

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

Année 2003

Thèse n°

MANIFESTATIONS BUCCALES
DES NEUTROPENIES CYCLIQUES

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

Présentée et soutenue publiquement par

BEUCHER Flavie

Née le 10/07/1978

le 09 janvier 2003 devant le jury ci-dessous

Président : Madame le Professeur C. FRAYSSE

Assesseur : Monsieur le Professeur A. DANIEL

Assesseur : Monsieur le Professeur MILPIED

Directeur de thèse : Madame le Docteur S. DAJEAN-TRUTAUD

MANIFESTATIONS BUCCALES DES NEUTROPÉNIES CYCLIQUES

<u>1. GÉNÉRALITÉS</u>	2
<u>1.1 Les polymorphonucléaires neutrophiles (PMN)</u>	2
1.1.1 <u>Le PMN et les autres cellules sanguines</u>	2
1.1.2 <u>La granulopoïèse</u>	3
1.1.2.1 De la cellule souche au PMN	3
1.1.2.2 La régulation de la granulopoïèse.....	5
1.1.3 <u>L'inflammation</u>	5
1.1.4 <u>Les étapes de la réponse des PMN aux agressions</u>	6
1.1.4.1 L'adhérence et la diapédèse	8
1.1.4.2 Le chimiotactisme.....	9
1.1.4.3 La phagocytose	10
1.1.4.4 La bactéricidie.....	12
<u>1.2 Les neutropénies</u>	13
1.2.1 <u>Les leucopénies</u>	13
1.2.2 <u>Définition des neutropénies</u>	13
1.2.3 <u>Classification des neutropénies</u>	14
1.2.3.1 Les neutropénies périphériques.....	14
1.2.3.1.1 Par hypersplénisme.....	14
1.2.3.1.2 Immunologiques.....	14
1.2.3.1.3 Par troubles de la répartition.....	14
1.2.3.1.4 Infectieuses	15
1.2.3.2 Les neutropénies centrales.....	15
1.2.3.2.1 Acquisées.....	15
1.2.3.2.2 Congénitales.....	16

<u>2. LES NEUTROPENIES CYCLIQUES</u>	17
<u>2.1 Définition</u>	17
<u>2.2 Mode de survenue</u>	17
2.2.1 <u>Age</u>	17
2.2.2 <u>Sexe</u>	18
2.2.3 <u>Race</u>	18
<u>2.3 Propositions de classification des neutropénies cycliques</u>	18
<u>2.4 Etiologie</u>	20
<u>2.5 Evolution</u>	22
<u>2.6 Diagnostic positif</u>	22
2.6.1 <u>La numération formule sanguine</u>	22
2.6.2 <u>Le myélogramme</u>	25
<u>2.7 Diagnostic différentiel</u>	25

3. MANIFESTATIONS GÉNÉRALES ET TRAITEMENT DES NEUTROPENIES CYCLIQUES

<u>3.1 Signes cliniques des neutropénies cycliques</u>	26
3.1.1 <u>Signes constants</u>	26
3.1.1.1 <u>Malaise</u>	26
3.1.1.2 <u>Anorexie</u>	26
3.1.1.3 <u>Fièvre</u>	27
3.1.2 <u>Signes inconstants</u>	27
3.1.2.1 <u>Les infections</u>	27
3.1.2.1.1 <u>Les infections cutanées</u>	28
3.1.2.1.2 <u>Les infections ORL</u>	28
3.1.2.1.3 <u>Les infections des muqueuses digestives</u>	28
3.1.2.1.4 <u>Les complications infectieuses</u>	29
3.1.2.2 <u>Les autres symptômes</u>	29
3.1.2.3 <u>Neutropénies cycliques et grossesse</u>	30

3.2 <u>Traitement des neutropénies cycliques</u>	31
3.2.1 <u>Traitement étiologique</u>	31
3.2.1.1 La splénectomie.....	31
3.2.1.2 Le carbonate de lithium.....	31
3.2.1.3 L'allogreffe.....	32
3.2.1.4 La corticothérapie	32
3.2.1.5 Le recombinant granulocyte colony stimulating factor.....	33
3.2.1.5.1 Les propriétés du rG-CSF.....	33
3.2.1.5.2 Le traitement par rG-CSF	33
3.2.1.5.3 Les effets secondaires du rG-CSF.....	34
3.2.2 <u>Traitement des infections</u>	35
3.2.2.1 La prise en charge d'un épisode infectieux.....	35
3.2.2.2 La prophylaxie.....	36

4. MANIFESTATIONS BUCCALES37

4.1 <u>Les ulcérations</u>	37
4.1.1 <u>Description des lésions</u>	37
4.1.1.1 Nombre	38
4.1.1.2 Taille.....	38
4.1.1.3 Forme.....	38
4.1.1.4 Aspect	38
4.1.1.5 La muqueuse environnante.....	38
4.1.2 <u>Localisation</u>	39
4.1.3 <u>Symptômes associés</u>	39
4.1.4 <u>Diagnostic différentiel</u>	39
4.1.5 <u>Evolution</u>	40
4.2 <u>La maladie parodontale</u>	41
4.2.1 <u>Le parodonte sain</u>	41
4.2.1.1 Anatomie.....	41
4.2.1.2 Histologie.....	42
4.2.1.3 La répartition des PMN au sein du parodonte.....	43

4.2.2	<u>Etiopathogénie de la maladie parodontale</u>	45
4.2.2.1	Le biofilm.....	45
4.2.2.1.1	La constitution du biofilm.....	46
4.2.2.1.2	Le rôle du biofilm dans la maladie parodontale	47
4.2.2.1.3	Les bactéries présentes dans le parodonte d'un patient atteint de neutropénie cyclique.....	47
4.2.2.2	La réponse de l'hôte.....	49
4.2.3	<u>La gingivite</u>	54
4.2.3.1	Définition.....	54
4.2.3.2	Classification.....	54
4.2.3.3	Les signes cliniques.....	54
4.2.3.4	Les manifestations de la gingivite associée aux neutropénies cycliques.....	55
4.2.4	<u>La parodontite</u>	56
4.2.4.1	Définition.....	56
4.2.4.2	Classification.....	57
4.2.4.3	Les signes de la parodontite associée aux neutropénies cycliques.....	60
4.2.4.3.1	L'inflammation gingivale.....	61
4.2.4.3.2	Les poches parodontales.....	62
4.2.4.3.3	La mobilité.....	63
4.2.4.3.4	Les récessions.....	63
4.2.4.3.5	Les migrations dentaires secondaires et les troubles occlusaux.....	63
4.2.4.3.6	L'halitose.....	63
4.2.4.3.7	Le bilan radiologique.....	64

5. TRAITEMENT BUCCO-DENTAIRE DES PATIENTS ATTEINTS DE NEUTROPENIES CYCLIQUES65

5.1	<u>Traitement des ulcérations</u>	65
5.1.1	<u>Traitement général</u>	65
5.1.2	<u>Traitement local</u>	65
5.1.2.1	Les anesthésiques locaux.....	66
5.1.2.2	Les autres traitements.....	66

5.2 <u>Prise en charge de la maladie parodontale</u>	68
5.2.1 <u>La phase d'hygiène orale</u>	71
5.2.1.1 La prophylaxie.....	71
5.2.1.2 Le détartrage et le surfaçage.....	73
5.2.1.3 L'intérêt des antibiotiques.....	74
5.2.1.4 Les extractions.....	75
5.2.1.5 Le suivi.....	75
5.2.2 <u>La phase corrective</u>	76
5.2.2.1 La prise en charge des troubles occlusaux.....	77
5.2.2.1.1 La contention.....	77
5.2.2.1.2 Les ajustements occlusaux.....	77
5.2.2.2 La chirurgie parodontale.....	78
5.2.2.3 La réhabilitation prothétique.....	79
5.2.3 <u>La phase de maintenance</u>	80
5.3 <u>Traitement de signes inconstants</u>	81
5.3.1 <u>Les infections fongiques</u>	81
5.3.2 <u>Les caries dentaires</u>	81
Conclusion.....	83
Références bibliographiques.....	85

La neutropénie cyclique est un désordre hématologique rare. Si elle est familière aux hématologues, elle est peu connue des odontologistes. Pourtant, les chirurgiens dentistes ont un rôle très important dans la détection de cette pathologie et dans le suivi parodontal de ces patients.

Bien qu'il n'y ait que peu de cas répertoriés et décrits dans la littérature, il semble que ce soit la neutropénie la plus fréquemment étudiée. Ceci est certainement dû à ses particularités, la récurrence des signes de neutropénie tous les 21 jours environ et l'atteinte dès l'enfance dans 2/3 des cas. (Meyle J, Gonzales JR, 2001)

L'intérêt de cette étude est donc de mieux connaître cette maladie systémique rare et en particulier ses manifestations buccales.

Après quelques rappels à propos du **polymorphonucléaire neutrophile (PMN)** et des neutropénies en général, nous étudierons les caractéristiques des neutropénies cycliques. C'est à dire, le mode de survenue, les différentes classifications proposées, l'étiologie de cette maladie, son évolution et les diagnostics positifs et différentiels.

Ensuite, nous décrirons les manifestations générales constantes et inconstantes de la neutropénie cyclique puis les différents traitements de cette pathologie et des infections qui y sont associées.

Après la description des signes généraux, nous évoquerons les manifestations buccales, à savoir, les ulcérations et la maladie parodontale qui font partie des signes majeurs de la neutropénie cyclique.

Finalement, l'accent sera porté sur la prise en charge bucco-dentaire des patients atteints de cette pathologie. Nous envisagerons, dans un premier temps, le traitement des ulcérations et dans un second temps, celui de la maladie parodontale, en insistant sur l'importance de l'hygiène et du suivi dentaire.

1.GÉNÉRALITÉS

1.1 Les polymorphonucléaires neutrophiles (PMN)

1.1.1 Le PMN et les autres cellules sanguines

Le sang est constitué de cellules baignant dans un liquide, le plasma.

On distingue trois catégories de cellules :

- Les globules rouges ou hématies ou érythrocytes
- Les globules blancs ou leucocytes eux-mêmes divisés en :
 - *polynucléaires neutrophiles, basophiles et éosinophiles
 - *phagocytes mononucléés, les monocytes et macrophages
 - *lymphocytes
- Les plaquettes (Bernard J, Lévy JP, Varet B et coll, 1998)

Le polymorphonucléaire neutrophile est un type de cellule à noyau très irrégulier, segmenté et à cytoplasme semé d'innombrables et très fines granulations neutrophiles. (Garnier M, Delamare V, Delamare J et coll, 1992)

C'est un des éléments essentiels de l'organisme dans la lutte contre les agents infectieux. Son rôle principal est de limiter et contenir l'infection en attendant que les acteurs de l'immunité spécifiques soient prêts à agir. (Cottet MH, 1998a)

Le PMN est aussi appelé polynucléaire neutrophile, granulocyte neutrophile ou granulocyte. En effet, lors de l'observation de ces cellules en microscopie électronique, on note la présence de granulations primaires et secondaires dans le cytoplasme.

Les granulations primaires contiennent de nombreuses enzymes, des protéines bactéricides non enzymatiques et des mucopolysaccharides. Ce sont de véritables lysosomes.

Dans les granulations secondaires, on retrouve des protéases neutres (collagénase par exemple), le lysozyme, de la lactoferrine. (Charrin M, Vanneste P, Forestier F, 1991)

1.1.2 La granulopoïèse

A partir de cellules souches myéloïdes totipotentes vont être formées toutes les cellules du sang et en particulier les PMN.

1.1.2.1 De la cellule souche au PMN

Voir figure 1 page 4

La granulocytopoïèse, c'est à dire la production des polynucléaires, a lieu dans la moëlle osseuse.

En fonction des signaux reçus, la cellule souche totipotente se différencie en CFU-Eo (colony forming unit eosinophile), CFU-B (colony forming unit-basophile), CFU-Mega (colony forming unit-megacaryocytes), BFU-E (burst forming unit-erythrocytes) ou CFU-GM (colony forming unit-granulocyte macrophage).

Les quatre premiers types de cellules différenciées deviendront respectivement granulocytes éosinophiles, basophiles, plaquettes et hématies.

Le CFU-GM se divise ensuite en deux types de cellules, l'une sera à l'origine des monocytes-macrophages, et l'autre donnera la lignée des PMN.

La granulopoïèse se divise en deux phases d'une semaine. La première est un compartiment de division ou de prolifération, la seconde est un compartiment de maturation mais non mitotique.

La phase de prolifération comprend les myéloblastes, promyélocytes et myélocytes neutrophiles.

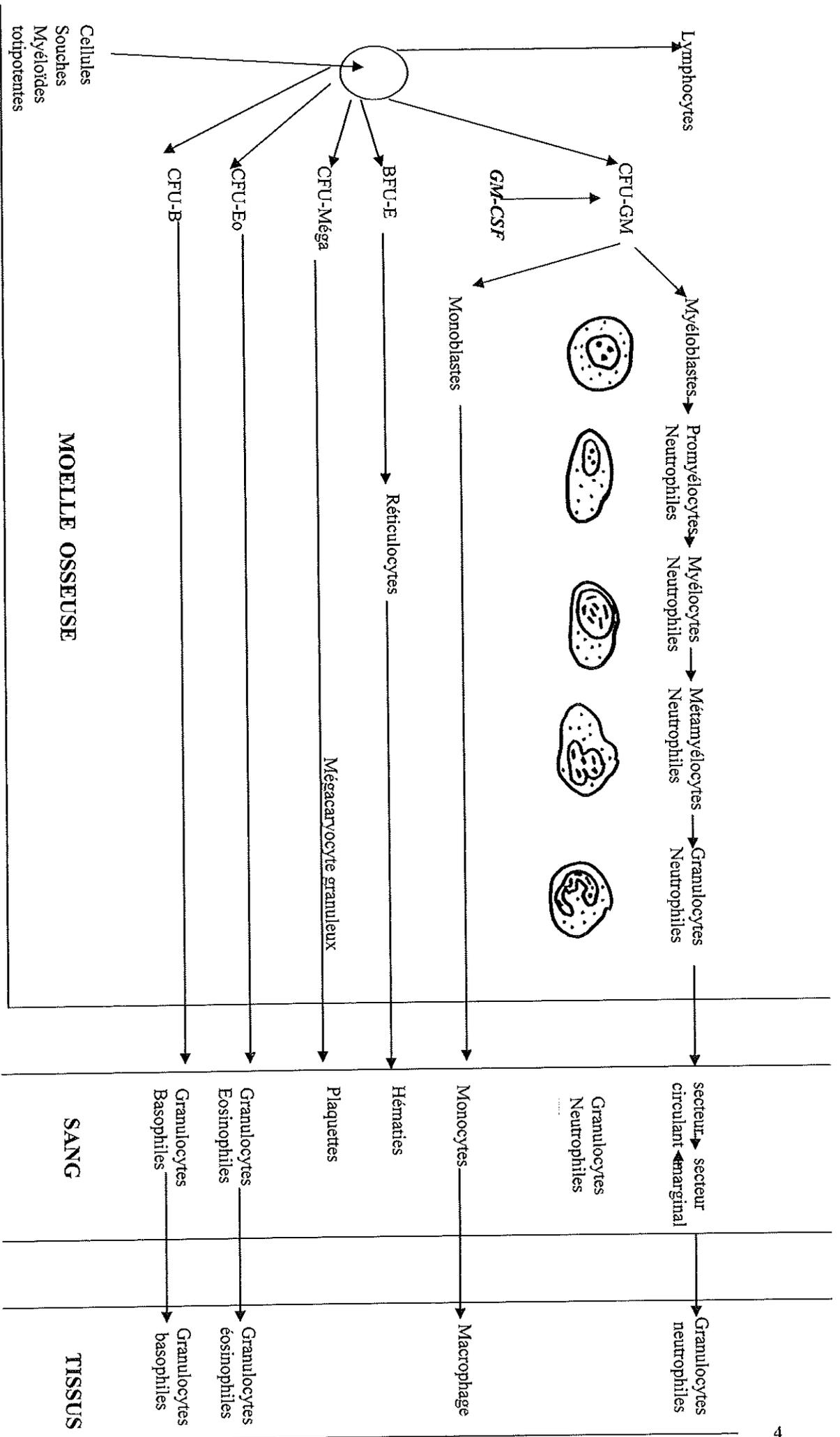


Figure 1. La granulopoïèse médullaire, d'après Charin M, Vanneste P et Forestier F, 1991 et Bernard J, Lévy JP, Varet B et coll, 1998.

La seconde phase permet la transformation des métamyélocytes en granulocytes neutrophiles matures.

Après leur fabrication dans la moelle osseuse, les polynucléaires neutrophiles passent dans le sang circulant pour un séjour d'une durée variant de 10 à 20 heures. La répartition dans le sang se fait en 2 compartiments égaux, l'un circulant, l'autre marginal. Ces deux pools de taille équivalente sont en équilibre constant.

Lorsque cela est nécessaire, les PMN matures rejoignent les tissus pour accomplir leurs fonctions. (Charrin M, Vanneste P, Forestier F, 1991; Cottet MH, 1998a; Bernard J, Lévy JP, Varet B et coll, 1998)

1.1.2.2 La régulation de la granulopoïèse

Les facteurs de croissance jouent un rôle central dans la granulopoïèse.

Le GM-CSF (granulocyte monocyte-colony stimulating factor) permet la différenciation de CFU-GM en monoblastes et myéloblastes et le G-CSF (granulocyte-colony stimulating factor) est indispensable à la différenciation terminale des polynucléaires neutrophiles. (Charrin M, Vanneste P et Forestier F, 1991)

C'est en intervenant au niveau de ces facteurs de croissance que certaines pathologies, comme la neutropénie cyclique peuvent être traitées. (Hanada T, Ono I, Nagasawa T, 1990)

1.1.3 L'inflammation

L'organisme est équipé d'un système de défense immunitaire non spécifique ou inné et d'une immunité spécifique ou acquise. Les deux systèmes sont imbriqués.

La réponse immunitaire non spécifique intervient dès le premier contact avec les microorganismes (bactéries, virus, parasites et champignons) et les macromolécules étrangères à l'organisme.

L'immunité spécifique est au contraire dirigée contre des éléments étrangers déjà rencontrés par l'organisme. Cette réponse est assurée par les lymphocytes qui reconnaissent un matériau

étranger avec lequel ils ont eu un contact antérieur. (Sherwood L, 2000 ; Kinane DF, Podmore M et Ebersole J, 2001)

La défense non spécifique est assurée par des substances dissoutes dans le plasma tels les facteurs du complément, les cellules tueuses naturelles et les phagocytes intervenant dans l'inflammation.

L'inflammation est une réponse non spécifique à un envahisseur étranger. Elle se situe au premier rang de l'immunité non spécifique. Les phagocytes qui assurent cette réponse sont principalement les macrophages et les PMN.

La réponse inflammatoire a pour rôle de détruire les éléments étrangers, de nettoyer les débris restants et de préparer la cicatrisation. Ce système est le même quel que soit le type d'agression (chimique, bactérienne) ou de traumatisme. (Sherwood L, 2000)

Les différentes étapes de l'inflammation sont les suivantes : (Sherwood L, 2000)

- Action défensive des macrophages.
- Vasodilatation localisée qui permet l'arrivée de leucocytes sur le lieu de l'agression.
- Perméabilité capillaire augmentée pour favoriser l'arrivée de protéines plasmatiques.
- Œdème localisé, dû à un déséquilibre des mouvements liquidiens, associé à une rougeur et une chaleur.
- Migration des leucocytes, avec en premier les PMN suivis des monocytes-macrophages.
- Action des PMN (détaillée dans le 1.1.4)
- Réparation tissulaire.

1.1.4 Les étapes de la réponse des PMN aux agressions

Le polynucléaire neutrophile est la première cellule de défense contre l'infection, elle intervient dès le début de la réaction inflammatoire. (Daniel A, 1988 ; Cottet MH, 1998)

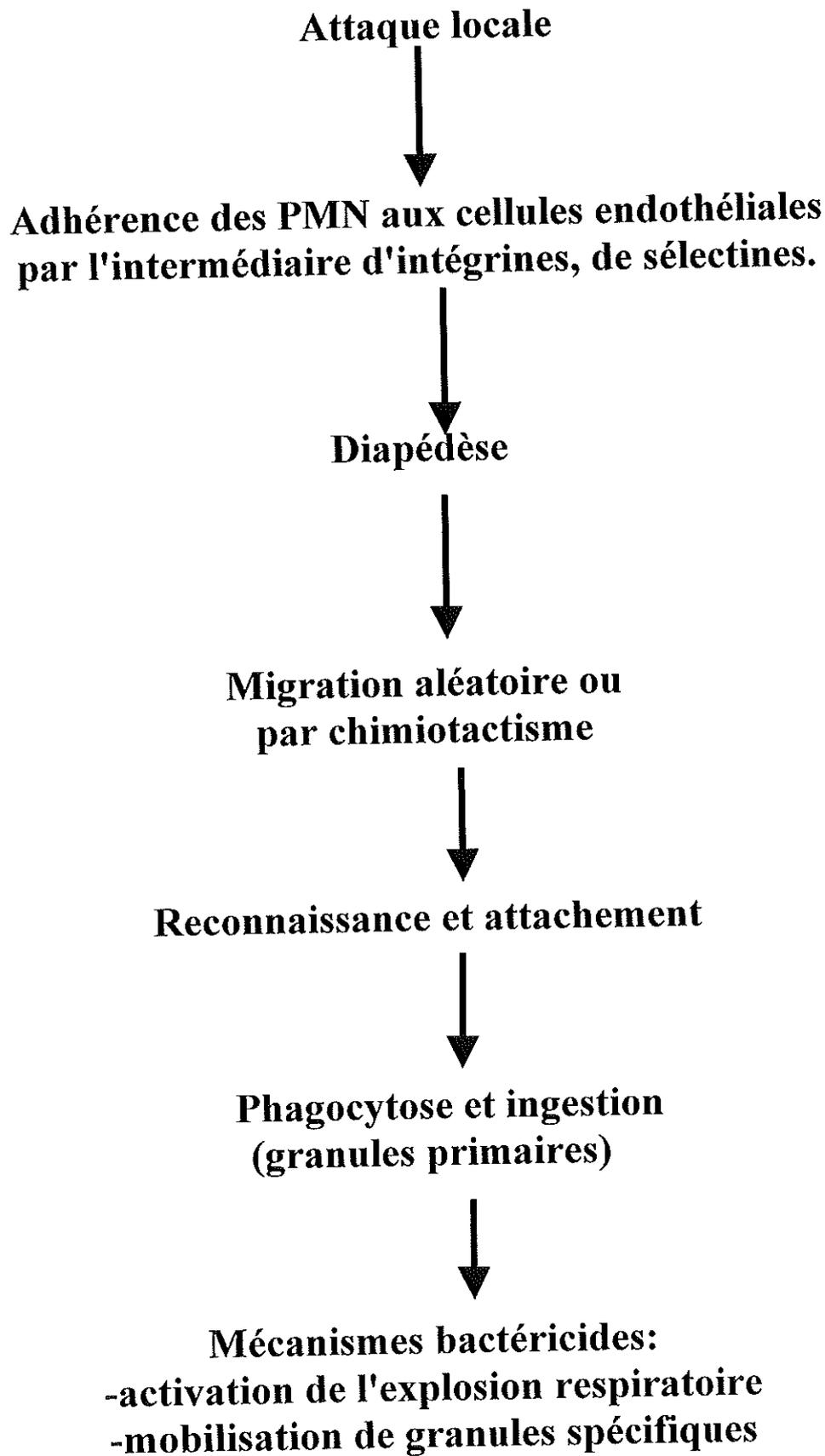


Figure 2. La réponse des neutrophiles aux agressions bactériennes d'après Hart TC, Shapira L, Van Dyke TE, 1994.

Son action est étroitement liée aux macrophages (second groupe de cellules phagocytaires) et aux lymphocytes qui interviennent dans la réaction immunitaire.

(Charrin M, Vanneste P, Forestier F, 1991; Cottet MH, 1998a; Bernard J, Lévy JP, Varet B et coll, 1998)

La figure 2 résume les différentes étapes de la réponse du PMN aux agressions de tout type.

1.1.4.1 L'adhérence et la diapédèse

La population des neutrophiles du sang est divisée en deux pools, l'un circulant, l'autre marginal.

Les neutrophiles du pool marginal adhèrent par l'intermédiaire de sélectines L aux cellules endothéliales et roulent le long de la paroi des petits vaisseaux.

Les PMN sont recrutés au niveau des tissus agressés par une cascade de séquences pro-inflammatoires assurée par la sécrétion de médiateurs solubles par les cellules de l'hôte et les bactéries elles-mêmes.

Le recrutement des phagocytes circulants se fait par l'expression d'intégrines et de sélectines (molécules d'adhésion situées sur les cellules endothéliales: ICAM-1, ICAM-2, ELAM-1)

Les PMN disposent de récepteurs spécifiques pour ces molécules : CR3, LFA-1 et CR4. (Daniel et Van Dyke TE, 1996; Darveau RP, Tanner A et Page RC, 1997; Dennison DK et Van Dyke TE, 1997)

Les leucocytes agissent indirectement en produisant des IL1 (interleukines1) et le TNF α (tumor necrosis factor) qui activent les cellules endothéliales et facilitent l'adhérence et la migration des PMN associés aux macrophages et lymphocytes hors des capillaires sanguins. (Gemmel E, Marshall RI et Seymour GJ, 1997)

Les PMN migrent alors dans les tissus environnants en passant entre deux cellules endothéliales. C'est la diapédèse.

Une fois passés dans les tissus, les PMN ont une durée de vie de 24 à 48 heures. Mais dans les foyers inflammatoires, leur espérance de vie est encore plus réduite. (Cottet MH, 1998a)

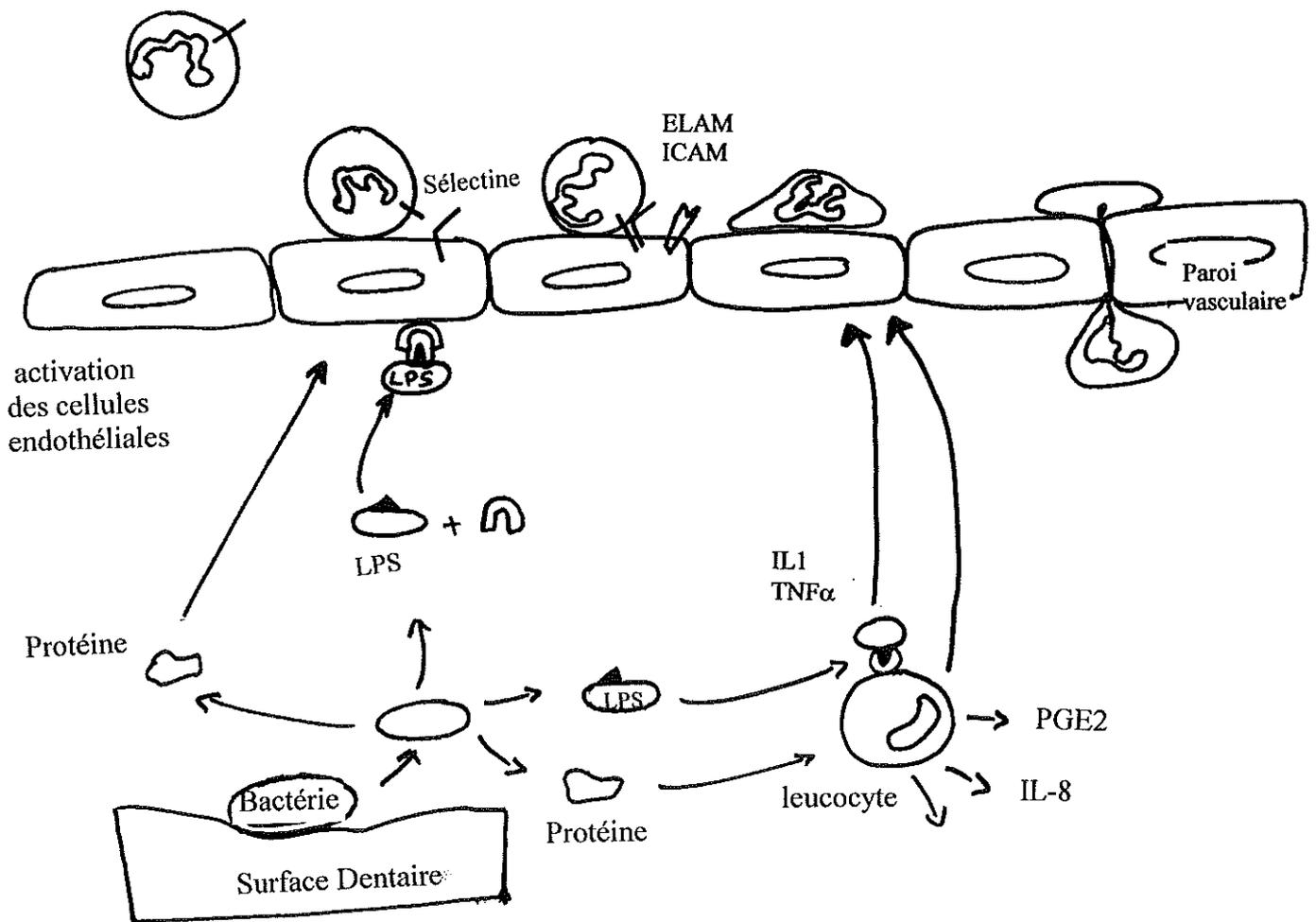


Figure 3. Les molécules et les cellules favorisant la diapédèse d'après Darveau RP, Tanner A et Page RC, 1997 et Kinane F, Podmore M et Ebersole J, 2001.

1.1.4.2 Le chimiotactisme

Le chimiotactisme est la capacité du granulocyte neutrophile à migrer en direction d'un élément étranger. (Cottet MH, 1998a)

Lorsque les PMN ont quitté les vaisseaux sanguins et intégré les tissus, ils progressent selon un gradient de signaux chimiotactiques de 2 types. Ils sont soit endogènes (IL8, C5a), soit exogènes (peptides synthétisés par des bactéries). (Daniel et Van Dyke TE, 1996;

Kornman KS, Page RC et Tonetti MS, 1997 ; Dennison DK et Van Dyke TE, 1997; Kinane DF, Podmore M et Ebersole J, 2001)

Le PMN se déplace ainsi vers les facteurs émanant de sites inflammatoires ou infectieux. (Charrin M, Vanneste P, Forestier F, 1991; Cottet MH, 1998a; Bernard J, Lévy JP, Varet B et coll, 1998)

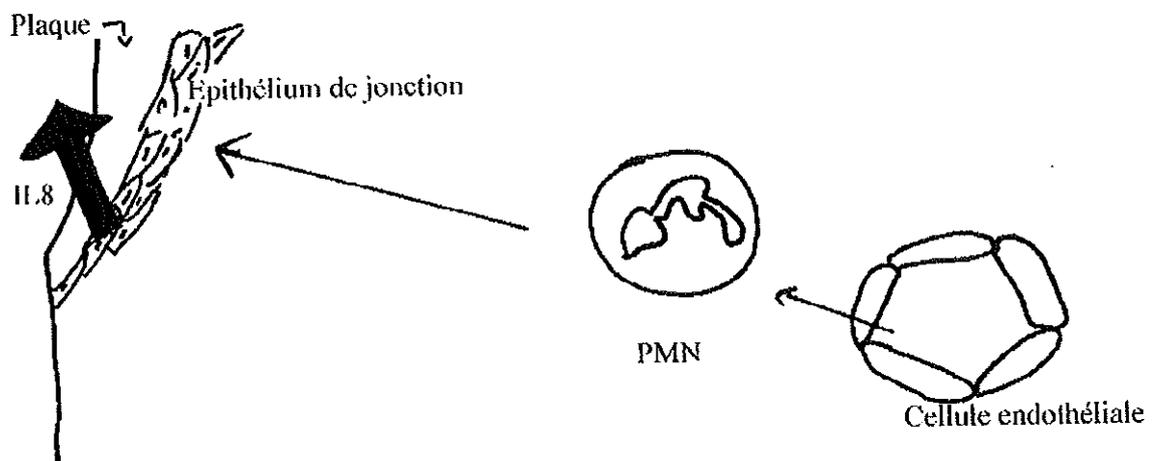


Figure 4. Le chimiotactisme des PMN d'après Kinane F, Podmore M et Ebersole J, 2001.

1.1.4.3 La phagocytose

Elle comporte deux phases.

Tout d'abord, l'opsonisation, il s'agit de la reconnaissance par le polynucléaire neutrophile de la particule étrangère grâce à des récepteurs de surface (immunoglobulines ou fragments du complément).

Ensuite, la phagocytose proprement dite correspond à l'englobement de l'élément étranger.

Lorsque celui-ci est reconnu, il se forme une vacuole de phagocytose ou phagosome. (Charrin M, Vanneste P, Forestier F, 1991; Cottet MH, 1998a; Bernard J, Lévy JP, Varet B et coll, 1998)

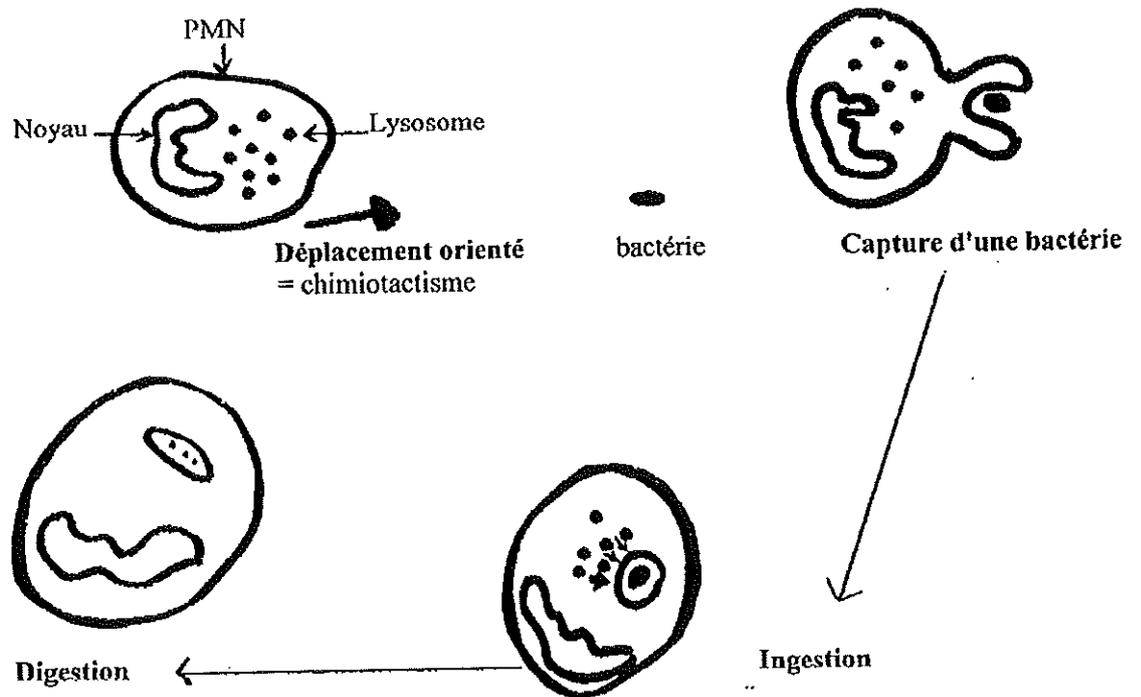


Figure 5. La phagocytose d'une bactérie par un PMN d'après Aimé-Genty N, 1999.

1.1.4.4 La bactéricidie

Le polynucléaire neutrophile contient des granulations qui vont se diriger vers le phagosome et confluer pour former un phagolysosome. L'élément phagocyté est alors détruit par les enzymes contenues dans les granulations, il s'agit de l'explosion respiratoire.

Dans un second temps, des granules spécifiques vont agir pour terminer la digestion de l'élément phagocyté, selon un système non dépendant de l'oxygène. (Charrin M, Vanneste P, Forestier F, 1991; Cottet MH, 1998a; Bernard J, Lévy JP, Varet B et coll, 1998)

Les PMN jouent non seulement leur rôle de phagocytose, mais ils libèrent aussi des granules cytotoxiques.

Ils forment ainsi la première ligne de défense au sein de l'organisme.

La seconde ligne de défense est formée de l'association anticorps/PMN.

La troisième ligne est constituée des macrophages et lymphocytes. (Kinane DF, Podmore M, Ebersole J, 2001; Daniel MA, Van Dyke, 1996; Bercy P, Tenenbaum H, 1997)

Le rôle principal du PMN est donc de ralentir l'infection et de la contenir en attendant que les macrophages et les effecteurs de l'immunité spécifique soient mobilisés pour l'éradiquer. (Cottet MH, 1998a)

1.2 Les neutropénies

1.2.1 Les leucopénies

On parle de leucopénie lorsque le taux de globules blancs est inférieur à 4000/mm³ chez l'adulte.

La plus importante des leucopénies est la neutropénie. (Charrin M, Vanneste P, Forestier F, 1991)

1.2.2 Définition des neutropénies

AGE	Nombre de PMN /mm³
adulte	2000 à 7500
nouveau-né	6000 à 26000
enfant de 1 à 6 ans	1500 à 8500
enfant de 10 à 12 ans	1800 à 8000

Figure 6. Tableau des valeurs normales des polynucléaires neutrophiles dans la formule leucoocytaire, d'après Arnoulet C, Sebahoun G, 1998.

La neutropénie est une diminution du nombre absolu des polynucléaires neutrophiles en dessous de 1500 cellules/mm³.

On parle de neutropénie légère de 1500 à 1000 PMN/mm³. Elle est modérée si le taux de PMN est de 1000 à 500 PMN/mm³ et sévère lorsque ce taux est inférieur à 500/mm³. (Cottet MH, 1998b)

En cas de valeur inférieure à 300/mm³, il s'agit d'une agranulocytose. (Arnoulet C, Sebahoun G, 1998)

Les personnes de race noire ont un taux moyen de PMN moins élevé que les personnes blanches, la limite normale est de 1000 cellules/mm³. (Lee GR, Foerster J, Lukens J et coll, 1998)

1.2.3 Classification des neutropénies

Une neutropénie peut être due à une baisse de production des PMN, à une atteinte du compartiment circulant ou à une combinaison de ces deux causes. (Hoffman R, Benz EJ, Shattil S et coll, 1995)

Les neutropénies peuvent aussi être divisées en neutropénies acquises, constitutionnelles liées à une maladie génétique et constitutionnelles primitives (Donadieu J, Duval M, Viluer E, 1999) ou classées selon l'âge de début de la neutropénie. (Arnoulet C, Sebahoun G, 1998)

Par souci de simplification, nous choisirons de classer les neutropénies selon leur origine, soit périphérique, soit centrale. (Charrin M, Vanneste P et Forestier F, 1991 ; Bernard J, Lévy JP, Varet B et coll, 1998)

1.2.3.1 Les neutropénies périphériques

Elles sont dues à une atteinte des PMN circulants. (Charrin M, Vanneste P et Forestier F, 1991 ; Bernard J, Lévy JP, Varet B et coll, 1998)

1.2.3.1.1. Par hypersplénisme

Les PMN sont séquestrés dans le secteur marginal de la rate. Une anémie et une thrombocytopénie sont aussi présentes. (Charrin M, Vanneste P et Forestier F, 1991 ; Bernard J, Lévy JP, Varet B et coll, 1998)

1.2.3.1.2. Immunologiques

On observe une auto-immunisation isolée anti-PMN chez ces patients qui ont une neutropénie modérée à sévère. (Charrin M, Vanneste P et Forestier F, 1991 ; Hoffman R, Benz EJ, Shattil S et coll, 1995 ; Bernard J, Lévy JP, Varet B et coll, 1998)

1.2.3.1.3. Par trouble de répartition.

La plus grande partie des PMN est située dans le compartiment marginal et non circulant, mais ils sont disponibles en cas d'infection. Cela peut provoquer une neutropénie

aiguë ou chronique. (Charrin M, Vanneste P et Forestier F, 1991 ; Hoffman R, Benz EJ, Shattil S et coll, 1995 ; Bernard J, Lévy JP, Varet B et coll, 1998)

1.2.3.1.4. Infectieuses

Une neutropénie peut fréquemment apparaître après une infection bactérienne, virale ou parasitaire, surtout chez l'enfant. (Charrin M, Vanneste P et Forestier F, 1991 ; Hoffman R, Benz EJ, Shattil S et coll, 1995)

1.2.3.2 Les neutropénies centrales

Elles sont dues à une atteinte de la production médullaire et sont de deux types, acquises ou congénitales. (Charrin M, Vanneste P et Forestier F, 1991 ; Bernard J, Lévy JP, Varet B et coll, 1998)

Les neutropénies cycliques sont d'origine centrale et peuvent non seulement être classées parmi les neutropénies acquises, (Scully C, Mac Fayden E, Campbell A, 1982 ; Breton-Gorius J, Reyes F, Rochant H et coll, 1992; Lee GR, Foerster J, Lukens J et coll, 1998 ; Lubitz PA, Dower N et Krol AL, 2001) mais aussi parmi les congénitales. (Spencer P, Fleming JE, 1985; Lubitz PA, Dower N et Krol AL, 2001; Dale DC, Bollyard AA, Aprikyan A, 2002)

1.2.3.2.1 Acquises

- Toxiques

De nombreux médicaments causent une neutropénie, comme les phénotiazines, les dérivés de la noramidopyrine, certains anti-inflammatoires ou les pénicillines semi-synthétiques. Le mécanisme semble agir directement au niveau de la moëlle osseuse.

Des toxiques professionnels comme le benzène ou les radiations ionisantes peuvent provoquer une neutropénie. (Charrin M, Vanneste P et Forestier F, 1991 ; Bernard J, Lévy JP, Varet B et coll, 1998)

- Idiopathiques (Hoffman R, Benz EJ, Shattil S et coll, 1995)

1.2.3.2.2 Congénitales

- Syndrome de Kostmann ou agranulocytose congénitale (Charrin M, Vanneste P et Forestier F, 1991 ; Bernard J, Lévy JP, Varet B et coll, 1998 ; Arnoulet C, Sebahoun G, 1998)
- Hémopathies constitutionnelles (maladie de Shwachman, maladie de Fanconi, dyskératose congénitale)
- Déficiences des phagocytes (maladie de Chédiak-Higashi)
- Myélodysplasie
- **Neutropénie cyclique**
- Neutropénie familiale bénigne
- Neutropénie intermittente
- Leucocytes paresseux. (Hoffman R, Benz EJ, Shattil S et coll, 1995 ; Arnoulet C, Sebahoun G, 1998; Donadieu J, Duval M, Viluer E, 1999)

2.LES NEUTROPENIES CYCLIQUES

2.1 Définition

La neutropénie cyclique est un désordre hématologique rare caractérisé par l'apparition d'épisodes récurrents de neutropénie tous les 21 jours environ.

Les cycles peuvent varier de 15 à 35 jours.

Les périodes neutropéniques durent de 3 à 6 jours. (Spencer P, Fleming JE, 1985 ; Dale DC et Hammond WP, 1988; Baer PN, Ianoco VJ, 1994)

La fluctuation des PMN est accompagnée de fluctuations moins importantes des autres lignées sanguines (Breton-Gorius J, Reyes F, Rochant H et coll, 1992; Arnoulet, Sebahoun, 1998).

Une monocytose est présente dans 50% des cas.

La neutropénie cyclique serait une exagération pathologique du caractère cyclique de l'hématopoïèse. (Lee, GR, Foerster J, Lukens J et coll, 1998 ; Donadieu J, Duval M, Viluer E, 1999)

2.2 Mode de survenue

2.2.1 Age

La neutropénie cyclique apparaît généralement chez l'enfant de moins de 10 ans. (Spencer P, Fleming JE, 1985; Dale et Hammond WP, 1988 ; Lubitz PA, Dower M et Krol AL, 2001)

Un quart des patients présente des symptômes avant l'âge de un an. (Lubitz PA, Dower M et Krol AL, 2001)

Dans 1/3 des cas, la maladie se déclare à l'âge adulte, elle serait alors acquise.

Chez l'adulte, la neutropénie cyclique peut apparaître suite à un traitement par cyclophosphamides, au cours d'un myélome, de lymphomes non hodgkiniens ou être d'origine idiopathique. (Scully C, Mac Fayden E, Campbell A, 1982 ; Breton-Gorius J, Reyes F, Rochant H et coll, 1992; Lee GR, Foerster J, Lukens J et coll, 1998)

2.2.2 Sexe

Il n'y a pas de prédilection pour un sexe en particulier, hommes et femmes sont atteints sans distinction. (Baer PN, Benjamin SD, 1974; Spencer P, Fleming JE, 1985; Lubitz PA, Dower N, Krol AL, 2001)

2.2.3 Race

Le taux moyen de neutrophiles dans le sang varie en fonction de la race, mais il n'existe pas de documents évoquant une prédisposition à cette pathologie dans une ethnie particulière. (Prichard JF, Ferguson DM, Windmiller J et coll, 1984; Lubitz PA, Dower N, Krol AL, 2001)

2.3 Propositions de classification des neutropénies cycliques

La neutropénie cyclique est provoquée par une diversité de mécanismes d'où les difficultés pour établir une classification.

Dale DC et Hammond WP, en 1988, ont proposé une classification des différents cas de neutropénies cycliques basée sur leurs observations.

- Début chez l'enfant
 - *avec des antécédents familiaux
 - *sans passé familial
- Début chez l'adulte
 - *avec des lymphocytes granuleux larges
 - *sans lymphocytes granuleux larges
- Associé à une malignité hématologique
- Associé à d'autres phénomènes cycliques
- Neutropénie cyclique probable

(Dale DC et Hammond WP, 1988)

Actuellement, trois formes de neutropénies cycliques sont reconnues:

- la forme congénitale sporadique
- la forme adulte acquise
- la forme familiale.

Cette dernière représente moins d'un tiers des cas et semble être autosomique dominante pour la plupart des auteurs (Spencer P, Fleming JE, 1985; Lubitz PA, Dower N et Krol AL, 2001; Dale DC, Bollyard AA, Aprikyan A, 2002).

Pour Krance et coll (1982), la transmission pourrait aussi être autosomique récessive.

Dans les deux cas, l'expression de la pathologie est variable. (Dale DC, Liles WC, Garwicz D, 2001)

Les nouvelles mutations de la forme congénitale sporadique sont fréquentes et peuvent être transmises à la descendance (Kimura T, Takakura K, Nakagawa et coll; 2001). A l'âge adulte, on observe parfois une évolution de la pathologie vers une forme chronique, non fluctuante. (Lubitz PA, Dower N et Krol AL, 2001)

Enfin, plus d'un tiers des neutropénies cycliques est acquis à l'âge adulte. Dans ce cas, la maladie montre une amélioration graduelle avec le temps. (Lubitz PA, Dower N et Krol AL, 2001)

Certains adultes atteints de neutropénie cyclique développent une prolifération de lymphocytes granuleux larges alors que ces cellules ne prolifèrent pas chez les enfants. (Dale DC et Hammond WP, 1988)

2.4 Etiologie

De nombreuses études ont été réalisées au cours des dernières années afin de tenter d'expliquer les causes de cette maladie. Aucune relation entre le cycle menstruel chez la femme et la neutropénie cyclique n'a été démontrée. De même il n'a jamais été prouvé une quelconque relation avec un dysfonctionnement endocrinien, un hypersplénisme ou des allergies. (Spencer P, Fleming JE, 1985)

L'existence d'une pathologie semblable chez une variété de chiens (« grey collie dogs ») a permis de faire de grands progrès dans la compréhension de la neutropénie cyclique chez l'homme. (Spencer P, Fleming JE, 1985; Dale DC et Hammond WP, 1988; Lee GR, Foerster J, Lukens J et coll, 1998) Les différents modes de traitement de la maladie ont ainsi pu être expérimentés chez le chien avant de réaliser les essais cliniques chez l'homme. (Dale DC, Bolyard A et Aprikyan A, 2002)

De plus, la transmission accidentelle de la maladie à un homme atteint de leucémie, par allogreffe de moëlle osseuse, a apporté la preuve d'un déficit potentiel de la cellule souche ou d'un précurseur neutrophile. (Krance RA, Spruce WE, Forman J et coll, 1982)

L'apparition d'une neutropénie cyclique pourrait répondre à l'un de ces 3 mécanismes :

- Un défaut des cellules souches et une altération de leur réponse aux régulateurs de l'hématopoïèse.
 - Un défaut des mécanismes de contrôle régulant la prolifération des cellules souches.
 - L'accumulation périodique d'un inhibiteur de la prolifération des cellules souches.
- (Spencer P, Fleming JE, 1985; Dale DC et Hammond WP, 1988; Lee GR, Foerster J, Lukens J et coll, 1998)

La neutropénie cyclique est attribuée à une production inefficace ou altérée des PMN mais les bases moléculaires et cellulaires restent largement inconnues.

Récemment, le locus de la neutropénie cyclique a été cartographié sur le chromosome 19p13.3. (Dale DC, Liles WC, Garwicz D, 2001).

Cette région contient le gène codant pour trois protéases du PMN : l'azurcicine, la protéinase 3 et l'élastase. Une étude, sur 13 patients atteints de neutropénie cyclique familiale et un patient atteint de neutropénie cyclique sporadique, a montré que la mutation affectait toujours l'élastase avec une prédominance à la jonction des exons 4 et 5. La mutation apparaît à proximité du site actif de l'enzyme. Ces anomalies affectent la mise en réserve des élastases dans les granules primaires des PMN. (Dale DC, Liles WC, Garwicz D, 2001).

Les conséquences de cette mutation dans la neutropénie cyclique ne sont pas encore claires. Il se pourrait que l'enzyme mutante soit active dès sa synthèse, ce qui endommagerait immédiatement le précurseur neutrophile en développement. Ceci entraînerait la destruction puis la mort cellulaire.

Une autre hypothèse est que l'enzyme mutante ne peut être intégrée normalement, elle est donc larguée dans l'environnement de la moëlle où elle altère les cellules hématopoïétiques. (Dale DC, Liles WC, Garwicz D, 2001).

En 2002, Dale et son équipe ont montré que la mort par apoptose sélective des précurseurs des PMN et leur élimination par les macrophages de la moëlle sont la première anomalie cellulaire causant la maladie. Les toutes premières cellules progénitrices hématopoïétiques prolifèrent normalement. Mais, dès qu'elles se différencient en lignée neutrophile, elles perdent leur capacité de prolifération et accélèrent leur apoptose. (Dale DC, Bolyard AA, Aprikyan A, 2002).

En définitive, l'étiologie de la neutropénie cyclique ne reste que partiellement comprise, cette pathologie est due à une apoptose accélérée des PMN, mais de nombreuses études restent nécessaires pour connaître les mécanismes précis du processus de la maladie.

2.5 Evolution

La maladie peut évoluer sur de nombreuses années sans conséquences majeures pour le patient. (Breton-Gorius J, Reyes F, Rochant H et coll, 1992)

Mais parfois, une infection grave peut entraîner son décès. (Prichard JF, Ferguson DM, Windmiller J et coll, 1984; Dale DC et Hammond WP, 1988)

On observe dans certains cas une diminution de la sévérité de la maladie avec l'âge. Les symptômes deviennent souvent moins importants avec le vieillissement du patient, bien que le caractère cyclique de la maladie persiste. (Scully C, Macfayden E, Campbell A et coll, 1984 ; Dale DC, Hammond WP 1988; Lubitz PA, Dower N et Krol AL; 2001)

D'autre part, il existe des cas de guérison spontanée après 5 à 10 ans d'évolution de la pathologie sans raison connue. (Breton-Gorius J, Reyes F, Rochant H et coll, 1992)

Une seule transformation maligne en leucémie aiguë lymphoblastique a été recensée. (Breton-Gorius J, Reyes F, Rochant H et coll, 1992)

Ce type de complication n'est donc pas reconnu comme un risque réel pour les patients atteints de neutropénie cyclique. (Dale DC, Bolyard AA, Aprikyan A, 2002)

2.6 Diagnostic positif

Le plus souvent le médecin ou le chirurgien dentiste sont alertés par la présence de signes cliniques apparaissant à intervalles réguliers, mais le diagnostic de neutropénie cyclique ne peut être posé qu'à l'aide d'examen complémentaires.

2.6.1 La numération formule sanguine

Seul le chiffre absolu de la NFS doit être analysé. (Bailleul-Forestier I, Duval M, Vilmer E et coll, 2000)

En raison du caractère cyclique de la maladie, une seule analyse ne peut confirmer le diagnostic. On réalise donc des prélèvements sanguins 2 à 3 fois par semaine pendant 8 semaines et on analyse les courbes ainsi obtenues. (Baer PN et Benjamin SD, 1974; Dale DC et Hammond WP, 1988 ; Yamalik N, Yavuzyilmaz E, Caglayan F et coll, 1993)

Le diagnostic de neutropénie cyclique ne pourra être posé qu'après l'observation de deux cycles de chute du taux de neutrophiles. (Da Fonseca MA et Fontes MA, 2000)

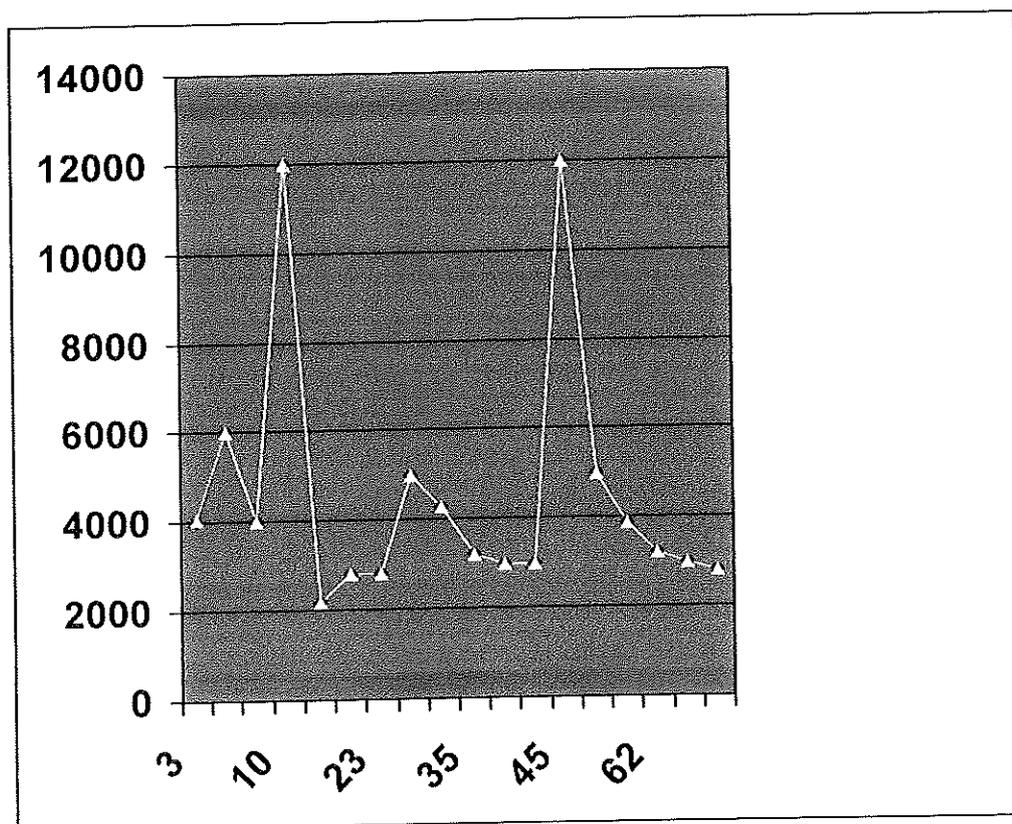


Figure 7. Les variations du taux sanguin de cellules blanches d'un patient atteint de neutropénie cyclique en fonction des jours, d'après Yamalik et coll, 1993.

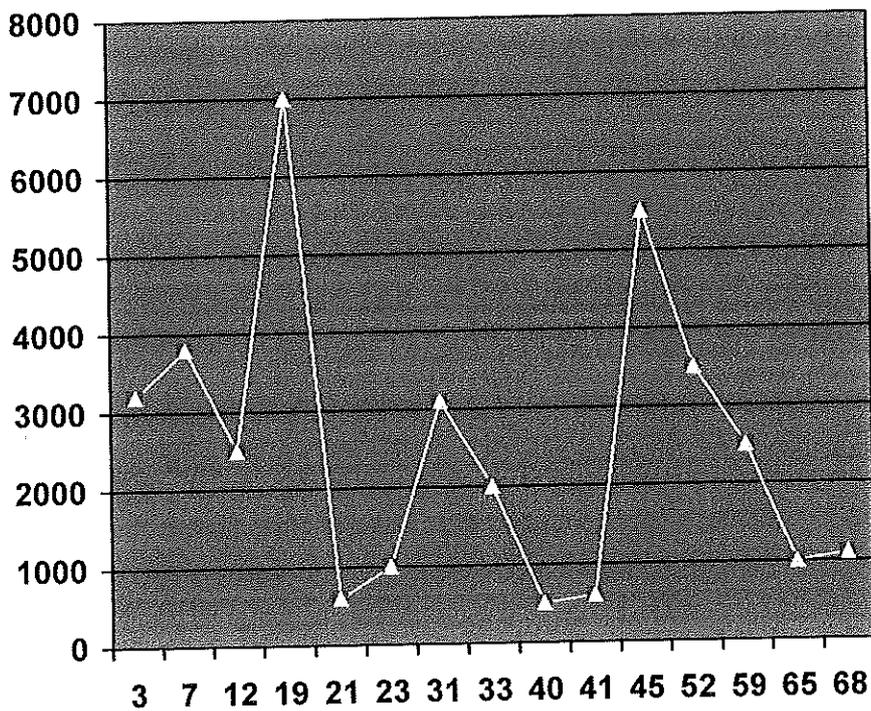


Figure 8. Le taux absolu de PMN et les cycles neutropéniques, d'après Yamalik et coll, 1993.

Dans l'étude menée par Yamalik et coll (1993), le taux total de granulocytes neutrophiles varie de 600 à 7000/mm³ et le taux total de cellules blanches de 2300 à 11600/mm³.

Concernant les cellules blanches, on assiste à deux types de réactions selon les cas. Soit le taux de monocytes ou d'éosinophiles peut compenser le taux total de cellules blanches donnant une valeur normale même pendant les crises.

Soit ce taux diminue pendant les accès neutropéniques et remonte à une valeur normale entre les crises. C'est le cas du graphique, figure 7.

Le diagnostic se fait sur l'observation d'une chute du taux de PMN à un intervalle de 21 jours. Entre les chutes, la NFS est normale.

Les PMN ne présentent aucun défaut de structure. (Yamalik N, Yavuzylmaz E, Caglayan F et coll, 1993)

2.6.2 Le myélogramme

Il peut compléter et aider au diagnostic dans le cas de neutropénies sévères sans cause évidente.

Dans le cas des neutropénies cycliques (origine centrale), le myélogramme pratiqué au cours des accès neutropéniques montrera une diminution de la formation des granulocytes neutrophiles.

La réapparition des précurseurs granuleux annonce la récupération hématologique. (Charrin M, Vanneste P et Forestier F, 1991; Arnoulet Sebahoun, 1998)

2.7 Diagnostic différentiel

Certaines pathologies comme des infections virales, par exemple la mononucléose infectieuse ou une leucémie, entraînent une neutropénie. Bien que n'ayant pas de caractère cyclique, elles peuvent être confondues avec une neutropénie cyclique.

Les pathologies entraînant une production de PMN anormale doivent aussi être écartées : la cirrhose hépatique et le lupus érythémateux entre autres.

D'autre part, tous les types de neutropénies doivent être considérées dans le diagnostic différentiel. Il s'agit des neutropénies familiales bénigne ou sévère, des agranulocytoses (une agranulocytose induite par la prise de médicaments, l'agranulocytose infantile génétique)

Mais le diagnostic le plus difficile à écarter est celui de neutropénie chronique idiopathique. Les signes de ces 2 pathologies sont très similaires, la seule différence est l'existence d'une fluctuation du taux de neutrophiles dans la neutropénie chronique idiopathique mais pas avec la régularité caractéristique de la neutropénie cyclique. (Lange RD et Jones JB, 1981 ; Dale DC et Hammond WP, 1988)

3. MANIFESTATIONS GÉNÉRALES ET TRAITEMENT **DES NEUTROPENIES CYCLIQUES**

3.1 Signes cliniques des neutropénies cycliques

La phase neutropénique de chaque cycle est caractérisée par la présence de signes cliniques qui sont constants pour certains et inconstants pour d'autres.

Ces manifestations générales apparaissent 1 à 3 jours avant la chute du taux de neutrophiles dans le sang.

Un épisode neutropénique typique dure de 3 à 6 jours, mais il peut atteindre 10 jours dans certains cas. (Spencer P et Fleming JE, 1985; Dale DC et Hammond WP, 1988)

3.1.1 Signes constants

3.1.1.1 Malaise

Il s'agit d'une incommodité, d'une indisposition générale vague et imprécise. (Garnier M, Delamare V, Delamare J et coll, 1992)

En général, le patient sait que son taux de neutrophiles diminue parce qu'il ressent un certain malaise. (Dale DC et Hammond WP, 1988)

3.1.1.2 Anorexie

Associé au malaise, le patient remarque une perte d'appétit. Cette altération de l'état général signe le début de l'épisode neutropénique. (Baer PN et Benjamin SD, 1974; Spencer P et Fleming JE, 1985; Yamalik N, Yavuziyilmaz E, Caglayan F et coll, 1993)

3.1.1.3 Fièvre

L'état fébrile du patient est toujours présent, avec une sévérité variant selon les cycles (la fièvre peut atteindre 40°C).

Elle est liée à la réaction inflammatoire. Son origine reste cependant indéterminée. Elle s'accompagne généralement de frissons. (Baer PN et Benjamin SD, 1974; Spencer P et Fleming JE, 1985; Dale DC et Hammond WP, 1988; Yamalik N, Yavuzilmaz E, Caglayan F et coll, 1993; Lubitz PA, Dower N, Krol AL, 2001)

L'apparition des fièvres varie selon le taux de neutrophiles présents dans le sang.

Taux de PMN	Conséquences
> 1500/mm ³	Normalité
1000 à 1500/mm ³	Pas de risque infectieux, la fièvre peut être gérée en consultation externe.
500 à 1000/mm ³	Risque infectieux existant, mais la fièvre peut être gérée en consultation externe.
<500/mm ³	Fièvres infectieuses fréquentes, hospitalisation indispensable.

Figure 9. Le taux sanguin de PMN et ses conséquences d'après Hoffman R, Benz J, Shattil S et coll, 1995.

Ces 3 types de signes sont aspécifiques et seule leur répétition à intervalles réguliers permet de suspecter le diagnostic de neutropénie cyclique.

3.1.2 Signes inconstants

3.1.2.1 Les infections

Lors des accès neutropéniques, le risque d'infections opportunistes est fréquent en raison de la diminution des défenses du malade. (Okada M, Kobayashi M, Hino T et coll, 2001)

3.1.2.1.1 Les infections cutanées

La plupart des problèmes sont attribués à des infections cutanées superficielles causées par des bactéries de la peau (staphylococci (surtout aurei) et streptococci). On note ainsi de nombreuses lésions cutanées de type furoncles récidivants, folliculites et des cellulites apparaissant pendant les périodes de neutropénie.

Les abcès de différentes parties du corps ne sont pas rares et peuvent avoir des suites très sévères. (Baer PN et Benjamin SD, 1974; Spencer P et Fleming JE, 1985; Dale DC et Hammond WP, 1988 ; Yamalik N, Yavuzylmaz E, Caglayan F et coll, 1993; Okada M, Kobayashi M, Hino T et coll, 2001)

Des infections des tissus profonds peuvent aussi apparaître. (Cottet MH, 1998b)

3.1.2.1.2 Les infections ORL

Les infections respiratoires, comme les pneumonies, sont très fréquentes. On a aussi recensé de nombreuses otites moyennes chez l'enfant avec mastoïdite; ainsi que des pharyngites, sinusites et conjonctivites. (Baer PN et Benjamin SD, 1974; Spencer P et Fleming JE, 1985; Dale DC et Hammond WP, 1988 ; Yamalik N, Yavuzylmaz E, Caglayan F et coll, 1993; Okada M, Kobayashi M, Hino T et coll, 2001)

3.1.2.1.3 Les infections des muqueuses digestives

Les ulcérations de la muqueuse du tube digestif sont très souvent rencontrées, particulièrement au niveau du colon, du rectum et de l'anus. (Baer PN et Benjamin SD, 1974; Spencer P et Fleming JE, 1985; Dale DC et Hammond WP, 1988; Yamalik N, Yavuzylmaz E, Caglayan F et coll, 1993 ; Okada M, Kobayashi M, Hino T et coll, 2001)

3.1.2.1.4 Les complications infectieuses

A partir des muqueuses digestives, une bactériémie peut se développer.

On a aussi recensé des cas de péritonites.

Les cas de bactériémies sont heureusement peu fréquents, mais certaines septicémies peuvent se révéler fatales chez des patients atteints de neutropénie cyclique. (Baer PN et Benjamin SD, 1974; Spencer P et Fleming JE, 1985; Dale DC et Hammond WP, 1988; Yamalik N, Yavuzylmaz E, Caglayan F et coll, 1993 ; Okada M, Kobayashi M, Hino T et coll, 2001)

Les entérocolites nécrosantes secondaires à l'infection par le *Clostridium septicum* et *C. sphenoides* sont probablement la première cause de mortalité chez ces patients. (Lubitz PA, Dower N, Krol AL, 2001)

Les enfants atteints de neutropénie cyclique sont particulièrement sensibles aux infections dues au *Clostridium septicum*. Aucune raison n'a encore été évoquée. (Lubitz PA, Dower N, Krol AL, 2001)

Par contre, il n'y a aucune preuve concernant une plus grande susceptibilité aux infections fongiques, virales ou parasitaires chez ces patients. (Spencer P et Fleming JE, 1985)

3.1.2.2 Les autres symptômes

On note une très grande variété de manifestations générales inconstantes:

- douleurs abdominales:

Certaines douleurs abdominales très violentes seraient attribuées à une ulcération de la muqueuse intestinale. Il faut y attacher une grande attention car elles peuvent entraîner une entérocolite et par conséquent le décès du patient. (Lubitz PA, Dower N, Krol AL, 2001)

- dépression mentale

- maux de gorge:

- maux de tête

- arthralgies intermittentes

- myalgies
- adénopathies cervicales

(Baer PN et Benjamin SD, 1974; Spencer P et Fleming JE, 1985; Dale DC et Hammond WP, 1988 ; Yamalik N, Yavuzylmaz E, Caglayan F et coll, 1993; Okada M, Kobayashi M, Hino T et coll, 2001)

Tous ces symptômes associés aux neutropénies cycliques entraînent de multiples hospitalisations surtout chez l'enfant, même s'il semble en bonne santé entre les crises. (Dale DC, Hammond WP, 1988)

3.1.2.3 Neutropénies cycliques et grossesse

Des complications sérieuses peuvent apparaître chez la femme enceinte atteinte de neutropénie cyclique pendant sa grossesse. De nombreux cas d'accouchements prématurés, de fausses couches, de retards de croissance intra-utérine ont été rapportés ces dernières années. (Lubitz PA, Dower N, Krol AL, 2001)

Mais il existe aussi des cas où la grossesse a permis une diminution des symptômes et une augmentation du taux de neutrophiles. Ce serait dû à une production accrue d'hormones stéroïdes et/ou de G-CSF par le placenta et le fœtus. Dans le cas décrit par Kimura T, Takakura K, Nagakawa T et coll (2001), les fluctuations du taux de PMN se sont arrêtées aux deuxième et troisième trimestres de grossesse et ont repris six semaines après l'accouchement. Le nouveau-né semble pourtant être atteint par la maladie.

Les patients atteints de neutropénie cyclique présentent de nombreux signes cliniques lors des accès neutropéniques, mais leur développement et leur croissance sont normaux. Il n'y a aucune anomalie congénitale associée. (Dale DC, Bolyard AA et Aprikyan A, 2002)

3.2 Traitement des neutropénies cycliques

La neutropénie cyclique est une pathologie difficile à traiter puisque son étiologie même reste encore mal définie.

Selon Dale et Hammond (1988), l'élément principal pour le suivi au long terme des patients atteints de neutropénie cyclique est une bonne relation praticien-patient. La nécessité de consulter un médecin se répète tous les mois, en fonction de la récurrence des épisodes neutropéniques. Son traitement permet de rendre la maladie aussi supportable que possible. (Dale DC, Hammond P, 1988)

Différents traitements ont été utilisés avec des résultats variables.

3.2.1 Traitement étiologique

3.2.1.1 La splénectomie

La splénectomie, bien que n'éliminant pas les cycles, permet la diminution des symptômes chez les patients les plus âgés et chez ceux ayant une splénomégalie.

Cette méthode invasive n'est que rarement utilisée et ne peut être réalisée avant 25 ans. (Baer et Benjamin, 1974; Lange RD, Jones JB, 1981; Lee GR, Foerster J, Lukens et coll, 1998)

3.2.1.2 Le carbonate de lithium

L'administration de carbonate de lithium entraîne une leucocytose qui est due à l'augmentation des PMN, d'où l'idée de l'utiliser dans le traitement des neutropénies cycliques. Le traitement au lithium a donné de bons résultats chez le chien. (Williams DM, Jones VV, 1984)

Mais chez l'homme, ce type de traitement ne semble pas bénéfique dans la plupart des cas et surtout chez l'enfant. (Williams DM et Jones JV, 1984 ; Dale DC, Hammond P1988)

3.2.1.3 L'allogreffe

La transplantation de moëlle osseuse est un traitement possible mais jamais utilisé. Il y a quelques années, si un patient avait un risque de décès par infections récurrentes, la transplantation pouvait être envisagée. (Lange RD, Jones JB, 1981; Dale DC, Hammond P, 1988)

3.2.1.4 La corticothérapie

La corticothérapie a donné de bons résultats chez certains patients. Avant la découverte du r G-CSF, c'était le traitement de choix de la neutropénie cyclique. En effet, les traitements décrits précédemment n'étaient pas réellement utilisés. (Williams DM, Jones VV, 1984; Lee GR, Foerster J, Lukens et coll, 1998)

La corticothérapie réduit les épisodes neutropéniques et supprime les manifestations cliniques de la maladie chez de nombreux patients.

Les stéroïdes stimulent la différenciation des cellules souches hématopoïétiques et la sortie des PMN de la moëlle osseuse vers le compartiment sanguin. Ceci active, par rétrocontrôle, la production de PMN au niveau médullaire.

Le traitement consiste en l'injection de 15 mg/j de prednisone. (Rodenas JM, Ortego N, Herranz MT et coll, 1992)

Le cas décrit par Rodenas JM, Ortego N, Herranz MT et coll (1992), a prouvé l'intérêt du traitement par prednisone. Le patient a vu son état clinique s'améliorer (disparition de l'odynophagie et guérison des aphtes en 6 jours) et la sévérité et la fréquence des épisodes neutropéniques diminuer. Si bien que le traitement a été progressivement réduit et finalement administré de façon discontinue au bout de 6 mois.

Aucun signe de récurrence de la maladie n'a été trouvé. (Rodenas JM, Ortego N, Herranz MT et coll, 1992)

3.2.1.5 Le recombinant Granulocytes Colony-Stimulating Factor

L'utilisation de recombinant Granulocytes Colony-Stimulating Factor (rG-CSF) est récente et a complètement modifié la prise en charge des patients atteints de neutropénie cyclique. Les premiers résultats ont été obtenus en 1989. (Dale DC, Bolyard AA et Aprikyan A, 2002).

3.2.1.5.1 Les propriétés du rG-CSF

Le rG-CSF est une glycoprotéine qui stimule la prolifération des cellules souches de la moëlle osseuse et leur maturation en éléments sanguins différenciés.

Le rG-CSF améliore aussi les fonctions des neutrophiles matures en augmentant leurs capacités de phagocytose, leur pouvoir anti-microbien et leur cytotoxicité.

Normalement, un PMN met 6 jours du dernier stade de la division cellulaire à l'entrée dans la circulation. Lors de l'injection de 30 µg de rG-CSF, cette durée diminue pour atteindre 4 à 5 jours. Elle atteint 3 jours pour une dose de 300 µg. (Baer PN, Ianoco VJ, 1994 ; Da Fonseca MA, Fontes F, 2000)

3.2.1.5.2 Le traitement par rG-CSF

L'étude menée par HeuBner et coll, en 1995, sur 11 patients atteints de neutropénie cyclique, a montré une réduction de la durée des cycles de 21 à 14 jours, un taux de neutrophiles augmenté et une réduction significative des signes cliniques, voire leur disparition. (HeuBner P, Haase D, Kranz L et coll, 1995)

D'autres études ultérieures ont confirmé ces bons résultats. Le taux de PMN augmente, mais le caractère cyclique de la granulopoïèse n'est que rarement aboli. (Donadieu J, Duval M, Viluer E, 1999 ;Lubitz PA, Dower N, Krol AL, 2001)

Certains cas de disparition des fluctuations ont été rapportés chez des patients atteints de neutropénies cycliques acquises. (HeuBner P, Haase D, Kranz L et coll, 1995)

Le traitement consiste en l'injection sous-cutanée de 3 à 5 µg/kg de rG-CSF quotidiennement ou un jour sur deux. (Hanada T, Ono I, Nagasawa T, 1990 ; Donadieu J, Duval M, Viluer E, 1999 ; Lubitz PA, Dower N, Krol AL, 2001 ; Dale DC, Bolyard A et Aprikyan A, 2002)

L'efficacité des injections de rG-CSF a été prouvée chez l'enfant alors qu'il n'existait auparavant que des traitements valables pour les adultes. (Hanada T, Ono I, Nagasawa T, 1990).

Le traitement au long cours conserve toute son efficacité. (HeuBner P, Haase D, Kranz L et coll, 1995)

3.2.1.5.3 Les effets secondaires du rG-CSF

Le début du traitement par rG-CSF est souvent associé à des douleurs osseuses et des maux de tête. L'apparition et l'intensité de ces symptômes varient considérablement d'un patient à l'autre et sont probablement dose-dépendants.

Il est recommandé de commencer avec une faible dose (1µg/kg/j) et d'augmenter la dose en fonction des besoins (si les signes cliniques de la maladie persistent: fièvre, ulcérations buccales ou signes d'infection). Cela permet de diminuer la sévérité des complications.

Les douleurs osseuses et les maux de tête s'estompent après 1 à 2 mois de traitement. (Baer PN, Ianoco VJ 1994; HeuBner P, Haase D, Kranz L et coll, 1995; Dale DC, Bolyard A et Aprikyan A, 2002)

D'autres effets secondaires ont été rapportés comme des nausées, une thrombocytopénie ou augmentation de la taille de la rate, mais sans conséquences majeures. Aucune anomalie des cellules du sang n'a été relevée. (Baer PN, Ianoco VJ 1994; HeuBner P, Haase D, Kranz L et coll, 1995; Dale DC, Bolyard A et Aprikyan A, 2002)

Un risque de myélodysplasie secondaire au traitement par rG-CSF peut être évoqué, mais aucune description n'a été faite dans le cadre de la neutropénie cyclique vraie traitée par rG-CSF. (Dale DC, Bolyard A et Aprikyan A, 2002)

Le bénéfice du traitement par rG-CSF est certain pour tous les patients atteints de neutropénie cyclique.

3.2.2 Traitement des infections

Avant l'apparition du rG-CSF, la plupart des patients étaient soignés par intermittence avec des antibiotiques contre la fièvre et les problèmes infectieux lors des épisodes neutropéniques. Et même si le traitement antibiotique est moindre maintenant, il n'en reste pas moins indispensable dans certains cas. (Dale DC, Bolyard A et Aprikyan A, 2002)

3.2.2.1 La prise en charge d'un épisode infectieux

L'importance de la fièvre (dépassant 39°C) et la diminution du taux de PMN constituent des éléments de gravité indiscutables.

Devant une neutropénie modérée, associée à une infection limitée, un traitement antibiotique per os peut s'avérer suffisant, si la surveillance ambulatoire est maintenue.

Lorsque la neutropénie et l'infection sont sévères, il faut hospitaliser le patient en urgence. Après les examens complémentaires (bactériologiques et radiologiques), un traitement antibiotique par voie parentérale est indispensable. (Donadieu J, Duval M, Viluer E, 1999)

Lors de douleurs abdominales, l'administration d'antibiotiques est à réaliser en urgence en raison du grand nombre de septicémies clostridiales entraînant le décès du patient. (Dale DC et Hammond P, 1988)

Chez l'enfant, en fonction de son état septique, il est aussi possible d'administrer du rG-CSF à 5 µg/kg, en urgence, s'il n'est pas traité avec ce médicament habituellement (Donadieu J, Duval M, Viluer E, 1999).

Les antibiotiques ne sont pas requis pour toutes les périodes neutropéniques. (Dale DC et Hammond P, 1988)

Dans la plupart des cas, la prise d'antibiotiques est arrêtée après la durée prévue initialement pour que le traitement ait une efficacité maximale. Si des signes d'infection persistent, le

médecin traitant envisagera ou non une nouvelle antibiothérapie, selon l'état de santé du patient. (Dale DC et Hammond P, 1988)

3.2.2.2 La prophylaxie

Il n'y a pas d'études affirmant l'intérêt d'un traitement antibiotique prophylactique dans la neutropénie cyclique. (Donadieu J, Duval M, Viluer E, 1999)

4. MANIFESTATIONS BUCCALES

Les manifestations buccales sont parmi les premiers signes exprimés de la neutropénie cyclique et restent parfois les seuls. (Mouynet, Bonnance, Mallet, 1995)

Ces manifestations orales font partie intégrante du tableau clinique. Elles incluent la présence d'ulcérations orales associées à une gingivite qui évolue le plus souvent en parodontite. (Lange RD, Jones JB, 1981 ; Spencer, Fleming, 1985; Mouynet, Bonnance, Mallet, 1995)

4.1 Les ulcérations

Toute neutropénie sévère est responsable d'ulcérations dites neutropéniques lorsque l'exacerbation de germes banaux ou saprophytes de la cavité buccale n'est plus contrôlée. (Spzirglas H, Lacoste JP, 1994)

Dans 20% des cas, c'est la seule manifestation des neutropénies cycliques. (Scully C, Mac Fayden E, Campbell A, 1982)

La notion de stomatite aphteuse sévère est attribuée aux signes de la neutropénie cyclique. (Prichard JF, Ferguson DM, Windmiller J et coll, 1984)

4.1.1 Description des lésions

Ce sont des aires indurées centrées sur une ulcération c'est à dire une perte de substance de l'épithélium et/ou du chorion (Rodenias JM, Ortego N, Herranz MT et coll, 1992).

4.1.1.1 Nombre

Ces ulcérations à l'emporte-pièce de la muqueuse buccale sont uniques ou multiples. (Spzirglas H, Lacoste JP, 1994)

4.1.1.2 Taille

Elles ont une taille variant de 1mm à 1 cm. (Mouynet, Bonnance, Mallet, 1995)

4.1.1.3 Forme

Les ulcérations sont arrondies, aux bords réguliers, extensives en surface et en profondeur. (Spzirglas H, Lacoste JP, 1994)

4.1.1.4 Aspect

Ces lésions ressemblent à des aphtes et sont parfois considérées comme des aphtes réels. (Spzirglas H, Lacoste JP, 1994)

Le fond est souvent nécrotique, l'extension de la lésion pouvant atteindre éventuellement l'os sous-jacent. (Rodenas JM, Ortego N, Herranz MT et coll, 1992 ; Spzirglas H, Lacoste JP, 1994)

L'apparition d'un exsudat blanc-jaunâtre sur les ulcérations annonce la remontée du taux des neutrophiles dans le sang. (Dale DC, Hammond WP, 1988)

4.1.1.5 La muqueuse environnante

Chaque ulcération est entourée d'une zone érythémateuse et oedématisée. (Rodenas JM, Ortego N, Herranz MT et coll, 1992).

4.1.2 Localisation

Les ulcérations neutropéniques affectent toutes les zones de la muqueuse buccale: langue, palais mou, joues, uvula, lèvres. (Scully C, Mac Fayden E, Campbell A, 1982; Spencer P, Fleming JE, 1985)

Elles sont aussi très souvent localisées au niveau de la gencive marginale, certains utilisent alors le terme de gingivite ulcéro-nécrotique ou de gingivite ulcéreuse. (Mouynet, Bonnance, Mallet, 1995)

4.1.3 Symptômes associés

La douleur est la principale conséquence de la présence d'ulcérations dans la cavité buccale.

A cette douleur s'associent fréquemment une gêne fonctionnelle, une dysphagie et des difficultés de phonation qui peuvent provoquer des problèmes relationnels. (Rodenas JM, Ortego N, Herranz MT et coll, 1992 ; Mouynet, Bonnance, Mallet, 1995.)

D'autre part, elles occasionnent une grande fatigue.

On note parfois une sialorrhée associée aux ulcérations. (Scully C, Mac Fayden E, Campbell A, 1982; Spzirglas H, Lacoste JP, 1994)

Enfin, la présence de ces lésions douloureuses est angoissante pour le patient par crainte de malignité. (Mouynet, Bonnance, Mallet, 1995)

4.1.4 Diagnostic différentiel

A l'examen clinique, il est indispensable de distinguer les ulcérations des neutropénies cycliques des autres types d'aphtoses.

- En cas de lésion unique, on éliminera toute ulcération tumorale maligne, le chancre de la syphilis primaire ainsi que l'ulcération tuberculeuse en raison des signes généraux particuliers associés.

De plus, il faudra éliminer les ulcérations traumatiques par morsure, dent cariée, prothèse mal adaptée ou soins dentaires iatrogènes. (Mouynet, Bonnance, Mallet, 1995; Benslama L, 1995)

-En cas de lésions multiples, il s'agit d'éliminer principalement les diagnostics de stomatite herpétique, d'érythème polymorphe et les aphtes géants. (Mouynet, Bonnance, Mallet, 1995)

-Des pathologies différentes de la neutropénie cyclique présentent des aphtoses:

- la maladie de Behcet
- la maladie de Crohn
- la rectocolite hémorragique
- la maladie coeliaque
- les déficits en vitamine B12, fer, folates, zinc
- les agranulocytoses

(Benslama L, 1995)

-La prise de certains médicaments comme le Nicorandil, le Nifluril®, les sels d'or, etc... peut provoquer la formation d'aphtes. (Mouynet, Bonnance, Mallet, 1995)

-Les aphtoses idiopathiques doivent aussi être éliminées afin de confirmer le diagnostic d'ulcération neutropénique. (Mouynet, Bonnance, Mallet, 1995; Benslama L, 1995)

4.1.5 Evolution

La guérison se fait spontanément par cicatrisation en moins de deux semaines. (Scully C, Mac Fayden E, Campbell A, 1982)

Lorsque la maladie se manifeste pour la première fois à l'âge adulte, les ulcérations de la muqueuse buccale sont habituellement présentes, mais la lyse de l'os alvéolaire semble évitée. (Baer PN, Benjamin SD, 1974)

4.2 La maladie parodontale

4.2.1 Le parodonte sain

4.2.1.1 Anatomie

L'ensemble des tissus qui entourent et soutiennent la dent forme le parodonte. Celui-ci comprend la gencive, l'os alvéolaire, le ligament alvéolo-dentaire et le cément. A l'examen clinique, la gencive saine est de couleur rosée, de consistance ferme et présente un aspect de surface en peau d'orange. Son contour est festonné.

Le sulcus gingival ou sillon gingivo-dentaire est d'une profondeur d'environ 0.5 mm et ne dépasse pas 2 mm. Sa formation est due à la présence quasi permanente de germes à la surface de la dent.

La région gingivo-dentaire a pour rôle d'assurer la protection du parodonte profond contre les agressions bactériennes. (Daniel A, 1988; Bercy P, Tenenbaum H, 1997)

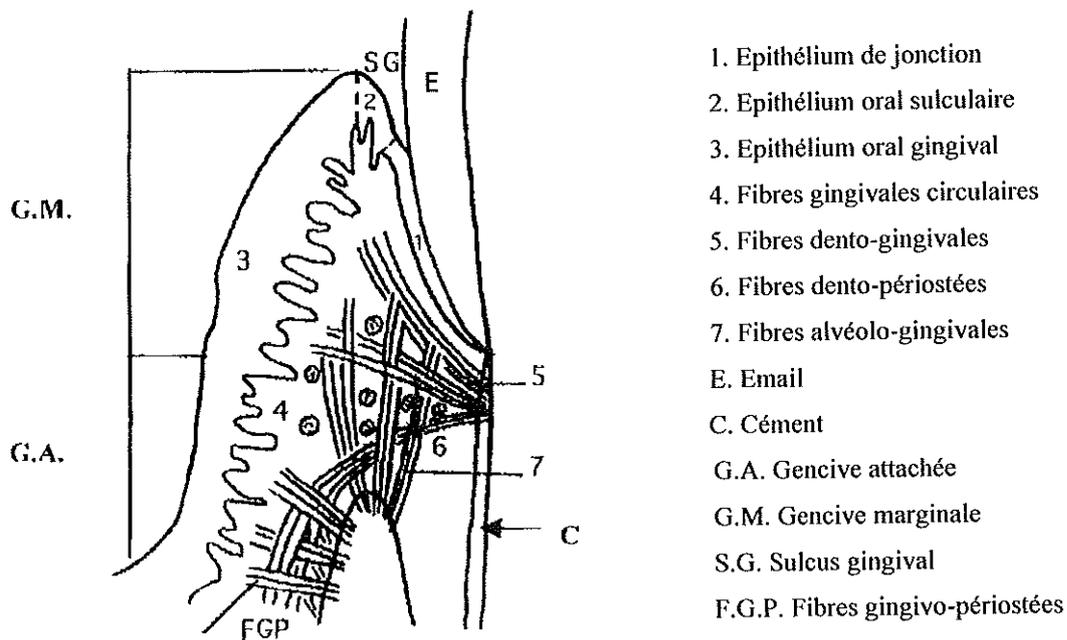


Figure 10 . Schéma d'une coupe vestibulo-linguale de la muqueuse gingivale d'après Ramfjord SP et Ash MM, 1993 et Bercy P, Tenenbaum H, 1997.

4.2.1.2 Histologie

La gencive est une zone spécialisée de la muqueuse buccale comprenant l'épithélium et le tissu conjonctif qui entourent la dent et recouvrent l'os alvéolaire.

- La composante épithéliale est constituée d'un épithélium oral gingival kératinisé et d'une zone de jonction gingivo-dentaire. (Ramfjord et Ash, 1993)

Cette zone de jonction, faisant face à la dent, comprend l'épithélium oral sulculaire et l'épithélium de jonction.

La jonction gingivo-dentaire est une interface anatomique et fonctionnelle entre les tissus de la gencive et ceux de la dent.

L'épithélium de jonction permet d'assurer la fixation de la gencive à la surface de l'émail. (Daniel A, 1988 ; Ramfjord et Ash, 1993)

Cet épithélium est caractérisé par un turn-over constant des cellules le constituant. Sa perméabilité sert non seulement au passage de substances chimiotactiques de la plaque vers le tissu conjonctif, mais aussi à la sortie des anticorps et des cellules inflammatoires vers le sulcus. (Daniel A, 1988; Bercy P, Tenenbaum H, 1997)

- Le tissu conjonctif gingival est dense et fibreux ; il est séparé de la région épithéliale par une membrane basale.

Il contient :

- des cellules (essentiellement des fibroblastes, mais aussi des monocytes et polynucléaires)
- des fibres de quatre types (collagène, réticulaires, élastiques et oxytalaniques)
- une substance fondamentale constituée notamment de protéoglycanes et d'acides hyaluroniques. (Ramfjord et Ash, 1993)

L'insertion des fibres gingivales dans le ciment constitue l'attache conjonctive. De nombreux vaisseaux et fibres nerveuses se situent aussi dans le chorion. (Daniel A, 1988; Bercy P, Tenenbaum H, 1997)

4.2.1.3 La répartition des PMN au sein du parodonte

Les PMN sont présents dans toutes les zones de la gencive saine ou malade, mais on les trouve principalement au niveau de l'épithélium de jonction. Ils y occupent 32% du volume des leucocytes, associés à des macrophages et des lymphocytes. (Daniel A, 1988)

Ils sont aussi en grande quantité dans le tissu conjonctif sous jacent autour des vaisseaux. Ils migrent ainsi en transitant par l'épithélium de jonction vers le fond du sulcus par l'intermédiaire de molécules d'adhésion spécifiques (ICAM) qui sont présentes dans l'épithélium de jonction. (Daniel A, 1988; Bercy P, Tenenbaum H, 1997)

Au niveau du sulcus d'une gencive saine, on trouve le fluide gingival. Ce fluide contient des protéines plasmatiques et de nombreux leucocytes dont 95% sont des granulocytes neutrophiles. (Hart TC, Shapira R, Van Dyke TE, 1994)

Le ligament alvéolo-dentaire est, quant à lui, un tissu richement vascularisé et innervé qui contient une grande diversité cellulaire et en particulier des PMN. (Daniel A, 1988; Bercy P, Tenenbaum H, 1997)

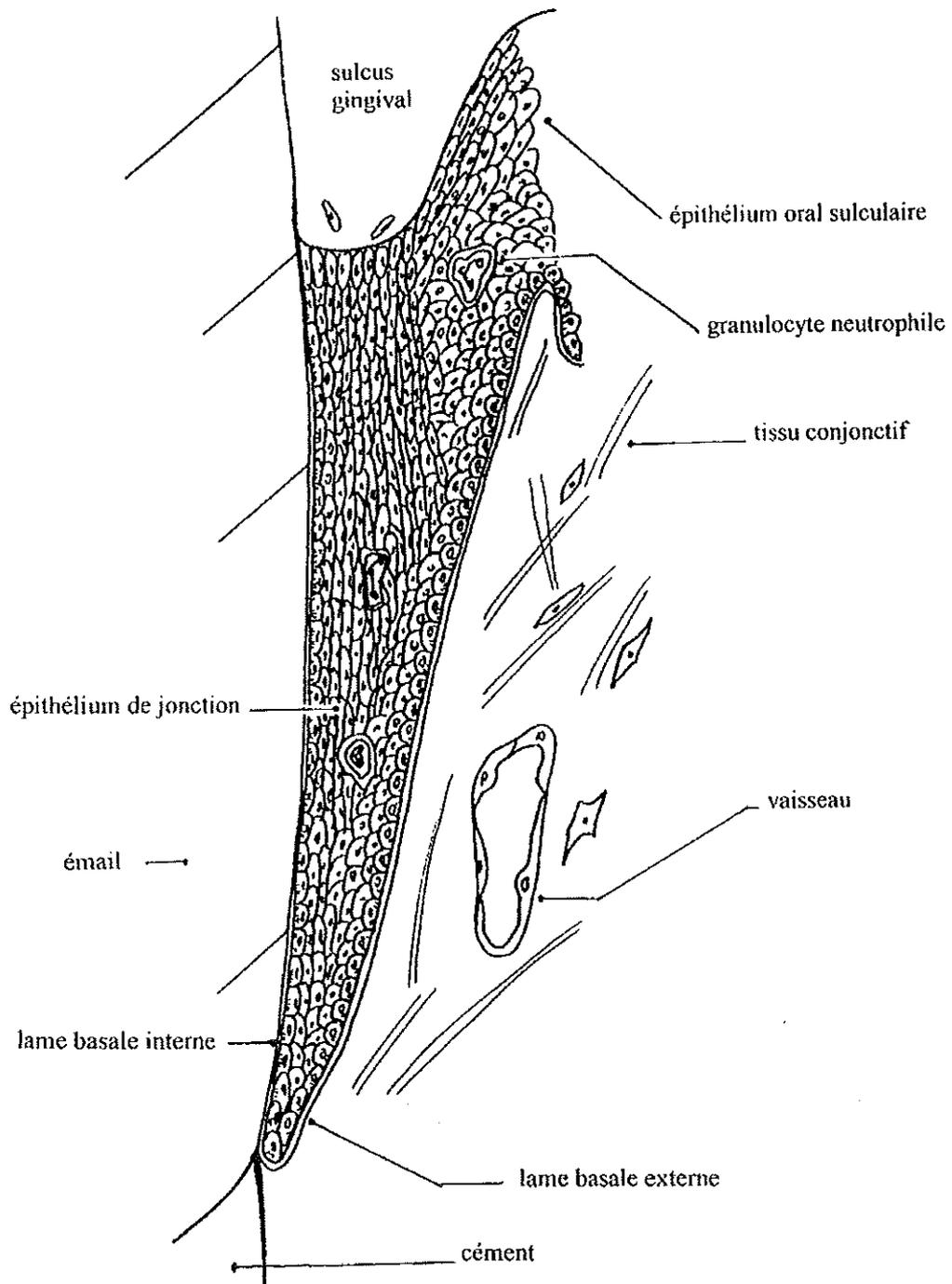


Figure 11. Représentation schématique de la région gingivo-dentaire d'après Bercy P et Tennenbaum H, 1997.

4.2.2 Etiopathogénie de la maladie parodontale

Les facteurs de risque sont les éléments qui augmentent la probabilité que la maladie se développe chez un individu donné.

Dans le cas de la maladie parodontale, on distingue deux catégories : les facteurs de risque externes et internes.

Les facteurs de risque externes, c'est à dire environnementaux sont principalement les microorganismes contenus dans le biofilm mais aussi la nutrition, le stress et la prise de médicaments. (Hart TC, Shapira L et Van Dyke TE, 1994)

Les facteurs de risque internes concernent l'hôte et peuvent être locaux ou systémiques.

Les facteurs locaux sont les facteurs de rétention de plaque, les facteurs anatomiques, et les traumatismes.

Parmi les facteurs systémiques on retrouve l'âge, la race, les défauts immunologiques, les dysfonctions endocriniennes, les facteurs génétiques ou un état pathologique. (Hart TC, Shapira L et Van Dyke TE, 1994)

Dans le parodonte sain, il existe un équilibre dynamique entre les bactéries de la plaque et le système de défense de l'hôte. (Darveau RP, Tanner A et Page RC, 1997)

Cet équilibre peut être rompu, en raison d'une prédominance de bactéries ou d'une déficience de réponse de l'hôte. Une maladie parodontale peut alors se développer. (Hart TC, Shapira L et Van Dyke TE, 1994)

4.2.2.1 Le biofilm

Le plus important facteur de risque externe de la maladie parodontale est le biofilm. (Hart TC, Shapira L et Van Dyke TE, 1994 ; Michelberger D et Matthews D, 1996)

Plus de trois cents espèces de bactéries sont présentes dans la cavité buccale.

La plupart de ces bactéries résident de façon permanente dans la plaque dentaire. (Darveau RP, Tanner A et Page RC, 1997)

4.2.2.1.1 La constitution du biofilm

La plaque dentaire ou biofilm se définit comme un agrégat bactérien adhérent à la dent ou à des artifices buccaux.

Dans un premier temps, une pellicule acquise exogène constituée principalement de glycoprotéines adhère à la surface dentaire, puis des microorganismes s'y fixent et fabriquent une matrice qui permet la colonisation de la dent et l'adhésion des bactéries entre elles.

(Ramfjord SP et Ash MM, 1993 ; Bercy et Tenenbaum, 1997; Darveau RP, Tanner A et Page RC, 1997)

On distingue deux types de plaque, la plaque supra-gingivale et la plaque sous-gingivale.

La plaque supra-gingivale est située au-dessus de la gencive marginale. Sa croissance est limitée par le fait qu'elle se situe en contact avec la cavité orale et subit donc une abrasion. De plus, elle subit le flot de salive et ses composants de défense (IgA, lysozyme, etc...). (Bercy et Tenenbaum, 1997; Darveau RP, Tanner A et Page RC 1997)

La plaque sous-gingivale est située dans une zone protégée qui ne subit ni l'abrasion intra orale ni les défenses salivaires. Elle est la continuité de la plaque supra-gingivale. Le seul déterminant à sa croissance est l'espace limité et les défenses naturelles de l'hôte. Lors d'une attaque bactérienne, l'espace augmente car le niveau d'attache épithéliale diminue et la profondeur de poche augmente. La particularité de sa flore est la présence de bacilles anaérobies gram négatifs. (Bercy et Tenenbaum, 1997; Darveau RP, Tanner A et Page RC 1997)

La plaque sous-gingivale est responsable de la destruction parodontale. (Bercy et Tenenbaum, 1997)

Le tartre est une calcification de la plaque qui constitue un facteur de rétention supplémentaire et favorise l'inflammation. (Bercy et Tenenbaum, 1997)

4.2.2.1.2 Le rôle du biofilm dans la maladie parodontale

Les mécanismes de la pathogénicité de la maladie parodontale ne sont pas encore complètement compris. Cependant, on sait que les bactéries qui sont responsables de la maladie parodontale produisent des facteurs capables de détruire les tissus de l'hôte infecté. (Dennison DK et Van Dyke TE, 1997)

Les bactéries parodontopathogènes disposent d'un facteur anti-neutrophiles essentiel. Pg et Aa sont leuco-agressifs, c'est à dire qu'ils produisent des toxines et d'autres facteurs qui réduisent les fonctions des PMN ou les détruisent. (Hart TC, Shapira L et Van Dyke TE, 1994; Dennison DK et Van Dyke TE, 1997)

Enfin, certains produits sécrétés par les bactéries ont deux types d'effets sur les cellules de l'hôte.

1. Un effet direct : la bactérie produit des cytokines, des molécules d'adhésion cellulaire qui stimulent directement une cellule et sa réponse.
2. Un effet indirect: la bactérie active une cellule qui, par l'intermédiaire d'un produit qu'elle a sécrété, en active une autre.

Par exemple, la bactérie active un PMN qui produit une IL 1B, cette interleukine active alors les cellules endothéliales ou les fibroblastes. (Darveau RP, Tanner A et Page RC 1997)

4.2.2.1.3 Les bactéries présentes dans le parodonte d'un patient atteint de neutropénie cyclique

Les microorganismes présents dans le cas d'une parodontite due à une maladie systémique ont été étudiés par de nombreuses équipes de recherche.

Mais leurs résultats restent incertains quant à la prédominance d'un type de bactéries. (Darby I, Curtis M, 2001)

Une seule étude microbiologique, menée par Okada M, Kobayashi M, Hino T et coll (2001), a concerné le cas d'un jeune homme atteint de neutropénie cyclique. Celui-ci était suivi depuis deux ans par un chirurgien dentiste afin d'assurer une hygiène orale aussi parfaite que possible.

Les auteurs ont analysé la plaque présente sur une brosse à dent stérile, après un brossage d'une minute.

A l'aide de PCR (Polymerase Chain Reaction), les résultats obtenus sont les suivants:

<i>Bactéries</i>	<i>présence</i>
Porphyromonas gingivalis (Pg)	-
Prevotella intermedia (Pi)	+
P. nigrescens	-
Actinobacillus actinomycetemcomitans (Aa)	-
Treponema denticola	-
Campylobacter rectus (Cr)	+
Capnocytophaga gingivalis (Cg)	+
C. spuligena (Cs)	+
C. ochracea	-

Figure 12. Analyse des bactéries présentes au niveau du parodonte d'un patient atteint de neutropénie cyclique et ayant une hygiène stricte d'après Okada M, Kobayashi M, Hino T et coll, 2001.

Malgré une hygiène orale stricte, 4 familles de bactéries ont été retrouvées au niveau parodontal dans ce cas : Pi, Cg, Cr et Cs.

Aa, Pi et Pg sont des bactéries très fréquemment retrouvées dans les sites touchés par la maladie parodontale. L'absence de Aa et Pg dans ce cas serait due à la bonne hygiène orale.

Il est indispensable d'étudier d'autres cas de neutropénies cycliques afin de comprendre le rôle de C rectus et de C gingivalis, entre autres. (Okada M, Kobayashi M, Hino T et coll, 2001)

La parodontite associée à la neutropénie cyclique est due à la présence d'un nombre important et varié de bactéries pathogènes mais dont les espèces n'ont toujours pas été clairement répertoriées. (Novak MJ et Novak KF, 1996)

Dans le cas d'une parodontite associée à une maladie systémique, aucune flore caractéristique ou spécifique qui contribuerait aux manifestations orales de la maladie n'a été identifiée à ce jour. (Novak MJ et Novak KF, 1996)

La progression d'une parodontite et d'une gingivite ne peut être évaluée qu'à partir de la seule connaissance de la flore bactérienne. La réponse de l'hôte est aussi déterminante. (Hart TC, Shapira L et Van Dyke TE, 1994)

4.2.2.2 La réponse de l'hôte

Les tissus parodontaux doivent réagir en permanence aux bactéries du biofilm. Cette réponse défensive de l'hôte comprend des mécanismes variés, la barrière naturelle constituée par la jonction gingivo-dentaire, les réactions inflammatoire et immunitaire. (Ramfjord et Ash, 1993 ; Darveau RP, Tanner A et Page RC, 1997)

Les PMN jouant un rôle important au niveau de la réaction inflammatoire, nous nous intéresserons plus particulièrement à cet élément de la réponse de l'hôte.

En théorie, la gencive saine est épargnée par tout signe d'inflammation; mais en réalité, il y a toujours un infiltrat leucocytaire à prédominance de PMN, dû à la présence des bactéries du biofilm. (Daniel A, 1988 ; Bercy P et Tennenbaum H, 1997)

La présence des bactéries et de leurs produits (les antigènes) dans la plaque dentaire provoque des réponses inflammatoires. Chez la plupart des individus, des signes d'inflammation gingivale apparaissent après quelques jours d'accumulation de plaque.

Certains troubles entraînent l'affaiblissement des défenses de l'hôte et les bactéries ont alors la possibilité de réagir et de triompher. (Daniel A, 1988 ; Ramfjord SP et Ash MM, 1993)

On distingue différents degrés dans l'inflammation, favorisant l'évolution de la gingivite en parodontite :

- Gingivite initiale
- Gingivite établie ou chronique
- Lésion gingivo-parodontale avancée.

(Ramfjord SP, Ash MM, 1993; Bercy P et Tennenbaum H, 1997)

La gingivite initiale est due à la présence permanente de microorganismes au niveau gingival et à l'absence d'hygiène.

La vasodilatation des artérioles et veinules favorise l'exsudat inflammatoire. (Daniel A, 1988)

L'infiltrat inflammatoire est essentiellement composé de PMN, de macrophages et de quelques lymphocytes situés sous l'épithélium de jonction. La migration des PMN hors des vaisseaux est favorisée par l'augmentation du nombre des protéines d'adhésion à la surface des vaisseaux. (Daniel A, 1988 ; Bercy P et Tennenbaum H, 1997)

L'action des PMN est couplée aux autres cellules de l'immunité dont les macrophages.

Ces derniers sont peu nombreux au niveau du tissu conjonctif d'une gencive saine, mais leur nombre augmente dans les lésions sévères et actives. (Cottet MH, 1998a)

L'action seule des monocytes ne suffit pas car ils phagocytent de manière moins efficace que les PMN.

En revanche, la présence des macrophages permet la présentation de l'antigène aux lymphocytes (Spencer P et Flemming JE, 1985)

La moitié des fibroblastes dégénère pour laisser de la place aux cellules de l'inflammation.

Afin d'augmenter la barrière épithéliale, les cellules basales de l'épithélium de jonction et de l'épithélium oral sulculaire prolifèrent. (Daniel A, 1988)

Le fluide sulculaire s'enrichit en PMN attirés par les bactéries mais aussi par les facteurs chimiotactiques de l'hôte. (Bercy P et Tennenbaum H, 1997)

Cette gingivite est réversible. Mais dans certains cas, en l'absence d'hygiène et/ou de défenses efficaces, il y a passage à la gingivite établie. (Bercy P et Tennenbaum H, 1997)

L'infiltrat inflammatoire présente alors de nombreux plasmocytes. (Daniel A, 1988 ; Bercy P et Tennenbaum H, 1997)

La barrière épithéliale est toujours présente et on observe un important infiltrat leucocytaire dans lequel les PMN prédominent largement. (Bercy P et Tennenbaum H, 1997)

A ce stade, il n'y a pas de lyse osseuse ou de migration de l'épithélium de jonction.

Dans la lésion gingivo-parodontale avancée, on retrouve les signes de la gingivite établie, associés à certaines modifications.

La formation de la poche et l'inflammation fournissent des éléments nutritionnels et un environnement idéal pour la croissance et l'émergence de bactéries anaérobies sous-gingivales.

Ainsi, plus la profondeur de poches augmente, plus l'inflammation augmente et plus le milieu devient favorable à la croissance des organismes pathogènes. (Salvi GE, Lawrence HP, Offenbacher S et coll, 1997)

L'infiltrat inflammatoire est désormais à prédominance plasmocytaire. L'épithélium de poche présente des épisodes de destruction en raison de l'accumulation de PMN et de leur effet aussi destructeur sur les bactéries que sur l'épithélium.

L'attache épithéliale migre apicalement. (Bercy P et Tennenbaum H, 1997)

Le tissu de granulation envoie des enzymes et des cytokines qui dégradent le ligament alvéolo-dentaire et le tissu osseux. (Daniel A, 1988)

Si la prolifération bactérienne n'est pas contrôlée, des toxines et des enzymes bactériennes sont toujours secrétées ; la spirale de développement du tissu de granulation et de destruction des tissus parodontaux peut aboutir à la perte de la dent par destruction complète des tissus de soutien. Ce modèle de pathogénèse est décrit dans la figure 13. (Salvi GE, Lawrence HP, Offenbacher S et coll, 1997)

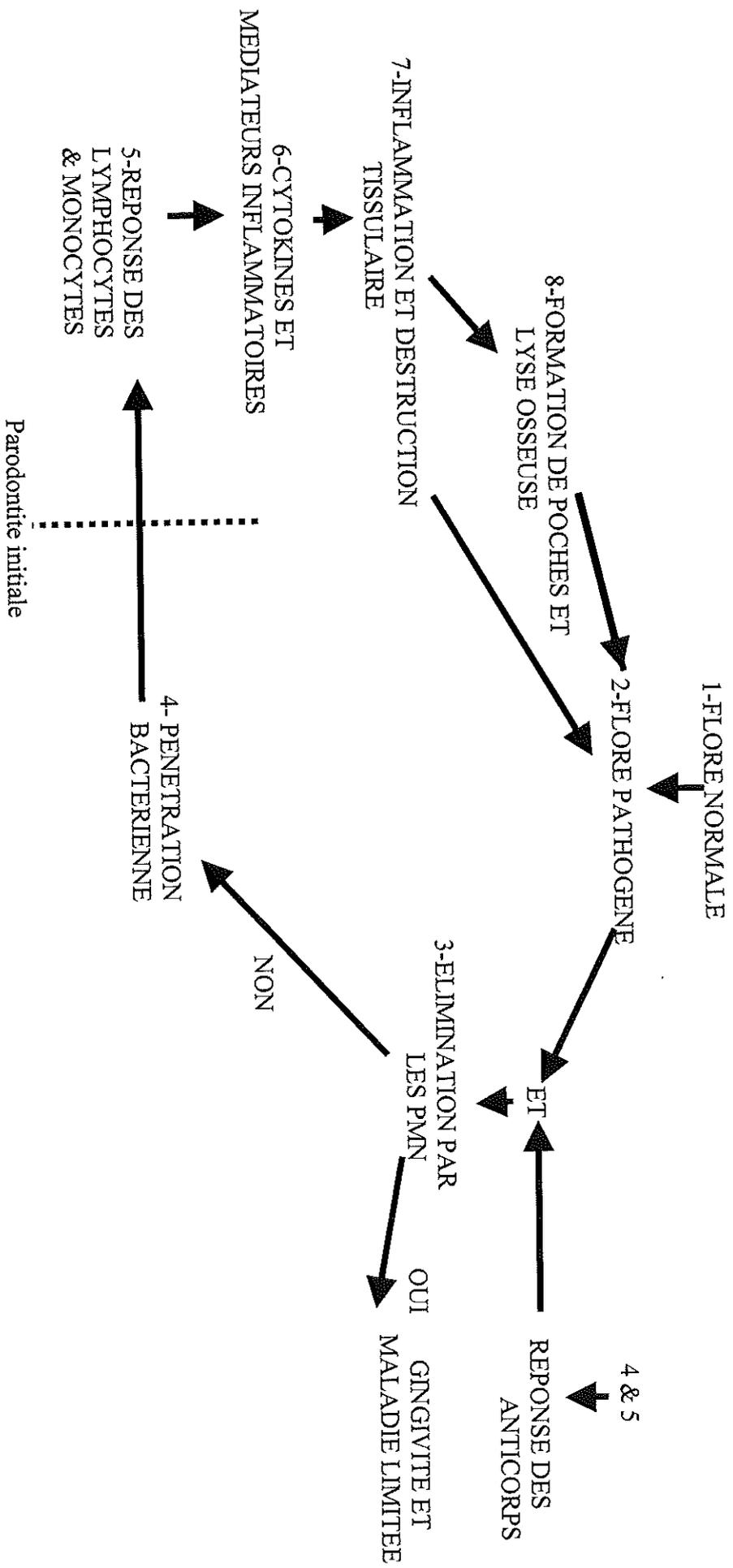


Figure 13. Modèle de pathogénèse de la maladie parodontale. d'après Salvi GE, Lawrence HP, Offenbacher S et coll, 1997.

En plus des réponses de l'hôte non spécifiques, le système immunitaire dispose d'un système immunitaire spécifique. Ce système est composé de la réponse immunitaire humorale, à médiation cellulaire et d'une combinaison des deux.

Les PMN n'interviennent pas à ce niveau. (Ramfjord SP, Ash MM, 1993)

Au niveau du parodonte, les PMN sont les cellules protectrices majeures; en effet ce sont les premières cellules qui participent à la défense de l'hôte. (Daniel A, 1988; Daniel MA et Van Dyke TE, 1996; Kornman KS, Page RC et Tonetti MS, 1997 ; Dennison DK et Van Dyke TE, 1997 ; Cottet MH, 1998a)

Sous certaines conditions (par exemple une diminution des défenses), les bactéries peuvent causer une inflammation destructrice. (Darveau RP, Tanner A et Page RC, 1997)

Il est désormais clairement démontré que les patients ayant un défaut des PMN ont un grand risque d'être atteint d'une maladie parodontale. (Hart TC, Shapira L et Van Dyke TE, 1994; Salvi GE, Lawrence HP, Offenbacher S et coll, 1997)

Les anomalies quantitatives des PMN provoquent des parodontopathies plus sévères que les atteintes du chimiotactisme.

Dans la neutropénie cyclique, il s'agit d'une anomalie quantitative des PMN et les conséquences au niveau parodontal sont importantes. (Cottet MH, 1998b)

4.2.3 La gingivite

4.2.3.1 Définition

Il s'agit d'une inflammation du parodonte superficiel sans perte d'attache épithélio-conjonctive et sans lyse osseuse.

Elle a un caractère réversible. (Bercy P, Tenenbaum H, 1997)

4.2.3.2 Classification

En 1999, une classification des gingivites basée sur l'observation clinique a été élaborée. (Sans auteur, 1999)

Elle distingue :

- les gingivites non induites par la plaque
- les gingivites induites par la plaque
 - seule
 - aggravées par des dysfonctions systémiques (anomalies endocriniennes, prise de médicaments, malnutrition, dyscrasie sanguine).

Dans le cas de la pathologie gingivale associée à une neutropénie cyclique, il s'agit d'une gingivite liée à l'accumulation de plaque et aggravée par un désordre systémique, plus particulièrement hématologique. (Meyle J et Gonzales JR, 2001)

4.2.3.3 Les signes cliniques

- inflammation, érythème, oedème
- présence de fausses poches éventuelles
- gingivorragie.

Ces signes sont retrouvés quelque soit le type de gingivite. (Bercy P, Tenenbaum H, 1997)

4.2.3.4 Les manifestations de la gingivite associée aux neutropénies cycliques

En 1934, peu après la première parution à propos de la neutropénie cyclique, Kitchin PC, cité par Lange RD et Jones JB (1981) a décrit les manifestations orales de la pathologie. Il avait alors observé une augmentation de l'inflammation gingivale aussi bien au niveau vestibulaire que lingual ou palatin.

Les premiers signes de la neutropénie cyclique sont souvent des ulcérations de la muqueuse buccale associées à une inflammation gingivale sévère. En effet, ces symptômes sont présents dans 2/3 des cas de neutropénie cyclique. (Lange RD, Jones JB, 1981; Scully C, Mac Fayden E, Campbell A, 1982)

La présentation classique de cette maladie inclut donc, parmi d'autres signes, une gingivite généralisée avec une gencive attachée, papillaire et marginale hémorragique et oedématisée. (Prichard JF, Ferguson DM, 1984 ; Michelberger D, Matthews D, 1996)

La gencive est extrêmement érythémateuse autour de toutes les dents en denture définitive ou déciduale, avec la présence d'une prolifération gingivale associée à des récessions. (Prichard JF, Ferguson DM, 1984)
On note des gingivorragies spontanées ou provoquées, parfois par un simple contact avec la langue. (Debvec TM, Silver JG, 1996)

Yamalik N et coll (1993) ont rapporté le cas d'un jeune homme de 13 ans qui a consulté son praticien pour un saignement gingival spontané et périodique, associé à une fièvre atteignant 39° C. Le patient se plaignait de la récurrence des symptômes tous les 20 à 30 jours depuis 3 ans.

L'examen bucco-dentaire a montré une gencive hypertrophiée, une accumulation de plaque et de matéria alba modérée due à une hygiène orale pauvre.

Après des examens biologiques et le diagnostic de neutropénie cyclique posé, il a été démontré que l'inflammation gingivale sévère et l'oedème accompagnaient les variations du taux de neutrophiles.

Une nécrose de la papille interproximale est parfois associée à l'inflammation des tissus gingivaux. (Spencer P, Fleming JE; 1985 ; Da Fonseca MA, Fontes F, 2000)
Il pourrait s'agir d'un type de gingivite ulcéreuse ou ulcéro-nécrotique. (Scully C, Mac Fayden E, Campbell A, 1982)

Lors d'un accès neutropénique, le taux de neutrophiles chute pour atteindre une valeur proche de zéro ce qui entraîne la diminution des défenses du patient et particulièrement dans la région gingivale où ils sont nombreux normalement.
Cette absence de protection contre les agressions bactériennes entraîne une gingivite qui peut elle-même évoluer vers la parodontite. (Cottet MH, 1998b)

4.2.4 La parodontite

4.2.4.1 Définition

La parodontite est une maladie infectieuse d'origine bactérienne s'exprimant par une inflammation du parodonte superficiel associée à une destruction irréversible du parodonte profond aboutissant à la perte de l'os alvéolaire et du ligament parodontal et à la migration de l'épithélium de jonction le long de la surface dentaire. (Novak J, Novak KF, 1996; Bercy P, Tenenbaum H, 1997; Clererugh V, Tugnait A, 2001)

Les signes sont:

- la perte d'attache
- la lyse osseuse
- la présence de poches
- la mobilité dentaire (Novak J, Novak KF, 1996; Bercy P, Tenenbaum H, 1997; Clererugh V, Tugnait A, 2001)

4.2.4.2 Classification

La place des parodontites dues à la neutropénie cyclique dans la classification ne semble pas toujours claire. Alors qu'elle est due à une maladie systémique, elle est souvent considérée comme une parodontite à début précoce et plus particulièrement pré-pubertaire en raison du jeune âge des patients.

En 1989, une classification des parodontites a été mise au point.

Classification du World Workshop in Clinical Periodontics 1989 (Caton J, 1989)

1. parodontites de l'adulte
2. parodontites à début précoce
 - 2.1 parodontites pré-pubertaires
 - 2.1.1 généralisées
 - 2.1.2 localisées
 - 2.2 parodontites juvéniles
 - 2.2.1 généralisées
 - 2.1.2 localisées
 - 2.3 parodontites à progression rapide
3. parodontites associées à une maladie systémique
4. parodontites ulcéro-nécrotiques
5. parodontites réfractaires.

Il est important de noter que la plupart des parodontites pré-pubertaires sont liées à une maladie systémique ou à un syndrome qui compromet la réponse de l'hôte à la plaque microbienne. (Darby I, Curtis M, 2001; Meyle J, Gonzales JR, 2001)

En conséquence, les descriptions de la parodontite associée à une neutropénie cyclique sont très souvent classées dans les parodontites pré-pubertaires généralisées alors qu'elles devraient être considérées comme parodontite associée à une maladie systémique.

Ceci est vraisemblablement dû au fait que la parodontite est souvent découverte avant même que le diagnostic de neutropénie cyclique ne soit posé. Puis, après les analyses biologiques, on découvre que cette parodontite est liée à une maladie systémique.

En 1999, une nouvelle classification des parodontites a vu le jour, permettant une meilleure compréhension du lien entre gingivite et parodontite. Elle est rapportée dans la figure 14. (Kinane F, 2000)

Le consensus international s'est accordé sur le fait que certaines maladies systémiques associées à une accumulation de plaque microbienne peuvent entraîner une parodontite.

C'est le cas de la neutropénie cyclique mais aussi du diabète, du syndrome de Papillon Lefèvre, du syndrome de Down, de l'hypophosphatasie et du syndrome de Chediak- Higashi entre autres. (Devec TM, Silver JG 1996; Novak J, Novak KF, 1996 ; Bercy P, Tenenbaum H, 1997 ; Kinane F, 2000)

La parodontite qui accompagne la neutropénie cyclique est donc bien une forme particulière de parodontite due à une maladie systémique.

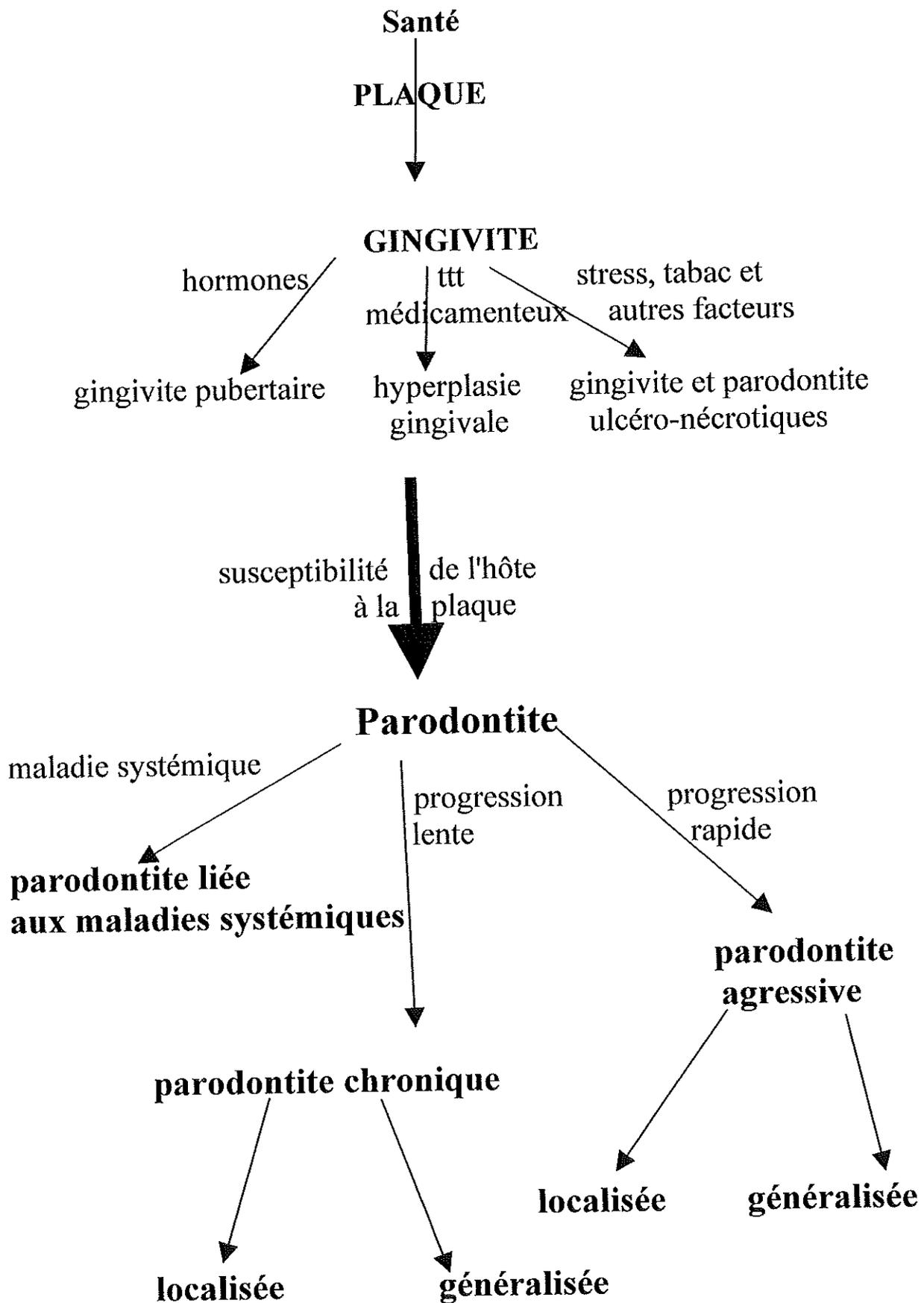


Figure 14. La classification des maladies parodontales de 1999, d'après Kinane F, 2000.

4.2.4.3 Les signes de la parodontite associée aux neutropénies cycliques

Chez l'enfant, lorsque la neutropénie cyclique débute, on observe une gingivite associée à une perte osseuse. (Baer PN, Ianoco VJ, 1994)

Le passage de la gingivite à la parodontite est rapide chez le patient atteint de neutropénie cyclique et la destruction parodontale excède de loin celle observée chez de jeunes patients sains dont l'hygiène est absente. (Scully C, Mac Fayden E, Campbell A, 1982)

Les caractéristiques du diagnostic de parodontite pré-pubertaire généralisée sont les suivantes:

- atteinte de nombreuses dents déciduales et/ou permanentes
- perte sévère et généralisée d'os et d'attachement
- progression rapide de la maladie
- présence d'une maladie systémique
- anormalité de la fonction des neutrophiles.

(Novak J, Novak KF, 1996; Bercy P, Tenenbaum H, 1997)

Or la plupart des jeunes patients atteints de neutropénie cyclique présentent une destruction parodontale sévère et répondent aux critères diagnostics cités plus haut. (Prichard JF, Ferguson DM, Windmiller DM et coll; 1984; Mendieta C, Reeve CM, 1993; Okada M, Kobayashi M, Hino T et coll; 2001)

Pourtant, cette notion de parodontite associée aux autres signes buccaux de la neutropénie cyclique n'était que peu évoquée avant les années 90.

Baer PN et Benjamin D suggéraient en 1974, l'existence d'une relation entre l'âge de début de la pathologie et les manifestations parodontales.

« Quand le début des symptômes apparaît dans l'enfance, le jeune patient a une gingivite marquée au niveau des dents déciduales. Ensuite, on observe une perte d'os alvéolaire au niveau des dents permanentes. » Ils constatent qu'alors seuls deux cas de parodontite atteignant les dents déciduales ont été rapportés chez l'enfant et que l'existence d'une lyse osseuse alvéolaire n'est souvent même pas évoquée.

Cet oubli n'est pas surprenant puisque les cas ont été publiés dans la littérature médicale générale. Le faible nombre de cas rapportés serait dû au fait que lorsque la maladie se déclare à l'âge adulte l'os alvéolaire semble épargné. (Baer PN, Benjamin SD, 1974)

La gingivite n'évoluerait en parodontite que dans le cas de neutropénie cyclique sévère. (Péresse R, 1998)

Actuellement, la présence d'une parodontite est pourtant rapportée dans de nombreux articles et semble toucher toutes les catégories de neutropénies cycliques. (Lange RD, Jones JB, 1981; Cottet MH, 1998b)

L'accent est donc, maintenant, porté sur la prise en charge bucco-dentaire de ces patients. L'examen dentaire de ces patients est indispensable et doit être réalisé avec rigueur afin de rechercher et d'éliminer tout foyer infectieux. (Roche Y, 1996)

L'examen parodontal complet d'un patient atteint de neutropénie cyclique permet la découverte de nombreux signes cliniques.

4.2.4.3.1 L'inflammation gingivale

Tout comme pour la gingivite, la présence d'une inflammation gingivale est un élément de diagnostic de la parodontite accompagnant la neutropénie cyclique.

⊗ Saignements gingivaux

La présence de saignements périodiques spontanés doit être un signal d'alarme dans le diagnostic de neutropénie cyclique.

On observe aussi des gingivorragies dues au brossage ou à la mastication. (Yamalik N, Yavuzilmaz E, Caglayan F et coll, 1993)

⊗ Suppuration

Un signe probant de l'inflammation est la présence d'un liquide s'écoulant au niveau du sillon gingival.

Celui-ci peut être limpide ou purulent. (Bercy P, Tenenbaum H, 1997)

Il est parfois nécessaire d'extraire des dents déciduales infectées afin d'éviter toute transmission de l'infection aux germes des dents définitives. (Debvec TM, Silver JG, 1996)

4.2.4.3.2 Les poches parodontales

Une poche parodontale se forme par migration de l'attache gingivale consécutive à la destruction du chorion et de la crête alvéolaire.

Lors de la réalisation d'un bilan parodontal complet toutes les dents doivent être sondées et ce en trois points par face. (Bercy P, Tenenbaum H, 1997)

Chez les patients atteints de neutropénie cyclique, les dents examinées présentent, toutes ou presque, au sondage, des poches parodontales profondes. (Yamalik N, Yavuzylmaz E, Caglayan F et coll, 1993)

Les premières molaires et les incisives mandibulaires seraient plus particulièrement touchées par la maladie parodontale. (Spencer DC, Fleming JE, 1985)

Les dents temporaires, mais aussi les dents permanentes sont atteintes par la parodontite. En effet, la destruction de l'os alvéolaire peut aussi bien concerner la première dentition chez les enfants que les dents définitives chez le jeune et l'adulte. (Debvec TM, Silver JG, 1996)

4.2.4.3.3 La mobilité

La perte du soutien osseux et les réactions inflammatoires locales peuvent accroître la mobilité dentaire.

Dans le cas étudié par Baer PN et Ianoco JV (1994), la lyse osseuse est telle que le degré de mobilité atteint le degré 3 de la classification de Mühlemann pour certaines dents.

Ainsi, de nombreux auteurs ont remarqué la rapidité d'évolution de la maladie parodontale chez les patients atteints de neutropénie cyclique. (Scully C, Mac Fayden E, Campbell A, 1982 ; Prichard JF, Ferguson DM, Windmiller J et coll, 1984; Debvec TM, Silver JG, 1996)

Cette lyse osseuse est si rapide et si importante qu'on observe des exfoliations spontanées et prématurées des dents temporaires et/ou permanentes. (Spencer DC, Fleming JE, 1985 ; Da Fonseca MA, Fontes F, 2000)

4.2.4.3.4 Les récessions

Prichard JF, Ferguson DM, Windmiller J et coll (1984) décrivent la pathologie gingivale en précisant qu'associées à la maladie parodontale, des récessions se forment.

Elles se situent aussi bien au niveau vestibulaire que palatin et peuvent atteindre toutes les dents. (Baer PN, Ianoco VJ, 1994)

Les récessions gingivales entraînent des sensibilités au chaud, au froid et même au sucré telles que les patients lors des phases neutropéniques sont souvent incapables de se brosser les dents ou de s'alimenter correctement. (Devec TM, Silver JG, 1996)

Leur sévérité augmente à chaque cycle neutropénique. (Baer PN, Ianoco VJ, 1994)

4.2.4.3.5 Les migrations dentaires secondaires et les troubles occlusaux

La fonte osseuse entraîne des dysfonctions occlusales par perte prématurée des organes dentaires et/ou en raison de leur migration.

En conséquence, on peut observer des phénomènes de bourrage alimentaire au niveau des espaces inter-dentaires. (Spencer DC, Fleming JE, 1985)

4.2.4.3.6 L'halitose

Des problèmes d'halitose surviennent chez les patients atteints de parodontite, d'une part en raison des difficultés d'hygiène dues aux sensibilités, douleurs et saignements spontanés ou lors du brossage et d'autre part à cause des nombreuses infections bucco-dentaires. (Bercy P, Tenenbaum H, 1997)

4.2.4.3.7 Le bilan radiologique

En raison des effets cumulatifs des radiations, la décision de prendre des radiographies chez les enfants doit être justifiée.

L'orthopantomogramme est utile pour déterminer la présence ou l'absence des dents définitives et il peut alors permettre d'évaluer le niveau osseux même si ce n'était pas le but premier. (Clererugh V, Tugnait A, 2001)

Seul un bilan radiologique complet, avec des radiographies rétro-alvéolaires de chaque secteur denté permet de confirmer la présence d'une lyse osseuse.

Dans le cas de la neutropénie cyclique, à l'examen radiologique, on observe une perte généralisée importante d'attachement et d'os avec des lésions angulaires et horizontales (Baer PN, Ianoco VJ, 1994); mais aussi des lésions inter-radiculaires. (Rylander H, Ericsson I, 1981; Lange RD, Jones, 1981)

Grâce au bilan radiologique, une résorption osseuse telle qu'elle atteignait pratiquement l'apex de toutes les dents a été diagnostiquée chez un enfant de trois ans atteint de neutropénie cyclique. (Prichard JF, Ferguson DM, Windmiller J et coll, 1984)

L'examen radiologique permet dans le même temps la découverte de résorptions radiculaires éventuelles ainsi que l'existence d'abcès apicaux. (Baer PN, Ianoco VJ, 1994)

En conclusion, la parodontite associée aux neutropénies cycliques a pour principales caractéristiques d'atteindre les dents temporaires et permanentes, alors que les parodontites sont rares chez l'enfant.

La rapidité de progression de la lyse osseuse et ses conséquences sur l'exfoliation des dents sont aussi particulières. (Meyle J, Gonzales JR, 2001)

Les ulcérations guérissent spontanément lorsque le taux de PMN augmente. (Da Fonseca MA, Fontes F, 2000)

5.1.2.1 Les anesthésiques locaux

La douleur peut être contrôlée par l'utilisation d'anesthésiques locaux. L'usage de la lidocaïne visqueuse à 2% facilite l'alimentation. Le patient l'utilise en bains de bouche 6 à 8 fois par jour.

Pour faciliter le rinçage, on peut diluer la lidocaïne dans un peu d'eau.

La solution anesthésique peut aussi être appliquée directement sur l'ulcération avec un coton-tige, si le patient n'est pas capable de rincer et cracher, en raison de son jeune âge par exemple.

Quelques précautions doivent cependant être prises.

La lidocaïne ne peut être utilisée chez l'enfant avant 6 ans.

Il faut éviter les gargarismes car l'anesthésie peut entraîner une ingestion du produit.

D'autre part, l'absorption muqueuse de l'anesthésique local est augmentée par la présence d'ulcérations et de plaies buccales. Cela peut entraîner un taux élevé d'anesthésiques dans le sang et causer des complications cardiovasculaires et des dépressions ou des excitations du système nerveux central. (Da Fonseca MA, Fontes F, 2000)

De plus, il faut espacer chaque bain de bouche d'au moins 1/2 heure.

Enfin, dans le but d'éviter tout traumatisme, l'anesthésique doit être appliqué au moins 20 minutes avant chaque repas. (Kirstila V, Sewon L et Laine J, 1993 ; Da Fonseca MA, Fontes F, 2000; Benslama, L, 2000)

5.1.2.2 Les autres traitements

D'autres produits peuvent avoir un effet analgésique, tels que le salicylate de choline, ou l'acide acétylsalicylique en bain de bouche. (Benslama L, 2002)

Des bains de bouche à base d'antibiotiques sont parfois utilisés, bien que leur activité ne soit pas démontrée. Le patient garde dans sa bouche 250 mg de tétracyclines dilués dans

5 ml d'eau pendant 2mn puis le recrache. Il renouvelle l'opération 4 fois par jour. (Baer PN et Benjamin SD, 1974; Benslama L, 2002)

Les pansements gastriques, bien qu'il ne s'agisse pas de leur application première, donnent une protection de la muqueuse buccale très appréciée. (Benslama L, 2002)

Des applications topiques de gels prescrits dans le traitement de l'aphte banal, comme le pansoral®, peuvent être conseillées pour soulager les douleurs du patient.

5.2 Prise en charge de la maladie parodontale par le chirurgien-dentiste

Lors des premiers rendez-vous, le praticien réalise un bilan parodontal complet. Celui-ci comprend un interrogatoire sur le passé général et parodontal du patient et un examen complet.

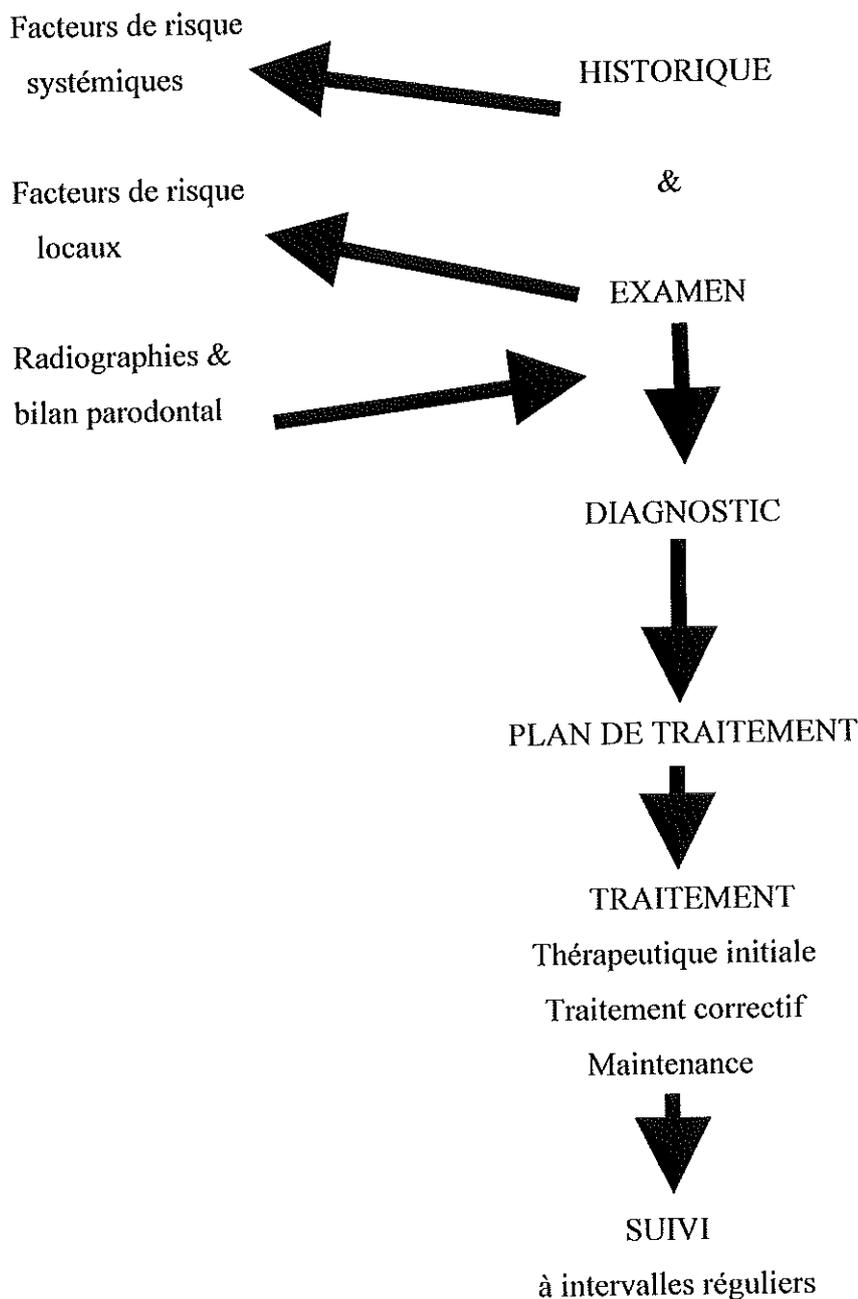


Figure 15. Étapes de la prise en charge de la maladie parodontale d'après

Clererugh V, Tugnait A, 2001.

L'examen parodontal comprend l'examen de la gencive (couleur, forme, volume, consistance, texture), le calcul de l'indice gingival, le sondage de la profondeur de poches, l'examen des furcations, de la gencive attachée et des récessions, de la mobilité, des facteurs de rétention de plaque, des caries et un bilan radiographique complet. (Clererugh V, Tugnait A, 2001)

L'examen réalisé et le diagnostic posé, le praticien élabore un plan de traitement.

Ce dernier suit les principes du suivi de toute maladie parodontale.

1. la phase d'hygiène orale qui permet l'élimination et le contrôle de la plaque bactérienne;
2. la phase correctrice qui apporte un traitement complémentaire et restaure les fonctions et l'esthétique;
3. la maintenance qui prévient la réapparition de la maladie et sa progression. (Rylander H et Ericson I, 1981; Clererugh V, Tugnait A, 2001)

Les interrelations entre ces trois phases sont expliquées dans le schéma suivant.

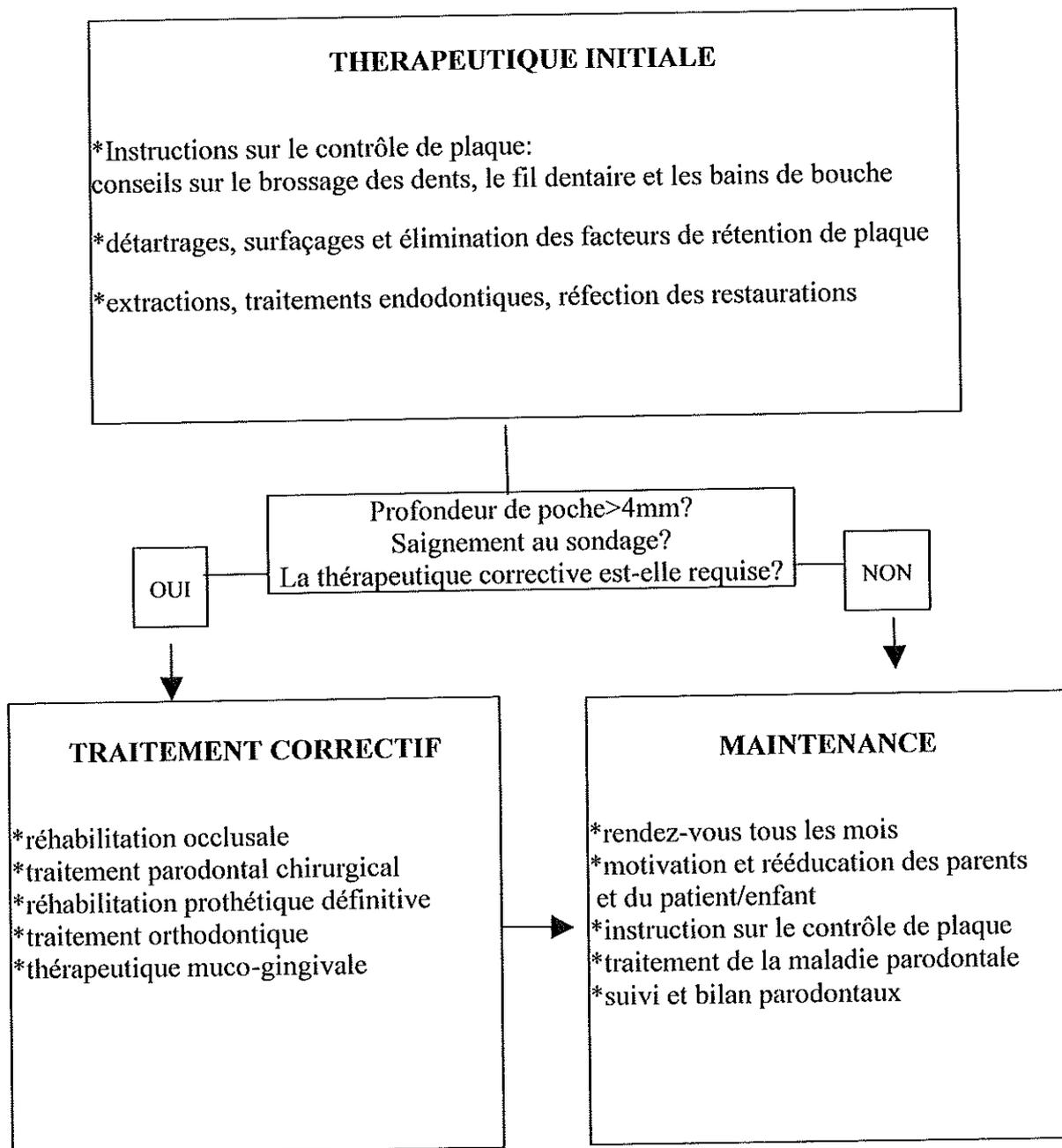


Figure 16. Le traitement parodontal dans le cadre de la neutropénie cyclique d'après Clererugh V, Tugnait A, 2001.

5.2.1 La phase d'hygiène orale

Un programme d'hygiène orale rigoureuse doit être mis en place dans le cas des neutropénies cycliques; il comprend la prophylaxie et les détartrages. (Spencer P et Fleming JE, 1985)

5.2.1.1 La prophylaxie

Pour ces patients, l'accent doit être mis sur le contrôle de la plaque. (Baer PN et Benjamin, 1974; Spencer P et Fleming JE, 1985; Mendieta C et Reeve CM, 1993 ; Da Fonseca MA et Fontes F, 2000)

Le patient doit obtenir une hygiène orale maximale afin de maintenir les tissus parodontaux en bonne santé et de retarder la lyse osseuse alvéolaire. Ceci lui permet de conserver ses dents le plus longtemps possible. Pour ce faire, le praticien doit donner une information détaillée sur le contrôle de plaque (Rylander H et Ericson I, 1981; Da Fonseca MA et Fontes F, 2000).

Lorsqu'il s'agit d'un enfant de moins de 7 ans, la personne qui prend en charge les soins (un des parents dans la majorité des cas) doit être informée du rôle de la plaque dentaire dans le développement et la progression de la maladie parodontale. Ce parent prendra la responsabilité du contrôle de plaque puisqu'avant 7 ans, l'enfant n'a pas acquis une dextérité suffisante pour se brosser les dents.

Après 7 ans, l'enfant peut être responsabilisé; mais les parents doivent toujours superviser les actes d'hygiène jusqu'à ce qu'il ait atteint une maturité suffisante pour se prendre en charge seul. (Clererugh V, Tugnait A, 2001)

Les parents doivent donc être entraînés et réévalués régulièrement dans leur capacité à fournir des soins à domicile adéquats. (Yamalik N, Yavuzylmaz E, Caglayan F et coll, 1993; KirstilaV, Sewon L et Laine J, 1993; Da Fonseca MA et Fontes F, 2000; Okada M, Kobayashi M, Hino T et coll, 2001)

Le contrôle de plaque doit être méticuleux. Il comprend un brossage régulier, l'utilisation de fil dentaire, de révélateur de plaque et de bains de bouche. (Spencer P et

Fleming JE, 1985; Da Fonseca MA et Fontes F, 2000; Okada M, Kobayashi M, Hino T et coll, 2001)

1.La brosse à dent est de préférence souple pour limiter les douleurs lors du brossage, en raison de l'inflammation gingivale quasi permanente. (Spencer P et Fleming JE, 1985; Da Fonseca MA et Fontes F, 2000; Okada M, Kobayashi M, Hino T et coll, 2001)

Les brosses à dents électriques sont efficaces et appréciées par les enfants. Il est préférable d'utiliser celles avec un mouvement rotatif qui semblent supprimer plus de plaque que les autres. Les brosses électriques semblent moins abrasives que les brosses à dents manuelles. (Clererugh V, Tugnait A, 2001)

2.Les lésions parodontales sont prédominantes au niveau interdentaire, c'est pourquoi, le nettoyage interdentaire est important.

L'utilisation du fil dentaire étant difficile pour les enfants, le rôle des parents prend alors toute son importance.

Le passage du fil toutes les 12 à 48 heures est suffisant. (Spencer P et Fleming JE, 1985 ; Okada M, Kobayashi M, Hino T et coll, 2001; Clererugh V, Tugnait A, 2001)

3.Lors de la première visite, le chirurgien-dentiste peut conseiller l'utilisation de bains de bouche au digluconate de chlorhexidine à 0,2% chez l'enfant de plus de 6 ans et chez l'adulte. Ils seront réalisés deux fois par jour et tous les jours pendant le premier mois de traitement, en complément du contrôle de plaque mécanique. (Rylander H et Ericson I, 1981).

Les bains de bouche à la chlorhexidine associés au brossage sont d'un bénéfice considérable pour le patient. La chlorhexidine semble être l'agent antibactérien le plus efficace pour le contrôle de plaque supra-gingival. Bien que les effets secondaires systémiques soient rares, certains effets locaux apparaissent lors d'usage continu: des colorations, desquamations, douleurs de la muqueuse buccale et parfois des dysgueusies.

Pendant les accès neutropéniques, pour diminuer l'inflammation gingivale, la chlorhexidine peut être utilisée en complément du contrôle mécanique. (Rylander H et Ericson I, 1981)

Lorsque le brossage des dents est trop douloureux, certains auteurs recommandent de le supprimer et de le remplacer par des bains de bouche au digluconate de chlorhexidine à 0,2% deux fois par jour. (Pernu HE, Pajari UH, Lanning M, 1996; KirstilaV, Sewon L et Laine J, 1993).

Pour Rylander H et Ericson I (1981), lors des accès neutropéniques, du gel de digluconate de chlorhexidine à 0.5% peut être placé quotidiennement dans des gouttières, pendant 5mn sur chaque arcade dentaire.

La coopération demandée au patient est donc très élevée et doit être maintenue à vie, comme la motivation. (KirstilaV, Sewon L et Laine J, 1993)

5.2.1.2 Le détartrage et le surfaçage

Les bases du contrôle de plaque mécanique par un professionnel sont le détartrage, le surfaçage radiculaire et la prophylaxie, afin d'enlever la plaque supra et sous-gingivale et les dépôts de tartre qui constituent un facteur de rétention de plaque. (Clererugh V, Tugnait A, 2001)

L'élimination des facteurs de rétention de plaque passe aussi par la réfection des restaurations mal adaptées ou débordantes. (Clererugh V, Tugnait A, 2001)

Le détartrage est indispensable en complément de l'hygiène personnelle du patient (Da Fonseca MA et Fontes F, 2000)

Après chaque accès neutropénique, un détartrage et un nettoyage professionnels doivent être réalisés. (Pernu HE, Pajari UH, Lanning M, 1996)

Par contre, tout traitement dentaire invasif doit être évité pendant les phases neutropéniques. (Scully C, Mac Fayden E, Campbell A, 1982)

Lorsque la profondeur de poche est supérieure à 4mm, un surfaçage manuel peut être réalisé sous anesthésie. (KirstilaV, Sewon L et Laine J, 1993; Mendieta C et Reeve CM, 1993)

Afin de faciliter le surfaçage et d'augmenter le confort du patient, une contention des dents mobiles avant le traitement parodontal peut être envisagée. (KirstilaV, Sewon L et Laine J, 1993)

Dans les pays où ce sont les hygiénistes qui prodiguent les soins de prévention, leur rôle est majeur dans le suivi et le traitement des patients atteints de neutropénies cycliques. Les rendez-vous doivent être mensuels. Ils ont pour but de contrôler l'hygiène bucco-dentaire, de motiver le patient pour son contrôle de plaque, éventuellement de donner de nouvelles explications et de procéder à un nettoyage professionnel (Rylander H et Ericson I, 1981; Okada M, Kobayashi M, Hino T et coll, 2001)

5.2.1.3 L'intérêt des antibiotiques

Une antibiothérapie n'est pas nécessaire dans le cas d'une gingivite liée à une maladie systémique. (Afssaps, 2002)

Une antibiothérapie prophylactique doit être prescrite avant tout acte, chirurgical ou susceptible d'être à l'origine d'une infection chez les patients atteints de neutropénie cyclique. Ceci afin d'éviter tout risque d'infection post-opératoire et de bactériémies. (Spencer et Flemming, 1985 ; KirstilaV, Sewon L et Laine J, 1993 ; Roche Y, 1996 ; Girard P, Jeando J, Quevalliers J et coll, 1997)

L' Afssaps (2002) recommande l'administration orale de 2g d'amoxicilline chez l'adulte et de 50 mg /kg chez l'enfant une heure avant tout acte invasif.

En cas d'allergie aux β -lactamines, il est conseillé d'utiliser la clindamycine, 600 mg chez l'adulte et 15 mg/kg chez l'enfant ou la pristinamycine, 1g chez l'adulte et 25 mg/kg chez l'enfant.

Il est préférable de prendre contact avec le médecin traitant pour évaluer le besoin d'une prise d'antibiotiques ou de stéroïdes avant tout acte au niveau des tissus gingivaux. (Spencer P et Fleming JE, 1985 ; Da Fonseca MA et Fontes F, 2000)

Okada M, Kobayashi M, Hino T et coll (2001), ont utilisé un antibiotique local. En effet, le système de diffusion du médicament permet d'apporter une concentration d'agent antimicrobien directement au niveau de la lésion parodontale. Les résultats obtenus sont convaincants puisqu'il a observé une amélioration de l'état parodontal. Cependant, L'Affsaps (2002) ne recommande pas l'utilisation de l'antibiothérapie locale à libération contrôlée ou les irrigations sous-gingivales d'antibiotiques.

5.2.1.4 Les extractions

Il y a quelques années, on considérait l'extraction des dents sévèrement touchées préférable, il semblait inutile de tenter de les conserver par la chirurgie (Baer PN et Benjamin SD, 1974).

Actuellement, tous les efforts se concentrent sur une conservation maximale des dents chez ces patients dans la mesure du possible. (KirstilaV, Sewon L et Laine J, 1993).

Les dents déciduales trop atteintes peuvent cependant être extraites afin d'éviter toute infection des dents définitives. (Debvec TM et Silver JG, 1996)

5.2.1.5 Le suivi

Un contrôle de plaque et un suivi médical rigoureux sont indispensables pour le traitement de la neutropénie cyclique. (KirstilaV, Sewon L et Laine J, 1993)

Ainsi, un patient ayant arrêté ses contrôles dentaires mensuels pendant un an en raison d'un déménagement, a vu son état parodontal se détériorer rapidement, avec formation de poches et hyperplasie gingivale. (Pernu HE, Pajari UH, Lanning M, 1996)

Grâce aux détartrages et à la bonne hygiène orale, l'inflammation gingivale diminue considérablement et la progression de l'affection parodontale peut être enrayée. (Rylander H et Ericson I, 1981 ; Yamalik N, Yavuzylmaz E, Caglayan F et coll, 1993; Okada M, Kobayashi M, Hino T et coll, 2001)

La réponse au traitement initial permet de décider de la suite du traitement. Celle-ci est déterminée par la réalisation d'un nouveau bilan parodontal après la cicatrisation parodontale, c'est à dire 8 à 12 semaines après le traitement. Il faut éviter tout sondage dans les 3 à 4 semaines suivant le surfaçage pour éviter d'interrompre la formation d'un long épithélium de jonction. (Bercy P et Tenenbaum H, 1997)

Deux questions doivent être posées:

- Est-ce que l'hygiène orale et la santé gingivale sont satisfaisantes? Le patient a-t-il atteint son maximum dans le contrôle de plaque?
- La profondeur de poche est-elle inférieure à 4 mm? N'y a-t-il plus de saignement au sondage?

Si la réponse est oui, le traitement chirurgical n'est pas nécessaire, et l'on peut envisager la réhabilitation prothétique et le passage à la maintenance.

Si la réponse est non, il est indispensable de passer par une phase chirurgicale. (Clererugh V, Tugnait A, 2001)

5.2.2 La phase corrective

Lorsque le niveau d'hygiène atteint semble être optimal et que la progression de la maladie parodontale a pu être enrayée, le praticien peut envisager de passer à la seconde phase, le traitement correctif. (Rylander H et Ericson I, 1981; Spencer P et Fleming JE, 1985; Pernu HE, Pajari UH, Lanning M, 1996)

5.2.2.1 La prise en charge des troubles occlusaux

En raison de la perte spontanée de certaines dents, de leur extraction, de leur migration ou de leur mobilité, des dysfonctions occlusales peuvent apparaître. (Spencer P et Fleming JE, 1985)

Dans le cadre de la maladie parodontale associée aux neutropénies cycliques, le traitement peut consister en des ajustements occlusaux et la contention des dents mobiles. (Baer PN et Benjamin SD, 1974)

5.2.2.1.1.La contention

La mobilité excessive de certaines dents peut nécessiter la réalisation d'une contention. Dans certains cas, il s'agit d'une ligature des dents mobiles avec du fil orthodontique. (Binon P, Dykema R, 1974)

Chez les enfants et les adolescents, une contention provisoire au composite (type Céria-cérosi) peut être réalisée et conservée pendant plusieurs années, afin de gagner du temps avant que la stabilisation ne soit effective. (KirstilaV, Sewon L et Laine J, 1993)

L'usage approprié des contentions partout où elles sont indiquées permet d'assurer l'intégrité des dents restantes et de leur support osseux. (Binon P, Dykema R, 1974)

5.2.2.1.2 Les ajustements occlusaux

Le praticien doit se charger des ajustements occlusaux afin d'éviter un traumatisme supplémentaire sur les dents restantes. (Pernu HE, Pajari UH, Lanning M, 1996)

En cas de bruxisme, le patient devra porter une gouttière la nuit. (KirstilaV, Sewon L et Laine J, 1993)

Chez certains patients, la consultation d'un orthodontiste peut être indiquée pour ajuster l'occlusion. (KirstilaV, Sewon L et Laine J, 1993)

5.2.2.2 La chirurgie parodontale

Le but principal du traitement dentaire est la prévention et le contrôle des infections avant toute intervention chirurgicale. (Spencer P et Fleming JE, 1985)

La progression de la maladie parodontale dans le cas de la neutropénie cyclique semble inéluctable pour certains auteurs. La chirurgie a longtemps été évitée en raison du risque d'infection post-opératoire et de la perte prématurée des dents malgré les traitements parodontaux classiques. (Scully C, Mac Fayden E, Campbell A, 1982)

Baer PN et Benjamin SD, en 1974, considéraient que seuls les actes de chirurgie de correction comme les frénectomies pouvaient être réalisés, pour soulager les zones où l'inflammation est importante.

Les autres actes de chirurgie parodontale étaient alors proscrits.

Il semble que durant cette dernière décennie, la volonté de conserver à tout prix les dents de ces patients ait pris le dessus. (Kirstila V, Sewon L et Laine J, 1993)

Le premier cas de chirurgie parodontale sur un patient atteint de neutropénie cyclique est rapporté par Rylander et Ericson en 1981. Les résultats avaient alors été concluants avec une disparition des poches et une stabilisation de la hauteur osseuse grâce à un maintien de l'hygiène orale.

Kirstila V, Sewon L et Laine J (1993), rapportent le cas d'une famille dont trois membres sont atteints.

Chez deux d'entre eux, les thérapeutiques conservatrices ne sont pas suffisantes. Quatre lambeaux de Widman modifiés ont été réalisés dans les régions antérieures. Ils incluaient des frénectomies entre les incisives centrales maxillaires et mandibulaires. Les poches résiduelles et les hyperplasies gingivales ont ainsi été éliminées. Cette intervention a été réalisée sous prémédication antibiotique. Après la chirurgie, un pansement chirurgical est placé sur la zone cruentée. Il est déposé chaque semaine puis remplacé jusqu'à cicatrisation complète. (Kirstila V, Sewon L et Laine J, 1993)

Plus récemment, un lambeau de repositionnement coronaire a permis la conservation d'une molaire avec une lyse inter-radicaire de classe II chez un patient atteint de neutropénie cyclique. (Pernu HE, Pajari UH, Lanning M, 1996)

5.2.2.3 La réhabilitation prothétique.

Les complications parodontales de la neutropénie cyclique nécessitent que les procédures de réhabilitation puissent être modifiées pour obtenir le meilleur pronostic de santé parodontale.

Dès 1974, des règles avaient été établies par Binon P et Dykema R, pour réaliser le plan de traitement prothétique chez les patients atteints de neutropénie cyclique:

1. Un dessin des connecteurs qui permet l'accès à toutes les surfaces pour l'hygiène du patient.
2. La réalisation des restaurations prothétiques de façon à ne pas affecter les tissus mous.
3. Un tracé de châssis qui respecte les structures particulières du patient.
4. L'obtention d'une occlusion fonctionnelle sans interférence latérale ou contacts occlusaux prématurés.
5. Une coopération totale du patient associée à une hygiène orale rigoureuse.

La difficulté chez les patients atteints de neutropénie cyclique est qu'en raison de leur jeune âge, les prothèses définitives ne peuvent être réalisées immédiatement. Ainsi, suite à l'expulsion de la 21, lors de l'intubation endotrachéale pour une anesthésie générale, un jeune patient a dû porter un bridge provisoire. Il a fallu attendre qu'il soit assez âgé pour une réhabilitation prothétique par un bridge de 14 à 24. (Kirstila V, Sewon L et Laine J, 1993)

Dans le cas traité par Rylander et Ericson en 1981 et décrit précédemment, un bridge maxillaire de 18 à 25 a été réalisé dans le but de remplacer 17, 16, 14, 21 et 22. Un autre a été placé à la mandibule de 36 à 43 avec 35, 33 et 43 pour piliers. Ces prothèses ont pu être réalisées parce que les conditions parodontales étaient favorables. Une bonne réponse des tissus aux traitements parodontaux et un contrôle de plaque optimal

sont donc indispensables pour envisager une réhabilitation prothétique, qu'elle soit fixe ou amovible.

La sévérité de cette maladie varie selon de nombreux facteurs, tels que l'âge de début, le niveau de neutropénie et l'état de santé général. Le plan de traitement suggéré doit donc être adapté au cas particulier de chaque patient atteint de neutropénies cycliques. La chirurgie parodontale ou la réhabilitation prothétique ne peuvent être réalisées pour tous. (Spencer P et Fleming JE, 1985)

5.2.3 La phase de maintenance

Cette phase comporte trois objectifs:

1. Prévenir les récurrences et la progression de la maladie chez les patients qui ont déjà été traités pour une maladie parodontale
2. Prévenir et réduire le risque de perte dentaire
3. Augmenter la probabilité de découvrir et traiter de nouveaux problèmes apparaissant dans la cavité buccale. (Clererugh V, Tugnait A, 2001)

Les contrôles doivent être réguliers, toutes les 3 semaines les deux premières années suivant le traitement parodontal. Un bilan avec sondage des poches et status radiographique est renouvelé tous les ans. (Clererugh V, Tugnait A, 2001)

Les traitements conçus pour éliminer les problèmes infectieux au niveau parodontal sont aussi efficaces chez les sujets présentant une déficience des défenses que chez les sujets sains.

Mais cela exige un degré très élevé de coopération de la part du patient dans le cas de la neutropénie cyclique et un degré aussi élevé d'efficacité dans le programme de maintenance. (Rylander H, Ericsson I, 1981)

5.3 Traitement de signes inconstants

5.3.1 Les infections fongiques

L'apparition d'infections fongiques n'est pas augmentée pour les patients atteints de neutropénies cycliques, selon Spencer et Fleming (1985).

Pour Da Fonseca MA et Fontes F, 2000, c'est le contraire, le patient atteint de neutropénies cycliques a un risque élevé de développer des infections fongiques, en particulier des candidoses.

Le traitement local est la nystatine.

Concernant la prophylaxie, le kétoconazole, le fluconazole et le clotrimazole sont les molécules les plus utilisées.

En cas d'infection systémique et invasive, de l'amphotéricine B sera administrée par voie veineuse. (Da Fonseca MA et Fontes F, 2000)

5.3.2 Les caries dentaires

La prévalence des caries chez les patients atteints de neutropénie cyclique est un sujet controversé. (Pernu HE, Pajari UH, Lanning M, 1996)

Certains auteurs considèrent que le taux de caries chez ces patients n'est pas plus élevé que dans la population générale, (Yamalík N, Yavuzylmaz E, Caglayan F et coll, 1993) voire même inférieur. (Pernu HE, Pajari UH, Lanning M, 1996)

D'autres évoquent une augmentation de leur taux de caries en association avec les problèmes parodontaux. (Rodenás JM, Ortego N, Herranz MT et coll, 1992)

D'autres encore se demandent si la neutropénie cyclique affecte aussi les mécanismes de défense contre les caries dentaires et les abcès apicaux sans apporter de réponse. (Pernu HE, Pajari UH, Lanning M, 1996)

Selon Da Fonseca MA et Fontes F, 2000, le risque carieux est élevé en raison des difficultés à obtenir une hygiène orale optimale.

En conclusion, tous s'accordent sur l'intérêt d'une prévention des caries plus particulière chez ces patients.

Les conseils d'hygiène bucco-dentaire prodigués pour le traitement de la maladie parodontale (brossage des dents avec un dentifrice fluoré après chaque repas, utilisation de bains de bouche et de fil dentaire) sont aussi valables pour la prévention des caries. (Spencer P et Fleming JE, 1985; Da Fonseca MA et Fontes F, 2000; Okada M, Kobayashi M, Hino T et coll, 2001)

Le scellement des sillons est à réaliser dès l'éruption des premières molaires définitives. (Spencer P et Fleming JE, 1985; Pernu HE, Pajari UH, Lanning M, 1996)

CONCLUSION

Tout chirurgien-dentiste doit être conscient de l'existence d'un grand nombre de pathologies systémiques pouvant présenter des manifestations parodontales. Le diabète, les infections associées au VIH et de nombreux troubles hématologiques dont la neutropénie cyclique sont responsables de problèmes bucco-dentaires. (Michelberger D, Matthews D, 1996)

De manière occasionnelle, le chirurgien-dentiste peut suspecter une maladie systémique face à certaines manifestations bucco-dentaires, des ulcérations et une gingivite évoluant rapidement en parodontite.

Ainsi, les symptômes présents dans la cavité buccale peuvent être les premiers signes de la neutropénie cyclique et restent parfois les seuls.

Il est donc important que les chirurgiens-dentistes connaissent les manifestations orales de cette pathologie afin de la dépister dès les premiers signes. Ils doivent donc remarquer la présence d'ulcérations orales récurrentes tous les 21 jours environ, l'existence d'une inflammation gingivale importante associée le plus souvent à une parodontite. Le fait que la maladie parodontale touche les patients sans distinction d'âge, puisque les dents temporaires sont atteintes au même titre que les dents définitives, doit aussi interpeller le praticien. (Spencer P, Fleming JE, 1985)

Si une gingivite est persistante, s'il n'y a pas de causes locales et si cette gingivite ne cède pas au rétablissement de l'hygiène et au traitement parodontal, un examen médical complet sera indispensable.

Dans tous les cas, une numération formule sanguine sera réalisée afin de détecter toute anomalie hématologique (leucémie, neutropénie). Si une infection par le HIV est suspectée, le dépistage devra être envisagé. (Michelberger D et Matthews D, 1996)

Pour le diagnostic de neutropénie cyclique, la numération formule sanguine sera renouvelée 2 à 3 fois par semaine pendant 8 semaines afin d'observer deux cycles de chutes du taux de PMN. (Baer PN et Benjamin SD, 1974; Dale DC et Hammond WP, 1988 ; Yamalik N, Yavuzylmaz E, Caglayan F et coll, 1993)

Lorsque le diagnostic est confirmé, le traitement bucco-dentaire devra être réalisé en accord avec le médecin traitant. Le suivi par les deux praticiens et leurs échanges sont nécessaires au bon déroulement du traitement de la maladie. (Michelberger D, Matthews D, 1996; Clererugh V, Tugnait A, 2001)

Les patients atteints de neutropénie cyclique appartiennent à la catégorie II de la classification élaborée par la société américaine des anesthésistes (ASA). C'est-à-dire qu'ils sont considérés comme ayant une affection systémique légère à modérée avec des facteurs de risques associés et médicalement stables. Les soins chez ces patients nécessitent la prise de précautions à l'égard du risque infectieux et du traitement et la réduction du stress.

Il est tout à fait envisageable de soigner ces patients en pratique quotidienne. (Roche Y, 1996)

Enfin, l'étude de la neutropénie cyclique et d'autres pathologies comme le syndrome de Chédiak-Higashi, permet une meilleure compréhension de l'étiopathogénie de la maladie parodontale et du rôle des PMN dans la protection et/ou la destruction du parodonte. Les découvertes dans ce domaine restent encore à venir.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1. AIME-GENTY N.**
Le sang, dictionnaire encyclopédique.
Paris : Vuibert, 1999.
- 2. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps).**
Prescription des antibiotiques en odontologie et stomatologie. Méthodologie et recommandations.
Actual Odontostomatol (Paris) 2002 ;219:353-358.
- 3. ARNOULET et SEBAHOUN.**
Hématologie clinique et biologique.
Paris : Arnette, 1998.
- 4. BAER PN et BENJAMIN SD.**
Oral manifestations of systemic diseases.
In: Periodontal disease in children and adolescents.
Philadelphia : J.B Lippincott, 1974:185-190.
- 5. BAER PN et IANOCO VJ.**
Cyclic neutropenia: report of a case with a 15 year follow up.
Periodontol Clin Invest 1994;16:14-19.
- 6. BAILLEUL-FORESTIER I, DUVAL M, VILMER E et coll.**
Examens biologiques à faire lors du diagnostic d'une parodontite prépubertaire.
J Parodontol Implantol Orale 2000;20:33-39.
- 7. BENSLAMA L.**
Aphtes et aphtoses.
Synergie Plus Lettre Odontostomatol 2002;8:6-8.
- 8. BERCY P et TENENBAUM H.**
Parodontologie, du diagnostic à la pratique.
Bruxelles : De Boeck et Lancier, 1997.
- 9. BERNARD J, LÉVY JP, VARET B et coll.**
Abrégés hématologie. 9ème éd.
Paris : Masson, 1998.
- 10. BINON PP et DYKEMA RW.**
Rehabilitative management of cyclic neutropenia.
J Prosthet Dent 1974; 31:52-59.

- 11. BRETON-GORIUS J, REYES F, ROCHANT H et coll.**
L'Hématologie de B. Dreyfus.
Paris : Flammarion.1992: 568-593.
- 12. CATON J.**
Periodontal diagnosis and diagnostic aids.
In : Proceedings of the world workshop in clinical periodontics.
Chicago: American Academy of Periodontology, 1989.
- 13. CHARRIN M, VANNESTE P et FORESTIER F.**
Hématologie, Aspects théoriques et pratiques.
Paris : Doin, 1991.
- 14. CLERERUGH V et TUGNAIT A.**
Diagnosis and management of periodontal disease in children and adolescents.
Periodontol 2000 2001;**26**:146-167.
- 15. COTTET MH.**
Dysfonction des neutrophiles: pierre angulaire de l'infection parodontale? (1). Fonction des neutrophiles : aspects fondamentaux.
J Parodontol Implantol Orale 1998a;**17**:137-155.
- 16. COTTET MH.**
Dysfonction des neutrophiles: pierre angulaire de l'infection parodontale? (2).
Dysfonctions et état parodontal.
J Parodontol Implantol Orale 1998b;**17**:157-168.
- 17. DA FONSECA MA et FONTES F.**
Early tooth loss due to cyclic neutropenia : long term follow up of one patient.
Spec Care Dent 2000; **20**:187-191.
- 18. DALE DC et HAMMOND WP.**
Cyclic neutropenia : a clinical review.
Blood Rev 1988;**2**:178-185.
- 19. DALE DC, BOLYARD AA et APRIKYAN A.**
Cyclic neutropenia.
Semin Hematol 2002;**39**:89-94.
- 20. DALE DC, LILES WC, GARWICZ D et coll.**
Clinical implications of mutations of neutrophil elastase in congenital and cyclic neutropenia.
J Pediatr Hematol Oncol 2001;**23**:208-210.
- 21. DANIEL A.**
La maladie parodontale. De la gingivite à la parodontite.
J Parodontol 1988;**1**:79-104.
- 22. DANIEL MA et VAN DYKE T.**
Alterations in phagocyte function and periodontal infection.
J Periodontol 1996;**67**:1070-1075.

- 23.DARBY I et CURTIS M.**
Microbiology of periodontal disease in children and young adults.
Periodontol 2000 2001;**26**:16-32.
- 24.DARVEAU RP, TANNER A et PAGE RC.**
The microbial challenge in periodontitis.
Periodontol 2000 1997;**14**:12-32.
- 25.DEBEVC TM et SILVER JG.**
Periodontal diseases affecting children and young adults.
Clinic. 1996;**62**:650-656.
- 26.DONADIEU J, DUVAL M et VILUER E.**
Manifestations buccales des hémopathies.- Editions techniques.
Encycl med Chir(Paris), Hématologie**13 -010-A-07**, 1999, **12**.
- 27.GARNIER M, DELAMARE V, DELAMARE J et coll.**
Dictionnaire des termes de médecine. 23ème éd.
Paris : Maloine, 1992.
- 28.GEMMEL E, MARSHALL RI et SEYMOUR GJ.**
Cytokines and prostaglandines in immune homeostasis and tissu destruction in peridontal disease.
Periodontol 2000 1997;**14**:112 –143.
- 29.GIRARD P, JEANDO J, QUEVALLIERS J et coll.**
Dictionnaire médical du chirurgien dentiste.
Paris : Masson, 1997.
- 30.HANADA T, ONO I et NAGASAWA T.**
Chidhood cyclic neutropenia treated with recombinant human granulocyte colony stimulating factor.
Br J Haematol 1990;**75**:135-137.
- 31.HART TC, SHAPIRA L et VAN DYKE TE.**
Neutrophil defect as risk factors for periodontal diseases.
J Periodontol 1994;**65**:521-529.
- 32.HEUBNER P, HAASE D, KANZ L et coll.**
G-CSF in the long term treatment of cyclic neutropenia and chronic idiopathic neutropenia in adult patients.
Int J Hematol 1995;**62**:225-234.
- 33.HOFFMAN R, BENZ EJ, SHATTIL S et coll.**
Hematology Basic principles and practice. 2e éd.
New York: C Livingstone, 1995.
- 34.KIMURA T, TAKAKURA K, NAGAKAWA T et coll.**
Spontaneous remission of cyclic neutropenia during pregnancy.
J Reprod Med 2001;**46**:141-143.

- 35.KINANE DF, PODMORE M et EBERSOLE J.**
Etiopathogenesis of periodontitis in children and adolescents.
Periodontol 2000 2001;**26**:54-90.
- 36.KINANE DF.**
Periodontal disease in children and adolescents: introduction and classification.
Periodontol 2000 2001;**26**:7-15.
- 37.KIRSTILA, SEWON et LAINE.**
Periodontal disease in three siblings with familial neutropenia.
J Periodontol 1993;**64**:566-570.
- 38.KORNMAN KS, PAGE RC, TONETTI MS.**
The host response to the microbial challenge in periodontitis:assembling the players.
Periodontol 2000 1997;**14**:33-52.
- 39.KRANCE RA, SPRUCE WE, FORMAN J et coll.**
Human cyclic neutropenia transferred by allogeneic bone marrow grafting.
Blood 1982;**60**:1263-1266.
- 40.LANGE RD et JONES JB.**
Cyclic neutropenia Review of clinical manifestations and management.
Am J Pediatr Hematol Oncol 1981;**3**:363-367.
- 41.LEE GR, FOERSTER J, LUKENS J et coll.**
Neutropenia.
In: Wintrobe's Clinical hematology, Volume 2. 10^{ème} éd.
New York: Williams and Wilkins,1998:1863-1874.
- 42.LUBITZ PA, DOWER N et KROL AL.**
Cyclic neutropenia: An unusual disorder of granulopoiesis effectively treated with recombinant granulocyte colony-stimulating factor.
Pediatr Dermatol 2001;**5**:426-432.
- 43.MENDIETA C et REEVE CM.**
Periodontal manifestations of systemic disease and management of patients with systemic disease.
Curr Opin Periodontol 1993:18-27.
- 44.MEYLE J et GONZALES JR .**
Influence of systemic diseases on periodontitis in children and adolescents.
Periodontol 2000 2001;**26**:92-112.
- 45.MICHELBERGER D et MATTHEWS D.**
Periodontal manifestations of systemic diseases and their management.
Periodontics 1996;**62**:313-320.
- 46.MOUYNET et BONNANCE-MALLET.**
Aspects immunologiques des problèmes bucco- dentaires. Editions techniques.
Encycl Méd Chir (Paris), Stomatologie-Odontologie, 22-009- T-10, 1995, **12p**.

47.NOVAK J et NOVAK KF.

Early onset periodontis.
Curr Opin Periodontol 1996; 3:45-58.

48.OKADA M, KOBAYASHI M, HINO T et coll.

Clinical periodontal findings and microflora profiles in children with chronic neutropenia under supervised oral hygiene.
J Periodontol 2001;72:945-952 .

49.PAGE RC et KORNMAN KS.

The pathogenesis of human periodontitis: an introduction.
Periodontol 2000 1997;14: 9-11.

50.PERNU HE, PAJARI UH et LANNING M.

The importance of regular dental treatment in patients with cyclic neutropenia. Follow up of 2 cases.
J Periodontol 1996;67:454-459.

51.PERUSSE R.

Ulcérations orales récurrentes d'origine systémique.
Inf Dent 1998;13:977-982.

52.PRICHARD JF, FERGUSON DM, WINDMILLER J et HURT WC.

Prepubertal periodontis affecting the deciduous and permanent dentition in patient with cyclic neutropenia.
J Periodontol 1984;55:114-121.

53.RAMFJORD SP et ASH MM.

Parodontologie et parodontie.
Paris : Masson, 1993.

54.ROCHE Y

Chirurgie dentaire et patients à risque. Evaluation et précautions à prendre en pratique quotidienne.
Paris : Flammarion, 1996.

55.RODENAS JM, ORTEGO N, HERRANZ MT et coll.

Cyclic neutropenia : a cause of recurrent aphtous stomatitis not to be missed.
Dermatology 1992;184:205-207.

56.RYLANDER H et ERICSSON I.

Manifestations and treatment of periodontal disease in a patient suffering from cyclic neutropenia.
J Clinical Periodontol 1981; 8:77-87.

57.SALVI GE, LAWRENCE HP, OFFENBACHER S et BECK JD.

Influence of risk factors on the pathogenesis of peridontitis.
Periodontology 2000 1997;14:173 -201.

58.SANS AUTEUR.

1999 workshop for a classification of periodontal diseases and conditions.
Ann Periodontol 1999; 4:1-112.

59.SCULLY C, MACFAYDEN E et CAMPBELL A.

Oral manifestations in cyclic neutropenia.
Br J Oral Surg 1982; 20:96-101.

60.SHERWOOD L.

Physiologie humaine.
Paris: De Boeck, 2000.

61.SPENCER P et FLEMING JE.

Cyclic neutropenia: a literature review and report of a case.
J Dent Child 1985;2:108-113.

62.SZPIRGLAS H et LACOSTE JP.

Manifestations buccales des hémopathies.
Encycl Méd Chir (Paris), Stomatologie-odontologie, 1 22-050-A-10, 1994, 8.

63.WILLIAMS DM et JONES JV.

Lithium carbonate treatment in familial cyclic neutropenia.
Am J Clin Pathol 1984;1:120-122.

64.YAMALIK N, YAVUZYILMAZ E, CAGLAYAN F et COLL.

Periodical gingival bleeding as a presenting symptom of periodontitis due to underlying cyclic neutropenia. Case report.
Aust Dent J 1993;38:272-276.

BEUCHER (Flavie).- Manifestations buccales des neutropénies cycliques.- 90f., ill., graph., 30cm.- (Thèse : Chir. Dent. ; Nantes ; 2003)

Résumé

La neutropénie cyclique est un désordre hématologique rare caractérisé par une chute du taux de granulocytes neutrophiles tous les 21 jours environ. La diminution du nombre de ces cellules entraîne une baisse des défenses de l'organisme.

Les épisodes neutropéniques durent de 3 à 5 jours et sont caractérisés par l'apparition de signes cliniques : fièvre, malaise et infections. Les manifestations buccales sont un des premiers signes observés de la maladie et restent parfois les seuls. Il s'agit d'ulcérations orales récurrentes et d'une gingivite pouvant évoluer en parodontite.

Les patients atteints de neutropénie cyclique doivent maintenir une hygiène orale optimale. Un traitement préventif et correctif ainsi qu'un suivi régulier par un chirurgien dentiste sont nécessaires.

Rubriques de classement :

- Odontologie pédiatrique
- Parodontologie
- Pathologie

Mots-clés :

- Neutropénie cyclique
- Granulocyte neutrophile
- Stomatite aphteuse
- Gingivite
- Parodontite

Mots-clés anglais :

- Neutropenia, Cyclic
- Neutrophils
- Periodontitis
- Stomatitis, Aphthous
- Gingivitis.

JURY

-Président : Madame le Professeur C. FRAYSSE

-Assesseurs : Monsieur le Professeur A. DANIEL

Madame le Docteur S. DAJEAN-TRUTAUD

Monsieur le Professeur MILPIED

Adresse de l'auteur : flavieb@voila.fr