Description	Mécanisme d'action
Sérums antilymphocytaires polyclonaux	Immunoglobulines polyclonales de lapins immunisés avec des thymocytes humains	Epuisement des lymphocytes et inhibition de fonctionnement des lymphocytes T (82).
Immunoglobulines intraveineuses	Immunoglobulines plasmatiques d'origine humaine	Multiple effets immunosuppresseurs : inhibition lymphocytaires, altération du fonctionnement du complément (83).

Tableau 4 : agents biologiques immunosuppresseurs issus du travail de Meneghini (78)

Type d'agent biologique	Description	Mécanisme d'action
Anti- IL-2R	Anticorps monoclonal chimérique	Blocage des récepteurs à l'IL-2 dans la voie d'activation et prolifération lymphocytaire(84).
Anti-CD52 et Anti-CD20	Anticorps monoclonaux humains ou chimériques	Blocage et inactivation des lymphocytes T CD52+ et CD20+(85).

### 2.3.2.5.1.3. Chimiothérapie

La chimiothérapie est un traitement du cancer qui consiste en l'administration par voie systémique de médicaments ayant pour objectif de viser les cellules cancéreuses présentes dans l'ensemble du corps. Elle a deux rôles, soit détruire directement les cellules cancéreuses, soit empêcher la multiplication des cellules endommagées.

Les médicaments utilisés pour une chimiothérapie sont nombreux. Ils peuvent être utilisés seuls ou peuvent être combinés.

Les effets indésirables sont également nombreux. Le principal effet secondaire est l'instauration d'une immunodéficience acquise (86,87).

Suite à l'administration d'une chimiothérapie, le patient peut souffrir d'une diminution provisoire et réversible du taux de polynucléaires. En général, cette cytopénie survient deux semaines après le traitement. Elle est cependant transitoire puisque généralement le nombre de polynucléaires remonte dans la semaine qui suit.

La chimiothérapie peut également engendrer une lymphopénie. En effet, la chimiothérapie va empêcher la production de nouvelles cellules lymphocytaires par manque de facteurs de croissance dans la moelle osseuse. Afin de pallier ce manque, il n'est pas rare que les médecins prescrivent des facteurs de croissance en traitement substitutif afin de limiter l'effet aplasiant de la chimiothérapie.

Le système immunitaire est donc fortement impacté pendant tout le temps du traitement de chimiothérapie. Il est alors primordial pour les patients de limiter leur exposition aux agents infectieux pour éviter les risques. En général, il est demandé au patient de réaliser un bilan bucco-dentaire complet avant l'instauration du traitement afin d'éviter tout risque infectieux lors d'éventuels soins au cours du traitement.

Une supplémentation en Ig peut être mise en place après recouvrement ou rémission afin d'aider le système immunitaire à protéger le patient.

#### 2.3.2.5.2. Immunodéficience secondaire suite à une chirurgie

L'administration médicamenteuse n'est pas la seule cause d'immunodéficience iatrogène. Les interventions chirurgicales à visée curative peuvent également engendrer un dysfonctionnement du système immunitaire. C'est le cas de l'exérèse de certains organes immunitaires ou encore la transplantation de cellules souches.

##### 2.3.2.5.2.1. *Immunosuppression chirurgicale (exérèse)*

Dans certaines conditions pathologiques relevant d'un désordre hématologique ou malin, une splénectomie peut être réalisée. La splénectomie consiste en l'exérèse à visée curative de la rate d'un patient.

Comme vu précédemment, la rate est un des organes lymphoïdes majoritaires et joue un rôle central dans la maturation du système immunitaire. Son exérèse entraîne donc de graves répercussions sur l'efficacité de la réponse immunitaire.

Bien que sa présence ne soit pas impérative pour la survie de l'Homme, son ablation engendre des effets négatifs. Pendant longtemps, la communauté scientifique considérait cet organe comme non-impératif mais de nombreux cas d'immunodéficience post-splénectomie ont remis en doute ces croyances. Il est maintenant clair que cette intervention chirurgicale entraîne une augmentation du risque d'infection chez le sujet opéré. Cela s'explique par l'action de cet organe qui n'est pas suppléée par un autre organe. Ainsi, on remarque un défaut de filtrage de l'opsonisation des pathogènes (normalement réalisée par la rate), une action retardée et altérée des immunoglobulines et un manque de macrophages spléniques (88).

Cependant, il est à noter que l'on n'observe aucun changement dans le fonctionnement dans le système du complément.

Enfin, le nombre total de lymphocytes B reste inchangé. Néanmoins, une chute importante du taux de lymphocytes B mémoire est retrouvée en général 150 jours après

une intervention de splénectomie. En raison de cette chute, il est important pour le patient de suivre un tableau précis pour la re-vaccination. En effet, ces patients ayant subi une splénectomie sont considérés comme n'ayant jamais été vaccinés jusqu'alors.

Ce défaut de fonctionnement du système immunitaire perdure pendant toute la vie du patient. Le risque d'infection est majoré pendant les trois années suivant l'intervention mais cela ne veut pas dire qu'il est nul une fois ce délai passé. De graves infections ont été rapportées 20 ans après l'intervention. (89)

Il est impératif pour le chirurgien-dentiste de connaître le statut splénique (ablation totale ou partielle, date de l'intervention, raison de l'intervention) de son patient afin d'évaluer le risque infectieux auquel il s'expose.

#### 2.3.2.5.2.2. *Transplantation d'organes ou de cellules*

La transplantation d'organe est une intervention chirurgicale de plus en plus utilisée dans le domaine médical. Le but est de venir remplacer l'organe endommagé ou non fonctionnel par l'organe d'un donneur totalement fonctionnel.

Cependant, afin d'éviter un rejet du greffon, un état d'immunodépression est nécessaire. En effet, le système immunitaire reconnaîtra ce nouvel organe comme n'appartenant pas au sujet. Il est donc impératif de limiter l'action du système immunitaire afin d'en éviter l'action sur l'organe transplanté. Si le système immunitaire se retourne et « attaque » l'organe transplanté, on parle alors de maladie du greffon. On utilisera alors des médicaments dits « immunosuppresseurs » évoqués plus tôt comme le *Tacrolimus* ou la *Ciclosporine* (90).

L'immunodéficience peut également être observée suite à une transplantation de cellules souches hématopoïétiques. Cette transplantation a deux objectifs principaux qui sont :

- Remplacer un tissu hématopoïétique déficient (aplasie médullaire, déficits immunitaires innés ...).
- Assurer la reconstitution du tissu hématopoïétique suite à un traitement de radio/chimiothérapie dont la toxicité hématologique a été établie.

Un état d'immunosuppression sera initialement nécessaire (s'il n'est pas déjà acquis suite à une précédente pathologie nécessitant une transplantation de cellules souches). A la suite de cette intervention, des études ont montré que l'immunité cellulaire et humorale mettait entre 6 et 12 mois pour être reconstituée et être opérationnelle pour protéger et défendre l'individu. Cette durée peut également être prolongée à 2 ans pour ce qui est des greffes allogéniques. Cette durée correspond au temps nécessaire pour la différenciation, la maturation et l'éducation des nouvelles cellules immunitaires formées ainsi qu'à la création d'une nouvelle mémoire immunitaire. Pendant tout ce temps, le patient est alors considéré comme immunodéficient et présente un risque élevé face aux infections opportunistes (91,92).

### Ce qu'il faut retenir : « Les déficits immunitaires »

- Ils se divisent en deux catégories : les **déficits immunitaires primaires (DIP)** et les **déficits immunitaires secondaires (DIS)**.
- Les **déficits immunitaires primaires (DIP)** :
  - Correspondent à un défaut acquis du fonctionnement du système immunitaire.
  - Sont d'origine génétique.
  - Il existe une classification de l'IUIS qui regroupe ces désordres en 10 catégories.
  - Le diagnostic est primordial et se fait généralement lors de la petite enfance face à la survenue d'infections opportunistes récidivantes. Le médecin allergologue procédera à un examen clinique afin de définir le type de défaut immunitaire afin d'intégrer le patient dans un parcours de soin adapté. Il est primordial car certains défauts sont potentiellement létaux.
- Les **déficits immunitaires secondaires (DIS)** correspondent à un défaut immunitaire qui survient au cours de la vie d'un patient. Les causes sont nombreuses et variées :
  - Physiologiques :
    - L'âge, c'est l'immunosénescence.
  - Les habitudes nocives :
    - La malnutrition,
    - Les addictions : alcool, tabac, stupéfiants.
  - Les pathologies bénignes :
    - Anomalies chromosomiques : Trisomie 21, syndrome de Turner, drépanocytoses,
    - Maladies métaboliques et infectieuses : infection EBV, diabète, infection VIH.
  - Les pathologies malignes : leucémie et lymphome
  - Les thérapeutiques iatrogènes :
    - Par administration médicamenteuse : corticothérapie, immunosuppresseur, chimiothérapie,
    - Consécutives à une chirurgie : exérèse de la rate, transplantation de cellules souches.

### **3. LES REPERCUSSIONS BUCCO-DENTAIRES**

Les répercussions orales d'un déficit de fonctionnement du système immunitaire sont nombreuses. En effet, un état d'immunodéficience, qu'il soit acquis ou inné, aura des conséquences sur la sphère orale du patient de même qu'une pathologie bucco-dentaire aura des conséquences sur la sévérité d'une immunodéficience. Cependant, ces répercussions buccales peuvent être directement causées par le défaut de l'immunité ou peuvent être également dues à un syndrome général. Ce dernier aura des conséquences sur le développement de la cavité orale en plus d'engendrer un défaut de l'immunité du patient.

Dans cet ouvrage nous détaillerons donc ces deux aspects dans deux buts précis :

- Sensibiliser le praticien sur les éléments à examiner chez un patient déjà connu comme immunodéprimé.
- Découvrir les éléments devant attirer l'œil du chirurgien-dentiste afin de diagnostiquer et d'évoquer un déficit du système immunitaire chez un patient lambda.

#### ***3.1. Les conséquences orales directes d'une immunodéficience générale***

Les répercussions directes sont nombreuses car elles peuvent toucher tous les éléments constitutifs de la cavité orale. Il peut s'agir des tissus dentaires, parodontaux, mais également des glandes salivaires.

Ces conséquences orales d'un Déficit Immunitaire (DI) sont regroupées ici, dans un but pédagogique, selon leur localisation et leur type en bouche :

- Défaut de fonctionnement de l'immunité orale créant une susceptibilité aux infections bactériennes, virales et fongiques.
- Lésions des muqueuses buccales.
- Lésions parodontales.
- Lésions salivaires.

- Lésions dentaires.
- Lésions malignes.

### 3.1.1. *Susceptibilité aux infections opportunistes*

En raison du défaut de fonctionnement de la réponse immunitaire, l'intégrité de l'hôte est menacée par des nombreux pathogènes opportunistes qui en profiteront pour se multiplier. Le problème majeur chez les patients immunodéprimés est la susceptibilité accrue face aux infections opportunistes normalement stoppées chez les patients immunocompétents. Ainsi, le sujet immunodéprimé est à risque de développer une infection bactérienne, fongique et virale. Cette susceptibilité est retrouvée chez tous les patients immunodéficients, peu importe l'origine du déficit.

#### 3.1.1.1. Les infections bactériennes

Les infections bactériennes sont majoritairement visibles au niveau des muqueuses buccales.

Chez un patient immunodéprimé, les stomatites buccales sont très présentes. Une stomatite est une inflammation aiguë de la muqueuse buccale. Elle peut affecter l'ensemble des muqueuses buccales : la langue, les joues, les lèvres, les gencives et le palais. Elle est, en général, causée par le développement et la prolifération d'un agent bactérien. Dans le cas de l'immunodéficiences, cette prolifération de l'agent inflammatoire n'est pas stoppée par le système immunitaire.

Le traitement de cette lésion consiste en un bon nettoyage mécanique (brossage) de la cavité buccale. Dans les cas de lésion de grande étendue, un traitement par application topique de glucocorticoïde peut être mis en place ou encore une application topique de tétracyclines (4,93,94).

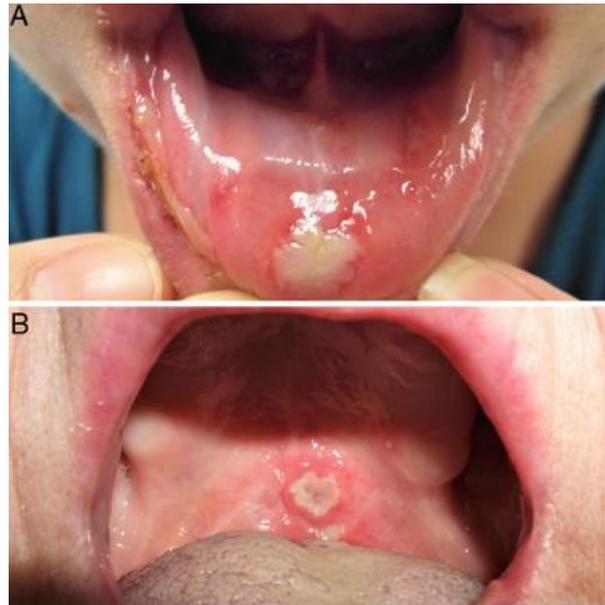


Figure 12 : Stomatite , d'après Sanchez-Bernal et al (94)

### 3.1.1.2. Les infections virales

Les infections virales sont également des infections opportunistes. Comme vu précédemment, certains virus peuvent être à l'origine d'immunodéficience secondaire. Cependant, ces virus peuvent également apparaître secondairement suite à une immunodéficience et aggraver ainsi le statut d'immunodéficience du patient.

Les virus sur lesquels nous allons nous attarder sont l'*Epstein-Barr Virus* (EBV), l'*Herpes Simplex Virus* (HSV), le *CytoMegalovirus* (CMV) ainsi que le *Papilloma Virus Humain* (HPV).

#### 3.1.1.2.1. Les répercussions buccales de l'EBV

Les répercussions orales de l'infection à l'EBV sont majoritairement tumorigènes. Ce n'est pas l'immunodéficience qui va entraîner l'apparition de lésion maligne mais bien le développement et la réplication de ce virus pro-oncogène qui sera l'élément déclencheur de ces lésions oncologiques. Il s'agit du sarcome de Kaposi. La deuxième lésion notable est bénigne : la leucoplasie orale chevelue.

Le sarcome de Kaposi est une tumeur vasculaire. Il provient des cellules endothéliales qui vont se développer anarchiquement suite à l'infection par l'HIV. Il est retrouvé chez l'homme âgé et touche majoritairement la peau des membres inférieurs. Cependant, il peut aussi se développer au niveau des muqueuses buccales. Les lésions sont asymptomatiques, pourpres, roses voire violacées. Le diagnostic se fait par prélèvement et étude anatomo-pathologique (95–97).

Il est important de noter que cette lésion est régulièrement retrouvée chez les patients atteints par le VIH.



*Figure 13 : Sarcome de Kaposi, d'après Sousa et al (97)*

La deuxième lésion notable suite à l'infection par l'EBV est la leucoplasie orale chevelue. Cette lésion est retrouvée principalement sur les bords latéraux de la langue, elle peut être unilatérale ou bilatérale. Elle se caractérise par une hyperkératose de la couche superficielle de l'épithélium avec une acanthose. Son aspect varie de la lésion plate, lisse, de petite taille à une lésion irrégulière, « poilue » avec des plis ou projections (98).

Comme le sarcome de Kaposi, elle est également retrouvée chez les patients atteints par le VIH.



Figure 14 : Leucoplasie orale chevelue, d'après Katherine Humphries (98)

#### 3.1.1.2.2. Les répercussions buccales de l'HSV

Les répercussions buccales de l'HSV sont à la fois intra-orales et extra-orales. Ces manifestations présentent la caractéristique de ne pas être continue en bouche mais plutôt d'apparaître et disparaître de façon cyclique selon l'état d'immunodéficience du patient. Les conséquences intra-orales correspondent à une gingivostomatite herpétique. Elle est généralement retrouvée lors de la primo-infection herpétique et disparaît au bout de quelques jours (99).



Figure 15 : Gingivostomatite herpétique, d'après James Heilman (99)

En exo-buccal, la lésion retenue est l'herpès labial. Elle se caractérise par l'apparition de multiples vésicules situées sur le pourtour des lèvres. Ces vésicules sont rondes, bien définies et d'aspect superficiel (99).



Figure 16 : Manifestation exo-buccale d'un herpès labial, d'après Ben Tillman (99)

Dans les deux cas, le traitement consiste en l'administration d'un traitement anti-retroviral à base d'aciclovir soit par voie générale dans le cas de la gingivostomatite herpétique, soit par application topique pour le cas de l'herpès labial.

#### 3.1.1.2.3. Les répercussions buccales de CMV

Les répercussions buccales des infections à CytoMegalovirus touchent majoritairement le palais. Lors de l'examen clinique on observe des pétéchies ainsi que des ulcérations de la muqueuse palatine (100,101).

Le traitement consiste en l'administration de *ganciclovir* à la posologie de 5mg/kg toutes les 12 heures pendant 14 jours.



Figure 17 : Ulcération palatine due à une infection à CMV, d'après Lima et al (101)

#### 3.1.1.2.4. Les répercussions buccales de HPV

Les infections à HPV sont plus courantes chez les patients immunodéprimés. Le virus va profiter du défaut de fonctionnement du système immunitaire pour se répliquer dans les poches parodontales. Les répercussions buccales sont majoritairement bénignes. Il s'agit de condylomes et de papillomes oraux. De plus, il n'est pas rare de retrouver des hyperplasies épithéliales (102,103).



Figure 18 : Condylome lingual, d'après Syrjänen (103)

#### 3.1.1.3. Les infections fongiques

Les infections fongiques sont également très courantes chez les patients immunodéprimés. La plus répandue est l'infection et la contamination buccale nommée candidose. Il s'agit d'une infection opportuniste par un champignon de la famille des *Candida*, en particulier le *Candida Albicans*. Ce micro-organisme est retrouvé dans la bouche chez près de 60% des patients de plus de 60 ans. Il s'agit d'une levure naturellement présente dans la cavité orale ainsi que le tractus gastro-intestinal. Cette levure va profiter du défaut du système immunitaire pour se développer anormalement.

Les lésions buccales se présentent sous la forme d'une éruption blanche ou jaune, non détachable au grattage, sur la langue et les muqueuses buccales. Il peut également être observé des rougeurs et des douleurs avec une chéilite angulaire (104).

De plus, si elle s'étend à l'oropharynx, elle peut provoquer une odynophagie, c'est-à-dire des douleurs à la déglutition.



Figure 19 : Candidose buccale localisée sur la langue, d'après Arya et al (104)

Le traitement de première intention repose sur deux principes : une incitation à l'amélioration des techniques de brossage et l'application d'un topique local antifongique (voir figure 20). Le traitement de seconde intention consiste en l'administration d'un antifongique systémique (*fluconazole* à la posologie de 200-400mg le premier jour puis 100 à 200mg par jour en une prise de 7 à 14 jours selon la sévérité des lésions) (105).

<b>MICONAZOLE</b> Loramyc®	Comprimé bucco-gingival muco-adhésif 50mg	- <b>Adultes</b> : 1 comprimé par jour le matin à placer dans la fosse canine après brossage des dents ➔ 7 à 15 jours 68,65€* la boîte de 14cp
<b>MICONAZOLE</b> Daktarin®	Gel buccal 2% ➔ A appliquer avec un doigt propre sur la zone à traiter, après les repas. Les prothèses dentaires doivent être retirées la nuit et brossées avec le gel	- <b>Adultes</b> : 5mL 4 x / jr - <b>Enfants &gt; 2ans</b> : 2,5mL 4 x / jr - <b>Nourrissons &gt; 4mois</b> : 1,25mL 4 x / jr (s'assurer que le réflexe de déglutition est acquis) hors AMM mais recommandations IDSA - <b>Nourrissons &lt; 4mois</b> : contre-indication en raison du risque de suffocation ➔ 7 à 15 jours Tube 40g : 4,71€*, Tube 80g : 7,87€*
<b>NYSTATINE</b> Mycostatine®	Suspension buvable 100 000UI/mL ➔ Badigeonnage local ou bain de bouche, puis avaler ou recracher. Après les repas	- <b>Adultes et enfants &gt; 2ans</b> : 1 à 6mL 4 x / jr - <b>Nourrissons</b> : 1mL 4x/j hors AMM mais recommandations IDSA ➔ 14 jours 1,32€* le flacon de 24mL
<b>AMPHOTERICINE B</b> Fungizone 10%®	Suspension buvable 100mg/mL ➔ A conserver au contact de la muqueuse buccale pendant 3 à 4 min.	- <b>Adultes et enfants &gt; 30kg</b> : 1 cuillère à café (5mL) 4 x / jr - <b>Enfants &lt; 30kg</b> : 1mL / 2kg de poids corporel par jour à administrer en 3 prises par jour ➔ 14 à 21 jours 4,71€* le flacon de 40mL

Figure 20 : Recommandations de traitement de première intention de la candidose buccale selon l'Observatoire des Médicaments, Dispositifs Médicaux et Innovations Thérapeutiques en 2018

### 3.1.2. *Les lésions des muqueuses buccales*

Les lésions des muqueuses buccales sont très facilement observables par le chirurgien-dentiste et sont présentes chez beaucoup de patients atteints de déficit du système immunitaire. Dans cette partie, nous aborderons les lésions type aphtes et ulcérations puis les lésions lichénoïdes et enfin les mucites.

#### 3.1.2.1. Les ulcérations buccales dont les aphtes

Les ulcérations correspondent à des pertes de substance de la muqueuse dépassant la membrane basale. L'aphte ne constitue qu'une forme particulière d'ulcération.

Ce dernier est très courant en population générale puisque la prévalence des lésions aphteuses est évaluée entre 5 et 60%. Outre la cause traumatique (morsure, frottement d'une prothèse inadaptée, dent cassée pointue, injection de produit anesthésique, brossage dentaire inadapté), les aphtoses buccales sont idiopathiques. Les théories actuelles penchent vers une maladie auto-immune multifactorielle.

Les aphtes sont des ulcérations inflammatoires, plus ou moins douloureuses, de tailles variables (entre 5 à 10mm de diamètre), rondes ou ovalaires à bords nets. Les patients rapportent une sensation de cuisson suivie d'une macule érythémateuse avec un fond déprimé nécrotique. Celle-ci est de couleur grisâtre ou jaune (« beurre frais ») et est cerclée d'un halo inflammatoire rouge vif (106).



Figure 21 : Aphte de la gencive, d'après Samimi (106)

Le traitement de première intention a pour visée d'améliorer le confort de vie en réduisant la douleur. Il s'agit donc d'antalgiques locaux (lidocaïne) et bains de bouche antiseptiques.

Les aphtes sont retrouvés dans de nombreux cas d'immunodéficience. Toutes les immunodéficiences primaires rapportent une apparition d'aphtose buccale. Les cas les plus importants sont retrouvés dans les désordres auto-inflammatoires. Pour ce qui est des déficits immunitaires secondaires, les aphtes et ulcérations érythémateuses sont retrouvés dans les cas d'immunodéficience secondaire à une infection à VIH, EBV et CMV. Ces lésions sont également présentes chez les patients sous immunosuppresseurs ou suite à une transplantation d'organe dans le cadre de la maladie du greffon (1,107).

### 3.1.2.2. Les lésions lichénoïdes

Les lésions lichénoïdes (ou lichen plan oral) sont des lésions inflammatoires de la muqueuse buccale en réponse à un défaut de fonctionnement du système immunitaire. Elles sont présentes chez plus de 5% de la population adulte mondiale et majoritairement chez les femmes. Ces lésions sont également très présentes chez les sujets immunodéprimés.

Les lésions orales sont généralement asymptomatiques bien que certains patients rapportent des douleurs au contact de certains aliments (trop acides ou épicés) ou du dentifrice (108).

Cliniquement, ces lésions peuvent présenter des stries blanches, des papules blanches, un érythème, une érosion ou des ampoules. Les lésions sont principalement symétriques, bilatérales et multiples. Il existe 6 types de lésions : réticulaire, papulaire, sous forme de plaque, érosive, atrophique et bulleuse. Elles sont présentes au niveau des muqueuses buccales, du dos de la langue et des gencives (109).



*Figure 22 : Lichen plan oral, d'après Hamour (108)*

Ces lésions sont bénignes mais ne sont pas à prendre à la légère puisque 1,4% de ces lésions auront tendance à souffrir d'une transformation maligne sous 7 ans. Le rôle du chirurgien-dentiste est donc primordial pour le diagnostic précoce.

Les lésions asymptomatiques ne nécessitent pas de traitement mais un suivi annuel est préconisé pour contrôler la résolution de l'infection. Pour le cas de lésions symptomatiques, le traitement consiste au maintien d'une bonne hygiène orale, à l'éviction des aliments irritants et à l'élimination des surfaces dentaires rugueuses. Pour les symptômes importants et persistants, l'utilisation de corticoïdes topiques est indiquée (triamcinolone) (108).

Ces lésions peuvent être retrouvées dans le cas d'immunodéficience primaire et plus particulièrement dans les déficits des anticorps. Elles peuvent également survenir

chez les patients sous immunosuppresseurs et donc chez les patients atteints de la maladie du greffon (1,107,110).

### 3.1.2.3. Les mucites

Les mucites correspondent à l'effet secondaire majeur des traitements de chimiothérapies anti-cancéreuses. Elles apparaissent dès la fin de la première semaine de traitement et vont se résorber spontanément 3 semaines après l'arrêt du traitement.

A l'aspect clinique, on observe des lésions érythémateuses semblables à des aphtes. Ces lésions sont douloureuses et se manifestent par une sensation de picotements, de brûlures ou de sécheresse avec une augmentation de la douleur lors de l'alimentation. Tout cela peut entraîner une dysphagie, une dysgueusie ainsi qu'une augmentation des sensibilités dentaires et gingivales.

Les lésions touchent le dos de la langue ainsi que ses bords latéraux mais également les faces internes des joues, le voile du palais ou encore le plancher buccal (110,111).



Figure 23 : Mucites consécutives à des traitements de chimiothérapie, d'après Pulito et al (111)

Le traitement est uniquement symptomatique avec l'administration d'anesthésique de contact afin de faciliter l'alimentation. Une hygiène bucco-dentaire est primordiale à la résolution rapide de ces lésions.

Ces lésions sont donc retrouvées chez les patients suivant un traitement de chimiothérapie qui sont donc immunodéprimés (8,87,110).

### 3.1.3. *Les lésions dentaires*

Les atteintes des organes dentaires rapportées en lien avec un statut d'immunodéficiences sont une augmentation du taux de caries (1). En effet, il a été observé que les patients atteints de déficit du système immunitaire avaient tendance à avoir des lésions carieuses qui se développent bien plus rapidement. Les abcès apicaux sont alors plus réguliers.

En l'occurrence, c'est particulièrement le cas chez les patients atteints d'un déficit primaire de l'immunité qui correspond à un défaut de fonctionnement des anticorps. En effet, les anticorps présents en bouche (majoritairement IgA) étant moins nombreux ou moins fonctionnels, ceux-ci ne joueront pas leur rôle de protection de l'organe dentaire. Les bactéries cariogènes seront alors plus virulentes (1).

Les abcès apicaux sont plutôt retrouvés chez les patients atteints d'un défaut de la phagocytose (1).

### 3.1.4. *Les lésions salivaires*

L'immunodéficiences va également avoir des répercussions au niveau salivaire. Certaines conditions (pathologiques ou iatrogènes) liées à l'immunodéficiences vont venir altérer le fonctionnement des glandes salivaires. Ces dernières seront alors responsables d'une diminution du flux salivaire. Ces conditions sont :

- Une infection opportuniste dans le cadre de l'infection au HIV.

Ce n'est pas systématique mais de nombreux cas de pathologies des glandes salivaires ont été rapportés par des patients consécutivement à une infection par le HIV (112).

- La consommation excessive de cannabis (113).
- La prise d'un médicament immunosuppresseur ou d'un traitement de chimiothérapie (107,110).

Ces traitements vont avoir comme particularité d'agir sur les cellules à forte activité mitotique. Ainsi, les glandes salivaires seront atteintes temporairement le temps du traitement.

La xérostomie ainsi observée en bouche pour ces patients conduira à une dysgueusie ainsi qu'une augmentation de la sensibilité lors de l'ingestion d'aliments acides, salés ou épicés.

### *3.1.5. Les lésions du parodonte*

Les lésions du parodonte sont multiples. En effet, l'état général du parodonte d'un patient a tendance à refléter l'état de santé général de celui-ci. L'immunodéficience n'en est pas une exception. Ainsi un défaut de l'immunité d'un patient aura des conséquences sur la santé parodontale.

#### *3.1.5.1. Gingivite et parodontite*

La gingivite correspond à l'inflammation, réversible, de la gencive. La parodontite correspond, quant à elle, à l'inflammation, irréversible, de l'ensemble du parodonte.

Chez les patients atteints d'immunodéficience, il est très courant d'observer lors de l'examen clinique une inflammation des gencives typique d'une gingivite. Lorsque cette gingivite n'est pas traitée et dure dans le temps, celle-ci va engendrer une

parodontite. Il est à noter que les patients atteints d'immunodéficience auront tendance à présenter tous les critères d'une parodontite de stade 4.

Les patients rapporteront également l'apparition de saignement au brossage.



*Figure 24 : Parodontite de stade 4 observée chez un patient de 17 ans consécutivement à une infection par le HIV, d'après Askinyte et al (112)*

Ce type de lésions du parodonte peut être à la fois trouvé chez les patients atteints de déficit immunitaire primaire et secondaire.

Pour les déficits primaires, des cas de gingivites et parodontites (retrouvées sous le nom Gingivite ulcéro-nécrotique et parodontite ulcéro-nécrotique dans les articles cités selon l'ancienne classification des maladies parodontales) ont été rapportés pour (1).

- Les immunodéficiences combinées avec des fonctionnalités associées ;
- Les défauts d'anticorps ;
- Les dérèglements immunitaires ;
- Les défauts de la phagocytose ;
- Les maladies auto-inflammatoires.

Pour les déficits secondaires, ces situations sont retrouvées pour :

- L'immunosénescence (114) ;
- L'immunodéficience consécutive à un défaut de nutrition (1) ;
- Le cas de la trisomie 21 (50) ;
- Le patient diabétique (63) ;
- Les patients contaminés par le HIV (1,112,115) ;

- Le patient ayant une grande consommation de tabac (44,116)

Une attention toute particulière doit être accordée aux patients fumeurs. En effet, il a été démontré que la consommation excessive de tabac aura pour conséquence de masquer la réaction inflammatoire chez ces patients par un processus de vasoconstriction. Ainsi, les symptômes de la gingivite et de la parodontite seront plus discrets.

### 3.1.5.2. L'hyperplasie gingivale

L'hyperplasie gingivale est une des répercussions buccales de l'immunodéficience. En effet, la prise d'un traitement immunosuppresseur peut avoir ce genre d'effet secondaire. Plus particulièrement c'est le cas de la *Ciclosporine* ou de *Tacrolimus* (110). Cela peut également être observé chez les patients atteints d'un défaut de la phagocytose (1).

Les patients atteints d'hyperplasie gingivale rapporteront un gonflement de la gencive, une douleur à la mastication et une atteinte esthétique de leur sourire. En règle générale, cette hyperplasie s'observe au bout d'un à trois mois après le début du traitement (117).



Figure 25 : Hyperplasie gingivale observée chez un patient sous ciclosporine, d'après Tungare et al (117)

Il est primordial d'inciter le patient à conserver une bonne hygiène bucco-dentaire puisque l'hyperplasie gingivale aura tendance à rendre le contrôle de plaque plus laborieux et ainsi d'engendrer une inflammation secondaire.

Le traitement consiste en une amélioration du contrôle de plaque chez ces patients. Si possible, il peut être nécessaire de substituer le traitement causant cette hyperplasie gingivale.

### 3.1.6. *Les risques de malignité*

Le système immunitaire a un rôle central dans le contrôle des cellules du soi et l'élimination des cellules ayant un développement anarchique. C'est pourquoi, un défaut de fonctionnement de ce système aura pour conséquence d'engendrer une augmentation du risque de développement de lésions malignes. Les cellules immunitaires sont dépassées, ou inopérantes, pour en éviter le développement et la propagation.

Ainsi, en bouche, le chirurgien-dentiste doit surveiller l'ensemble des tissus afin de déceler la moindre lésion suspecte pouvant laisser suspecter un caractère malin. Pour ce faire, une lésion maligne doit être suspectée lorsque l'aspect est érythémateux, les bords ne sont pas bien définis, la lésion n'est pas d'une seule couleur, le développement de la lésion est rapide et la forme n'est pas ronde. Il faut également contrôler l'induration et l'évolution par la prise d'une photographie endo-buccale (118).

En cas de doute, il ne faut pas hésiter à adresser le patient à un praticien plus compétent dans le domaine afin de réaliser une biopsie de la lésion pour en définir la nature.

Les lésions malignes les plus courantes en bouche sont les carcinomes épidermoïdes, les adénocarcinomes, les sarcomes, les lymphomes et les mélanomes oraux malins.



Figure 26 : Carcinome épidermoïde situé sur le bord latéral de la langue, d'après Montero et al (118)

Ces lésions cancéreuses peuvent être retrouvées dans les cas d'immunodéficience primaire et secondaire.

Toutes les immunodéficiences primaires sont à risque de développement de lésions malignes (26) mais plus particulièrement celles constituant une immunodéficience combinée avec fonctionnalités associées ainsi que celles correspondant à un défaut des anticorps (21,23,26).

Pour les déficits secondaires, ces lésions peuvent être retrouvées chez :

- Le patient ayant une forme de malnutrition (119) ;
- Le patient ayant une consommation excessive de tabac, d'alcool ou de cannabis (39,48,113,116,119) ;
- Le patient contaminé par le HIV (67,115) ;
- Le patient contaminé par l'EBV ou le HPV (119) ;
- Le patient ayant subi une transplantation de cellules souches (91)

### **3.2. Les répercussions buccales indirectes**

Il existe deux types de répercussions buccales indirectes :

- Les répercussions buccales faisant partie d'un syndrome global

- Les répercussions buccales liées à une thérapeutique iatrogène immunodéficente.

### 3.2.1. *Les répercussions d'un syndrome général*

Dans cette situation, ce n'est pas l'immunodéficience du patient qui aura des répercussions directes sur le développement de la sphère oro-faciale mais c'est bien un syndrome général qui en sera responsable. Ce syndrome, en plus d'avoir une incidence sur le milieu buccal, sera la cause d'une immunodéficience chez le sujet.

Ces répercussions ne sont donc pas causées par l'immunodéficience du patient. Cependant, il est judicieux pour le chirurgien-dentiste d'en avoir connaissance afin de suspecter un éventuel syndrome général et ainsi de mettre en lumière le défaut de l'immunité qui lui est associé.

#### 3.2.1.1. Les répercussions dentaires

Les atteintes de l'organe dentaire sont nombreuses.

L'anodontie, ou absence totale ou partielle de la denture, est un premier élément évocateur d'un défaut d'immunité. Cette condition pathologique a été rapportée chez les patients atteints de déficit immunitaire primitif combiné avec des fonctionnalités associées ou syndromiques (1).

Un œil attentif doit également être porté sur les chutes prématurées des dents lactéales ou les retards d'éruption. Cela peut être observé chez les patients atteints de déficit combinés avec des fonctionnalités associées ou syndromiques (1,23), mais aussi chez les enfants présentant un désordre auto-inflammatoire (1).

Au niveau du positionnement de l'organe dentaire, il est courant de trouver une malocclusion ou un trouble de l'articulé dentaire. Cela concerne les patients atteints d'un désordre auto-inflammatoire ou les patients suivis pour une drépanocytose (1,55).

Enfin, l'hypominéralisation amélaire doit également faire suspecter la présence d'un défaut de l'immunité primaire. Ce manque de minéralisation de l'émail est retrouvé chez les patients atteints de maladie auto-inflammatoire, d'immunodéficience

combinées avec fonctionnalités associées, de défaut de régulation du système immunitaire et de défaut de la phagocytose (1).

#### 3.2.1.2. Les atteintes globales de la sphère orale

Les répercussions buccales ne concernent pas uniquement l'organe dentaire.

Au niveau anatomique, le sujet peut être atteint d'une macroglossie (23). Il s'agit d'une condition pathologique rare caractérisée par une augmentation significative du volume de la langue.

Au niveau gingival, chez les patients atteints d'un défaut d'immunité et plus particulièrement chez les patients atteints par le HIV, le praticien peut observer une pigmentation mélanique caractéristique. Cette observation est généralement faite chez les patients avec de longs antécédents en rapport avec le HIV en raison des différents traitements pris (anti-retroviral, antifongique etc...) (112).

Enfin, un retard de cicatrisation ou un risque hémorragique élevé doivent également faire suspecter au chirurgien-dentiste un défaut de l'immunité.

#### 3.2.2. *Les répercussions d'une thérapeutique iatrogène*

Les thérapeutiques iatrogènes telles que les traitements par chimiothérapie, immunothérapie et traitements immunosuppresseurs vont également impacter la sphère orale. En effet, plus spécifiquement, ces traitements vont accentuer la susceptibilité aux infections opportunistes (bactériennes avec le développement de stomatites, virales et ses lésions associées et enfin fongiques avec les candidoses).

Le retard de cicatrisation et des lésions types mucites font également partie du tableau clinique des patients traités par une chimiothérapie.

Le risque hémorragique, quant à lui, est retrouvé chez les patients sous immunosuppresseurs ou sous chimiothérapie (110).

### **Ce qu'il faut retenir : « Les répercussions bucco-dentaires »**

- Les répercussions bucco-dentaires peuvent être soit la conséquence directe d'une immunodéficience soit une conséquence indirecte (c'est-à-dire faisant partie d'un syndrome général ou d'une thérapeutique)
- Les répercussions directes sont :
  - Une augmentation de la susceptibilité aux infections
    - Bactérienne : stomatite.
    - Virale : EBV (Sarcome de Kaposi, leucoplasie orale chevelue), HSV (gingivostomatite herpétique, herpès labial), CMV (pétéchies, ulcérations de la muqueuse palatine), HPV (condylome et papillome).
    - Fongiques : candidose.
  - Les lésions des muqueuses buccales : les ulcérations buccales et aphtes, les lésions lichénoïdes, les mucites.
  - Les lésions dentaires : taux accru de caries, abcès apicaux.
  - Les lésions salivaires : diminution du flux salivaire, xérostomie.
  - Les lésions du parodonte : Gingivite, parodontite et Hyperplasie gingivale.
  - Les risques de malignité.
- Les répercussions buccales indirectes sont :
  - Au niveau dentaire :
    - Anodontie, chutes prématurées et retard d'éruption, hypominéralisation amélaire.
  - Au niveau de la sphère orale :
    - Macroglossie, pigmentation mélanique gingivale, retard de cicatrisation et risque hémorragique.

#### **4. PRISE EN CHARGE BUCCO-DENTAIRE DES PATIENTS ATTEINTS DE DI**

La prise en charge des patients atteints de DI dépend du type d'immunodéficience et de son étiologie. Dans le cas d'un DIP, la cible génétique renseigne directement l'agent causal de l'immunodéficience. En revanche, la dichotomie n'est pas aussi simple dans le cas des DIS tant les causes sont variées. Ainsi, on dit du patient qu'il possède un ou des facteur(s) responsable(s) d'une immunodépression, qui devra, dans ce cas, être précisé par le médecin traitant et/ou spécialiste et réévaluée selon l'évolution et le niveau de sévérité de la pathologie concernée. Les recommandations qui suivent sont issues d'accords professionnels et sont reprises en 2011 par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS anciennement ANSM).

Le statut d'immunité d'un patient va donc avoir des répercussions sur son état de santé général et bucco-dentaire. La prise en charge de patients atteints de DI sera donc conditionnée par des recommandations de bonne pratique. Cela implique de soigner le patient selon les données acquises de la science et dans de bonnes conditions afin d'éviter toute aggravation de l'état de santé du patient.

Le respect des règles de bonnes pratiques de prise en charge bucco-dentaire permet d'éviter l'exposition à des risques inhérents aux soins, en particulier :

- Le risque anesthésique
- Le risque hémorragique
- Le risque infectieux
- Le risque médicamenteux
- Le risque de transformation maligne

Comme évoqué plus tôt, le risque principalement rencontré auquel devra faire face le chirurgien-dentiste est le risque infectieux. Les patients atteints d'immunodépression sont des patients susceptibles de développer de nombreuses infections opportunistes. Il revient donc au praticien de s'assurer que la prise en charge médicale n'exposera pas son patient à des risques complémentaires.

Le second risque intervenant dans la prise en charge de patient immunodéficient correspond au risque de transformation maligne. En effet, ces patients sont plus à même de voir développer des lésions malignes (1). Le praticien devra donc être particulièrement attentif au développement de toute lésion endo-buccale.

Le risque hémorragique, quant à lui, principalement associé dans certains DIS. Ce risque est une conséquence d'un traitement pour certains patients immunodéprimés. C'est le cas des patients sous chimiothérapie. Le praticien devra alors adapter sa prise en charge à la condition pathologique de son patient.

Il n'existe pas de preuve scientifique justifiant d'une adaptation des techniques d'anesthésie chez les patients atteints de DI (76).

#### **4.1. *Recommandations générales***

Ces recommandations générales, extraites des recommandations de prise en charge des foyers infectieux bucco-dentaires par la Société Française de Chirurgie Orale correspondent aux consignes de bonne pratique dans la prise en charge bucco-dentaire des patients atteints de DI. Tout praticien est tenu de suivre ces recommandations afin de prodiguer une prise en charge bucco-dentaire en adéquation avec l'état de santé de son patient.

##### **4.1.1. *Anamnèse***

L'anamnèse est un élément primordial de la relation patient-praticien. En effet, avant la réalisation de tout acte, il est recommandé de procéder à un interrogatoire médical afin de connaître les antécédents médicaux du patient. La question « avez-vous / avez-vous eu des problèmes de santé ? » permettra au patient d'expliquer son historique médical et les éventuelles conditions pathologiques dont il souffre.

Lors de cet interrogatoire, le praticien devra questionner son patient sur les traitements médicaux actuels et passés. Aucun traitement ne devra être mis de côté, même si la prise n'est plus d'actualité. Le praticien devra s'informer de la posologie, de la fréquence d'administration et de l'indication de chaque traitement. Cela permettra au praticien d'évaluer l'état d'immunocompétence de la personne qu'il a en face de lui.

Comme vu précédemment, les causes d'immunodéficiência sont nombreuses. Il est donc recommandé de poursuivre l'entretien en questionnant le patient sur ses habitudes de vie. En l'occurrence, le praticien devra s'enquérir d'une malnutrition ou bien de toute conduite addictive (tabac, alcool, substances illicites et leur fréquence).

En cas de doute avec un antécédent médical ou un traitement médicamenteux, il est conseillé de prendre contact avec le médecin traitant ou le médecin prescripteur (76).

Enfin, cette condition d'immunocompétence peut être amenée à évoluer tout au long de la prise en charge de chaque patient. De ce fait, il est recommandé de réactualiser ce questionnaire médical de façon récurrente.

#### **4.1.2. Dépistage**

En cas de doute, le chirurgien-dentiste pourra prendre contact avec le médecin traitant afin de conseiller d'adresser le patient vers un médecin immunologue-allergologue. Ce praticien procédera alors à un examen de dépistage de l'état d'immunocompétence du patient.

Si possible, ce dépistage devra être réalisé en amont de la prise en charge bucco-dentaire afin d'éviter d'exposer le patient à des risques infectieux complémentaires.

### **4.1.3. Prévention**

La prévention des risques est un élément central dans la prise en charge des patients immunodéficients. Partant de ce constat, l'éducation thérapeutique du patient occupe une place primordiale. Le médecin suivant le patient pour son immunodépression et le chirurgien-dentiste devront motiver le patient à l'instauration ou au maintien d'une hygiène bucco-dentaire optimale. Cela passera donc par une motivation à l'hygiène et le rappel des techniques de brossage, du matériel adapté et de la fréquence adéquate à une bonne santé bucco-dentaire.

De plus, le patient devra être informé des risques encourus de par sa pathologie et son traitement ainsi que les répercussions bucco-dentaires inhérentes.

Il est recommandé au praticien de réaliser un examen buccal complet clinique et radiologique lors de la première consultation ainsi qu'un suivi régulier. Le but de cette stratégie thérapeutique est d'intercepter toute pathologie récente et d'en limiter les effets néfastes à long terme (5).

Lors de la prise en charge d'un patient à risque infectieux, toute plaie ouverte non cicatrisée sera considérée comme un risque pour le patient. Ainsi, il est recommandé, de manière préventive, de s'assurer de la cicatrisation muqueuse de ces patients par un contrôle visuel au fauteuil.

### **4.2. Recommandations de prescription**

Afin de prodiguer une prise en charge optimale aux patients, il est nécessaire de différencier les actes dits non-invasifs des actes dits invasifs.

Les *actes non invasifs* correspondent aux actes sanguinolents ou susceptibles d'induire une infection locale, à distance ou générale, il s'agit de :

- Les actes de prévention non sanglants ;
- Les soins conservateurs ;
- Les soins prothétiques non sanglants ;
- Les déposes de sutures post-opératoires ;
- La pose de prothèses amovibles ;
- La pose ou l'ajustement d'appareils orthodontiques ;
- La prise de clichés de radiographies dentaires.

Les *actes invasifs* correspondent donc à tous les autres actes susceptibles d'induire une infection locale, à distance ou bien générale.

Chez les patients de la population générale, les actes invasifs ne nécessitent pas de traitement d'antibiothérapie prophylactique. Cependant, chez les sujets immunodéprimés, l'antibioprophylaxie dépendra des situations cliniques (120).

#### **4.2.1. Antibioprophylaxie**

L'antibioprophylaxie correspond à l'administration d'un antibiotique afin de prévenir le développement d'une infection locale, à distance ou générale. Elle consiste en l'administration d'une dose unique une heure avant la réalisation de l'acte clinique invasif. Elle est nécessaire dans les situations qui seront détaillées par la suite. Ces recommandations sont celles dictées par l'Afssaps en 2011 et sont actualisées si nécessaire (120). Elles relèvent d'un accord professionnel selon l'avis de la Société Française de Cardiologie.

La posologie préconisée :

- Sans allergie aux pénicillines :
  - *Amoxicilline* : 2 grammes par voie orale ou intraveineuse chez l'adulte.
  - *Amoxicilline* : 50mg/kg par voie orale ou intraveineuse chez l'enfant.
- Si allergie aux pénicillines :
  - *Clindamycine* : 600mg par voie orale ou intraveineuse chez l'adulte.
  - *Clindamycine* : 20mg/kg par voie orale ou intraveineuse chez l'enfant.

En fonction du risque infectieux du patient, l'antibioprophylaxie devra être poursuivie jusqu'à constatation de la cicatrisation muqueuse complète.

Les recommandations de **prescription d'une antibiothérapie prophylactique en endodontie** sont reprises dans le tableau 5 :

*Tableau 5 : recommandations d'une antibioprophylaxie en endodontie selon l'Afssaps*

Actes bucco-dentaires invasifs	Patient immunodéprimé
Mise en place d'une digue	NR
Soins endodontiques :	
- Traitement des dents à pulpe vivante	R
- Traitement des dents à pulpe nécrosée	R
- Reprise de traitement	R
Chirurgie péri-apicale :	
- Sans comblement à l'aide d'un substitut osseux	R
- Avec comblement à l'aide d'un substitut osseux	R

NR : non recommandé ; R : recommandé

Les recommandations de **prescription d'une antibioprofylaxie en parodontologie** sont reprises dans le tableau 6 :

*Tableau 6 : recommandations d'antibioprofylaxie en parodontologie selon l'Afssaps*

Actes bucco-dentaires invasifs	Patient immunodéprimé
Actes et soins parodontaux :	
- Détartrage avec et sans surfaçage radiculaire	R
- Sondage parodontal	R
Chirurgie parodontale :	
- Allongement de couronne clinique	R*
Chirurgie de la poche :	
- Lambeau d'accès	R*
- Comblement et greffes osseuses	R*
- Membrane de régénération parodontale	R*
- Protéines dérivées de la matrice amélaire	R*
Chirurgie plastique parodontale :	
- Lambeau déplacé	R*
- Greffe gingivale	R*

*R : recommandé ; \* : le rapport bénéfice/risque infectieux est à prendre en compte*

Les recommandations de **prescription d'une antibioprophylaxie en chirurgie** sont reprises dans le tableau 7 :

*Tableau 7 : recommandations d'antibioprophylaxie en chirurgie selon l'Afssaps*

Actes bucco-dentaires invasifs	Patient immunodéprimé
Avulsion dentaire :	
- Dent sur arcade, alvéolectomie, séparation de racines	R
- Amputation radiculaire	R
- Dent de sagesse mandibulaire incluse	R
- Dent incluse (hors 38/48), dent en désinclusion, germectomie	R
- Chirurgie préorthodontique des dents incluses ou enclavées	R
Autotransplantation	R*
Chirurgie osseuse (hors actes de chirurgie maxillo-faciale)	R*
Exérèse des tumeurs et pseudotumeurs bénignes de la muqueuse buccale	R*
Freinectomie	R*
Biopsie des glandes salivaires accessoires	R*

R : recommandé ; \* : le rapport bénéfice / risque infectieux est à prendre en compte

Les recommandations de prescription d'une antibioprofylaxie pour les **actes chirurgicaux en implantologie** sont reprises dans le tableau 8 :

*Tableau 8 : recommandations d'antibioprofylaxie en chirurgie implantaire selon l'Afssaps*

Actes bucco-dentaires invasifs	Patient immunodéprimé
Chirurgie préimplantaire :	
- élévation du plancher sinusien avec ou sans matériau de comblement	R*
- Greffe osseuse en onlay	R*
- Membrane de régénération osseuse ou matériau de comblement	R*
Chirurgie implantaire :	
- Pose de l'implant	R*
- Dégagement de l'implant	R*
Chirurgie des peri-implantites :	
- Lambeau d'accès, comblement, greffe osseuse, membrane	R*

R : recommandé ; \* : le rapport bénéfice / risque infectieux est à prendre en compte

Les recommandations de **prescription d'une antibioprophylaxie pour les autres actes bucco-dentaires invasifs** sont reprises dans le tableau 9 :

*Tableau 9 : recommandations d'antibioprophylaxie pour les autres actes bucco-dentaires invasifs selon l'Afssaps*

Actes bucco-dentaires invasifs	Patient immunodéprimé
<b>Anesthésie :</b>	
- Anesthésie locale ou locorégionale dans un tissu non infecté	NR
- Anesthésie locale intraligamentaire	R*
<b>Soins :</b>	
- Soins prothétiques à risque de saignement	R
- Soins orthodontiques à risque de saignement	R

NR : non recommandé ; R : recommandé ; \* : le rapport bénéfice / risque infectieux est à prendre en compte

#### **4.2.2. Antibiothérapie curative**

L'antibiothérapie curative correspond à l'administration d'un antibiotique dans le but de traiter une infection bucco-dentaire existante. Le recours à l'antibiothérapie curative se fera toujours en complément d'un traitement local adéquat. Son administration doit tenir compte des bactéries généralement impliquées, du spectre d'activité de l'antibiotique, des critères de gravité ainsi que des antécédents du patient. En première intention, c'est la monothérapie qui est la règle. Cependant, lors d'échec du traitement de première intention, une association peut être envisagée.

La posologie est la suivante :

- En **première intention** :

	Molécule	Posologie
<b>Adulte</b>	<i>Amoxicilline</i>	2g/j en deux prises pendant 7 jours
	<i>Clindamycine</i>	1200mg/j en deux prises pendant 6 jours en cas d'allergie à l'amoxicilline
	<i>Azithromycine</i>	500mg/j en une prise pendant 3 jours
	<i>Clarithromycine</i>	1g/j en deux prises pendant 6 jours
	<i>Spiramycine</i>	9MUI/j en trois prises pendant 6 jours
<b>Enfant</b>	<i>Amoxicilline</i>	50 à 100mg/kg/j en deux prises pendant 6 jours
	<i>Clindamycine</i>	25mg/kg/j en trois ou quatre prises pendant 6 jours
	<i>Azithromycine</i>	20mg/kg/j en une prise pendant 3 jours (hors AMM)
	<i>Clarithromycine</i>	15mg/kg/j en deux prises pendant 6 jours (hors AMM)
	<i>Spiramycine</i>	300 000 UI/kg/j en 3 prises pendant 6 jours

- En **seconde intention** :

	Molécule	Posologie
<b>Adulte</b>	<i>Amoxicilline – Acide clavulanique</i>	2gr/j en deux prises à 3gr/j en trois prises pendant 6 jours
	<i>Amoxicilline + Metronidazole</i>	2gr/j en deux prises pendant 6 jours + 1500mg/j en deux ou trois prises pendant 6 jours
	<i>Metronidazole + Azithromycine</i>	1500mg/j en deux ou trois prises pendant 6 jours + 500mg/j en une prise pendant 3 jours
	<i>Clarithromycine</i>	1g/j en deux prises pendant 6 jours
	<i>Spiramycine</i>	9MUI/j en trois prises pendant 6 jours
<b>Enfant</b>	<i>Amoxicilline – Acide clavulanique</i>	: 80mg/kg/j en trois prises pendant 6 jours
	<i>Amoxicilline + Metronidazole</i>	50 à 100mg/kg/j en deux prises pendant 6 jours + 30 mg/kg/j en deux ou trois prises pendant 6 jours
	<i>Metronidazole + Azithromycine</i>	30mg/kg/j en deux ou trois prises pendant 6 jours + 20mg/kg/j en une prise pendant 3 jours (hors AMM)
	<i>Clarithromycine</i>	15mg/kg/j en deux prises pendant 6 jours (hors AMM)
	<i>Spiramycine</i>	300 000 UI/kg/j en trois prises pendant 6 jours

Les recommandations d'une **antibiothérapie curative pour le traitement des caries, pulpopathies et complications péri-apicales** sont reprises dans le tableau 10 :

Tableau 10 : recommandations d'antibiothérapie curative pour les caries et pulpopathies selon l'Afssaps

Pathologies d'origine infectieuse	Patient immunodéprimé
Caries	NR
Pulpopathies et complications periradiculaires :	
- Pulpopathies (pulpites réversibles ou irréversibles)	NR
- Complications de la pathologie pulpaire	NR

NR : non recommandé

Les recommandations d'une **antibiothérapie curative pour le traitement des maladies parodontales** sont reprises dans le tableau 11 :

*Tableau 11 : recommandations d'antibiothérapie curative pour les maladies parodontales selon l'Afssaps*

Pathologies d'origine infectieuse	Patient immunodéprimé
Parodontites (débridement mécanique) :	
- Chronique	NR
- Agressive localisée	R
- Agressive généralisée	R
- « réfractaire au traitement »	R
Maladies parodontales nécrosantes	R
Parodontites (traitement chirurgical)	NR
Abcès parodontal	R
Lésion combinée endo-parodontale	NR
Infection locale relative aux protocoles de régénération parodontale	R*

NR : non recommandé ; R : recommandé ; \* : le rapport bénéfice / risque infectieux doit être pris en compte

Les recommandations d'une **antibiothérapie curative pour le traitement des pathologies péri-implantaires** sont reprises dans le tableau 12 :

*Tableau 12 : recommandations d'antibiothérapie curative pour les pathologies péri-implantaires selon l'Afssaps*

Pathologies d'origine infectieuse	Patient immunodéprimé
Mucosite péri-implantaire	NR
Peri-implantite	R

NR : non recommandé ; R : recommandé

Les recommandations d'une **antibiothérapie curative pour le traitement des autres infections bucco-dentaires** sont reprises dans le tableau 13 :

*Tableau 13 : recommandations d'antibiothérapie curative pour le traitement des autres infections bucco-dentaires selon l'Afssaps*

Pathologies d'origine infectieuse	Patient immunodéprimé
Accidents d'éruption dentaire :	
- Dent temporaire	NR
- Dent permanente	R
Cellulites :	
- Aiguë (circonscrite, diffusée, diffuse)	R
- Chronique	R
- Actinomyose cervico-faciale	R
Ostéites :	
- Alvéolite suppurée	R
- Ostéite (maxillo-mandibulaire)	R
Infections bactériennes des glandes salivaires	R
Stomatites bactériennes	R
Sinusite maxillaire aiguë d'origine dentaire	R

NR : non recommandé ; R : recommandé

Enfin, il existe des recommandations de **prescription d'une antibiothérapie curative pour certains cas particuliers** qui sont relatés dans le tableau 14 :

Tableau 14 : recommandations d'antibiothérapie curative pour les cas particuliers selon l'Afssaps

Cas particuliers	Patient immunodéprimé
Traumatisme alvéolo-dentaire avec ou sans effraction muqueuse ou osseuse	R
Réimplantation d'une dent luxée lors d'un traumatisme	R
Communication bucco-sinusienne postopératoire récente	R
Alvéolite sèche	NR
Prévention de l'ostéoradionécrose (acte chirurgical sur secteur irradié)	R
Prévention de l'ostéonécrose médicamenteuse (en cas d'acte chirurgical)	
- Biphosphonates par voie orale	NR
- Biphosphonates par IV	R+
Ostéonécrose sans symptomatologie infectieuse	NR
Ostéonécrose d'origine médicamenteuse sans symptomatologie infectieuse	NR

NR : non recommandé ; R : recommandé ; + : première prise dans l'heure qui précède l'acte chirurgical

#### 4.2.3. Interactions médicamenteuses

Les patients immunodéprimés doivent faire l'objet d'une attention particulière concernant les interactions médicamenteuses. Nous rappellerons donc ici les principales interactions à prendre en compte durant la prise en charge bucco-dentaire de ces patients. Ces interactions sont compilées dans le thésaurus des interactions médicamenteuses proposé par l'ANSM (anciennement appelé AFSSAPS).<sup>2</sup>

<sup>2</sup> D'après le Thésaurus des Interactions Médicamenteuses de l'ANSM d'octobre 2020

Pour les immunosuppresseurs cités précédemment (*ciclosporine, sirolimus, tacrolimus*) :

- L'association avec la clarithromycine est déconseillée puisque le métabolisme hépatique de l'immunosuppresseur sera inhibé par l'antibiotique.
- L'association avec le fluconazole risque de majorer la concentration sanguine en immunosuppresseur.
- Le pamplemousse (jus et fruit) est déconseillé puisqu'il augmente les effets indésirables.
- En association avec la clindamycine, l'effet du tacrolimus sera diminué.
- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens en association avec le tacrolimus présentent un effet de néphrotoxicité plus élevé.

#### **4.3. Conduite à tenir**

Le praticien se doit de suivre les recommandations générales de prise en charge afin d'adapter au mieux son plan de traitement et ses moyens thérapeutiques à l'état de santé de son patient. Ces recommandations de bonne pratique sont préconisées par la Société Française de Chirurgie Orale (76).

##### *4.3.1. Le cas général d'un patient immunodéficient*

Pour la prise en charge d'un patient immunodéficient, le praticien se doit de suivre les recommandations générales énumérées précédemment :

- Réalisation d'une anamnèse la plus complète possible et mise à jour régulièrement ;
- Réalisation d'un examen clinique exobuccal et endobuccal rigoureux
- Sensibilisation du patient sur l'importance de l'instauration d'une hygiène bucco-dentaire adéquate ;
- L'objectif de la prise en charge est d'identifier et d'éliminer les foyers infectieux bucco-dentaires (FIBD) existants ;

- Mise en place d'un contrôle régulier ;
- Le chirurgien-dentiste a un réel rôle de dépistage des lésions bucco-dentaires associées à un déficit immunitaire. En cas de doute, il est recommandé de contacter le médecin traitant/prescripteur.

Avant un acte chirurgical, le praticien peut être amené à réaliser des examens complémentaires afin de quantifier le déficit du système immunitaire et d'agir en fonction du risque infectieux. Pour cela, le chirurgien-dentiste pourra avoir recours à :

- Une numération formule sanguine (NFS), un myélogramme pour les patients atteints d'une hémopathie pour évaluer la capacité de cicatrisation
- Un dosage de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) pour contrôler l'équilibre du diabète
- Une sérologie VIH et/ou un dosage de lymphocytes T CD4 (5).

#### 4.3.2. *Les cas particuliers de patients immunodéficients*

Certaines attentions particulières doivent être apportées pour certaines immunodéficiences secondaires.

##### 4.3.2.1. Chimiothérapie

Dans l'idéal, les traitements de réhabilitation bucco-dentaires devront être réalisés en amont de la mise en place de la chimiothérapie. Dans ces conditions, aucune précaution particulière ne doit être prise. La mise en état bucco-dentaire doit être réalisée deux semaines avant le début de la cure de traitement dans le cas d'une chimiothérapie aplasante.

Cependant, pour le patient consultant pour une urgence concomitante à la prise de ce traitement, des précautions sont à prévoir. Une fenêtre thérapeutique doit être discutée et exploitée en concertation avec le médecin prescripteur. Cela ne concerne

que les actes considérés comme urgents puisque tout autre acte est contre-indiqué lors d'une phase active de chimiothérapie en raison de la dépression médullaire engendrée. Cette fenêtre a été établie à 21 jours après la fin du précédent cycle si l'état général du patient le permet.

Les gestes thérapeutiques invasifs ne pouvant être reportés doivent être réalisés en connaissance du bilan biologique sanguin et sous antibioprofylaxie poursuivie jusqu'à cicatrisation muqueuse de la plaie si le taux de PN est inférieur à 500/mm<sup>3</sup>. De plus, l'intervention devra être la moins traumatisante possible, le curetage de la lésion devra être optimal, des sutures berge à berge devront être réalisées. Enfin, la mise en place de colle biologique pourra optimiser la cicatrisation muqueuse (5,76).

#### 4.3.2.2. Thérapie ciblée et immunosuppresseurs

Comme pour les patients sous chimiothérapie, l'idéal est de réaliser un examen bucco-dentaire complet et éliminer tous les FIBD avant la mise en place d'un traitement de thérapie ciblée ou d'immunosuppresseurs. Les gestes chirurgicaux entrepris doivent être le plus éloignés possible dans le temps par rapport au début du traitement afin de s'assurer une cicatrisation muqueuse acquise. En amont de la mise en place du traitement, aucune précaution particulière ne doit être prise.

Pour toute prise en charge concomitante à la prise du traitement immunomodulateur, une fenêtre thérapeutique doit éventuellement être respectée, tout comme la mise en place d'une antibioprofylaxie (121):

- Pour la classe des anti-TNF $\alpha$  (anticorps monoclonaux utilisés dans la prise en charge des maladies inflammatoires chroniques comme la polyarthrite rhumatoïde, le psoriasis ou encore les MICI) un arrêt du traitement 2 à 4 semaines selon la molécule en amont de la réalisation d'un soin à risque infectieux. Une antibioprofylaxie devra être mise en place selon les

recommandations énoncées précédemment. Ex : *Etanercept, Infliximab, Golimumab*

- Pour la classe des anti-CD20 (anticorps monoclonaux ciblant les récepteurs CD20 présents à la surface des LB, utilisés dans la prise en charge des leucémies lymphoïdes chroniques, des lymphomes non hodgkiniens ou de la polyarthrite rhumatoïde), une antibioprophylaxie est recommandée avant tout acte bucco-dentaire. Pour les soins à risque infectieux, si possible il est recommandé de ne pas réaliser la 2<sup>ème</sup> perfusion si le soin d'urgence doit se réaliser entre deux injections. Ex : *Rituximab*
- Pour la classe des anti-IL6 (anticorps monoclonaux se liant spécifiquement aux interleukines pour les bloquer, utilisés dans la prise en charge des arthrites juvéniles idiopathiques et des polyarthrites rhumatoïdes), le traitement devra être arrêté 4 semaines en amont de l'acte bucco-dentaire. Une antibioprophylaxie est recommandée. Ex : *Tocilizumab*
- Pour la classe des anti-métabolites (vus précédemment, utilisés dans la prise en charge de cancers, du psoriasis ou des polyarthrites thumatoïdes), l'arrêt du médicament n'est pas recommandé, cependant, une antibioprophylaxie doit être mise en place. Il faut également tenir compte du risque hémorragique et contrôler la coagulation avant un acte chirurgical. Ex : *Methotrexate*

De même, un suivi bi-annuel chez le chirurgien-dentiste doit être réalisé afin d'anticiper toute complication du traitement général.

**Ce qu'il faut retenir : « Recommandations de prise en charge des patients atteints de DI »**

- Les risques à ne pas négliger sont le **risque infectieux** ainsi que le **risque de transformation maligne**. Enfin, dans certaines conditions, le **risque hémorragique** peut être à prendre en compte.
- Des recommandations générales de bonnes pratiques sont à respecter par les praticiens lors de la prise en charge de patients immunodéficients.
- L'anamnèse est un point incontournable de la prise en charge, elle doit être complète afin de permettre au praticien d'évaluer l'état d'immunocompétence de son patient. Elle doit être renouvelée régulièrement au cours du parcours de santé.
- Au moindre doute, il est recommandé de prendre contact avec le médecin traitant ou le médecin prescripteur qui précisera le niveau d'immunodéficiência et les précautions spécifiques à prendre.
- L'éducation thérapeutique occupe une place centrale dans la prévention des complications. Le patient doit être informé des conséquences éventuelles de son état pathologique et de son rôle dans l'instauration d'une bonne santé bucco-dentaire.
- Un examen clinique endo et exo-buccal doit être réalisé dès la première consultation. En cas de plaie, la cicatrisation muqueuse doit être observée cliniquement.
- Des recommandations de prescription en termes d'antibioprophylaxie et d'antibiothérapie sont à respecter.
- La conduite à tenir consiste en l'élimination des FIBD dans les plus brefs délais, si l'état de santé du patient le permet.
- Dans certaines conditions pathologiques, une fenêtre thérapeutique doit être envisagée. C'est le cas du traitement des patients sous thérapies ciblées ou sous traitement de chimiothérapie.

## Conclusion

Ce travail de thèse rappelle les principes de la classification des déficits immunitaires (DI) selon l'OMS. On distingue donc les déficits immunitaires primaires (DIP) des déficits immunitaires secondaires (DIS). Les déficits primaires sont d'origine génétique et innée alors que les déficits secondaires sont acquis au cours de la vie du patient. Il existe une multitude de déficits qui impacteront tous directement ou indirectement la sphère oro-faciale.

Les répercussions bucco-dentaires toucheront l'intégrité de l'immunité orale mais également les tissus dentaires, les tissus parodontaux et les muqueuses buccales. Le pronostic et le traitement de ces lésions seront conditionnés par un diagnostic le plus précoce possible et la mise en place d'une thérapeutique adaptée. Il est donc primordial pour les chirurgiens-dentistes de connaître et de reconnaître ces lésions afin d'adapter leur prise en charge. En cas de doute, il est recommandé de prendre contact avec le médecin traitant du patient dans les plus brefs délais.

De grands principes de prise en charge sont alors à suivre. L'anamnèse se doit d'être la plus exhaustive possible afin de s'assurer de l'état d'immunocompétence de son patient. Un examen clinique endo-buccal et exo-buccal devra être réalisé et complété par des examens complémentaires d'intérêt. L'objectif de la prise en charge est l'élimination des foyers infectieux bucco-dentaires. Des recommandations de prescription sont à suivre en terme d'antibioprophylaxie, d'antibiothérapie et d'interactions médicamenteuses. Un contrôle régulier devra être instauré afin de surveiller l'évolution de la sphère orale. La coopération du patient est également à rechercher, en effet, l'éducation thérapeutique tient une place primordiale dans le contrôle de la santé bucco-dentaire. Lors de la prise en charge du patient, il est primordial de prendre en compte le risque infectieux mais également le risque de transformation maligne de ces patients. Le risque hémorragique est également à contrôler dans certaines situations d'immunodéficience secondaire.

De nouvelles découvertes en terme d'immunodéficience sont faites chaque année. Il revient donc au praticien chirurgien-dentiste de se tenir informé des nouveautés afin de prodiguer à ses patients une prise en charge adaptée aux données actuelles de la science (122).

## Table des figures

Figure 1 : Représentation schématisée de la lymphopoïèse post-natale depuis la cellule souche hématopoïétique, d'après Biologend.....	18
Figure 2 : Schéma représentatif de la théorie du « système immunitaire en couche » (13) .....	20
Figure 3 : Schéma représentatif de l'évolution du rôle et des fonctions principales du système immunitaire avec l'âge (11) .....	20
Figure 4 : Principaux rôles attribués aux cellules immunitaires d'après X. Mariette .....	22
Figure 5 : Schéma représentatif de la réaction inflammatoire aiguë, d'après X. Mariette .....	24
Figure 6 : Schéma illustratif des critères seuils pathologiques à partir de situations physiologiques impliquant une réaction inflammatoire (aiguë et chronique) prise en charge conjointement par une réponse immunitaire innée et adaptative .....	25
Figure 7 : Schématisation de la structure d'un anticorps (à gauche) et sa conformation dimensionnelle (à droite) (15) .....	27
Figure 8 : Orthopantomogramme d'un patient atteint du syndrome du Papillon-Lefèvre, d'après Abbou Chedid (28) .....	41
Figure 9 : Schéma du principe de fonctionnement de la cytométrie en flux (source : Newport Corporation).....	45
Figure 10 : Les effets du tabac sur le système immunitaire (43) .....	52
Figure 11 : Les 3 phases de développement de l'infection par le VIH .....	66
Figure 12 : Stomatite , d'après Sanchez-Bernal et al (94).....	82
Figure 13 : Sarcome de Kaposi, d'après Sousa et al (97) .....	83
Figure 14 : Leucoplasie orale chevelue, d'après Katherine Humphries (98) .....	84
Figure 15 : Gingivostomatite herpétique, d'après James Heilman (99) .....	84
Figure 16 : Manifestation exo-buccale d'un herpès labial, d'après Ben Tillman (99).....	85
Figure 17 : Ulcération palatine due à une infection à CMV, d'après Lima et al (101) .....	85
Figure 18 : Condylome lingual, d'après Syrjänen (103) .....	86
Figure 19 : Candidose buccale localisée sur la langue, d'après Arya et al (104).....	87
Figure 20 : Recommandations de traitement de première intention de la candidose buccale selon l'Observatoire des Médicaments, Dispositifs Médicaux et Innovations Thérapeutiques en 2018 .....	87
Figure 21 : Aphte de la gencive, d'après Samimi (106).....	89
Figure 22 : Lichen plan oral, d'après Hamour (108).....	90
Figure 23 : Mucites consécutives à des traitements de chimiothérapie, d'après Pulito et al (111) .....	91
Figure 24 : Parodontite de stade 4 observée chez un patient de 17 ans consécutivement à une infection par le HIV, d'après Askinyte et al (112).....	94
Figure 25 : Hyperplasie gingivale observée chez un patient sous ciclosporine, d'après Tungare et al (117) .....	95
Figure 26 : Carcinome épidermoïde situé sur le bord latéral de la langue, d'après Montero et al (118) .....	97

## Table des tableaux

Tableau 1 : synthèse de la classification des déficits immunitaires humoraux, tableau personnel modifié d'après les recherches d'El Bakkouri et al (27) .....	38
Tableau 2 : molécules solubles immunosuppressives issus du travail de Meneghini (78) .....	72
Tableau 3 : préparation biologique polyclonale immunosuppressives issus du travail de Meneghini (78).....	74
Tableau 4 : agents biologiques immunosuppresseurs issus du travail de Meneghini (78) .....	74
Tableau 5 : recommandations d'une antibioprophylaxie en endodontie selon l'Afssaps.....	106
Tableau 6 : recommandations d'antibioprophylaxie en parodontologie selon l'Afssaps.....	107
Tableau 7 : recommandations d'antibioprophylaxie en chirurgie selon l'Afssaps .....	108
Tableau 8 : recommandations d'antibioprophylaxie en chirurgie implantaire selon l'Afssaps	109
Tableau 9 : recommandations d'antibioprophylaxie pour les autres actes bucco-dentaires invasifs selon l'Afssaps .....	110
Tableau 10 : recommandations d'antibiothérapie curative pour les caries et pulpopathies selon l'Afssaps .....	112
Tableau 11 : recommandations d'antibiothérapie curative pour les maladies parodontales selon l'Afssaps .....	113
Tableau 12 : recommandations d'antibiothérapie curative pour les pathologies péri-implantaires selon l'Afssaps.....	113
Tableau 13 : recommandations d'antibiothérapie curative pour le traitement des autres infections bucco-dentaires selon l'Afssaps .....	114
Tableau 14 : recommandations d'antibiothérapie curative pour les cas particuliers selon l'Afssaps .....	115

## Bibliographie

1. Peacock ME, Arce RM, Cutler CW. Periodontal and other oral manifestations of immunodeficiency diseases. *Oral Dis.* 2017
2. Raje N, Dinakar C. Overview of Immunodeficiency Disorders. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2015
3. Heimdahl A, Nord CE. Oral infections in immunocompromised patients. *J Clin Periodontol.* 1990
4. Akintoye SO, Greenberg MS. Recurrent aphthous stomatitis. *Dent Clin North Am.* 2014
5. Maizeray S, Schmouchkovitch A, Boisramé S. Conduite à tenir face à un patient immunodéprimé. *Médecine Buccale -* 2019
6. Bunetel L, Tamanai-Shacoori Z, Martin B, Autier B, Guiller A, Bonnaure-Mallet M. Interactions between oral commensal *Candida* and oral bacterial communities in immunocompromised and healthy children. *J Mycol Medicales.* 2019
7. Leonardi L, Rivalta B, Cancrini C, Chiappini E, Cravidi C, Caffarelli C, et al. Update in Primary Immunodeficiencies. *Acta Bio-Medica Atenei Parm.* 2020
8. Dropulic LK, Lederman HM. Overview of Infections in the Immunocompromised Host. *Microbiol Spectr.* 2016
9. Yatim KM, Lakkis FG. A brief journey through the immune system. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* 2015
10. Rieger MA, Schroeder T. Hematopoiesis. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2012
11. Kumar BV, Connors TJ, Farber DL. Human T Cell Development, Localization, and Function throughout Life. *Immunity.* 2018
12. Cupedo T, Nagasawa M, Weijer K, Blom B, Spits H. Development and activation of regulatory T cells in the human fetus. *Eur J Immunol.* 2005
13. Burt TD. Fetal Regulatory T Cells and Peripheral Immune Tolerance In Utero: Implications for Development and Disease. *Am J Reprod Immunol.* 2013
14. Yu JC, Khodadadi H, Malik A, Davidson B, Salles É da SL, Bhatia J, et al. Innate Immunity of Neonates and Infants. *Front Immunol.* 2018
15. Nicholson LB. The immune system. *Essays Biochem.* 2016
16. Noris M, Remuzzi G. Overview of complement activation and regulation. *Semin Nephrol.* 2013
17. Daugan M, Noe R, Fridman WH, Sautes-Fridman C, Roumenina LT. Le système du complément - Une épée à double tranchant dans la progression tumorale. *médecine/sciences.* 2017
18. Şenel S. An Overview of Physical, Microbiological and Immune Barriers of Oral Mucosa. *Int J Mol Sci.* 2021

19. Costalonga M, Herzberg MC. The oral microbiome and the immunobiology of periodontal disease and caries. *Immunol Lett.* 2014
20. les déficits immunitaires OMS. 1978
21. Yel L. Selective IgA deficiency. *J Clin Immunol.* 2010
22. Kwan A, Abraham RS, Currier R, Brower A, Andruszewski K, Abbott JK, et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency in 11 screening programs in the United States. *JAMA.* 2014
23. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Al-Herz W, Ailal F, Chatila T, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update of the IUIS Phenotypical Classification. *J Clin Immunol.* 2020
24. Cossu F. Genetics of SCID. *Ital J Pediatr.* 2010
25. Haddad E, Hoenig M. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Severe Combined Immunodeficiency (SCID). *Front Pediatr.* 2019
26. Bertrand Y, Baleyrier F. Diagnostic d'un déficit immunitaire primitif de l'enfant. *Rev Francoph Lab.* 2010
27. El Bakkouri J, Aadam Z, Ailal F, Alj HS, Bousfiha AA. Le déficit immunitaire humoral: mieux le connaître pour mieux le prendre en charge. *Pan Afr Med J.* 2014
28. Abou Chedid JC, Salameh M, El-Outa A, Noujeim ZEF. Papillon-Lefèvre Syndrome: Diagnosis, Dental Management, and a Case Report. *Case Rep Dent.* 2019
29. Georjgin-Lavialle S, Rodrigues F, Hentgen V, Fayand A, Quartier P, Bader-Meunier B, et al. Panorama des maladies auto-inflammatoires. *Rev Médecine Interne.* 2018
30. Morice A, Joly A, Ricquebourg M, Maruani G, Durand E, Galmiche L, et al. Cherubism as a systemic skeletal disease: evidence from an aggressive case. *BMC Musculoskelet Disord.* 2020
31. Mollah F, Tam S. Complement Deficiency. *ncbi* 2021
32. Kanegane H, Hoshino A, Okano T, Yasumi T, Wada T, Takada H, et al. Flow cytometry-based diagnosis of primary immunodeficiency diseases. *Allergol Int.* 2018
33. Lian J, Yue Y, Yu W, Zhang Y. Immunosenescence: a key player in cancer development. *J Hematol Oncol* *J Hematol Oncol.* 2020
34. Fülöp T, Dupuis G, Witkowski JM, Larbi A. The Role of Immunosenescence in the Development of Age-Related Diseases. *Rev Investig Clin Organ Hosp Enfermedades Nutr.* 2016
35. Chinen J, Shearer WT. Secondary immunodeficiencies, including HIV infection. *J Allergy Clin Immunol.* 2010
36. Black RE, Morris SS, Bryce J. Where and why are 10 million children dying every year? *The Lancet.* 2003

37. Rytter MJH, Kolte L, Briend A, Friis H, Christensen VB. The immune system in children with malnutrition—a systematic review. *PloS One*. 2014
38. Simet SM, Sisson JH. Alcohol's Effects on Lung Health and Immunity. *Alcohol Res Curr Rev*. 2015
39. Perney P, Portales P, Clot J, Blanc F. Alcool et immunité. *Rev Médecine Interne*. 2001
40. Antony VB, Godbey SW, Hott JW, Queener SF. Alcohol-induced inhibition of alveolar macrophage oxidant release in vivo and in vitro. *Alcohol Clin Exp Res*. 1993
41. Oberti J. Les effets du tabac sur les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. 2017.
42. Sopori M. Effects of cigarette smoke on the immune system. *Nat Rev Immunol*. 2002
43. Arnson Y, Shoenfeld Y, Amital H. Effects of tobacco smoke on immunity, inflammation and autoimmunity. *J Autoimmun*. 2010
44. Gonçalves RB, Coletta RD, Silvério KG, Benevides L, Casati MZ, da Silva JS, et al. Impact of smoking on inflammation: overview of molecular mechanisms. *Inflamm Res*. 2011
45. Tsoumakidou M, Demedts IK, Brusselle GG, Jeffery PK. Dendritic Cells in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008
46. Rom O, Avezov K, Aizenbud D, Reznick AZ. Cigarette smoking and inflammation revisited. *Respir Physiol Neurobiol*. 2013
47. Hagiwara E, Takahashi KI, Okubo T, Ohno S, Ueda A, Aoki A, et al. CIGARETTE SMOKING DEPLETES CELLS SPONTANEOUSLY SECRETING Th1CYTOKINES IN THE HUMAN AIRWAY. *Cytokine*. 2001
48. Tashkin DP. Effects of Marijuana on the Lung and its Defenses against Infection and Cancer. *Sch Psychol Int*. 1999
49. Zhu LX, Sharma S, Stolina M, Gardner B, Roth MD, Tashkin DP, et al.  $\Delta$ -9-Tetrahydrocannabinol Inhibits Antitumor Immunity by a CB2 Receptor-Mediated, Cytokine-Dependent Pathway. *J Immunol*. 2000
50. Ram G, Chinen J. Infections and immunodeficiency in Down syndrome. *Clin Exp Immunol*. 2011
51. Douglas SD. Down Syndrome: Immunologic and Epidemiologic Associations—Enigmas Remain. *J Pediatr*. 2005
52. Thrasher BJ, Hong LK, Whitmire JK, Su MA. Epigenetic Dysfunction in Turner Syndrome Immune Cells. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2016
53. Kanakatti Shankar R. Immunological Profile and Autoimmunity in Turner Syndrome. *Horm Res Paediatr*. 2020
54. Piel FB, Hay SI, Gupta S, Weatherall DJ, Williams TN. Global Burden of Sickle Cell Anaemia in Children under Five, 2010–2050: Modelling Based on Demographics, Excess Mortality, and Interventions. *PLOS Med*. 2013

55. Prise en charge de la drépanocytose chez l'enfant et l'adolescent. *J Pédiatrie Puériculture*. 2006
56. Mebius RE, Kraal G. Structure and function of the spleen. *Nat Rev Immunol*. 2005
57. de Azevedo JTC, Malmegrim KCR. Immune mechanisms involved in sickle cell disease pathogenesis: current knowledge and perspectives. *Immunol Lett*. 2020
58. Tampaki A, Gavriilaki E, Varelas C, Anagnostopoulos A, Vlachaki E. Complement in sickle cell disease and targeted therapy: I know one thing, that I know nothing. *Blood Rev*. 2021
59. Dunmire SK, Hogquist KA, Balfour HH. Infectious Mononucleosis. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2015
60. Vial G, Duffau P, Guillotin V, Mercié P, Ribeiro E. Infection chronique active à EBV : entre lymphoprolifération et immunodéficience. *Rev Médecine Interne*. 2021
61. Dieudonne Y, Martin M, Korganow AS, Boutboul D, Guffroy A. [EBV and immunodeficiency]. *Rev Med Interne*. 2021
62. Berbudi A, Rahmadika N, Tjahjadi AI, Ruslami R. Type 2 Diabetes and its Impact on the Immune System. *Curr Diabetes Rev*. 2020
63. Daryabor G, Atashzar MR, Kabelitz D, Meri S, Kalantar K. The Effects of Type 2 Diabetes Mellitus on Organ Metabolism and the Immune System. *Front Immunol*. 2020
64. Berrou J, Fougeray S, Venot M, Chardiny V, Gautier JF, Dulphy N, et al. Natural Killer Cell Function, an Important Target for Infection and Tumor Protection, Is Impaired in Type 2 Diabetes. *PLoS ONE*. 2013
65. Zhou T, Hu Z, Yang S, Sun L, Yu Z, Wang G. Role of Adaptive and Innate Immunity in Type 2 Diabetes Mellitus. *J Diabetes Res*. 2018
66. UNAIDS. Global HIV & AIDS statistics 2021
67. Lucas S, Nelson AM. HIV and the spectrum of human disease. *J Pathol*. 2015
68. Deeks SG, Overbaugh J, Phillips A, Buchbinder S. HIV infection. *Nat Rev Dis Primer*. 2015
69. Thomas D, Majeti R. Biology and relevance of human acute myeloid leukemia stem cells. *Blood*. 2017
70. LeBien TW, Tedder TF. B lymphocytes: how they develop and function. *Blood*. 2008
71. Takeuchi M, Miyoshi H, Ohshima K. Tumor microenvironment of adult T-cell leukemia/lymphoma. *J Clin Exp Hematop JCEH*. 2021
72. Rice JB, White AG, Scarpati LM, Wan G, Nelson WW. Long-term Systemic Corticosteroid Exposure: A Systematic Literature Review. *Clin Ther*. 2017
73. Youssef J, Novosad SA, Winthrop KL. Infection Risk and Safety of Corticosteroid Use. *Rheum Dis Clin North Am*. 2016

74. McEwen BS, Biron CA, Brunson KW, Bulloch K, Chambers WH, Dhabhar FS, et al. The role of adrenocorticoids as modulators of immune function in health and disease: neural, endocrine and immune interactions. *Brain Res Brain Res Rev.* 1997
75. Coutinho AE, Chapman KE. The anti-inflammatory and immunosuppressive effects of glucocorticoids, recent developments and mechanistic insights. *Mol Cell Endocrinol.* 2011
76. Société Française de Chirurgie Orale. Prise en charge des foyers infectieux bucco-dentaires. *Médecine Buccale Chir Buccale.* 2012
77. Dahlqvist G. Influence des immunosuppresseurs sur les lymphocytes T régulateurs et les cellules dendritiques. 2021.
78. Meneghini M, Bestard O, Grinyo JM. Immunosuppressive drugs modes of action. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2021
79. Anstey A, Lear JT. Azathioprine: clinical pharmacology and current indications in autoimmune disorders. *BioDrugs Clin Immunother Biopharm Gene Ther.* 1998
80. Miroux C, Moralès O, Carpentier A, Dharancy S, Conti F, Boleslowski E, et al. Inhibitory effects of cyclosporine on human regulatory T cells in vitro. *Transplant Proc.* 2009
81. Fantus D, Rogers NM, Grahammer F, Huber TB, Thomson AW. Roles of mTOR complexes in the kidney: implications for renal disease and transplantation. *Nat Rev Nephrol.* 2016
82. Ashokkumar C, Sun Q, Ningappa M, Higgs BW, Mazariegos G, Zeevi A, et al. Antithymocyte globulin facilitates alloreactive T-cell apoptosis by means of caspase-3: potential implications for monitoring rejection-free outcomes. *Transplantation.* 2015
83. Jordan SC, Toyoda M, Kahwaji J, Vo AA. Clinical aspects of intravenous immunoglobulin use in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* 2011
84. Kandus A, Arnol M, Omahen K, Oblak M, Vidan-Jeras B, Kmetec A, et al. Basiliximab versus daclizumab combined with triple immunosuppression in deceased donor renal transplantation: a prospective, randomized study. *Transplantation.* 2010
85. Abulayha A, Bredan A, El Enshasy H, Daniels I. Rituximab: modes of action, remaining dispute and future perspective. *Future Oncol Lond Engl.* 2014
86. Sherif A, Winerdal M, Winqvist O. Immune Responses to Neoadjuvant Chemotherapy in Muscle Invasive Bladder Cancer. *Bladder Cancer Amst Neth.* 2018
87. Amjad MT, Chidharla A, Kasi A. *Cancer Chemotherapy.* ncbi 2022
88. Morgenstern L. A History of Splenectomy. In: Hiatt JR, Phillips EH, Morgenstern L, éditeurs. *Surgical Diseases of the Spleen* 1997
89. Tahir F, Ahmed J, Malik F. Post-splenectomy Sepsis: A Review of the Literature. *Cureus.* 2020
90. Ferrara JLM, Levine JE, Reddy P, Holler E. Graft-versus-host disease. *Lancet Lond Engl.* 2009

91. Majhail NS. Long-term complications after hematopoietic cell transplantation. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2017
92. Annaloro C, Serpenti F, Saporiti G, Galassi G, Cavallaro F, Grifoni F, et al. Viral Infections in HSCT: Detection, Monitoring, Clinical Management, and Immunologic Implications. *Front Immunol.* 2020
93. Vigarios E, Beylot-Barry M, Jegou MH, Oberic L, Ysebaert L, Sibaud V. Stomatite sévère induite par l'ibrutinib : première caractérisation. *Ann Dermatol Vénéréologie.* 2018
94. Sánchez-Bernal J, Conejero C, Conejero R. Recurrent Aphthous Stomatitis. *Actas Dermosifiliogr.* 2020
95. Radu O, Pantanowitz L. Kaposi sarcoma. *Arch Pathol Lab Med.* 2013
96. Kennedy-LeJeune E, Cataldo VD. Kaposi's Sarcoma of the Oral Cavity. *N Engl J Med.* 2017
97. Sousa RH, Souza LL, Guedes PT, Prado-Ribeiro AC, Rodrigues-Oliveira L, Brandão TB, et al. Oral Kaposi sarcoma development is associated with HIV viral load, CD4+ count and CD4+/CD8+ ratio. *Med Oral Patol Oral Cirurgia Bucal.* 2021
98. Rathee M, Jain P. Hairy Leukoplakia. *ncbi* 2022
99. Crimi S, Fiorillo L, Bianchi A, D'Amico C, Amoroso G, Gorassini F, et al. Herpes Virus, Oral Clinical Signs and QoL: Systematic Review of Recent Data. *Viruses.* 2019
100. Drozd B, Andriescu E, Suárez A, De la Garza Bravo MM. Cutaneous cytomegalovirus manifestations, diagnosis, and treatment: a review. *Dermatol Online J.* 2019
101. Lima RB, Santos PSS, Malafronte P, Muller H, Caiaffa-Filho HH, Sens YAS. Oral Manifestation of Cytomegalovirus Associated With Herpes Simplex Virus in Renal Transplant Recipient. *Transplant Proc.* 2008
102. Hübbers CU, Akgül B. HPV and cancer of the oral cavity. *Virulence.* 2015
103. Syrjänen S. Oral manifestations of human papillomavirus infections. *Eur J Oral Sci.* 2018
104. R AN, Rafiq NB. Candidiasis. *ncbi* 2021
105. recommandations prise en charge candidose buccale 2018
106. Vaillant L, Samimi M. Aphtes et ulcérations buccales. *Presse Médicale.* 2016
107. Fall-Dickson JM, Pavletic SZ, Mays JW, Schubert MM. Oral Complications of Chronic Graft-Versus-Host Disease. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2019
108. Hamour AF, Klieb H, Eskander A. Oral lichen planus. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can.* 2020
109. Ismail SB, Kumar SKS, Zain RB. Oral lichen planus and lichenoid reactions: etiopathogenesis, diagnosis, management and malignant transformation. *J Oral Sci.* 2007
110. Donnet. immunodéficience pharmaco-induite: conséquences buccales, prévention et implications thérapeutiques. 2015

111. Pulito C, Cristaudo A, Porta CL, Zapperi S, Blandino G, Morrone A, et al. Oral mucositis: the hidden side of cancer therapy. *J Exp Clin Cancer Res CR*. 2020
112. Aškinyt D. Oral manifestations of HIV disease: A review. 2015
113. Cho CM, Hirsch R, Johnstone S. General and oral health implications of cannabis use. *Aust Dent J*. 2005
114. Ebersole JL, Dawson DA, Emecen Huja P, Pandruvada S, Basu A, Nguyen L, et al. Age and Periodontal Health - Immunological View. *Curr Oral Health Rep*. 2018
115. Ba B, Konate I, Goïta D, Gilles Armel Mb, Coulibaly A, Keita K, et al. Affections bucco-dentaires associées à l'infection à VIH dans le service de maladies infectieuses du CHU de Point-G, Bamako. *Médecine Buccale Chir Buccale*. 2017
116. de March AK, Béné MC, Derniame S, Massin F, Aguilar P, Faure G. Tabac et immunité muqueuse: Inflammation ou déficit immunitaire acquis. *Rev Fr Lab*. 2004
117. Tungare S, Paranjpe AG. Drug Induced Gingival Overgrowth. *ncbi* 2022
118. Montero PH, Patel SG. Cancer of the oral cavity. *Surg Oncol Clin N Am*. 2015
119. Kumar M, Nanavati R, Modi TG, Dobariya C. Oral cancer: Etiology and risk factors: A review. *J Cancer Res Ther*. 2016
120. Fiches pratiques : Prise en charge pratique des patients sous... Ensemble de fiches pratiques du Club Rhumatismes et Inflammations 2016
122. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Cunningham-Rundles C, Franco JL, Holland SM, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol*.2022;

Immunodéficiences, répercussions bucco-dentaire et prise en charge / **Martin HAGE** –  
131 p. : 26 ill. ; 122 réf.

**Domaines** : immunologie, chirurgie dentaire

**Mots clés Libres** : immunologie, immunodéficiences, système immunitaire, déficit immunitaire, répercussions orales, dentaire, lésion, prise en charge

Résumé de la thèse :

En 2019, plus de 13 millions de français étaient suivis pour des Affections Longue Durée dans le système de soin français. Ce nombre est en constante hausse avec l'allongement de l'espérance de vie. De nombreuses ALD indiquent une situation pathologique d'immunodéficiences cliniques. Près de 6 millions de patients en France sont suivis pour des pathologies en lien direct ou indirect avec une condition immunodéficiente. Les chirurgiens-dentistes sont de plus en plus confrontés à la prise en charge de patients avec de multiples traitements dans leur pratique quotidienne. L'évolution des traitements et l'essor des thérapies ciblées montrent qu'il est nécessaire d'actualiser les connaissances des chirurgiens-dentistes omnipraticiens pour ce qui est de l'immunodéficiences et des répercussions bucco-dentaires.

L'objectif de ce travail est donc de faire un état de l'art des connaissances au niveau des différentes classifications des immunodéficiences ainsi que leurs répercussions sur la sphère oro-faciale par une approche bibliographique. Pour cela, un état des lieux actualisé de la littérature scientifique permet de faire une mise à jour des données actuelles de la science à destination des chirurgiens-dentistes amenés à prendre en charge ces patients nécessitant une adaptation de la prise en charge. Des recommandations générales de prise en charge sont alors émises dans le but de systématiser la prise en charge thérapeutique de ces patients.

De plus en plus de références bibliographiques témoignent des répercussions de l'état de santé général sur la santé bucco-dentaire. Cependant, il serait intéressant de travailler sur ce lien bidirectionnel puisque trop peu de ressources, à ce jour, se tournent vers la question du lien inverse de l'équilibre du système immunitaire entretenu par une maladie chronique.

**JURY :**

**Président :** Pr. T. Colard  
**Assesseurs :** Dr. X Coutel  
Dr. M. Dubar  
Dr. L. Roman  
**Membre invité :** Dr. A. During

**Adresse de l'auteur :**