

UNIVERSITE DE LILLE

FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE

Année de soutenance : 2020

N°:

THESE POUR LE

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement le 09 SEPTEMBRE 2020

Par Claire, LEJEMBLE

Née le 15 DECEMBRE 1994 à Grande-Synthe – France

**NEUTROPENIE : REPERCUSSIONS GENERALES, BUCCO-DENTAIRES ET
PRISE EN CHARGE CHEZ L'ENFANT**

JURY

Président : Madame le Professeur Caroline DELFOSSE

Assesseurs : Monsieur le Docteur Thomas TRENTESAUX

Monsieur le Docteur Kevimy AGOSSA

Madame le Docteur Caroline LEVERD

Président de l'Université	:	Pr. J-C. CAMART
Directeur Général des Services de l'Université	:	P-M. ROBERT
Doyen	:	E. BOCQUET
Vice-Doyen	:	A. de BROUCKER
Responsable des Services	:	S. NEDELEC
Responsable de la Scolarité	:	M. DROPSIT

PERSONNEL ENSEIGNANT DE L'U.F.R.

PROFESSEURS DES UNIVERSITES :

P. BEHIN	Prothèses
T. COLARD	Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux
E. DELCOURT-DEBRUYNE	Professeur Emérite Parodontologie
C. DELFOSSE	Responsable du Département d' Odontologie Pédiatrique
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
F. BOSCHIN	Responsable du Département de Parodontologie
E. BOCQUET	Responsable du Département d'Orthopédie Dento-Faciale Doyen de la Faculté de Chirurgie Dentaire
C. CATTEAU	Responsable du Département de Prévention, Economie de la Santé, Odontologie Légale.
A. de BROUCKER	Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux
M. DEHURTEVENT	Prothèses
T. DELCAMBRE	Prothèses
F. DESCAMP	Prothèses
A. GAMBIEZ	Dentisterie Restauratrice Endodontie
F. GRAUX	Prothèses
P. HILDELBERT	Responsable du Département de Dentisterie Restauratrice Endodontie
C. LEFEVRE	Prothèses
J.L. LEGER	Orthopédie Dento-Faciale
M. LINEZ	Dentisterie Restauratrice Endodontie
T. MARQUILLIER	Odontologie Pédiatrique
G. MAYER	Prothèses
L. NAWROCKI	Responsable du Département de Chirurgie Orale Chef du Service d'Odontologie A. Caumartin - CHRU Lille
C. OLEJNIK	Responsable du Département de Biologie Orale
P. ROCHER	Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux
L. ROBBERECHT	Dentisterie Restauratrice Endodontie
M. SAVIGNAT	Responsable du Département des Fonctions-Dysfonctions, Imagerie, Biomatériaux
T. TRENTESAUX	Odontologie Pédiatrique
J. VANDOMME	Responsable du Département de Prothèses

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...

Madame le Professeur Caroline DELFOSSE

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier des CSERD

Section Développement, Croissance et Prévention

Département Odontologie Pédiatrique

Docteur en Chirurgie Dentaire

Doctorat de l'Université de Lille 2 (mention Odontologie)

Diplôme d'Etudes Approfondies Génie Biologie & Médical - option Biomatériaux

Maîtrise de Sciences Biologiques et Médicales

Diplôme d'Université « Sédation consciente pour les soins bucco-dentaires »

(Strasbourg I)

Responsable du Département d'Odontologie Pédiatrique

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de présider le jury de cette thèse, je vous en suis très reconnaissante. Vos enseignements, tout au long de mon parcours universitaire et clinique ont été très enrichissants, et vous avez su partager votre passion pour l'odontologie pédiatrique. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de ma sincère gratitude et de mon plus grand respect.

Monsieur le Docteur Thomas TRENTESAUX

Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier des CSERD

Section Développement, Croissance et Prévention

Département Odontologie Pédiatrique

Docteur en Chirurgie Dentaire

Docteur en Ethique et Droit Médical de l'Université Paris Descartes (Paris V)

Certificat d'Etudes Supérieures de Pédodontie et Prévention – Paris Descartes (Paris V)

Diplôme d'Université « Soins Dentaires sous Sédation » (Aix-Marseille II)

Master 2 Ethique Médicale et Bioéthique Paris Descartes (Paris V)

Formation certifiante « Concevoir et évaluer un programme éducatif adapté au contexte de vie d'un patient »

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. J'ai eu la chance de travailler à vos côtés cette année, en MEOPA. J'ai beaucoup appris de ces vacances, tant sur le côté technique des soins que sur l'abord psychologique des patients. Je tiens également à vous remercier pour votre bienveillance. Veuillez recevoir le témoignage de ma profonde reconnaissance et de mon plus grand respect.

Monsieur le Docteur Kevimy AGOSSA

Maître de Conférences des Universités – Praticien hospitalier des CSERD

Section Chirurgie Orale, Parodontologie, Biologie Orale

Département Parodontologie

Docteur en Chirurgie Dentaire

Docteur de l'Université de Lille – mention Sciences de la vie et de la santé

Master II Santé publique Evaluation médico-économique Recherche Clinique

C.E.S de Parodontologie

Attestation d'Etudes Approfondies en Odontologie

Ancien Assistant des Hospices Civils de Lyon

Ancien Interne en Odontologie

Lauréat de l'Académie Nationale de Chirurgie Dentaire

Responsable de l'Unité Fonctionnelle de Parodontologie au CHU de Lille

*Je tiens à vous remercier d'avoir accepté de siéger dans mon jury.
Merci pour vos enseignements, en cours comme en clinique, qui
m'ont permis de progresser et de faire preuve de plus de rigueur.
Vous avez su partager votre savoir et donner l'envie de faire de mon
mieux. Veuillez trouver dans cet ouvrage l'expression de ma
gratitude et de mon plus grand respect.*

Madame le Docteur Caroline LEVERD

Assistante Hospitalo-Universitaire des CSERD

Section Développement, Croissance et Prévention

Département Odontologie Pédiatrique

Docteur en Chirurgie Dentaire

Spécialiste qualifiée en Médecine Bucco-Dentaire

Je vous suis très reconnaissant d'avoir accepté de diriger cette thèse.

Vous avez spontanément accepté et je vous en remercie. Votre disponibilité, votre implication et vos connaissances m'ont été d'une aide précieuse. J'ai également eu la chance de travailler à vos côtés en MEOPA et à l'hôpital Jeanne de Flandre, vos valeurs humaines et votre engagement sont d'une grande richesse. Veuillez recevoir dans ce travail le témoignage de ma plus grande estime.

Monsieur le Docteur Martin BIOSSE-DUPLAN

Maître de Conférences des Universités – Praticien hospitalier des CSERD

Département Parodontologie

Docteur en Chirurgie Dentaire

Docteur de l'Université de Paris Descartes (Paris V)

Master II Recherche en Biologie orale

C.E.S de Parodontologie

Diplôme inter-universitaire d'implantologie orale (Université de Liège)

Je vous remercie d'avoir contribué à ce travail en adressant le patient atteint de neutropénie congénitale et souffrant de maladie parodontale au service d'odontologie de Lille. Veuillez trouver dans cet ouvrage l'assurance et l'expression de mon plus grand respect.

Je dédie cette thèse...

Table des abréviations

PNN	: polynucléaire neutrophile
CSH	: cellule souche hématopoïétique
G-CSF	: granulocyte - colony stimulating factor
GM-CSF	: granulocyte monocyte – colony stimulating factor
TLR	: toll-like receptor
PAMP	: pathogene associated molecular patterns
NFS	: numération formule sanguine
NAN	: nombre absolu de neutrophiles
AINS	: anti-inflammatoire non stéroïdien
VIH	: virus de l'immunodéficience humaine
HSCT	: hematopoietic stem cell transplantation
AML	: acute myeloid leukaemia
MDS	: myelodysplastic syndrome
AAP	: american academy of periodontology
EFP	: european federation of periodontology
ANSM	: agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
SFPIO	: société française de parodontologie et d'implantologie orale
SFCO	: société française de chirurgie orale
HAS	: haute autorité de la santé
GBI	: gingival bleeding index
OHM	: oral hygiene motivation

Table des matières

1	Introduction	16
2	Rappels hématologiques	17
2.1	Hématopoïèse	17
2.1.1	Définition	17
2.1.2	Déroulement.....	17
2.1.3	Régulation	18
2.2	Granulocyte neutrophile	19
2.2.1	Définition	19
2.2.2	Fonctions.....	20
2.2.3	Taux physiologique	22
3	Neutropénie	24
3.1	Définition	24
3.1.1	Seuil pathologique.....	24
3.1.2	Diagnostic	26
3.1.3	Diagnostic différentiel.....	27
3.2	Classification	27
3.2.1	Selon l'étiologie	27
3.2.1.1	Neutropénie intrinsèque	27
3.2.1.2	Neutropénie acquise.....	28
3.2.2	Neutropénie isolée ou associée	29
3.2.2.1	Neutropénie isolée.....	29
3.2.2.2	Neutropénie associée	29
3.2.3	Selon la sévérité.....	30
3.3	Epidémiologie.....	30
3.4	Répercussions générales et risque infectieux.....	32
3.5	Symptomatologie	34
3.5.1	Adénopathies	35
3.5.2	Fièvre	35
3.5.3	Infections cutanéomuqueuses	36
3.5.4	Infections de la sphère ORL.....	36
3.5.5	Infections pulmonaires	36
3.5.6	Autres symptômes	36

3.6	Traitement	37
3.6.1	Traitement préventif	37
3.6.2	Traitements symptomatiques et étiologiques	37
4	Neutropénie et sphère orale	41
4.1	Répercussions bucco-dentaires	41
4.1.1	Maladie parodontale	41
4.1.2	Ulcérations	47
4.1.3	Candidose	49
4.1.4	Autres infections	50
4.2	Prise en charge au cabinet dentaire	50
4.2.1	Gestion du risque infectieux	50
4.2.2	Troubles de la cicatrisation	53
4.2.3	Suivi parodontal	54
4.2.3.1	Diagnostic de la maladie parodontale	54
4.2.3.2	Traitement parodontal	57
5	Illustration par un cas clinique	59
5.1	Présentation	59
5.1.1	Histoire de la maladie	59
5.1.2	Suivi hématologique	60
5.1.3	Prise en charge thérapeutique	61
5.2	Suivi parodontal	62
5.3	Perspectives	72
6	Conclusion	75
	Table des illustrations	77
	Table des tableaux	79
	Références bibliographiques	80

1 Introduction

La neutropénie correspond à un défaut de globules blancs, les polynucléaires neutrophiles, cellules qui jouent un rôle majeur dans l'immunité innée de l'individu. Celui-ci est alors plus susceptible aux infections, notamment bactériennes et fongiques (1). Si certains cas de neutropénie sont assez fréquents et d'évolution bénigne, d'autres représentent des cas beaucoup plus rares (de l'ordre de 3 à 8,5 par million d'individus) et sévères (2).

Les causes de neutropénie sont multiples et variées. En effet, elle peut être d'origine congénitale ou acquise avec des conséquences, toutefois, assez semblables, même si le degré de gravité peut considérablement varier. Ainsi, la principale répercussion, commune à tous les types de neutropénie, est celle d'un risque infectieux majoré.

De multiples régions de l'organisme peuvent être atteintes, parmi lesquelles la sphère orale. En particulier, chez les enfants, des pertes d'attaches et mobilités dentaires importantes, voire même une exfoliation prématurée des dents temporaires peuvent constituer des signaux d'alerte de la pathologie (3).

Dans un premier temps, nous aborderons le processus de formation des polynucléaires neutrophiles et leurs fonctions. Puis, seront présentées les principales caractéristiques de la neutropénie chez l'enfant et notamment les répercussions générales qui en émanent. Les conséquences bucco-dentaires et la prise en charge requise seront également décrites. Enfin, la présentation d'un cas clinique permettra d'illustrer l'impact de la neutropénie sur la sphère orale.

2 Rappels hématologiques

2.1 Hématopoïèse

2.1.1 Définition

L'hématopoïèse est définie comme un processus physiologique consistant en la formation continue et régulière des cellules sanguines dans la moelle osseuse. Le sang est dans un premier temps produit dans la région para-aortique et le sac vitellin, puis par le foie et le rein entre les 2^{ème} et 7^{ème} mois de vie intra-utérine. La moelle osseuse devient le site prédominant de production à partir des deux derniers mois de vie intra-utérine, pour enfin devenir le site exclusif de formation après la naissance (1).

L'hématopoïèse consiste en la production de cellules spécialisées à partir de cellules souches hématopoïétiques (CSH). Ces cellules spécialisées sont réparties en deux catégories : les cellules lymphoïdes (lymphocytes NK, lymphocytes B et lymphocytes T) et les cellules myéloïdes (cellules dendritiques, monocytes, neutrophiles, éosinophiles, basophiles, érythrocytes et plaquettes) (1).

2.1.2 Déroulement

La production de cellules sanguines différenciées est le résultat d'une cascade hématopoïétique, où se succèdent les cellules souches (CSH), les progéniteurs, les précurseurs et enfin les cellules différenciées (Figure 1).

Les cellules souches hématopoïétiques sont des cellules indifférenciées totipotentes. Elles assurent deux fonctions : leur propre renouvellement, et la production de cellules différenciées sous l'influence d'un signal exogène. Ce dernier permet d'engager la différenciation dans une lignée cellulaire spécifique. Au fur et à mesure de la différenciation des cellules, celles-ci perdent leur capacité d'auto-renouvellement (1).

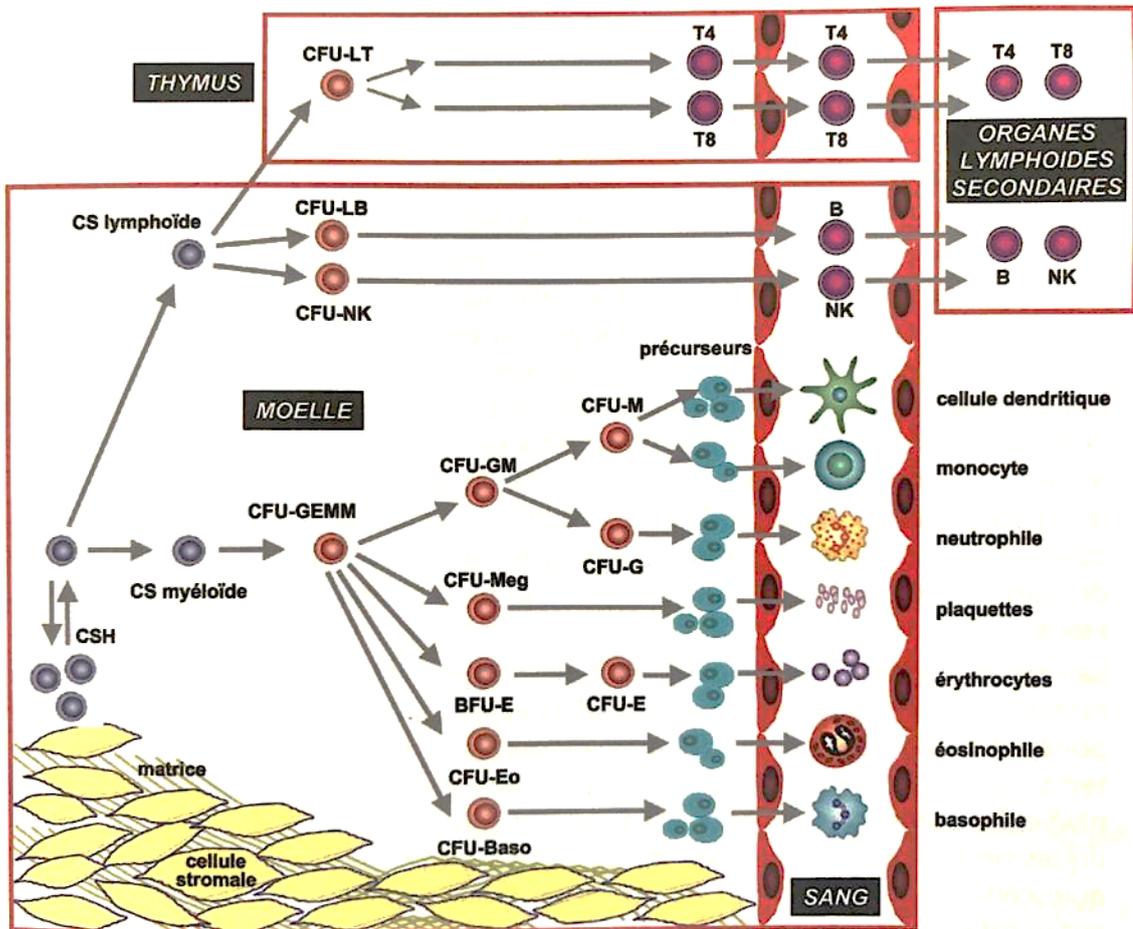


Figure 1 : Cascade hématopoïétique (1)

2.1.3 Régulation

La production médullaire est finement régulée pour adapter le taux de cellules de chaque lignée aux besoins propres de l'individu. Cette régulation se fait par des facteurs à la fois cellulaires, et moléculaires tels que les facteurs de croissance hématopoïétiques (exemple : le GM-CSF granulocyte monocyte colony stimulating factor, intervenant dans les lignées granuleuse et monocyttaire). Plusieurs interleukines sont également impliquées dans le cycle cellulaire, notamment les interleukines 3 et 6. Elles permettent de réguler les cellules souches hématopoïétiques (1).

2.2 Granulocyte neutrophile

2.2.1 Définition

Le polynucléaire neutrophile appartient à la lignée myéloïde. La moelle en produit environ 50×10^9 par jour, et la granulopoïèse dure entre sept et treize jours (4).

Le neutrophile provient, dans un premier temps, de la différenciation d'une cellule souche hématopoïétique en cellule souche myéloïde puis en progéniteur myéloïde commun (CFU-GEMM colony forming unit granulocytic erythroid megakaryocytic monocytic). Celui-ci se différencie à son tour en précurseur granulocyte, qui lui-même permettra la formation du granulocyte neutrophile. A partir de la CFU-GEMM, les progéniteurs sont successivement CFU-GM puis CFU-G. Il s'agit alors d'une cellule mature, fonctionnelle, prête à rejoindre le compartiment sanguin (Fig. 2) (1,5).

Le facteur de différenciation permettant à la fois ce processus cellulaire et la régulation de la libération des PNN dans la circulation sanguine est le G-CSF (granulocyte-colony stimulating factor) (6). Il fait notamment l'objet de certains traitements en cas de neutropénie (7).

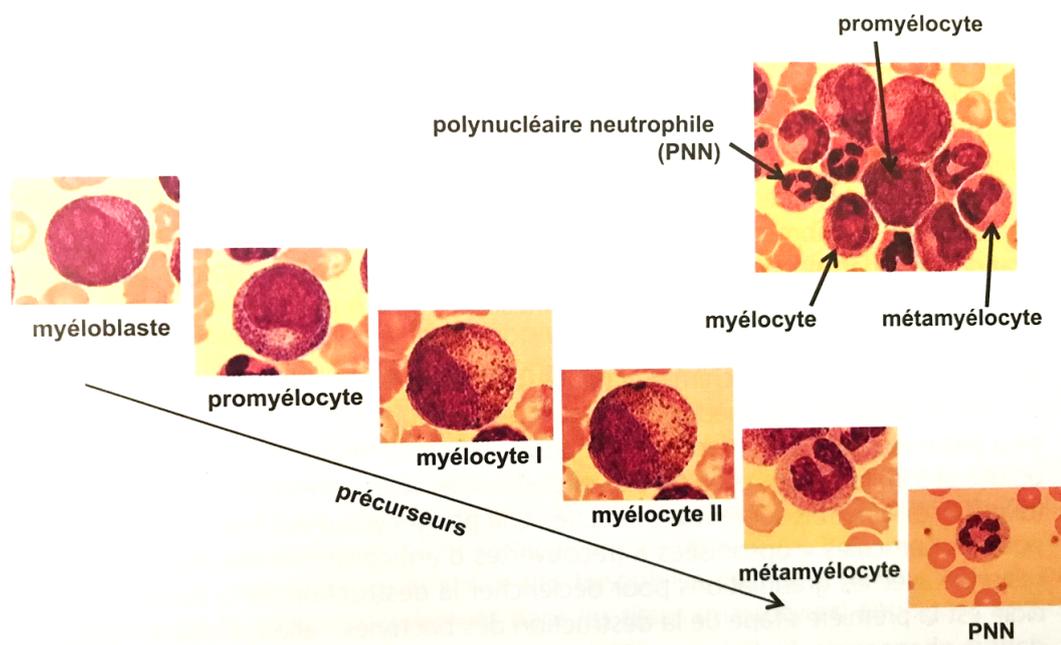


Figure 2 : Granulopoïèse (1)

Sur le plan morphologique, le polynucléaire neutrophile est un globule blanc caractérisé par son noyau, polylobé, et son cytoplasme comportant de nombreuses granulations neutrophiles (mises en évidence par divers colorants lors de l'observation en microscopie électronique) (Fig.2).

Ces granulations sont divisées en deux catégories : primaire et secondaire.

Les granulations primaires azurophiles (apparaissant rouges en microscopie) correspondent à des lysosomes contenant des molécules telles que des myéloperoxydases, des collagénases, des lysozymes, des phosphatases acides, des hydrolases... Les granulations secondaires neutrophiles (beiges) contiennent elles aussi des collagénases, lysozymes mais également des phosphatases alcalines et de la lactoferrine (1).

Le PNN est doté de TLR (toll-like receptors) de différentes natures (TLR-1, -2, -4, -5, -6, -7, -8, -9, -10) qui permettent de reconnaître les PAMPs (pathogene associated molecular patterns) bactériens. Cette interaction permet d'apporter une réponse appropriée à l'agression microbienne (8).

2.2.2 Fonctions

En tant que leucocyte, le PNN joue un rôle dans la défense de l'organisme contre les infections. Plus particulièrement, le PNN permet une défense anti-bactérienne et anti-fongique, grâce à la phagocytose notamment, mais aussi grâce au relargage d'espèces réactives à l'oxygène, de protéases et de peptides anti-microbiens contenus dans ses granulations (4,5,9).

Le granulocyte neutrophile, participe à l'immunité innée, naïve, c'est-à-dire une immunité non spécifique, intervenant en premier lieu dans la défense de l'individu face à une infection. Mais il intervient également dans l'engagement et la régulation de la réponse immunitaire adaptative, spécifique, en produisant notamment de nombreux médiateurs de l'inflammation et des cytokines pro- et anti-inflammatoires (5).

Le PNN fait partie intégrante de la réponse inflammatoire de l'hôte. Elle permet de détruire les micro-organismes et macromolécules étrangères, de nettoyer les débris et de préparer la phase de cicatrisation (9,10). Le granulocyte neutrophile intervient dans la réaction inflammatoire par diapédèse, il traverse la paroi endothéliale pour accéder au tissu concerné par l'attaque microbienne.

Cette étape fait suite à une phase dite de « roulement » où les PNN et cellules endothéliales présentent une adhérence de faible affinité et réversible par l'intermédiaire de molécules d'adhérence de la famille des sélectines. L'expression de ces molécules est ensuite modulée pour permettre une adhérence de forte affinité et non réversible grâce aux intégrines. Ce processus engage finalement le PNN dans une migration transendothéliale, la diapédèse. Il s'agit de la première cellule à migrer depuis le sang circulant vers le foyer inflammatoire (5).

Puis, par chimiotactisme, autrement dit une migration orientée, médié par des molécules comme des interleukines, le PNN parvient à la bactérie responsable de l'agression. Il reconnaît cette particule étrangère via un phénomène d'opsonisation (grâce au complément qui permet le dépôt d'opsonines sur l'agent étranger) puis une vacuole de phagocytose se forme. Elle fusionne ensuite avec les granulations lysosomales, créant ainsi un phagolysosome (5,8).

La bactéricidie, ou la destruction de la bactérie par digestion, se produit à la fois grâce aux réactifs oxydatifs, mais aussi grâce aux protéases et peptides antimicrobiens contenus dans les granulations, processus qui est, quant à lui, indépendant de l'oxygène. Elle s'achève par la mort du polynucléaire, qui déverse alors son contenu, permettant d'attirer d'autres granulocytes neutrophiles par chimiotactisme (procédé selon lequel une cellule en attire une autre grâce à des facteurs comme des toxines bactériennes, des médiateurs tissulaires, ou certaines fractions du complément) (1).

En résumé, les étapes sont successivement : phase de « roulement », adhérence à l'endothélium, diapédèse, chimiotactisme, reconnaissance et adhérence aux micro-organismes, phagocytose, bactéricidie (5,11).

Les PNN apoptotiques sont, par la suite, digérés par des phagocytes qui effectuent la clairance de ces cellules mortes. En déclenchant des signaux anti-inflammatoires et par l'intermédiaire des cytokines IL-23 et IL-17, la production du facteur G-CSF est alors diminuée. Cela mène à une moindre stimulation de la production des PNN pour en maintenir un taux stable. Il s'agit d'un rétrocontrôle, également appelé neutrophil rheostat feedback mechanism ou « neutrostat » (Fig.3) (6). L'apoptose, ou la mort programmée, des PNN est ainsi considérée comme une étape clé de la résolution de l'inflammation, qui permettra par la suite la réparation tissulaire (9).

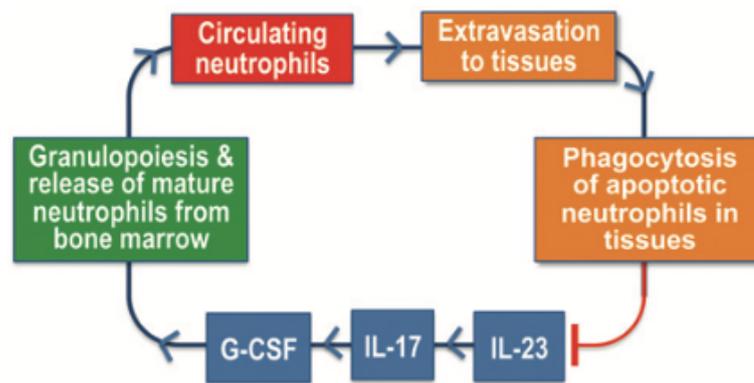


Figure 3 : Schéma du rétrocontrôle permettant de maintenir un taux stable de PNN (6)

Le PNN possède une durée de vie de 24 heures dans le sang périphérique, mais celle-ci est réduite dans le cas de foyers inflammatoires.

Par ailleurs, le compartiment sanguin circulant ne représente que 1 à 5% des PNN du corps, la majorité d'entre eux restant stockés dans le compartiment de réserve médullaire (1,12).

Dans des conditions basales, toutes les heures, environ 6×10^7 neutrophiles/kg sont remplacés. (4)

2.2.3 Taux physiologique

Selon l'âge, le sexe et l'origine ethnique, les normes physiologiques varient. Ces données sont donc à prendre en considération dans l'analyse des paramètres sanguins.

Concernant la formule leucocytaire, il faut privilégier les valeurs absolues, plutôt que les pourcentages, qui ne présentent pas d'intérêt pris isolément.

Chez l'adulte, le taux physiologique de polynucléaires neutrophiles est de 1,5 à 7 G/L. Chez le nouveau-né, la norme est plus élevée de façon physiologique : de 6 à 26 G/L. Celle-ci varie les deux premiers mois de vie selon le terme de l'enfant, pouvant aller de 5 G/L pour un prématuré de 32 semaines, à 12 G/L pour un nouveau-né à terme. Ce taux peut s'élever dans les 72 premières heures puis diminuer de façon progressive jusqu'à environ 2 mois de vie. A 1

an, la norme se situe entre 1,5 et 8,5 G/L puis à 10 ans, entre 1,8 et 8,0 G/L (Tableau 1) (1,13).

Tableau 1 : Valeurs physiologiques des taux de PNN en fonction de l'âge

Age	Taux de PNN (G/L)
Nouveau-né	6 - 26
1 an	1,5 – 8,5
10 ans	1,8 - 8
Adulte	1,5 - 7

Toutefois, la formule leucocytaire ne reflète pas le nombre réel de PNN. En effet, il n'est comptabilisé que la moitié, à savoir le pool circulant. L'autre moitié reste adhérente aux parois des vaisseaux, il s'agit du pool marginé. Celui-ci peut devenir circulant dans diverses situations, telles que le stress, la digestion, l'exercice physique... Le nombre de PNN circulants augmente alors de façon transitoire, par modification de répartition de ces granulocytes (1).

A noter que les individus d'origine africaine ont une valeur normale de polynucléaires neutrophiles plus basse que les individus d'origine caucasienne, pouvant aller jusqu'à 1G/L (1).

3 Neutropénie

3.1 Définition

3.1.1 Seuil pathologique

Etymologiquement, « neutro » fait référence aux neutrophiles, et « pénie » signifie « manque de », « carence ». La neutropénie se définit donc comme un déficit en polynucléaires neutrophiles, dont le taux est inférieur à 1,5 G/L, chez l'adulte.

Chez l'enfant, il existe une neutropénie en-dessous de 1,0 G/L pour un âge de 2 à 12 mois, tandis qu'au-delà de l'âge d'un an, le seuil est de 1,5 G/L (Tableau 2) (12,13).

L'agranulocytose est, quant à elle, définie en cas d'absence complète de polynucléaires neutrophiles dans le sang périphérique. En pratique, elle correspond plutôt aux neutropénies profondes (<0,5 G/L) (14).

Tableau 2 : Valeurs pathologiques des taux de PNN en fonction de l'âge

Age	Seuil pathologique (G/L)
2 – 12 mois	< 1,0
> 12 mois	< 1,5
Adulte	< 1,5

Plusieurs types de neutropénies peuvent être définis, selon la durée du trouble, le mécanisme sous-jacent, et l'étiologie (Fig.4).

La neutropénie est alors définie comme chronique lorsqu'elle dure plus de trois mois, transitoire pour une durée de moins de trois mois et intermittente s'il existe des périodes de correction spontanée du taux de PNN (15). La neutropénie cyclique correspond, quant à elle, à une périodicité des épisodes de neutropénie et de récupération de 21 jours (2,15).

Deux autres types de neutropénies sont à distinguer : la neutropénie dite centrale de la neutropénie dite périphérique. La neutropénie centrale

correspond à une diminution de la production des PNN matures dans le compartiment de stockage médullaire (en particulier un défaut des stades tardifs de maturation, avec moins de 10% de PNN matures), tandis que pour la neutropénie périphérique, la maturation des PNN dans la moelle osseuse est normale (4,15). Ces deux mécanismes peuvent être combinés.

De la même façon, la neutropénie peut être définie selon son mécanisme pathogénique : la diminution de production des PNN, la séquestration au niveau des pools endothéliaux ou tissulaires, et la destruction périphérique des PNN (16).

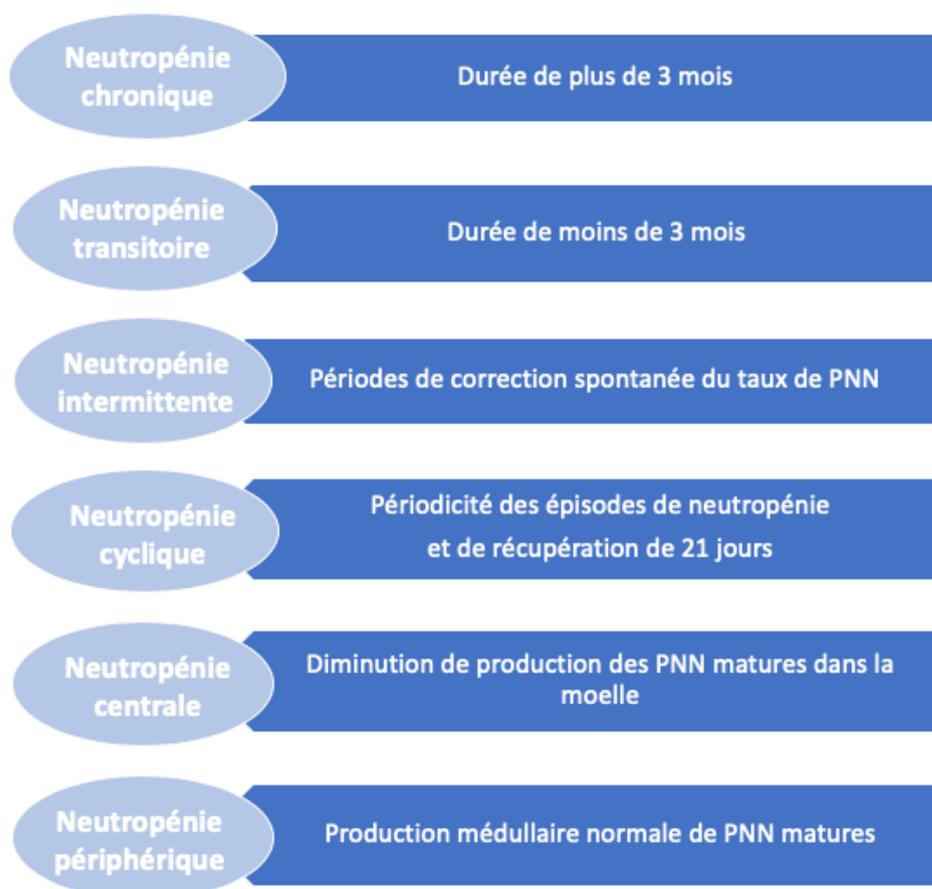


Figure 4 : Définitions des différents types de neutropénie

La neutropénie n'est pas une maladie en tant que telle, mais plutôt « le signe d'un désordre sous-jacent affectant la moelle osseuse ou le sang périphérique » (7).

3.1.2 Diagnostic

Le diagnostic repose sur la **numération de la formule sanguine** (NFS, ou hémogramme), réalisée à partir d'un prélèvement de sang veineux recueilli sur un anticoagulant qui chélate le calcium plasmatique : l'EDTA (acide éthylène diamine tétra acétique) (1). Cet examen est notamment indiqué en présence de signes et symptômes récurrents, dès les premières semaines de vie parfois, tels que : fièvre associée à des troubles respiratoires, infections sévères, maladie parodontale sévère très tôt dans l'enfance (2)...

La formule leucocytaire est directement donnée avec certains automates, mais en cas de difficultés d'analyse, elle est alors réalisée à partir d'un frottis sanguin (par étalement d'une goutte de sang sur une lame de verre, séchée et colorée au MGG May-Grünwald et Giemsa, examinée au microscope).

La formule leucocytaire est dans un premier temps exprimée en pourcentage, puis en valeur absolue (en G/L). Les variations de la formule leucocytaire sont définies à partir de ces valeurs absolues.

L'hémogramme est ainsi l'examen complémentaire principal permettant la confirmation de la neutropénie. Celle-ci pourra alors être classée de « légère » à « sévère » suivant le nombre absolu de neutrophiles (NAN) dans le sang périphérique.

Par ailleurs, la numération de la formule sanguine permettra également de savoir si la neutropénie est isolée ou associée à une anémie, ou thrombocytopenie par exemple (1).

Il est nécessaire de réaliser plusieurs hémogrammes sur plusieurs semaines pour affirmer le diagnostic de neutropénie, car de façon physiologique, le nombre de PNN fluctue. Selon certains auteurs, la neutropénie est ainsi confirmée sur un total de 3 échantillons (c'est-à-dire trois hémogrammes) par semaine sur une durée de 6 semaines. Il existe également des variations saisonnières et nycthémérales du taux de PNN (4).

De façon non systématique, un **examen de la moelle osseuse** peut également être réalisé. En déterminant le pourcentage respectif de chaque lignée cellulaire, le myélogramme permet de connaître l'existence d'un excès ou d'un défaut quantitatif d'une lignée cellulaire par rapport aux valeurs normales. Dans

le cas de la neutropénie centrale, le myélogramme met donc en évidence une diminution de la formation de granulocytes neutrophiles, et un arrêt de la granulopoïèse au stade de promyélocyte (1,2,17).

Des **analyses génétiques** peuvent aussi faire partie de l'analyse diagnostique en confirmant, notamment, le caractère héréditaire de la pathologie (2).

Enfin, des **examens d'ordre immunologique** peuvent également être réalisés et permettent d'affirmer le diagnostic de neutropénie auto-immune en mettant en évidence des auto-anticorps anti-neutrophile par exemple (2).

3.1.3 Diagnostic différentiel

Pour rappel, la neutropénie n'est pas une maladie au sens strict du terme, mais plutôt « le signe d'un désordre sous-jacent affectant la moelle osseuse ou le sang périphérique » (7). Elle est, par conséquent, à différencier de la leucémie qui se définit comme une hémopathie maligne caractérisée par la prolifération de cellules hématopoïétiques immatures (les blastes). Cette pathologie entraîne des désordres cellulaires, dont la neutropénie.

Toutefois, « neutropénie » ne signifie pas systématiquement « leucémie ». La diminution de taux de PNN peut être la conséquence de diverses autres pathologies (d'origine virale, bactérienne, médicamenteuse...) (18).

3.2 Classification

Diverses classifications permettent de répertorier les neutropénies, et de les catégoriser. Trois types seront décrits ci-dessous.

3.2.1 Selon l'étiologie

3.2.1.1 Neutropénie intrinsèque

Une neutropénie intrinsèque correspond à une neutropénie d'origine congénitale. Elle est notamment retrouvée dans les pathologies telles que :

- Syndrome de Kostmann
 - Syndrome de Shwachman-Diamond
 - Syndrome de Chediak-Higashi
 - Dyskératose congénitale
 - Neutropénie cyclique
 - Neutropénie chronique sévère (en relation avec des anomalies phénotypiques, des altérations métaboliques)
 - Neutropénie congénitale bénigne
 - Dysgénésie réticulaire
 - Anémie de Fanconi
- (12,16,18,19)

3.2.1.2 Neutropénie acquise

Différentes causes peuvent être impliquées. En voici quelques exemples :

- Certains médicaments : immunodépresseurs, antirétroviraux, pénicillines, céphalosporines, AINS, sulfamides, phénothiazine, procaïnamide, quinine, cotrimoxazole...
 - Radiothérapie
 - Chimiothérapie
 - Infections : typhoïde, brucellose, tuberculose, leishmaniose, hépatite B, hépatite C, VIH, influenza, septicémies graves
 - Connectivite, maladie du collagène vasculaire (polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux systémique)
 - Greffe de moelle osseuse
 - Déficience nutritionnelle (vitamine B12, vitamine B9 folate, cuivre, fer, anorexie mentale)
 - Neutropénie d'origine immune (auto-immune primitive ou secondaire, allo-immune, iso-immune néonatale)
 - Hémopathies acquises (leucémie aiguë, aplasie médullaire, myélodysplasie, hyperlymphocytose à grands lymphocytes granuleux)
 - Endocrinopathies (complications de l'hyperthyroïdie, hypothyroïdie, insuffisance surrénalienne, panhypopituitarisme)
- (12,16,18–21)

Lorsque le bilan étiologique de la neutropénie est négatif, celle-ci peut être considérée comme « idiopathique » (15). Il s'agit, ainsi, d'un diagnostic fait par exclusion de toutes les autres causes (médicamenteuse, génétique, infectieuse, inflammatoire, auto-immune ou maligne) (22).

3.2.2 Neutropénie isolée ou associée

3.2.2.1 Neutropénie isolée

La neutropénie est dite « isolée » lorsque l'individu ne présente pas d'autres anomalies de l'hémogramme. Tel est le cas dans les situations suivantes :

- Neutropénie immune (allo-immune du nouveau-né, ou auto-immune)
- Neutropénie chronique idiopathique
- Neutropénie cyclique
- Syndrome de Kostmann
- Trouble de répartition (trouble de margination des PNN)

3.2.2.2 Neutropénie associée

La neutropénie peut être associée à une anémie et/ou une thrombopénie. Il s'agit alors de bicytopénie ou de pancytopénie lorsque tous les types cellulaires provenant de la moelle sont concernés.

La neutropénie associée, contrairement à la neutropénie isolée, a plutôt une origine centrale et fait alors partie intégrante d'une hémopathie maligne.

Ce type de neutropénie se retrouve dans les cas suivants :

- Hypersplénisme
- Aplasie médullaire
- Dysplasie médullaire
- Myélofibrose
- Prolifération maligne intramédullaire

3.2.3 Selon la sévérité

Selon la numération des polynucléaires neutrophiles, la neutropénie peut être qualifiée de « légère », « modérée » ou « sévère » (14,19,23). Ces grades permettent d'évaluer le risque infectieux inhérent aux variations du taux de PNN.

Neutropénie légère	: 1,0 à 1,5 G/L
Neutropénie modérée	: 0,5 à 1,0 G/L
Neutropénie sévère	: <0,5 G/L

Plus la neutropénie est profonde et prolongée, et plus le risque d'infections bactériennes et/ou fongiques devient important, jusqu'à engager le pronostic vital dans certains cas.

Toutefois, il est important de retenir que le taux sanguin de PNN circulants ne représente qu'une partie du stock total de PNN disponibles. La capacité de mobilisation de ces cellules et les capacités de renouvellement médullaire ne sont pas prises en compte dans cette valeur (19).

D'autres informations sont également importantes à prendre en considération dans la démarche diagnostique de la neutropénie, et d'en évaluer le caractère urgent.

Il convient alors d'analyser les éléments suivants :

- la présence d'une infection évolutive
- l'existence de comorbidités et d'anomalies à l'examen clinique
- la présence d'anomalies concernant d'autres lignées hématologiques sur l'hémogramme

(15)

3.3 Epidémiologie

La grande majorité des neutropénies est acquise (d'origine infectieuse, immune, hématologique ou médicamenteuse). Elles s'intègrent plus rarement dans le cadre d'une pathologie constitutionnelle complexe (syndrome de Kostmann par exemple) (4,19).

Les neutropénies congénitales, ou héréditaires, sont assez rares. Elles représentent, d'après des études européennes, une prévalence de 2 par million d'habitants (24). Elles peuvent soit être isolées, soit faire partie d'une maladie génétique complexe (4). Différents gènes peuvent être impliqués, comme le montre le diagramme ci-dessous (Fig.5) (2).

L'une des mutations les plus fréquentes est celle du gène ELANE (parfois nommé gène ELA2, codant pour l'élastase neutrophile), retrouvée chez 40 à 55% des patients atteints de neutropénie congénitale (neutropénie congénitale sévère ou neutropénie cyclique) (4,6).

La neutropénie congénitale sévère, parfois appelée syndrome de Kostmann, est habituellement diagnostiquée avant l'âge de 6 mois, tandis que la neutropénie cyclique est découverte le plus souvent durant la deuxième année de vie ou même plus tard (les manifestations cliniques de ce type de neutropénie étant moins sévères) (4).

En tant que neutropénie congénitale, le syndrome de Kostmann est beaucoup moins fréquent, et serait plutôt associé à une mutation du gène HAX1 (codant pour une protéine mitochondriale).

Le syndrome de Shwachman-Diamond représente, lui, un quart des neutropénies congénitales répertoriées en France. Il associe des désordres d'ordre hématologique et un syndrome malformatif avec notamment une insuffisance pancréatique (4).

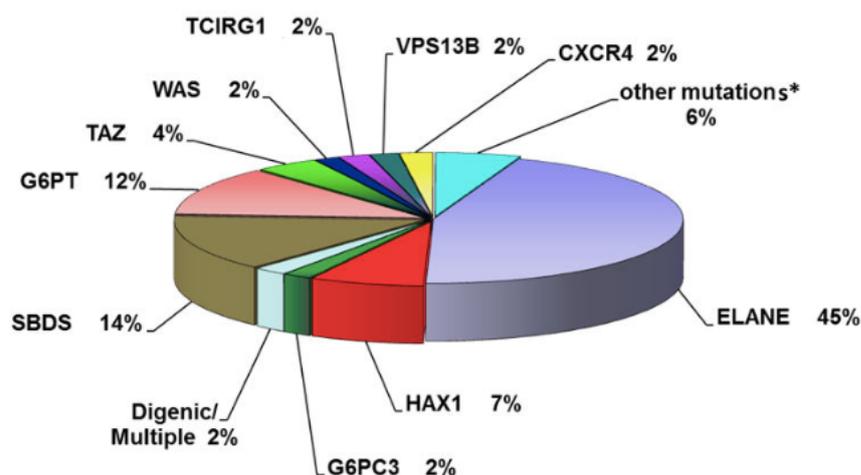


Figure 3. Genes with germline mutations associated with severe congenital neutropenia
 Data based from 650 patients with severe congenital neutropenia registered in the European and North-American Branches of the Severe Chronic Neutropenia International Registry.
 *Mutations in *JAGN1*, *LAMTOR2*, *GFI1*, *LYST*, *USB1* or mitochondrial DNA.

Figure 5 : Diagramme représentant les gènes impliqués dans des mutations germinales et leurs proportions, associés aux neutropénies congénitales sévères (2)

Les neutropénies auto-immunes primitives représentent la principale cause de neutropénie chez l'enfant. Elles sont le plus souvent d'évolution bénigne et spontanément résolutives, d'où le nom de « neutropénie chronique bénigne » de l'enfant (12,16).

La neutropénie auto-immune correspond à une destruction des PNN dans le sang périphérique par des auto-anticorps, et est dite « primitive » lorsqu'aucune autre pathologie ne lui ait associée. Son incidence est estimée à 1/100 000, et concerne plutôt l'enfant en bas âge.

Les neutropénies auto-immunes secondaires, dont l'origine est multifactorielle dans ce cas, sont le plus souvent découvertes chez l'adulte (16).

La plupart des neutropénies diagnostiquées chez les enfants hospitalisés correspondent, quant à elles, à une infection virale. Elles sont le plus souvent considérées comme bénignes, car transitoires, et ne se compliquent généralement pas d'infections sévères. Au contraire, les neutropénies constitutionnelles, plus rares, sont symptomatiques de façon plus précoce, et sources d'infections plus sévères (19).

3.4 Répercussions générales et risque infectieux

Les polynucléaires neutrophiles jouant un rôle essentiel dans la défense de l'organisme contre les infections, une diminution significative de leur taux a donc pour conséquence un **risque infectieux majoré**. En effet, en cas de neutropénie, l'individu perd sa première ligne de défense face aux agressions des micro-organismes tels que les bactéries, les champignons, et les macromolécules étrangères à l'organisme. L'activité anti-infectieuse de ces granulocytes peut également être compromise par des désordres fonctionnels tels qu'une altération du chimiotactisme ou de la phagocytose, comme dans le syndrome de Papillon-Lefèvre par exemple (7,12). Il s'agit alors d'un défaut qualitatif, qui peut être combiné à un défaut quantitatif.

Cette susceptibilité face aux infections, bactériennes comme fongiques (notamment à *Candida* et *Aspergillus*), varie selon le taux de PNN. Celle-ci est quasiment nulle lorsque la neutropénie est dite « légère », c'est-à-dire un taux de PNN supérieur à 1,0 G/L. La susceptibilité augmente progressivement de 1,0 à 0,2 G/L, puis devient majeure en-deçà de 0,2 G/L (15).

Le risque infectieux dépend également du mécanisme, périphérique ou central, à l'origine de la neutropénie. Il semble plus important en cas de neutropénie centrale, que ce soit pour le risque d'infection bactérienne, comme pour le risque d'infection mycosique (4). De manière générale, l'infection a une origine bactérienne le plus souvent, mais en cas de neutropénie profonde et prolongée, le risque d'infection mycosique, en particulier à *Aspergillus*, devient plus important. Quant aux infections virales et parasitaires, elles ne sont généralement pas plus fréquentes en cas de neutropénie (16).

Selon la durée du trouble, le risque infectieux et les complications sont également plus ou moins sévères. Une neutropénie durant plus de 10 jours est considérée comme à haut risque infectieux par exemple. Ce dernier est également d'autant plus important que l'installation de la neutropénie est rapide (25). Quant aux complications, celles-ci s'avèrent moindres dans le cas de neutropénie, en particulier fébrile, d'une durée de moins de 7 jours (26).

Enfin, le taux de monocytes est un facteur supplémentaire pouvant moduler le risque infectieux. Il permet d'ailleurs d'expliquer la tolérance de certaines formes de neutropénie constitutionnelle profonde. En effet, en cas de défaut de PNN, d'autres cellules agissent par compensation pour assurer l'immunité de l'individu. Ainsi, une monocytose, hyperéosinophilie et hypergammaglobulinémie peuvent être associées à la neutropénie, et sont inversement proportionnelles à sa sévérité (2,4).

En résumé, le risque infectieux dépend à la fois de la profondeur de la neutropénie, de la durée, du mécanisme, mais également du taux des autres cellules immunitaires.

Par ailleurs, certaines études mettent en évidence le risque de transformation maligne associée aux neutropénies congénitales. Ce risque a notamment été

observé chez des patients porteurs des mutations suivantes : les gènes ELANE (risque plus fréquent pour la neutropénie congénitale sévère que pour la neutropénie cyclique), HAX1, SBDS... La sévérité de la neutropénie, par modification de l'homéostasie de la moelle osseuse et hyperstimulation de la lignée des monocytes, serait un des facteurs favorisant l'évolution en leucémie. A celui-ci s'ajoute l'exposition au facteur de croissance G-CSF. En effet, la stimulation à long terme de la moelle osseuse avec de fortes doses administrées, par injection ou cumulées, est susceptible de provoquer une transformation maligne (2,4,23,27).

3.5 Symptomatologie

La neutropénie peut être complètement asymptomatique, et dans ce cas découverte de façon fortuite au cours d'un bilan, ou entraîner de plus lourdes conséquences comme une septicémie, méningite, endocardite, ou pneumonie. Ces manifestations sont plus rares mais peuvent exister (16,18). A noter que parmi les neutropénies congénitales, celle de type cyclique entraîne des symptômes de moindre sévérité par rapport à la neutropénie congénitale sévère (28).

Cependant, la neutropénie en elle-même n'entraîne pas de symptômes spécifiques. Les manifestations cliniques témoignent de la baisse d'immunité de l'individu et sont consécutives à des infections locales, régionales, et/ou générales.

Les manifestations infectieuses intéressent le plus souvent les sites ORL, cutanéomuqueux et pulmonaires (15).

En cas de neutropénie profonde, les infections aiguës entraînent une symptomatologie différente. Les signes locaux d'inflammation sont notamment plus discrets, une absence de pus est à noter, et l'évolution est le plus souvent nécrosante (13).

3.5.1 Adénopathies

Une adénopathie correspond à une augmentation de volume pathologique d'un ganglion lymphatique. Elle peut être due à un phénomène infectieux, inflammatoire ou tumoral. Elle correspond à une réaction lymphocytaire et/ou macrophagique, face à une infection loco-régionale ou générale, dans le cadre de la neutropénie.

La découverte d'adénopathies étant fréquente chez l'enfant, en particulier en saison hivernale dans le cadre d'épisodes rhinopharyngés, une démarche étiologique rigoureuse doit être appliquée. Il convient alors de préciser s'il s'agit d'une adénopathie isolée ou d'une polyadénopathie, de caractériser le siège des ganglions, leur taille, leur consistance mais aussi d'établir un interrogatoire recueillant diverses informations (antécédents médicaux, vaccinations, médicaments...), ainsi qu'un examen clinique recherchant une altération de l'état général, de la fièvre, des sueurs, des signes cutanés... Enfin, selon les données cliniques, des examens complémentaires pourront être réalisés. L'hémogramme est l'examen complémentaire de première intention, il permettra d'affirmer, le cas échéant, le diagnostic de neutropénie (sous réserve de répéter l'examen sur plusieurs semaines) (1).

3.5.2 Fièvre

La cause de la fièvre chez le patient neutropénique est parfois difficile à déterminer. Plus de la moitié des neutropénies fébriles aboutissent finalement au diagnostic de « fièvre sans étiologie retrouvée ». La fièvre peut être le symptôme d'infections bactériennes, fongiques, ou virales, mais aussi celui d'une toxicité médicamenteuse. Enfin, l'hémopathie elle-même peut provoquer une fièvre, qualifiée alors de « spécifique » (26).

Par ailleurs, ce symptôme n'est pas forcément représentatif de la sévérité du trouble (25).

3.5.3 Infections cutanéomuqueuses

Elles peuvent se présenter sous forme de folliculite, furoncle, cellulite, voire sous forme d'abcès (22,29). Ces lésions sont généralement causées par les bactéries de type *Staphylococcus Aureus* ou *Streptococcus* (4,10).

3.5.4 Infections de la sphère ORL

Des manifestations telles que des sinusites, laryngites, pharyngites ou otites (en particulier chez l'enfant) peuvent être retrouvées en cas de neutropénie et être, plus ou moins, associées à d'autres troubles de la sphère orale (2,10,11,22,23,29,30).

3.5.5 Infections pulmonaires

Des cas de pneumonie sont décrits dans les neutropénies congénitales sévères. Etant donné la moindre défense de l'individu face aux infections, elles guérissent alors plus difficilement (2,24).

3.5.6 Autres symptômes

Divers autres symptômes sont parfois retrouvés dans les situations de neutropénie. Les infections périanales, comme les ulcérations anales, abcès périrectaux et dermohypodermes périnéales en font partie (11,13,24,26). Les abcès périrectaux sont caractéristiques des neutropénies chroniques centrales. En cas de neutropénie cyclique, des douleurs abdominales peuvent être rapportées (16). Elles seraient attribuées à une ulcération de la muqueuse intestinale (10).

La cicatrisation peut également être altérée dans des situations de neutropénie congénitale (24).

Enfin, des signes de faiblesse voire de prostration et des malaises sont parfois décrits (11,18,31).

3.6 Traitement

3.6.1 Traitement préventif

La cytokine G-CSF peut être administrée en prévention, dans le cas de neutropénies chimio-induites. En stimulant la lignée granulocytaire, elle permettra de réduire la durée et la profondeur de la neutropénie, induite par les médicaments cytotoxiques comme le méthotrexate ou la ciclosporine (15).

De même, une antibioprofylaxie, à base de fluoroquinolones le plus souvent, peut être envisagée en prévention de l'infection. Elle est recommandée pour les patients à haut risque, c'est-à-dire pour une neutropénie profonde, et d'une durée supérieure à sept jours. En revanche, le bénéfice n'a pas été démontré pour des patients dont le risque est moindre (26).

Une prévention des infections mycosiques, par itraconazole ou voriconazole, peut aussi être discutée dans le cas de neutropénies profondes et prolongées (16).

3.6.2 Traitements symptomatiques et étiologiques

Le traitement de la neutropénie est d'abord symptomatique (traitement des infections en particulier), puis étiologique (par stimulation de la production des PNN) (16).

La prise en charge thérapeutique dépend de plusieurs facteurs. Les premières situations à distinguer sont celles en l'absence ou en présence de complications infectieuses.

En l'absence de tels symptômes, une surveillance est tout de même nécessaire. Les patients, ou les parents quand les enfants sont atteints, doivent être vigilants quant à une manifestation anormale, comme une fièvre par exemple. Une antibiothérapie à spectre large (β -lactamine + quinolone par exemple) est alors indiquée, ainsi que la mise en place d'un traitement par le facteur de croissance G-CSF. Le patient est invité à consulter au plus vite son médecin référent (15).

De manière générale, le patient est suivi régulièrement même si aucun traitement spécifique n'est instauré, grâce à des hémogrammes répétés tous les deux à trois mois.

En présence de complications infectieuses récurrentes, un traitement de fond doit être mis en place. Il diffère selon le type de neutropénie.

En cas de neutropénie auto-immune primitive, c'est-à-dire lorsqu'aucune autre pathologie ne lui ait associée, une corticothérapie est indiquée, en complément d'une prophylaxie anti-infectieuse (cotrimoxazole). Pour les neutropénies auto-immunes secondaires, le traitement consiste en celui de la pathologie sous-jacente (corticoïdes et/ou immunosuppresseurs). Dans les deux cas, le facteur G-CSF peut être administré au début de la prise en charge. Il permet de stimuler la lignée granulocytaire, et donc la production de PNN (15).

En cas de neutropénie chronique idiopathique sévère, ce facteur de croissance granulocytaire doit être prescrit au long cours (15). Si le patient est réfractaire à ce type de traitement, une allogreffe de moelle osseuse peut être envisagée (10).

Concernant les neutropénies congénitales, le G-CSF a permis d'améliorer la qualité de vie des patients. Il a été utilisé pour la première fois en 1988, et permet à la fois de corriger la neutropénie mais aussi de réduire la susceptibilité de l'individu aux infections (2,4,23).

La cytokine GM-CSF a également été prescrite pour stimuler la production de PNN autrefois, mais elle présente une moindre efficacité et est moins bien tolérée (provoquant notamment une hyperéosinophilie) (4). Elle ne permet pas d'activer la voie de signalisation NAMPT (nicotinamide phosphoribosyl transferase) dont est dépendante la granulopoïèse des neutrophiles, d'où son manque d'efficacité, contrairement au G-CSF, qui est donc la seule cytokine administrée actuellement en cas de neutropénie (32).

Selon le type d'infection, la prise en charge thérapeutique varie également. S'il s'agit d'une neutropénie dite modérée, compliquée par des infections superficielles ou de la sphère ORL, et en l'absence de marqueurs inflammatoires (protéine C réactive CRP < 15 mg/L), une antibiothérapie orale et une surveillance minutieuse de type ambulatoire seront suffisantes.

Au contraire, s'il s'agit d'une neutropénie qualifiée de sévère, compliquée par un sepsis (présence d'un agent infectieux dans un tissu normalement stérile (25)), une hospitalisation doit de suite être programmée. Des examens complémentaires pourront être réalisés (analyse urinaire, radiographie

pulmonaire, hémoculture...), et une antibiothérapie par voie parentérale sera administrée. Un traitement anti-fongique sera également prescrit en cas de fièvre persistant au-delà de 48 heures (4).

Si aucune amélioration n'est notée, l'administration de G-CSF pourra débuter. La dose standard est de 5 µg/kg par jour, mais l'enfant qui a déjà bénéficié de ce type de traitement se verra administré une dose à laquelle il est susceptible de répondre. Selon l'évolution, le traitement sera ajusté. L'objectif est de maintenir un NAN > 1,0 G/L, valeur seuil habituellement suffisante pour améliorer les symptômes (2).

Le G-CSF est habituellement bien toléré, mais des effets indésirables peuvent survenir comme une splénomégalie, une thrombocytopénie, une glomérulonéphrite, une vascularite, d'importantes éruptions cutanées, une ostéopénie, des douleurs osseuses ou une ostéoporose (2,4,23,27). L'administration à long terme de ce facteur de croissance, en particulier à des doses élevées, augmente également le risque d'apparition de leucémie chez les enfants atteints de neutropénie congénitale. Aucun seuil au-delà duquel le risque de transformation maligne deviendrait significatif n'a clairement été identifié. Toutefois, certaines études ont montré que les patients ayant reçu plus de 10 µg/kg par injection ou plus de 10 000 µg/kg en doses cumulées avaient un risque nettement augmenté d'apparition de leucémie (2).

En particulier, les patients seraient plus sujets à développer un syndrome myélodysplasique (MDS myelodysplastic syndrome) ou encore une leucémie aiguë myéloïde (AML acute myeloid leukaemia), le G-CSF ayant le rôle de promouvoir certains clones dits malins (23,33). Une surveillance annuelle à partir d'un examen de la moelle osseuse comportant des analyses cytogénétiques et un dépistage de certaines mutations est alors recommandée (2).

Cependant, ce risque reste sujet à controverse. En effet, la neutropénie congénitale est considérée comme étant un stade pré-leucémique, indépendamment du traitement par G-CSF. La prédisposition au cancer fait partie intégrante de la pathologie et a été décrite bien avant l'introduction du facteur de croissance comme thérapeutique (2,4,23). Cette transformation maligne serait associée à l'acquisition de mutations du gène codant pour le récepteur CSF3R (G-CSF étant le ligand). 80% des individus ayant développé

une AML ou un MDS seraient porteurs de telles mutations, auxquelles peuvent s'en additionner d'autres types (2,23).

Concernant les patients ne répondant pas au traitement par G-CSF ou ceux développant des pathologies à type de AML ou MDS, la seule option thérapeutique consiste en la transplantation de cellules souches hématopoïétiques (HSCT haematopoietic stem cell transplantation) (2,23,34).

Dans tous les cas, la découverte d'une neutropénie associée à une infection évolutive, qu'elle soit profonde (septicémie, pneumopathie...) ou simplement cutanée ou focale (angine par exemple), est toujours une urgence médicale. Cela est justifié par le caractère potentiellement grave des infections associées à la neutropénie (15).

4 Neutropénie et sphère orale

4.1 Répercussions bucco-dentaires

Les manifestations bucco-dentaires peuvent être multiples et atteindre aussi bien les tissus dentaires et gingivaux que les muqueuses intra-orales comme la langue, les joues, ou les lèvres.

4.1.1 Maladie parodontale

La gingivite et la parodontite font partie des principales manifestations buccales de la neutropénie (Fig.6 et 7) (2,7,11,23,29,31,35,36). Elles intéressent aussi bien les adultes que les enfants. Ce sont des pathologies d'origine infectieuse à manifestation inflammatoire atteignant le parodonte superficiel (fibro-muqueuse gingivale), uniquement, pour la gingivite, mais également le parodonte profond (ligament, cément et os alvéolaire) pour la parodontite (37,38). Cette dernière se développe lorsque **l'équilibre entre atteinte microbienne et réponse de l'hôte est rompu** (3,11).

Les PNN jouent un rôle primordial dans cette réponse, ils interviennent très tôt en migrant depuis le chorion jusqu'à l'épithélium de jonction, puis dans le sillon gingivo-dentaire (39,40). Dans les tissus gingivaux, ils représentent plus de 95% des globules blancs et forment la première ligne de défense contre le biofilm sous-gingival (6,29).

La symptomatologie de ces atteintes parodontales est aggravée par la présence de facteurs locaux aggravants comme le tartre (biofilm dentaire minéralisé), d'où l'intérêt d'un bon contrôle de plaque et d'un suivi parodontal régulier. Lorsque la maladie parodontale est en phase d'activité, divers symptômes peuvent être rapportés tels que : saignements (spontanés ou non), suppurations, halitose, œdème... D'autres manifestations sont fréquemment présentes en cas d'atteinte parodontale : migrations, mobilités dentaires, sensibilités au froid et/ou au chaud, récessions gingivales... Ces répercussions sont quasiment constantes en cas de neutropénie centrale profonde (15). Des abcès gingivaux récidivants, non expliqués par une cause locale, peuvent

également être rapportés dans certains cas (ex : syndrome de Kostmann ou neutropénie cyclique) (Fig.8) (14,36).

Dans le cas où le diagnostic de la neutropénie n'est pas encore connu, les pertes d'attaches et les mobilités dentaires peuvent être un des signaux d'alerte de la maladie. De même, **l'exfoliation prématurée des dents temporaires** (comme dans le syndrome de Chediak-Higashi) doit faire rechercher l'existence d'une maladie systémique (36,41–43). L'état parodontal de l'enfant permet ainsi de refléter, en partie, son état de santé général (3).



Figure 6 : Photographie intrabuccale illustrant la maladie parodontale en denture mixte (inflammation gingivale sévère avec plaque visible à l'œil nu)
(Photographie du Docteur Biosse-Duplan)



12 year old boy without G-CSF treatment



2 ½ year old girl, G-CSF non-responder

Figure 7 : Photographies intrabuccales de deux patients souffrant de neutropénie congénitale sévère causée par des mutations du gène ELANE, mettant en évidence la maladie parodontale (inflammation sévère des gencives, érythémateuses, hypertrophiques, récessions vestibulaires visibles...) (2)



Figure 8 : Photographie intrabuccale d'une enfant âgée de 4 ans, atteinte de neutropénie cyclique, présentant un abcès gingival récidivant en regard de la dent 41 (14)

Une nouvelle classification des maladies parodontales a été publiée en 2018, et remplace désormais la classification d'Armitage de 1999. Il s'agit aujourd'hui de « la classification des maladies et des affections parodontales et péri-implantaires », élaborée conjointement par l'AAP (American Academy of Periodontology) et l'EFP (European Federation of Periodontology) à Chicago en 2017 (44,45). Le sujet a été développé et présenté par la SFPIO (Société Française de Parodontologie et d'Implantologie Orale) en partenariat avec Colgate lors d'un webinar, auquel y ont notamment participé les Pr Philippe Bouchard, Dr Maria-Clothilde Carra, Dr Stéphane Karner et Dr Francis Mora. Cette nouvelle classification consiste à caractériser la maladie par stade et par grade (Tableaux 3 et 4). Les stades, de 1 à 4, sont définis par la sévérité, la distribution et la complexité des lésions. Quant aux grades, de A à C, ils correspondent à la progression plus ou moins rapide de la maladie, et à des facteurs de risque comme le diabète par exemple. La forme localisée garde la même définition que dans l'ancienne classification, c'est-à-dire quand moins de 30 % des dents sont atteintes (46).

Il est intéressant d'utiliser cette classification permettant de caractériser l'atteinte parodontale de l'individu pour à la fois avoir des critères objectifs d'évolution, suivre une thérapeutique adaptée au type de la maladie, mais aussi avoir une référence commune entre praticiens.

Tableau 3 : Classification des maladies parodontales selon leur sévérité, la complexité de leurs lésions et leur étendue (44)

Stade		I	II	III	IV
Sévérité	Perte d'attache interdentaire	1 à 2 mm	3 à 4 mm	≥ 5 mm	≥ 5 mm
	Alvéolyse radiographique	1/3 coronaire (<15%)	1/3 coronaire (15 à 33%)	1/3 moyen et plus	1/3 moyen et plus
	Dents absentes pour raison parodontale	Aucune		≤ 4 dents	≥ 5 dents
Complexité	Profondeur de poche	≤ 4 mm	≤ 5 mm	≥ 6 mm	≥ 6 mm
	Alvéolyse radiographique	Horizontale essentiellement	Horizontale essentiellement	Verticale ≥ 3 mm	Verticale ≥ 3 mm
	Lésions inter-radiculaires*	Non ou classe I	Non ou classe I	Classe II ou III	Classe II ou III
	Défaut crestal	Non ou léger	Non ou léger	Modéré	Sévère
	Besoin en réhabilitation prothétique	Non	Non	Non	Oui
Etendue	Localisée (< 30 % des dents atteintes), généralisée ou touchant les molaires et les incisives				

*Classification des lésions inter-radiculaires (Fig.9) :

- Classe I = perte horizontale des tissus de soutien ne dépassant pas un tiers de la largeur de la dent ou 3 mm
- Classe II = perte horizontale des tissus de soutien dépassant un tiers de la largeur de la dent ou 3 mm mais n'atteignant pas la largeur totale de l'espace inter-radiculaire
- Classe III = destruction horizontale de part en part des tissus de soutien, lésion transfixiante

(47)

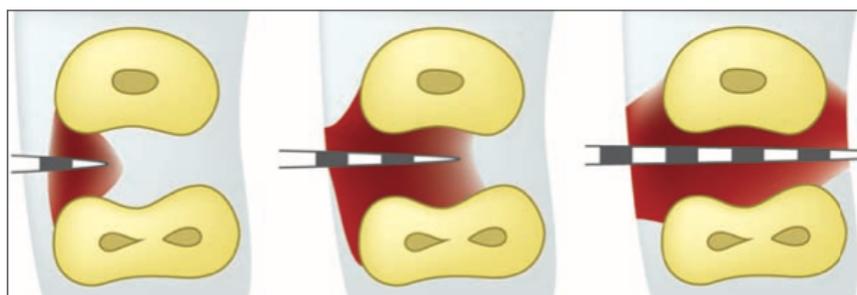


Fig. 1. Les lésions interradiculaires (d'après Hamp et al., 1975) : classe 1 initiale ; classe 2 en « cul-de-sac », classe 3 transfixiante.

Figure 9 : Classification des lésions inter-radiculaires, d'après Hamp et al. (47)

Tableau 4 : Classification des maladies parodontales selon le taux de progression de la maladie et la présence de facteurs de risque majeurs (44)

Grade		A	B	C
		Progression lente	Progression modérée	Progression rapide
Critères	Perte d'attache ou alvéolyse radiographique sur les 5 dernières années	Non	< 2 mm	≥ 2 mm
	Ratio pourcentage alvéolyse/âge	< 0,25	0,25 - 1	> 1

	Ratio quantité de plaque bactérienne/ destruction parodontale	Importante/ faible	Normal	Faible/importante
Facteurs modifiants	Tabac	Non fumeur	< 10 cigarettes/jour	≥ 10 cigarettes/jour
	Diabète	Non	HbA1c < 7,0%	HbA1c ≥ 7,0%

En tant que maladie systémique affectant une catégorie de globules blancs, la neutropénie peut aussi être considérée comme un facteur de risque associé aux parodontites. En effet, la défense immunitaire de l'organisme n'étant plus correctement assurée, elle prédispose au développement d'une parodontite. Celle-ci est alors associée à un défaut de production, d'activation, ou d'expression des PNN (chimiotactisme, bactéricidie, phagocytose) (3).

L'AAP classe la neutropénie comme une maladie systémique qui affecte la réponse immunitaire de l'hôte et qui, par conséquent, **joue un rôle majeur dans la perte des tissus parodontaux par modification de l'inflammation parodontale** (Fig.10) (41,48).

De façon physiologique, l'inhibition de la plaque dentaire supra-gingivale se fait grâce à l'abrasion intraorale, le flux salivaire et à ses composants. La lactoferrine, par exemple, est une glycoprotéine salivaire normalement produite par les PNN. Elle joue un rôle essentiel dans l'inhibition de l'adhésion bactérienne en séquestrant le facteur nutritionnel qu'est le fer. En cas de neutropénie, ce moyen de défense fait alors défaut, bien qu'il ne représente qu'une partie des mécanismes permettant d'inhiber la croissance de la plaque dentaire supra-gingivale. De même, les défensines alpha, la cathélicidine LL37 ou encore la calprotectine sont des peptides anti-microbiens impliqués dans l'immunité du parodonte produits par les PNN (8,41).

Classification	Disorders	ICD-10 code
1.	Systemic disorders that have a major impact on the loss of periodontal tissues by influencing periodontal inflammation	
1.1.	Genetic disorders	
1.1.1.	Diseases associated with immunologic disorders	
	Down syndrome	Q90.9
	Leukocyte adhesion deficiency syndromes	D72.0
	Papillon-Lefèvre syndrome	Q82.8
	Haim-Munk syndrome	Q82.8
	Chediak-Higashi syndrome	E70.3
	Severe neutropenia	
	– Congenital neutropenia (Kostmann syndrome)	D70.0
	– Cyclic neutropenia	D70.4
	Primary immunodeficiency diseases	
	– Chronic granulomatous disease	D71.0
	– Hyperimmunoglobulin E syndromes	D82.9
	Cohen syndrome	Q87.8
1.1.2.	Diseases affecting the oral mucosa and gingival tissue	
	Epidermolysis bullosa	
	– Dystrophic epidermolysis bullosa	Q81.2
	– Kindler syndrome	Q81.8
	Plasminogen deficiency	D68.2
1.1.3.	Diseases affecting the connective tissues	
	Ehlers-Danlos syndromes (types IV, VIII)	Q79.6
	Angioedema (C1-inhibitor deficiency)	D84.1
	Systemic lupus erythematosus	M32.9
1.1.4.	Metabolic and endocrine disorders	
	Glycogen storage disease	E74.0
	Gaucher disease	E75.2
	Hypophosphatasia	E83.30
	Hypophosphatemic rickets	E83.31
	Hajdu-Cheney syndrome	Q78.8
1.2.	Acquired immunodeficiency diseases	
	Acquired neutropenia	D70.9
	HIV infection	B24
1.3.	Inflammatory diseases	
	Epidermolysis bullosa acquisita	L12.3
	Inflammatory bowel disease	K50, K51.9, K52.9

Figure 10 : Extrait de la classification des maladies systémiques qui affectent les tissus parodontaux (48)

4.1.2 Ulcérations

La neutropénie est susceptible d'engendrer de façon récurrente des ulcérations de la muqueuse buccale (Fig.11 et 12) (7,11,12,14,23,24,31,35,36,39,49). Ces pertes de substance profonde peuvent être recouvertes d'une pseudomembrane composée d'un enduit fibrineux grisâtre, de tissu gingival

nécrosé, de plaque dentaire et de cellules inflammatoires, que la neutropénie soit congénitale ou acquise. Elles sont pourvoyeuses de fortes douleurs pour le patient, mais peuvent aussi être responsables de dysphagie et d'hypersialorrhée.

Les ulcérations peuvent parfois être révélatrices de la maladie, comme dans le cas de la neutropénie cyclique idiopathique. Les lésions buccales sont uniques ou multiples, aphtoïdes et récurrentes, apparaissant toutes les 3 semaines. Elles cicatrisent, toutefois, rapidement et spontanément (49).

Dans le cadre d'une neutropénie légère à modérée, les ulcérations gingivales sont plutôt localisées et peu nombreuses, tandis que pour la neutropénie sévère ou l'agranulocytose, les lésions sont davantage généralisées ou confluentes, associées à des douleurs plus intenses, voire même à de la fièvre (14).

La gravité de ces manifestations ulcéreuses, dues à une exacerbation de la virulence des germes saprophytes de la flore orale, est corrélée à la sévérité du trouble neutropénique (49).

Les aphtes, caractérisés par leur fond jaunâtre et leur bord érythémateux, font partie des lésions ulcéreuses. Leur récurrence est assez évocatrice d'une neutropénie, et leur traitement est le plus souvent symptomatique (49).

Les objectifs du traitement de l'aphtose récurrente sont : diminuer la douleur, le nombre et la taille des ulcérations, permettre une bonne cicatrisation, et en réduire la fréquence d'apparition.

En cas de petites lésions, c'est-à-dire infra-centimétriques, le traitement le plus fréquent consiste en l'application topique de dermocorticoïdes en crème (ex : dexaméthasone). Appliquée 2 à 3 fois par jour, elle permet une cicatrisation des lésions en 7 à 14 jours.

Des agents antiseptiques comme de la chlorhexidine à 0,12% peuvent également être administrés pour protéger l'ulcération de l'infection bactérienne et permettre, de nouveau, une bonne cicatrisation.

Enfin, les topiques comme la xylocaïne ou la lidocaïne à 2% (en spray ou en gel) peuvent aussi être proposés pour diminuer les douleurs (50).



Figure 11 : Photographie intrabuccale d'une ulcération sur la face dorsale de la langue (source personnelle)

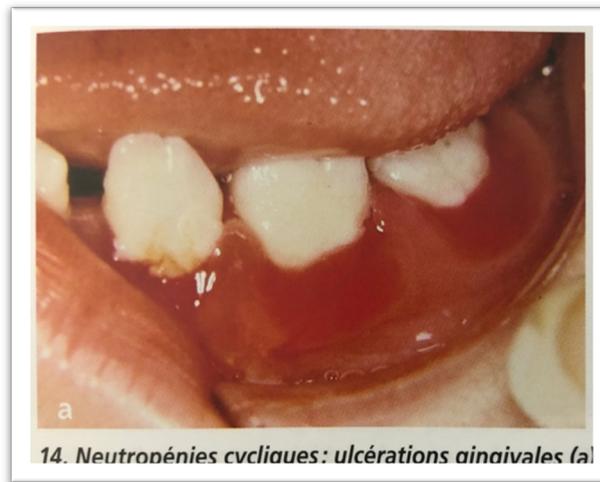


Figure 12 : Photographie intrabuccale centrée sur le secteur 7 mettant en évidence des ulcérations gingivales, chez un enfant de 3 ans atteint de neutropénie cyclique (14)

4.1.3 Candidose

La candidose orale est une infection fongique typiquement causée par des germes opportunistes tels que *Candida Albicans*, *C. Krusei*, *C. Tropicalis*, *C. Dubliniensis*, ou d'autres germes commensaux. Divers facteurs de risque sont impliqués dans ce type d'infection, dont la neutropénie (37). Elle est alors responsable du passage des levures du genre *Candida* de l'état saprophyte à l'état pathogène (49).

Cliniquement, les lésions peuvent se présenter sous forme érythémateuse ou pseudomembraneuse (37,49).

Une thérapeutique antifongique et surtout une hygiène bucco-dentaire rigoureuse doivent alors être envisagées (37). En première intention, les antifongiques topiques sont préférés aux formes systémiques. Ils peuvent appartenir à la famille des polyènes ou celle des dérivés azolés (ex : miconazole, gel buccal, 30 mg/kg/j chez l'enfant) (49).

Toutefois, les germes rencontrés dans les situations de neutropénie sont préférentiellement des bactéries, les infections fongiques sont pour leur part moins fréquentes (15).

4.1.4 Autres infections

La neutropénie peut entraîner des infections mineures de la sphère orale, qui elles-mêmes peuvent parfois évoluer en stomatites gangréneuses, en infections métastatiques ou en septicémie (18).

4.2 *Prise en charge au cabinet dentaire*

4.2.1 Gestion du risque infectieux

D'une part, il convient de distinguer trois types de patients :

- la population générale
- les patients immunodéprimés
- les patients à haut risque d'endocardite infectieuse.

Le patient atteint de neutropénie, en particulier lorsqu'elle est qualifiée de « sévère », appartient à la catégorie des patients immunodéprimés, c'est-à-dire à risque d'infection locale et de son éventuelle extension (51).

D'autre part, le risque infectieux est à évaluer selon l'acte pratiqué.

Ainsi, pour la réalisation d'actes non invasifs, quel que soit le niveau de risque infectieux du patient, aucune antibioprophylaxie n'est recommandée.

Concernant les actes invasifs, définis comme tels les actes susceptibles d'induire une infection locale, à distance ou générale, l'antibiothérapie prophylactique dépendra des situations cliniques chez les patients immunodéprimés. La décision sera soumise à un « accord professionnel », selon les recommandations de l'ANSM (51).

En particulier, si le patient présente un taux de PNN inférieur à 500/mm³, un traitement antibiotique doit être envisagé avant le geste invasif (ex : avulsion dentaire), et poursuivi jusqu'à la cicatrisation de la muqueuse (Tableaux 5 et 6) (52). En cas de neutropénie cyclique, il convient de porter une attention particulière au taux de PNN, celui-ci oscillant de façon régulière.

Néanmoins, il est évident que l'antibiothérapie ne se substitue ni aux règles d'hygiène et d'asepsie liées aux soins dentaires, ni à une hygiène orale suffisante de la part du patient. L'hygiène bucco-dentaire fait partie des principes fondamentaux de la prévention des infections de la sphère orale.

L'antibiothérapie prophylactique consiste en l'administration d'une dose unique d'antibiotique par voie systémique dans l'heure qui précède le geste invasif, en l'absence de tout foyer infectieux (51). Le schéma d'administration chez l'enfant est présenté ci-dessous :

Tableau 5 : Schéma d'administration d'une antibioprophylaxie chez l'enfant

Situation	Antibiotique	Posologie chez l'enfant
Sans allergie aux pénicillines	Amoxicilline	50 mg/kg per os, 1h avant le soin
En cas d'allergie aux pénicillines	Clindamycine	20 mg/kg per os, 1h avant le soin

La clindamycine est disponible pour l'enfant à partir de 6 ans seulement (le médicament se présentant sous forme de gélule). Chez l'enfant de moins de 6 ans, allergique aux pénicillines, une dilution adaptée au poids et à l'âge de l'enfant pourra être préparée par le pharmacien.

Tableau 6 : Schéma d'administration d'une antibiothérapie chez l'enfant

	Antibiotique	Posologie
Traitement de 1^{ère} intention	Amoxicilline	50 à 100 mg/kg/jour en 2 ou 3 prises
	Clindamycine	25 mg/kg/jour en 3 ou 4 prises
Traitement de 2^{ème} intention	Amoxicilline - acide clavulanique	80 mg/kg/jour en 3 prises
	Amoxicilline + Métronidazole	50 à 100 mg/kg/jour et 30 mg/kg/jour en 2 ou 3 prises
	Métronidazole + Spiramycine	30 mg/kg/jour et 300 000 UI/kg/jour en 2 ou 3 prises

Concernant la technique d'anesthésie, chez le patient à risque d'infection locale, générale ou à distance, l'anesthésie locale ou loco-régionale devra être préférée à l'anesthésie intraligamentaire, susceptible d'entraîner une dissémination bactérienne (51).

En conclusion, avant tout geste dentaire, il est impératif de réaliser une anamnèse rigoureuse, en portant plus particulièrement attention aux traitements du patient (est-il traité par le facteur de croissance G-CSF, dispose-t-il d'une couverture antibiotique ?) ainsi qu'à ses bilans biologiques sanguins récents, permettant d'évaluer le taux de PNN.

Il n'est pas retrouvé de recommandation précise quant au délai entre la réalisation de l'hémogramme et le geste dentaire. D'après la SFCO (société française de chirurgie orale), les gestes thérapeutiques invasifs doivent être pratiqués « en connaissance du bilan biologique » (53). En sachant que le taux de PNN peut osciller, il serait préférable de réaliser une NFS dans la semaine précédant l'intervention dentaire.

4.2.2 Troubles de la cicatrisation

Une étude menée aux Etats-Unis par l'équipe de Fillmore et *al.* et publiée en 2014 a cherché à identifier les risques des extractions dentaires chez les patients atteints de neutropénie, légère, modérée, ou sévère.

116 patients ont fait l'objet de cette étude. Le résultat est le suivant : le taux de complications, toutes confondues, s'élève à 8,6 %. Les complications pouvaient être une infection du site opératoire, une douleur post-opératoire prolongée ou une cicatrisation retardée. Cette dernière ne serait, d'après cette étude, pas associée au taux de PNN. En effet, il y aurait une association significative seulement entre : faible taux de PNN / douleur post-opératoire prolongée, et faible taux de PNN / fièvre post-opératoire.

Le retard de cicatrisation serait uniquement associé à l'âge du patient (54).

Il est nécessaire de prendre en compte le caractère rétrospectif de cette étude, qui lui confère un faible niveau de preuve scientifique d'après la HAS.

Une autre étude observationnelle a été conduite au Japon par l'équipe d'Aota et *al.* et publiée en Septembre 2019. Elle traite plus spécifiquement de la neutropénie cyclique, et de ses conséquences sur la prise en charge des soins dentaires chez une patiente de 17 ans. Souffrant de fortes mobilités au niveau des incisives latérales mandibulaires, la décision a été prise de les extraire. La veille de l'intervention, contrairement aux prévisions élaborées à partir du cycle de la neutropénie, la patiente présentait un taux nul de PNN. Elle a, de plus, contracté une infection herpétique sur le corps, une amygdalite et de la fièvre. L'opération a donc été annulée, le facteur de croissance G-CSF a été instauré, ainsi que des antibiotiques. L'avulsion des deux incisives latérales a pu être réalisée quelques jours plus tard, le taux de PNN ayant augmenté. Le résultat est une bonne cicatrisation du site opératoire. Aucune infection ou fièvre n'a été rapportée (30).

De nouveau, cette étude portant sur une série de cas, il convient de se rappeler que le niveau de preuve scientifique est considéré comme faible.

4.2.3 Suivi parodontal

La mise en œuvre d'un suivi parodontal et d'une hygiène bucco-dentaire rigoureuse est primordiale chez le patient neutropénique. Elle permettra de limiter l'importance des manifestations cliniques au niveau du parodonte mais également de ralentir voire d'arrêter la progression des atteintes tissulaires. Indirectement, la prise en charge parodontale évitera aussi l'atteinte éventuelle d'autres organes cibles (comme l'appareil respiratoire, l'appareil cardiovasculaire...), la sphère orale représentant une des premières portes d'entrée des micro-organismes pathogènes.

Par ailleurs, il est nécessaire de traiter la maladie parodontale le plus précocément possible puisqu'une atteinte parodontale débutante chez l'enfant est à risque d'évoluer vers des pathologies parodontales beaucoup plus sévères à l'âge adulte (12).

4.2.3.1 Diagnostic de la maladie parodontale

Après une anamnèse détaillée, l'examen clinique pourra être entrepris afin de poser le diagnostic. Il consiste d'abord en l'examen exobuccal, à la recherche d'éventuelles adénopathies, puis l'examen endobuccal comprenant l'observation des muqueuses orales et l'analyse dento-gingivale (14).

L'examen parodontal de l'enfant consiste, notamment, à enregistrer plusieurs indices.

L'indice de plaque de Silness et Loë permet d'apprécier la quantité de plaque dentaire (0 = absence de plaque dentaire, 1 = plaque non visible à l'œil nu mais détectée à la sonde, 2 = plaque visible à l'œil nu recouvrant moins des 2/3 des surfaces dentaires, 3 = plaque abondante recouvrant plus des 2/3 des surfaces dentaires) (Fig.13) (14).

L'indice de plaque d'O'Leary est un autre indice parodontal, assez simple à enregistrer. Il consiste en l'application d'un révélateur de plaque, qui permet par la suite d'affirmer la présence ou non de plaque, et à quel endroit. Il se présente sous forme de pourcentage : nombre de faces avec plaque / nombre de faces observées * 100. Ce contrôle présente un aspect pédagogique majeur (3,38).

L'inflammation gingivale peut, quant à elle, être évaluée grâce à l'indice gingival de Loë et Silness (0 = absence de signes cliniques, 1 = inflammation légère : modification de couleur et de texture sans saignement provoqué ou spontané, 2 = inflammation modérée : modification de couleur et de texture avec œdème et saignements au sondage, 3 = inflammation sévère, rougeur marquée, œdème important, perte du feston gingival, saignement spontané ou ulcération gingivale) (Fig.14) (14).

La sévérité de l'inflammation gingivale peut également être mise en évidence à l'aide de l'indice GBI ginival bleeding index d'Ainamo et Bay, objectivant un saignement au cours du sondage. Cet indice est moins subjectif que le précédent (40). Il se présente, lui aussi, sous forme de pourcentage : nombre de sites qui saignent / nombres de sites observés * 100 (38).

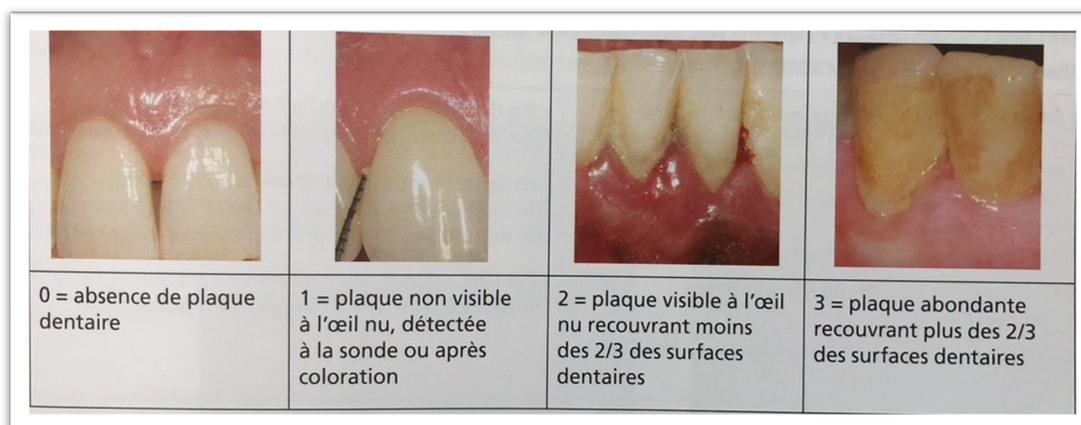


Figure 13 : Indice de plaque de Silness et Loë (14)

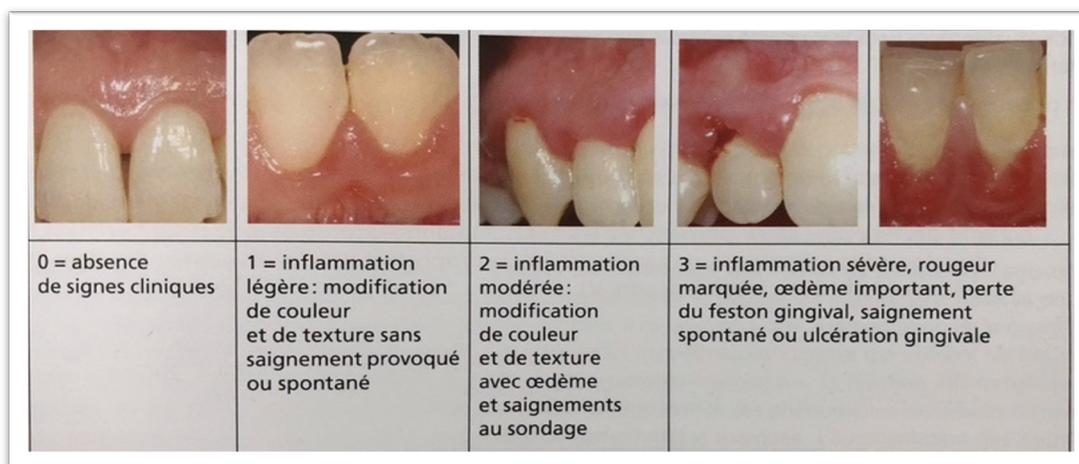


Figure 14 : Indice gingival de Loë et Silness (14)

La profondeur des poches parodontales peut être enregistrée à l'aide d'une sonde parodontale droite graduée. Seront alors mises en évidence les pertes d'attache, caractéristiques de la maladie parodontale. Il convient, toutefois, de faire le diagnostic différentiel avec les « fausses poches » liées à l'inflammation temporaire, en recherchant la jonction amélocémentaire au sondage. Le sondage parodontal permet donc de quantifier la profondeur des poches, mais aussi de mesurer les récessions mucogingivales et les atteintes interradiculaires (avec une sonde de Nabers) (38).

Ensuite, la mobilité dentaire, ainsi que l'occlusion, seront évaluées, en prenant bien sûr en considération la mobilité physiologique des dents temporaires en fonction de leur degré de rhizalyse.

Enfin, différents facteurs locaux aggravants seront recherchés. Ils peuvent être divisés en deux catégories : les facteurs naturels de rétention de plaque (tartre, encombrements et malpositions dentaires, brides et freins traumatiques, perles d'émail à la jonction amélocémentaire...) et les facteurs iatrogènes de rétention de plaque (restaurations débordantes, dispositifs orthodontiques...) (14,38).

Quant aux examens complémentaires, la radiographie panoramique permettra d'évaluer de façon globale l'atteinte parodontale de l'individu. L'alvéolyse pourra ainsi être quantifiée (généralement par tiers ou moitié) et qualifiée (horizontale ou angulaire, localisée ou généralisée) (Fig.15) (55).

Les radiographies rétrocoronaires et rétroalvéolaires permettront, quant à elles, de visualiser plus précisément le niveau d'os crestal, les défauts alvéolaires verticaux et/ou horizontaux (3).

Toutes ces informations sont utiles au diagnostic de la maladie parodontale, mais le sont également pour la suite, servant de points de repère (38).

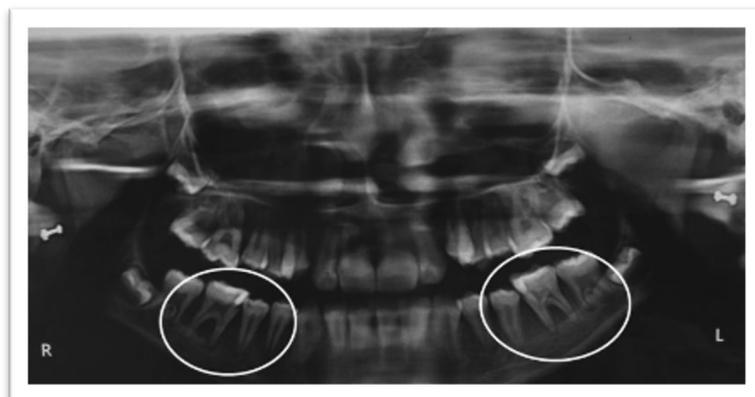


Figure 15 : Orthopantomogramme d'une enfant âgée de 11 ans, atteinte de neutropénie congénitale sévère. Des alvéolyses, presque terminales, sont mises en évidence en regard des dents 36 et 46 (55).

Le parodonte sain est naturellement de couleur rose, assez translucide et d'aspect lisse ou légèrement « piqueté en peau d'orange ». Néanmoins, il est nécessaire de se rappeler que de façon physiologique, le parodonte de l'enfant présente une couleur assez proche du rouge, en raison de la finesse de l'épithélium et de l'abondance des capillaires sanguins. La gencive est, par ailleurs, ferme et la partie marginale présente une forme arrondie chez l'enfant, tandis que chez l'adulte elle se rapproche d'une forme « en lame de couteau » (3,14,56). Ainsi, il est pertinent d'analyser les modifications de teinte, volume et texture pour différencier la gencive saine de la gencive pathologique (38).

A noter que la respiration buccale est fréquemment associée à une gingivite marginale, en regard du bloc incisivo-canin maxillaire (3).

4.2.3.2 Traitement parodontal

Le traitement consiste, comme chez l'adulte, en une thérapeutique parodontale initiale, non chirurgicale, suivie d'une thérapeutique correctrice si besoin, puis de phases de maintenance.

Un des objectifs principaux de la thérapeutique parodontale est l'obtention d'un contrôle de plaque efficace par l'enfant. Une surveillance par les parents, selon l'âge de l'enfant, sa coopération et sa dextérité, sera parfois nécessaire. Il faut aussi prendre en considération le fait que la stomatite peut être douloureuse pour le patient, et qu'elle amène alors à des difficultés au brossage (30). Le patient devra être informé de la nécessité d'un brossage malgré tout régulier et efficace, et ce afin d'éviter une inflammation gingivale et donc de plus importantes douleurs.

Le praticien effectuera ainsi une motivation à l'hygiène orale (OHM oral hygiene motivation) à chaque séance. Une solution pour bain-de-bouche antiseptique à base de chlorhexidine 0,2% peut, par ailleurs, être prescrite, en particulier en cas de neutropénie profonde, situation intervenant régulièrement dans les neutropénies cycliques (31,55).

En outre, une instrumentation de la part du professionnel viendra compléter la thérapeutique. Il s'agit d'un détartrage supra-gingival et d'un surfaçage radiculaire, parfois réalisés sous couverture antibiotique (amoxicilline et métronidazole). Selon le taux de PNN, et quel que soit le type de parodontite, une antibiothérapie prophylactique peut être recommandée. En effet, le détartrage avec ou sans surfaçage radiculaire et le sondage parodontal sont considérés comme des actes bucco-dentaires invasifs (51).

Après 8 à 12 semaines, une réévaluation parodontale permettra de décider de la suite du traitement. S'il existe une persistance de poche parodontale au-delà de 4 mm avec saignement au sondage, une thérapeutique correctrice sera envisagée. Il peut s'agir de thérapeutiques de chirurgie muco-gingivale, ou de traitements orthodontiques ou prothétiques. Dans le cas contraire, une phase de maintenance sera entreprise. Elle a pour but de prévenir la récurrence de la maladie parodontale, et de déceler, le cas échéant, de nouvelles pathologies bucco-dentaires. La fréquence des séances de thérapeutique parodontale de soutien variera en fonction de la motivation du patient et de la sévérité de sa maladie parodontale (3).

Concernant les traitements prothétiques, il peut s'agir d'une réhabilitation prothétique par prothèse amovible en résine ou de mainteneurs d'espace chez les enfants dont certaines dents temporaires ont été exfoliées prématurément ou avulsées. En effet, il est parfois nécessaire de procéder à l'extraction de dents qui ne sont plus conservables en raison de leur mobilité trop importante. Si cette intervention est justifiée par les douleurs et l'inconfort que ce type de conséquence parodontale peut avoir, elle l'est aussi dans l'objectif de limiter l'alvéolyse et de maintenir un niveau osseux maximal.

5 Illustration par un cas clinique

5.1 Présentation

Léo, actuellement âgé de 9 ans, est suivi dans le service de pédiatrie de l'hôpital Trousseau à Paris par le Docteur Donadieu, pédiatre spécialisé en héματο-oncologie, pour une neutropénie de type congénitale sévère (neutropénie SRP54). Des contrôles réguliers sont programmés dans ce service.

En parallèle, un suivi bucco-dentaire est réalisé à la fois par le Docteur Biosse-Duplan à l'hôpital Bretonneau à Paris, mais aussi au sein du service d'odontologie de Lille par les Docteurs Leverd et Agossa. Le patient y a, en effet, été adressé pour une prise en charge spécialisée et un suivi très régulier de la maladie parodontale.

5.1.1 Histoire de la maladie

Léo est né à terme le 07/10/2010, sans aucun incident infectieux notable dans les premiers mois de vie. Plusieurs épisodes infectieux se sont ensuite succédés à partir de l'âge de 6 mois :

- Mai 2011 : ulcération infiltrée de la marge anale
- Octobre 2011 : hospitalisation pour panaris
- Décembre 2011 : hospitalisation pour aphtose buccale sévère et récidivante
- Avril 2012 : hospitalisation pour chalazion (inflammation d'une glande au niveau de la paupière) puis pour une cellulite bi-palpébrale droite fébrile.

Le diagnostic de neutropénie congénitale a, notamment, été posé devant les trois éléments suivants : la neutropénie chronique, le blocage de la maturation de la lignée granuleuse, l'absence de déficit immunitaire associé. Aucun syndrome malformatif n'y est combiné. Le diagnostic moléculaire de la pathologie est complètement établi durant le mois de septembre 2018.

5.1.2 Suivi hématologique

Un hémogramme a été réalisé à chaque hospitalisation, et a permis de suivre l'évolution des paramètres sanguins (Fig.16 et 17). Les résultats sont les suivants :

- Octobre 2011 : neutrophiles à 358/mm³, monocytes à 6086/mm³, lymphocytes à 11277/mm³. Le reste du bilan sanguin est normal.
- Décembre 2011 : neutrophiles à 1100/mm³, monocytes à 2640/mm³
- Avril 2012 : neutrophiles à 524/mm³, monocytes à 4978/mm³

Le myélogramme montre une moelle de richesse normale mais une quasi-absence des éléments les plus matures de la lignée granulocytaire neutrophile et un excès de monocytes de 15%.

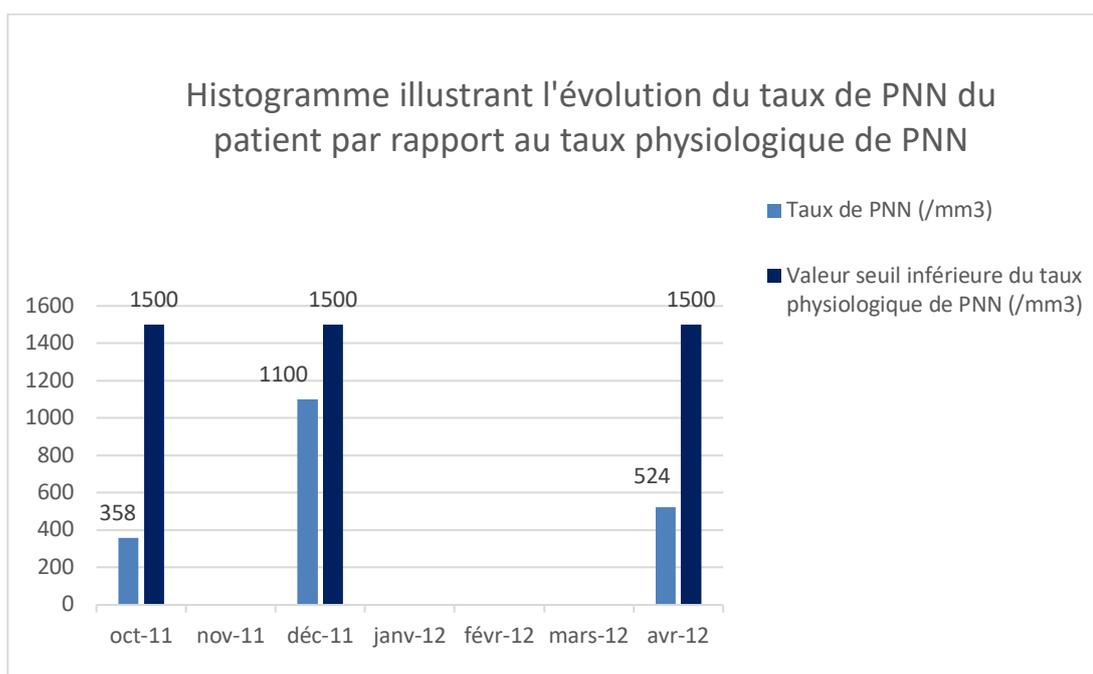


Figure 16 : Graphique comparant les taux de PNN du patient au taux de PNN physiologique

Résultats de biologie			
881809087962		25/09/18	Valeurs de
Analyse	Unité	13:56	réf.
		Complet	
HEMATOLOGIE - CYTOLOGIE			
Numération			
Leucocytes	x10 ⁹ /L	9.55	4.50-13.50
Hémoglobine	g/dL	12.9	11.5-15.5
VGM	fL	72	- 77-92
Plaquettes	x10 ⁹ /L	531	+ 150-450
Formule Sanguine			
Polynucléaires ne... ¹	x10 ⁹ /L	0.10	- 2.00-8.00
Lymphocytes	x10 ⁹ /L	4.11	1.50-6.50
¹ Polynucléaires neutrophiles			
881809087964		25/09/18	Valeurs de
Analyse	Unité	13:50	réf.
		Partiel	
BIOCHIMIE			
Examens sanguins			
Glucose	mmol/L	5.7	+ 3.3-5.5
Sodium	mmol/L	137	136-144
Potassium	mmol/L	4.0	3.1-4.7
Chlorure	mmol/L	95	- 98-106
Bicarbonate	mmol/L	27	20-28
Trou anionique	mmol/L	18.9	+ 7.0-17.0
Protéines	g/L	83	+ 60-80
Urée	mmol/L	3.2	3.0-7.0
Créatinine	µmol/L	30	23-44
Lipase	U/L	22	4-30
Amylase	U/L	36	<100
ASAT	U/L	19	<35
ALAT	U/L	10	<43
Gamma GT	U/L	15	7-32
Phosphatases alca... ¹	U/L	152	- 166-369
Bilirubine totale	µmol/L	14	<17
Bilirubine conjuguée	µmol/L	6	<6
¹ Phosphatases alcalines			
Protéines - Sang			
IgG	g/L	12.89	+ 15.98-11.11

Figure 17 : Bilan sanguin réalisé le 25/09/2018 (taux de PNN nettement inférieur aux valeurs de référence)

5.1.3 Prise en charge thérapeutique

Le facteur de croissance G-CSF a été introduit à partir de décembre 2012, permettant une guérison plus rapide des lésions muqueuses, mais n'entraînant pas de correction de la neutropénie à la dose de 5 µg/kg/j. En parallèle, du Bactrim (association de 2 antibiotiques : triméthoprimine et sulfaméthoxazole) est donné quotidiennement (57).

Entre avril et mai 2018, Léo a été hospitalisé à deux reprises pour fièvre, angine et infection bucco-dentaire. L'administration quotidienne de G-CSF et d'antibiotiques par voie veineuse a permis un arrêt de ce type d'épisodes infectieux.

Le patient reçoit alors comme traitement au long cours une dose de 0,7 mL de G-CSF un jour sur deux, et une dose de 10 mL de Bactrim par jour.

5.2 Suivi parodontal

- Consultation du 18/04/2019 (hôpital Bretonneau à Paris)

Lors de l'anamnèse, les informations suivantes sont rapportées : brossage manuel effectué avec l'aide de la maman avec une brosse à dents adulte à poils medium ou durs surtout le soir, saignements au brossage, bain-de-bouche Paroex® ou Bétadine® en cas d'aphtes, suivi dentaire très irrégulier. La maman nous dit avoir l'impression de ne pas être efficace dans le brossage et de devoir « frotter fort » pour obtenir un bon contrôle de plaque. Une difficulté à la mastication est également rapportée, en raison des mobilités dentaires et de la perte précoce de certaines dents temporaires. Une radiographie panoramique a été réalisée lors de la consultation (Fig.18).

A l'examen clinique, sont constatés les éléments suivants :

- Indice de plaque proche de 100%
- Indice de saignement proche de 100%
- Inflammation gingivale sévère, hyperplasie gingivale secteur incisif maxillaire face palatine
- Aphtes au niveau de la langue
- Denture mixte avec mobilités (Tableau 7)
- Pas de caries visibles mais déminéralisation des dents 36 et 46 sur les faces vestibulaires
- Occlusion inversée bilatérale postérieure et antérieure



Figure 18 : Orthopantomogramme réalisé au mois d'Avril 2019

Tableau 7 : Formule dentaire et mobilités associées à la date du 18/04/2019

	16	55	54	53	12	11	21	22	63	64	65	26
Mobilité (indice de mobilité de Mülheman)	I	IV	IV	III	II	II	II	II	III	IV	IV	I
(38,53)	I	IV		III	II	II	II	II	III			I
	46	85		83	42	41	31	32	73			36

Le diagnostic de parodontite de stade IV grade C généralisée est alors posé. Le patient est ainsi adressé aux Drs Leverd et Agossa pour une prise en charge parodontale et un suivi très régulier.

- Consultations des 28/05/2019 et 05/06/2019 (service d'odontologie de Lille)

La méthode de brossage a été revue avec le patient. Un matériel de brossage adapté (brosse à dents Curaprox™ Smart) et un bain-de-bouche à base de chlorhexidine 0,12% ont également été prescrits.

A une semaine, le contrôle de plaque était plus satisfaisant (Fig.19 à Fig.24). Un débridement et détartrage ont été réalisés, ainsi qu'une fluoruration pour reminéraliser les lésions carieuses débutantes.

Par ailleurs, un charting parodontal a été effectué pour suivre l'évolution parodontale au sondage (Fig.25).



Figure 19 : Photographie intrabuccale centrée sur les arcades maxillaires. Dépôts de plaque dentaire mis en évidence par le révélateur de plaque Dentoplaque®. Consultation du 28/05/2019



Figures 20 et 21 : Photographies intrabuccales centrées sur les secteurs latéraux des arcades maxillaires. Dépôts de plaque dentaire mis en évidence par le révélateur de plaque Dentoplaque®. Consultation du 28/05/2019



Figure 22 : Photographie intrabuccale centrée sur les arcades maxillaires. Dépôts de plaque mis en évidence par le révélateur de plaque Triplaque® (rose = plaque récente, bleu/violet = plaque mature de plus de 48h, bleu clair = plaque acidogène). Consultation du 05/06/2019



Figures 23 et 24 : Photographies intrabuccales centrées sur les secteurs latéraux des arcades maxillaires. Dépôts de plaque mis en évidence par le révélateur de plaque Triplaque®. Consultation du 05/06/2019

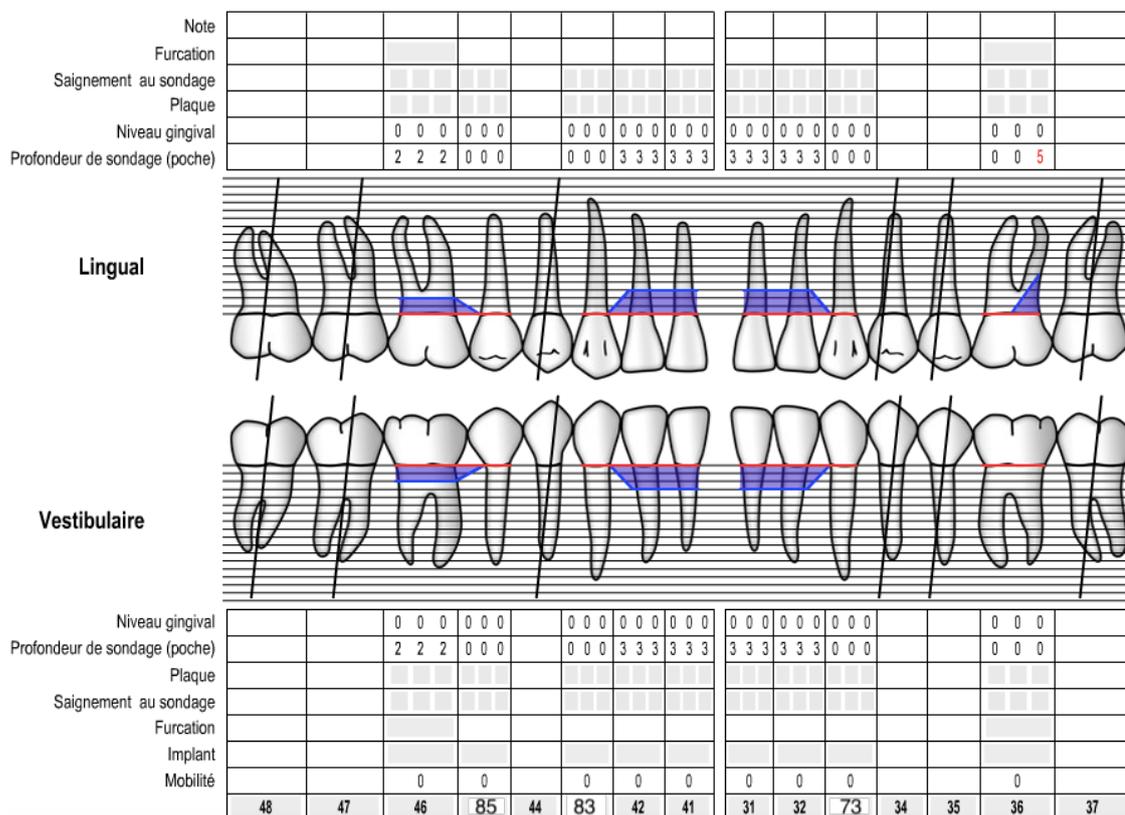


Figure 25 : Profondeurs de sondage de dents mandibulaires évaluées en mm (charting parodontal retranscrit à l'aide du site www.periodontalchart-online.com), à la date du 05/06/2019

- Consultation du 26/09/2019 (hôpital Bretonneau à Paris)

Une amélioration de l'inflammation gingivale est rapportée par la maman (Léo se brosse désormais les dents matin et soir avec une brosse à dents souple Curaprox™). Cependant, les épisodes d'ulcérations neutropéniques restent fréquents, nécessitant l'injection quotidienne de G-CSF au cours de l'été 2019.

A cette consultation, des ulcérations neutropéniques sont observées au niveau de la lèvre inférieure et de la langue. Une amélioration du contrôle de plaque a, néanmoins, été observée même si la mobilité des dents temporaires, les édentements et les récessions vestibulaires le rendent moins aisé. La gencive reste inflammatoire avec des saignements.

Une brosse à dents électrique oralB™ junior est prescrite. Le Dr Biosse-Duplan préconise, par ailleurs, les avulsions des dents 64, 65 et 85 si elles ne tombent pas naturellement pour faciliter le brossage (Tableau 8). Une prothèse

pédodontique pourra être envisagée une fois l'inflammation contrôlée et stabilisée.

Tableau 8 : Formule dentaire et mobilités associées à la date du 26/09/2019

	16		14 (en cours d'éruption)	53	12	11	21	22	63	64	65	26
Mobilité (indice de mobilité de Mülheman) (38,53)	I			III	II	II	II	II	III	IV	IV	I
	I	IV		III	II	II	II	II	III			I
	46	85		83	42	41	31	32	73			36

- Consultations des 15/10/2019 et 29/10/2019 (service d'odontologie de Lille)

Le brossage électrique a été mis en place et a permis une nette amélioration du contrôle de plaque et de l'inflammation gingivale (Fig.26 et 27).

Lors de ces deux consultations, l'avulsion de la 85 a été réalisée (64 et 65 tombées naturellement), ainsi que les soins de la 36 et 46 (CVI Equia® (GC) appliqué en vestibulaire après curetage carieux) et un débridement bimaxillaire. Les incisives centrales maxillaires, atteintes de lésions de type ICDAS 2w (changement visuel distinct de l'émail sans séchage, de couleur blanche (58)), ne nécessitent pas de traitement mécanique mais restent sous surveillance, avec un apport topique en fluor régulier.

A la consultation du 29/10/2019, Léo a présenté une lésion ulcéreuse au niveau de la pointe de la langue (Fig.28).



Figures 26 et 27 : Photographies intrabuccales centrées sur les arcades maxillaires, sans et avec révélateur de plaque Triplaque®. Consultation du 15/10/2019



Figure 28 : Photographie intrabuccale centrée sur la pointe de la langue avec aphte infracentimétrique entouré d'un halo érythémateux.

- Consultations du 15/01/2020 et 22/01/2020 (service d'odontologie de Lille)

Deux séances parodontales sont réalisées à une semaine d'intervalle. Une couverture antibiotique a été prévue sous la forme suivante :

◆ Amoxicilline (suspension buvable)

500 mg matin, midi et soir. A commencer 48 heures avant l'intervention et continuer pendant 10 jours.

◆ Métronidazole (suspension buvable)

200 mg matin, midi et soir. A commencer 48 heures avant l'intervention et continuer pendant 10 jours.

Un contrôle de plaque a été effectué à chaque séance, et a confirmé la motivation de Léo vis-à-vis du brossage (Fig.29 à 31). Les dents postérieures, plus difficiles d'accès, restent toutefois les plus marquées par le révélateur de plaque. Les gencives restent également oedématisées.

Ensuite, le débridement et détartrage bimaxillaires ont été réalisés à l'aide d'ultrasons. Une anesthésie locale injectée électroniquement a été nécessaire afin de gérer les sensibilités, particulièrement dans les secteurs postérieurs maxillaires. Les curettes manuelles ont par la suite permis d'accéder au tartre plus sous-gingival et de nettoyer les racines. Un polissage a par la suite été effectué.

Lors de la première séance, les saignements ont été assez abondants. Ils ont nettement diminué lors du second rendez-vous, la semaine suivante. Pendant ces deux séances, de l'eau oxygénée puis de la chlorhexidine en irrigation ont permis de tarir les saignements d'une part, et d'amener une action antiseptique d'autre part.

Enfin, au cours de la deuxième séance, un charting parodontal a été réalisé (Fig.32 et 33), ainsi qu'une application de Duraphat pour un apport complémentaire en fluor.



Figure 29 : Photographie intrabuccale centrée sur les arcades maxillaires. Dépôts de plaque dentaire mis en évidence par le révélateur de plaque Dentoplaque®. Consultation du 15/01/2020



Figures 30 et 31 : Photographies intrabucales centrées sur les secteurs latéraux des arcades maxillaires. Dépôts de plaque dentaire mis en évidence par le révélateur de plaque Dentoplaque®. Consultation du 15/01/2020

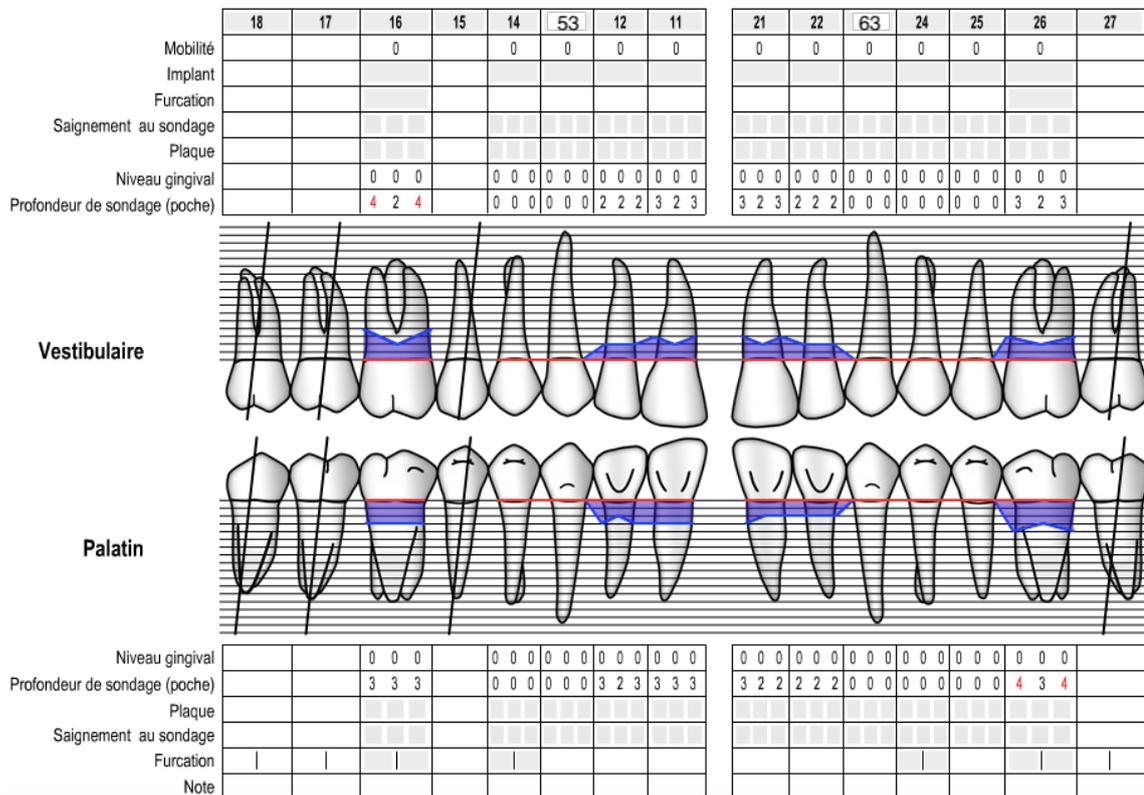


Figure 32 : Profondeurs de sondage de dents maxillaires évaluées en mm, à la date du 22/01/2020 (14, 24, 25 en cours d'éruption)

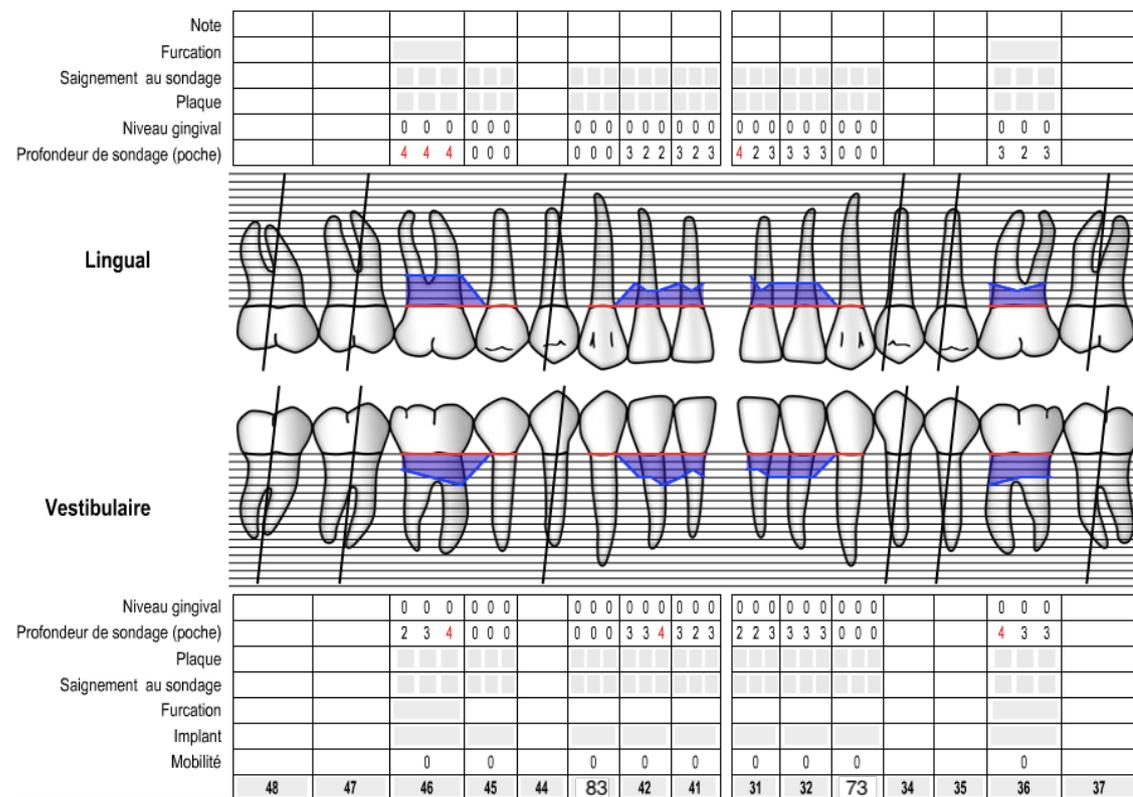


Figure 33 : Profondeurs de sondage de dents mandibulaires évaluées en mm, à la date du 22/01/2020 (45 en cours d'éruption)

Concernant les ulcérations neutropéniques, Léo s'est présenté lors de la deuxième séance avec plusieurs aphtes (face interne de la lèvre inférieure, pointe et bord latéral gauche de la langue), sources de douleurs (Fig.34 à 36). Ces lésions sont traitées par de la Bétadine®, appliquée par la Maman de Léo.



Figures 34, 35 et 36 : Photographies extrabuccales et intrabuccale des ulcérations neutropéniques (source personnelle)

5.3. Perspectives

Un rendez-vous de contrôle était prévu au mois de Mars 2020 mais a été annulé en raison de la crise sanitaire actuelle. La radiographie panoramique de contrôle n'a donc pas pu être réalisée et a alors été reportée au mois de Juin (Fig.37). L'évolution des dents permanentes, d'après l'examen clinique et l'orthopantomogramme, est correcte. Le niveau osseux reste stable par rapport à l'imagerie faite à l'hôpital Bretonneau une année plus tôt. Toutefois, le niveau

de l'os témoigne des séquelles parodontales (l'alvéolyse est généralisée, horizontale et évaluée à environ un tiers au maxillaire voire deux tiers en regard de la 26, et un tiers voire la moitié pour les premières molaires à la mandibule). En revanche, aucune lésion infectieuse n'est visible tant à l'observation endobuccale qu'à l'imagerie.

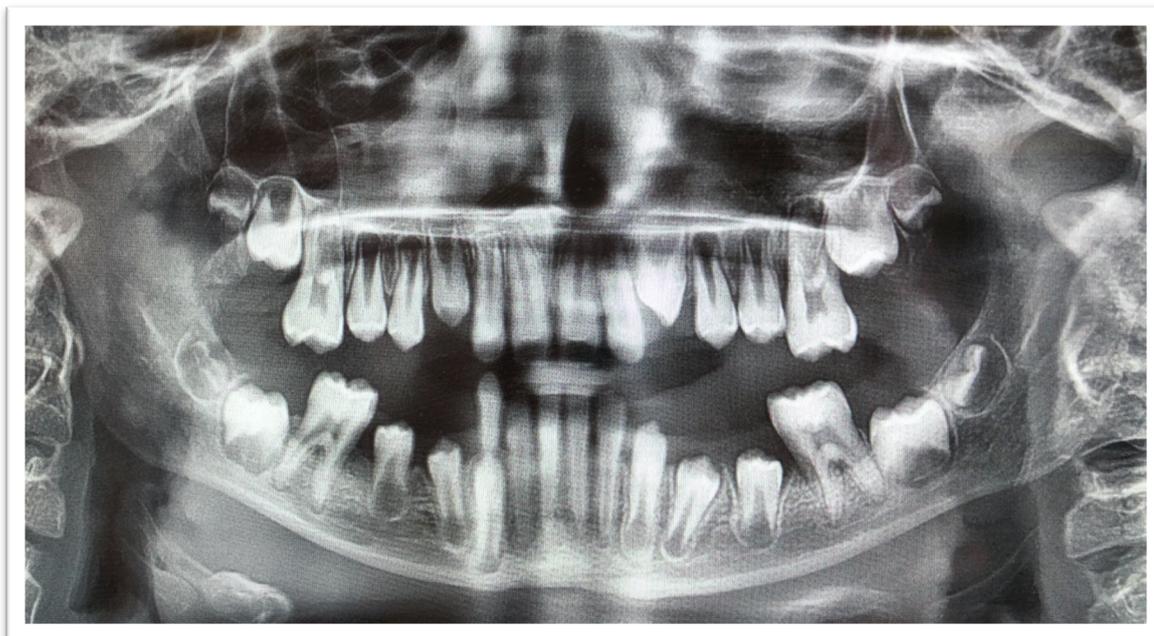


Figure 37 : Orthopantomogramme à la date du 23/06/2020

Quant à la réhabilitation prothétique, celle-ci n'est plus envisagée car Léo a désormais 9 ans et demi, les prémolaires devraient donc arriver prochainement.

Par ailleurs, une fois l'inflammation contrôlée et stabilisée, une première consultation en orthodontie pourra être programmée afin de corriger la classe III squelettique et la classe 3 dentaire de Léo. Le suivi parodontal devra, néanmoins, toujours être maintenu.

Léo bénéficie actuellement d'un suivi bucco-dentaire régulier. Toutefois, la neutropénie ayant été diagnostiquée assez tardivement, la prise en charge de la maladie parodontale n'a pas été assez précoce. Il est, en effet, nécessaire d'évaluer au plus vite les répercussions bucco-dentaires afin de les stabiliser et éviter qu'elles n'aboutissent à des mobilités dentaires importantes ou à une

perte prématurée des dents temporaires, tout cela compromettant la mastication, notamment.

Des difficultés dans la mise en place des rendez-vous ont également été rencontrées, liées à la situation géographique de Léo, habitant à plus d'une heure et demie du service d'odontologie de Lille.

Léo et sa maman font, cependant, preuve d'une grande motivation quant à la prise en charge bucco-dentaire requise. La maladie parodontale peut, ainsi, être stabilisée et permettre une meilleure qualité de vie au jeune patient.

6 Conclusion

La neutropénie est un trouble pouvant avoir de lourdes conséquences, allant parfois jusqu'au sepsis. Toutefois, depuis l'instauration du traitement par G-CSF, le taux de mortalité par choc septique a nettement diminué. Des bénéfices ont été démontrés tant pour la gestion des infections que pour la qualité de vie des patients.

Ceux-ci doivent être informés de l'importance des mesures de prévention notamment celle d'une hygiène bucco-dentaire rigoureuse. En effet, la plupart des patients atteints de neutropénie souffrent de problèmes parodontaux, parmi lesquels l'exfoliation prématurée des dents temporaires dans les cas les plus sévères.

Ces atteintes parodontales peuvent alors altérer diverses fonctions : la mastication, la phonation, l'esthétique mais aussi être sources de fortes douleurs pour le patient. Toutes ces répercussions peuvent avoir un impact psychologique important. Il est donc essentiel de gérer au mieux les atteintes parodontales de l'enfant, à l'aide d'un suivi bucco-dentaire très régulier et d'une motivation de la part du patient.

La pathologie nécessite, par ailleurs, une approche multidisciplinaire et donc une communication entre les différents professionnels de santé (pédiatre, hématologue, chirurgien-dentiste spécialisé en odontologie pédiatrique, chirurgien-dentiste spécialisé en parodontologie...). Ceci permettra une coordination dans la prise en charge du patient et de ses thérapeutiques.

Le pédiatre joue d'ailleurs un rôle primordial dans la prise en charge précoce des manifestations bucco-dentaires, et inversement, le chirurgien-dentiste joue un rôle majeur dans l'orientation des patients présentant des signaux d'alerte de la pathologie. D'où l'intérêt des programmes de prévention tel que « M'T dents » mis en place dès l'âge de 3 ans, qui permettent un diagnostic précoce tant pour les pathologies bucco-dentaires, que pour les maladies systémiques comme la neutropénie.

Concernant les progrès thérapeutiques, la thérapie génique pourrait devenir une solution dans l'avenir. Certaines mutations génétiques sont en effet bien connues pour les neutropénies constitutionnelles. Des études scientifiques sont

donc envisagées à partir de ces gènes et pourraient alors former un espoir dans la prise en charge thérapeutique de ce type de neutropénie.

Les programmes d'éducation thérapeutique trouvent, par ailleurs, toute leur place dans le suivi bucco-dentaire des patients atteints de neutropénie et sont amenés à être de plus en plus développés.

Table des illustrations

Figure 1 : Cascade hématopoïétique (1).....	18
Figure 2 : Granulopoïèse (1)	19
Figure 3 : Schéma du rétrocontrôle permettant de maintenir un taux stable de PNN (6)	22
Figure 4 : Définitions des différents types de neutropénie	25
Figure 5 : Diagramme représentant les gènes impliqués dans des mutations germinales et leurs proportions, associés aux neutropénies congénitales sévères (2)	32
Figure 6 : Photographie intrabuccale illustrant la maladie parodontale en denture mixte (inflammation gingivale sévère avec plaque visible à l'œil nu)...	42
Figure 7 : Photographies intrabuccales de deux patients souffrant de neutropénie congénitale sévère causée par des mutations du gène ELANE, mettant en évidence la maladie parodontale (inflammation sévère des gencives, érythémateuses, hypertrophiques, récessions vestibulaires visibles...) (2)	43
Figure 8 : Photographie intrabuccale d'une enfant âgée de 4 ans, atteinte de neutropénie cyclique, présentant un abcès gingival récidivant en regard de la dent 41 (14).....	43
Figure 9 : Classification des lésions inter-radiculaires, d'après Hamp et <i>al.</i> (47)	45
Figure 10 : Extrait de la classification des maladies systémiques qui affectent les tissus parodontaux (48)	47
Figure 11 : Photographie intrabuccale d'une ulcération sur la face dorsale de la langue (source personnelle).....	49
Figure 12 : Photographie intrabuccale centrée sur le secteur 7 mettant en évidence des ulcérations gingivales, chez un enfant de 3 ans atteint de neutropénie cyclique (14)	49
Figure 13 : Indice de plaque de Silness et Loë (14).....	55
Figure 14 : Indice gingival de Loë et Silness (14)	55
Figure 15 : Orthopantomogramme d'une enfant âgée de 11 ans, atteinte de neutropénie congénitale sévère. Des alvéolyses, presque terminales, sont mises en évidence en regard des dents 36 et 46 (55).	57
Figure 16 : Graphique comparant les taux de PNN du patient au taux de PNN physiologique	60
Figure 17 : Bilan sanguin réalisé le 25/09/2018 (taux de PNN nettement inférieur aux valeurs de référence).....	61

Figure 18 : Orthopantomogramme réalisé au mois d'Avril 2019	63
Figure 19 : Photographie intrabuccale centrée sur les arcades maxillaires. Dépôts de plaque dentaire mis en évidence par le révélateur de plaque Dentoplaque®. Consultation du 28/05/2019	64
Figures 20 et 21 : Photographies intrabucales centrées sur les secteurs latéraux des arcades maxillaires. Dépôts de plaque dentaire mis en évidence par le révélateur de plaque Dentoplaque®. Consultation du 28/05/2019	64
Figure 22 : Photographie intrabuccale centrée sur les arcades maxillaires. Dépôts de plaque mis en évidence par le révélateur de plaque Triplaque® (rose = plaque récente, bleu/violet = plaque mature de plus de 48h, bleu clair = plaque acidogène). Consultation du 05/06/2019	65
Figures 23 et 24 : Photographies intrabucales centrées sur les secteurs latéraux des arcades maxillaires. Dépôts de plaque mis en évidence par le révélateur de plaque Triplaque®. Consultation du 05/06/2019	65
Figure 25 : Profondeurs de sondage de dents mandibulaires évaluées en mm (charting parodontal retranscrit à l'aide du site www.periodontalchart-online.com), à la date du 05/06/2019	66
Figures 26 et 27 : Photographies intrabucales centrées sur les arcades maxillaires, sans et avec révélateur de plaque Triplaque®. Consultation du 15/10/2019	68
Figure 28 : Photographie intrabuccale centrée sur la pointe de la langue avec aphte infracentimétrique entouré d'un halo érythémateux.	68
Figure 29 : Photographie intrabuccale centrée sur les arcades maxillaires. Dépôts de plaque dentaire mis en évidence par le révélateur de plaque Dentoplaque®. Consultation du 15/01/2020	70
Figures 30 et 31 : Photographies intrabucales centrées sur les secteurs latéraux des arcades maxillaires. Dépôts de plaque dentaire mis en évidence par le révélateur de plaque Dentoplaque®. Consultation du 15/01/2020	70
Figure 32 : Profondeurs de sondage de dents maxillaires évaluées en mm, à la date du 22/01/2020 (14, 24, 25 en cours d'éruption)	71
Figure 33 : Profondeurs de sondage de dents mandibulaires évaluées en mm, à la date du 22/01/2020 (45 en cours d'éruption).....	71
Figures 34, 35 et 36 : Photographies extrabucales et intrabuccale des ulcérations neutropéniques (source personnelle)	72
Figure 37 : Orthopantomogramme à la date du 23/06/2020	73

Table des tableaux

Tableau 1 : Valeurs physiologiques des taux de PNN en fonction de l'âge	23
Tableau 2 : Valeurs pathologiques des taux de PNN en fonction de l'âge.....	24
Tableau 3 : Classification des maladies parodontales selon leur sévérité, la complexité de leurs lésions et leur étendue (44).....	44
Tableau 4 : Classification des maladies parodontales selon le taux de progression de la maladie et la présence de facteurs de risque majeurs (44)..	45
Tableau 5 : Schéma d'administration d'une antibioprophylaxie chez l'enfant ..	51
Tableau 6 : Schéma d'administration d'une antibiothérapie chez l'enfant.....	51
Tableau 7 : Formule dentaire et mobilités associées à la date du 18/04/2019	63
Tableau 8 : Formule dentaire et mobilités associées à la date du 26/09/2019	67

Références bibliographiques

1. Binet C, Zandecki M, Société française d'hématologie. Hématologie. Issy-les-Moulineaux: Elsevier-Masson; 2011.
2. Skokowa J, Dale DC, Touw IP, Zeidler C, Welte K. Severe congenital neutropenias. *Nat Rev Dis Primer*. 2017;3(1):17032.
3. Brochery B, Hennequin A, Vaysse F, Bailleul-Forestier I. Parodontite de l'enfant et de l'adolescent. *EMC - Médecine Buccale*. 2013;8(2).
4. Donadiou J, Fenneteau O, Beaupain B, Mahlaoui N, Chantelot CB. Congenital neutropenia: diagnosis, molecular bases and patient management. *Orphanet J Rare Dis*. 2011;6(1):26.
5. Gougerot-Pocidallo M-A, Hurtado-Nédélec M. Déficiets primitifs de la fonction des polynucléaires neutrophiles. *EMC - Hématologie*. 2011;6(3):1-12.
6. Hajishengallis E, Hajishengallis G. Neutrophil Homeostasis and Periodontal Health in Children and Adults. *J Dent Res*. 2014;93(3):231-7.
7. Roche Y. Risques médicaux au cabinet dentaire en pratique quotidienne: identification des patients, évaluation des risques, prise en charge : prévention et précautions. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2010.
8. Thivichon-Prince B, Keller J. Immunité du parodonte. *EMC - Odontol*. 2013;8(2).
9. Jones HR, Robb CT, Perretti M, Rossi AG. The role of neutrophils in inflammation resolution. *Semin Immunol*. 2016;28(2):137-45.
10. Beucher F. Manifestations buccales des neutropénies cycliques. [Thèse d'exercice]. Nantes : Université de Nantes; 2003.
11. Deas DE, Mackey SA, McDonnell HT. Systemic disease and periodontitis: manifestations of neutrophil dysfunction. *Periodontol 2000*. 2003;32(1):82-104.
12. Naulin-Ifi C. Odontologie pédiatrique clinique. CdP. 2011.
13. Chéron G, Fichet Ackermann O, Adamsbaum C, Bajolle F, Rey J. Urgences pédiatriques. 2018.
14. Dridi S-M, Ejeil A-L, Gaultier F, Meyer J. La gencive pathologique de l'enfant à l'adulte: diagnostics et thérapeutiques. Espace id. 2013.
15. Donadiou J. Infections et immunité, nouveaux concepts : diagnostic et prise en charge devant une neutropénie. *Rev Médecine Interne*. 2013;34:A24-9.
16. Martin J, Audrain M, Durant C, Rimbert M, Fromont P, Hamidou M. Neutropénies auto-immunes. *Rev Médecine Interne*. 2011;32(1):26-32.

17. Congenital Neutropenia – SCNIR [Internet]. [cité 5 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.scnir-neutropenia.uw.edu/congenital-neutropenia/>
18. Scully C, Lévy G. Risques médicaux en odontologie: évaluation, conduites à tenir et prise en charge. 2018.
19. Gaudichon J, Cornet E, Minckes O, Bodet D. Neutropénies de découverte fortuite chez l'enfant : diagnostic et suivi. Arch Pédiatrie. 2015;22(8):822-9.
20. Farruggia P, Dufour C. Diagnosis and management of primary autoimmune neutropenia in children: insights for clinicians. Ther Adv Hematol. 2015;6(1):15-24.
21. Fortin T, Descrois V, Fricain J-C. Analyses biologiques d'intérêt en odontologie. Prescrire et interpréter pour les pathologies générales et lésions de la muqueuse buccale. CdP. 2014.
22. Dale DC, Bolyard AA. An update on the diagnosis and treatment of chronic idiopathic neutropenia: Curr Opin Hematol. 2017;24(1):46-53.
23. Spoor J, Farajifard H, Rezaei N. Congenital neutropenia and primary immunodeficiency diseases. Crit Rev Oncol Hematol. 2019;133:149-62.
24. Dale DC. How I manage children with neutropenia. Br J Haematol. 2017;178(3):351-63.
25. Claessens Y-E, Trabattoni E, André S, Clément H, Andréotti C. Neutropénie fébrile et urgence. EMC - Urgence. 2013;17(4):1-12.
26. Ledoux M, Herbrecht R. Infections en hématologie. Neutropénies fébriles et infections bactériennes. Hématologie. 2017;12(3).
27. Dale DC. How I diagnose and treat neutropenia. Curr Opin Hematol. 2016;23(1):1-4.
28. Ye Y, Carlsson G, Wondimu B, Fahlén A, Karlsson-Sjöberg J, Andersson M, et al. Mutations in the ELANE Gene are Associated with Development of Periodontitis in Patients with Severe Congenital Neutropenia. J Clin Immunol. 2011;31(6):936-45.
29. Halai H, Somani C, Donos N, Nibali L. Periodontal status of children with primary immunodeficiencies: a systematic review. Clin Oral Investig. 2019;
30. Aota K, Kani K, Yamanoi T, Momota Y, Ninomiya M, Yumoto H, et al. Management of tooth extraction in a patient with ELANE gene mutation-induced cyclic neutropenia: A case report. Medicine (Baltimore). 2019;98(39):e17372.
31. Triantafyllia V, Georgios T. Periodontal Diseases in Children and Adolescents Affected by Systemic Disorders - A Literature Review. Int J Oral Dent Health. 2018;4(1).

32. Koch C, Samareh B, Morishima T, Mir P, Kanz L, Zeidler C, et al. GM-CSF treatment is not effective in congenital neutropenia patients due to its inability to activate NAMPT signaling. *Ann Hematol.* 2017;96(3):345-53.
33. Rosenberg PS, Zeidler C, Bolyard AA, Alter BP, Bonilla MA, Boxer LA, et al. Stable long-term risk of leukaemia in patients with severe congenital neutropenia maintained on G-CSF therapy: Short Report. *Br J Haematol.* 2010;150(2):196-9.
34. Fioredda F, Iacobelli S, van Biezen A, Gaspar B, Ancliff P, Donadieu J, et al. Stem cell transplantation in severe congenital neutropenia: an analysis from the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Blood.* 2015;126(16):1885-92.
35. Avery DR, McDonald RE. *Dentistry for the child and adolescent.* 9th ed. Dean JA, éditeur. Mosby, Elsevier; 2011. 704 p.
36. Szczawinska-Poplonyk A, Gerreth K, Breborowicz A, Borysewicz-Lewicka M. Oral manifestations of primary immune deficiencies in children. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology.* 2009;108(3):e9-20.
37. Zecha JAEM, Raber-Durlacher JE, Laheij AMGA, Westermann AM, Epstein JB, de Lange J, et al. The impact of the oral cavity in febrile neutropenia and infectious complications in patients treated with myelosuppressive chemotherapy. *Support Care Cancer.* 2019;27(10):3667-79.
38. Fesquet O, Gibert P, Marsal P, Piscitello S, Orti V. Examen clinique des parodontites. *EMC - Odontol.* 2015;10(3).
39. Peacock M, Arce R, Cutler C. Periodontal and other oral manifestations of immunodeficiency diseases. *Oral Dis.* 2017;23(7):866-88.
40. Charon J, Bezzina-Moulierac M-E, Bonnaure-Mallet M, Chandad F, Denys K, Dubrunfaut N, et al. Parodontie médicale: innovations cliniques. *CdP.* 2010.
41. Albandar JM, Susin C, Hughes FJ. Manifestations of systemic diseases and conditions that affect the periodontal attachment apparatus: Case definitions and diagnostic considerations. *J Periodontol.* 2018;89 Suppl 1:S183-203.
42. Rezende KM, Canela AHC, Ortega AOL, Tintel C, Bonecker M. Chediak-Higashi Syndrome and Premature Exfoliation of Primary Teeth. *Braz Dent J.* 2013;24(6):667-70.
43. Cameron A, Widmer R, éditeurs. *Handbook of pediatric dentistry.* 3rd ed., reprinted. Edinburgh: Mosby, Elsevier; 2010. 480 p.

44. Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH, et al. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol*. 2018;89(S1):S173-82.
45. Caton JG, Armitage G, Berglundh T, Chapple ILC, Jepsen S, Kornman KS, et al. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions - Introduction and key changes from the 1999 classification. *J Clin Periodontol*. 2018;45 Suppl 20:S1-8.
46. Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *J Clin Periodontol*. 2018;45:S149-61.
47. Campard G, Verner C. Les atteintes de furcations : quelles stratégies pour quels résultats ? *J Parodontol*. 2012;32(3).
48. Jepsen S, Caton JG, Albandar JM, Bissada NF, Bouchard P, Cortellini P, et al. Periodontal manifestations of systemic diseases and developmental and acquired conditions: Consensus report of workgroup 3 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol*. 2018;89 Suppl 1:S237-48.
49. Fricain J-C, Chaux-Bodard A-G, Boisrame Gastrin S, Cousty S, Lesclous P, Lefevre B. *Chirurgie orale. Référentiel internat*. 2017.
50. Chiang C-P, Yu-Fong Chang J, Wang Y-P, Wu Y-H, Wu Y-C, Sun A. Recurrent aphthous stomatitis – Etiology, serum autoantibodies, anemia, hematinic deficiencies, and management. *J Formos Med Assoc*. 2019;118(9):1279-89.
51. Odonto - Stomatologie - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 18 nov 2019]. Disponible sur: [https://www.anism.sante.fr/Dossiers/Antibiotiques/Odonto-Stomatologie/\(offset\)/5](https://www.anism.sante.fr/Dossiers/Antibiotiques/Odonto-Stomatologie/(offset)/5)
52. SFCO. Prise en charge des foyers infectieux bucco-dentaires [Internet]. 2012. Disponible sur: <https://societechirorale.com/fr/sfco/recommandations-veille/recommandations>
53. Société Française de Chirurgie Orale. Prise en charge des foyers infectieux bucco-dentaires. *Médecine Buccale Chir Buccale*. 2012;18(3):251-314.
54. Fillmore WJ, Leavitt BD, Arce K. Dental Extraction in the Neutropenic Patient. *J Oral Maxillofac Surg*. 2014;72(12):2386-93.

55. Patil V, Hugar S, Balikai G, Patil S. Severe congenital cyclic neutropenia: A case report. *Int J Appl Basic Med Res.* 2016;6(4):293.
56. Pari A, Ilango P, Subbareddy V, Katamreddy V, Parthasarthy H. Gingival Diseases in Childhood – A Review. *J Clin Diagn Res.* 2014;8(10).
57. BACTRIM - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. EurekaSanté. [cité 5 janv 2020]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-dbactr01-BACTRIM.html>
58. Delfosse C, Trentesaux T. La carie précoce du jeune enfant: du diagnostic à la prise en charge globale. CdP. 2015.

Thèse d'exercice : Chir. Dent. : Lille : Année 2020 – N°:

Neutropénie : répercussions générales, bucco-dentaires et prise en charge chez l'enfant /
LEJEMBLE Claire.- p. (85) : ill. (37) ; réf. (58).

Domaines : Odontologie pédiatrique ; Pathologie générale

Mots clés Rameau : Neutropénie ; Pédiodontie ; Parodontite ; Muqueuse orale

Mots clés FmeSH : Neutropénie ; Pédiodontie ; Parodontite ; Muqueuse de la bouche

Résumé de la thèse :

La neutropénie correspond à un défaut quantitatif de polynucléaires neutrophiles et peut être la manifestation de diverses causes, allant des plus fréquentes aux étiologies beaucoup plus rares, d'origine intrinsèque. Ce trouble a pour principale conséquence un risque infectieux majoré. De multiples régions de l'organisme peuvent être atteintes, parmi lesquelles la sphère orale. Chez les enfants, la maladie parodontale sévère, entraînant parfois l'exfoliation prématurée des dents temporaires, ainsi que l'apparition récurrente d'ulcérations buccales peuvent constituer des signaux d'alerte de la pathologie. La prise en charge thérapeutique consiste donc en la correction de la neutropénie, par le facteur de croissance G-CSF notamment, mais également en un suivi bucco-dentaire rigoureux et régulier, nécessitant une approche multi-disciplinaire.

JURY :

Président : Madame le Professeur Caroline DELFOSSE

Assesseurs : Monsieur le Docteur Thomas TRENTESAUX

Monsieur le Docteur Kevimy AGOSSA

Madame le Docteur Caroline LEVERD

Adresse de l'auteur :