



HAL
open science

Manifestations parodontales des neutropénies congénitales : revue narrative de la littérature et analyse rétrospective d'une cohorte

Axelle Schwab

► **To cite this version:**

Axelle Schwab. Manifestations parodontales des neutropénies congénitales : revue narrative de la littérature et analyse rétrospective d'une cohorte. Sciences du Vivant [q-bio]. 2023. dumas-04488039

HAL Id: dumas-04488039

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04488039v1>

Submitted on 4 Mar 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'État de docteur en chirurgie dentaire. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2 - L 335.10



UNIVERSITÉ PARIS CITÉ

FACULTÉ DE SANTÉ

UFR D'ODONTOLOGIE

Année 2023

N D170

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement le : 22 novembre 2023

Par

Axelle SCHWAB

Manifestations parodontales des neutropénies congénitales : revue narrative de la littérature et analyse rétrospective d'une cohorte

Dirigée par M. le Professeur Martin Biosse Duplan

JURY

M. le Professeur Martin Biosse Duplan
Mme le Professeur Marie Clotilde Carra
M. le Docteur Didier Maurice
M. le Docteur Clément Messeca
M. le Docteur Jean Donadieu

Président
Assesseur
Assesseur
Assesseur
Invité



L'auteur s'engage à respecter les droits des tiers, et notamment les droits de propriété intellectuelle. Dans l'hypothèse où la thèse d'exercice comporterait des éléments protégés par un droit quelconque, l'auteur doit solliciter les autorisations nécessaires à leur utilisation, leur reproduction et leur représentation, auprès du ou des titulaires des droits. Le droit de citations doit s'exercer avec rigueur et discernement. Certaines citations peuvent comporter un extrait textuel de la source. Cet extrait textuel doit être relativement court (une quinzaine de lignes tout au plus), mis entre guillemets ou clairement séparé du corps du texte et bien évidemment référencé en citation. En ce qui concerne la citation sans extrait textuel (mention d'idées ou concepts originaux, données chiffrées, figures, etc.), il faut également en citer la source. Toute figure, tableau, graphique reproduit doit également être accompagné de la citation de la source. L'auteur est responsable du contenu de sa thèse d'exercice. Il garantit l'Université contre tout recours. Elle ne pourra en aucun cas être tenue responsable de l'atteinte aux droits d'un tiers.

Axelle SCHWAB

Tableau des enseignants de l'UFR d'Odontologie

DÉPARTEMENTS	DISCIPLINES	PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS	MAÎTRES DE CONFÉRENCES
1. DÉVELOPPEMENT, CROISSANCE ET PRÉVENTION	ODONTOLOGIE PÉDIATRIQUE	Mme M. AUJAY DE LA DURE-MOLLA Mme É. DURSUN Mme S. VITAL	M. P.-J. BERAT (MCU associé) Mme A.-L. BONNET M. F. COURSON Mme M. RIOU (MCU associée) Mme A. VANDERZWALM
	ORTHOPÉDIE DENTO-FACIALE	Mme E. LE NORCY	M. G. DOT M. C. DUNGLAS M. P. GARREC Mme A. KAMOOUN Mme B. VI-FANE
	PRÉVENTION, ÉPIDÉMIOLOGIE, ÉCONOMIE DE LA SANTÉ ET ODONTOLOGIE LÉGALE	Mme S. AZOGUI-LEVY M. P. PIRNAY	Mme A. GERMA Mme V. SMAÏL-FAUGERON Mme A. TENENBAUM
2. CHIRURGIE ORALE, PARODONTOLOGIE, BIOLOGIE ORALE	PARODONTOLOGIE	Mme F. ANAGNOSTOU M. M. BIOSSE DUPLAN Mme M. C. CARRA Mme M.-L. COLOMBIER Mme M. GOSSET	M. A. BRUN M. D. GUEZ M. S. JUNGO (MCU associé) M. S. KERNER
	CHIRURGIE ORALE	Mme G. LESCAILLE M. L. MAMAN Mme L. RADOÏ M. N. MOREAU	Mme V. BAAROUN M. B. COURRIER Mme A.-L. EJEIL M. F. GAULTIER M. T. NGUYEN Mme J. ROCHEFORT M. L. SICARD Mme I. TAÏHI M. H. TARRAGANO
	BIOLOGIE ORALE	Mme C. BARDET (PU) Mme A. BERDAL Mme C. CHAUSSAIN M. V. DESCROIX M. B. FOURNIER M. B. GOGLY Mme S. SÉGUIER	Mme C. ANDRIQUE (MCU associée) M. C.-D. ARRETO M. J. BOUCHET (MCF) Mme H. CHARDIN M. P. COLLIN Mme M-H. COTTET Mme A. COUDERT (MCF) M. F. FERRÉ Mme C. GORIN Mme S. HOUARI-MEJRI Mme J. ISAAC (MCF) M. O. LE MAY M. G. LIGNON (MCU associé) M. A. NASSIF Mme N NOWWAROTE (MCU associé) M. B. PAIVA DOS SANTOS (MCF)
3. RÉHABILITATION ORALE (DÉBUT)	DENTISTERIE RESTAURATRICE ENDODONTIE	Mme T. BOUKPESSI M. P. COLON Mme C. GAUCHER	Mme F. BERÈS Mme C. BESNAULT M. É. BONTE Mme A.-M. COLLIGNON M. F. DECUP Mme A. HARTMANN Mme K. JEDEON M. G. KUHN Mme C. MESGOUEZ-MENEZ Mme C. MOCQUOT Mme N. PRADELLE PLASSE Mme M. ZANINI

DÉPARTEMENTS	DISCIPLINES	PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS	MAÎTRES DE CONFÉRENCES
3. RÉHABILITATION ORALE (SUITE)	PROTHÈSES	Mme M.-V. BERTERETCHE Mme A. BRAUD M. O. FROMENTIN M. C. RIGNON-BRET M. B. TAVERNIER Mme C. WULFMAN	M. J.-M. CHEYLAN Mme H. CITTERIO Mme M.-J. CRENN M. M. DAAS M. D. DOT M. L. DUPAGNE (MCU associé) M. N. EID M. S. ESCURE Mme I. FOUILLOUX Mme L. FRIEDLANDER M. P. GATEAU M. D. MAURICE M. P. MOULIN M. P. RENAULT Mme É. SARFATI M. J.-E. SOFFER M. P. TRAMBA
	FONCTION-DYSFONCTION, IMAGERIE, BIOMATÉRIAUX	M. Y. BOUCHER Mme L. JORDAN M. J.-F. N'GUYEN M. B. SALMON	M. J.-P. ATTAL M. C. AZEVEDO Mme R. BENBELAÏD Mme A. BENOÎT A LA GUILLAUME (MCF) Mme J. BOSCO M. D. BOUTER M. J.-L. CHARRIER M. M. CHERRUAU M. R. FELIZARDO M. P. FRANÇOIS Mme F. MANGIONE M. A. PORPORATI (MCU associé) Mme F. TILOTTA
PROFESSEURS ÉMÉRITES		M. C. BÉRENHOLC M. P. BOUCHARD Mme M.-L. BOY-LEFÈVRE Mme M. FOLLIGUET Mme M. WOLIKOW M. R. GARCIA M. J.-J. LASFARGUES M. A. LAUTROU M. G. LEVY	M. B. PELLAT Mme A. POLIARD M. J.-L. SAFFAR

Liste mise à jour le 11 septembre 2023

Remerciements

À M. le Professeur Martin Biosse Duplan ; Docteur en Chirurgie dentaire ; Docteur de l'Université Paris Descartes ; Habilité à Diriger des Recherches ; Professeur des Universités, UFR d'Odontologie-Université Paris Cité ; Praticien Hospitalier, Assistance Publique-hôpitaux de Paris

Je vous remercie de me faire le grand honneur de présider ce jury de thèse et d'avoir accepté de diriger ce travail. Merci de la confiance que vous m'avez accordé pour la réalisation de ce projet. J'ai toujours pu compter sur votre disponibilité, votre patience et la pertinence de vos conseils pour mener à bien cette thèse. J'ai beaucoup appris à vos côtés et je vous en remercie. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance et ma plus grande gratitude.

À Mme le Professeur Marie Clotilde Carra ; Docteur en Chirurgie dentaire ; Docteur de l'Université de Montréal ; Habilité à Diriger des Recherches ; Professeur des Universités, UFR d'Odontologie - Université Paris Cité ; Praticien Hospitalier, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail et de siéger dans ce jury de thèse. Votre expertise et votre rigueur Soyent assurées de ma considération et de mon plus grand respect.

À M. le Docteur Didier Maurice ; Docteur en Chirurgie dentaire ; Spécialiste qualifié en Médecine Bucco-Dentaire ; Docteur de l'Université Paris Diderot ; Maître de Conférences des Universités, UFR d'Odontologie - Université Paris Cité ; Praticien Hospitalier, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris

Je vous remercie très sincèrement d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse. Je vous remercie également de la générosité avec laquelle vous m'avez transmis votre savoir lors de ma deuxième année d'internat à vos côtés. Vos connaissances et compétences cliniques, vos qualités humaines et votre gentillesse sont autant de qualités que j'admire et auxquelles j'aspire. Je garde un merveilleux souvenir de mon année dans votre service. Soyez assuré de ma plus grande gratitude et de mon plus profond respect.

À M. le Docteur Clément Messeca ; Docteur en Chirurgie dentaire ; Praticien Hospitalier, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris

Veillez recevoir mes remerciements les plus sincères pour votre gentillesse, votre disponibilité et la transmission de vos connaissances en clinique qui ont su me guider jusqu'à ce jour. Merci pour vos qualités humaines d'écoute et de bienveillance. Je vous suis infiniment redevable pour votre encadrement tout au long de mon internat en médecine bucco-dentaire, votre soutien, votre franchise et surtout votre amitié. Je n'oublierai jamais ces deux années si enrichissantes à vos côtés et j'espère avoir la possibilité de travailler à nouveau avec vous dans le futur.

À M. le Docteur Jean Donadieu ; Docteur en Médecine ; Praticien Hospitalier d'Hématologie-Oncologie pédiatrique, Assistance Publique- Hôpitaux de Paris

Je vous remercie d'avoir accepté d'accorder de votre temps et votre expertise à l'évaluation de cette thèse. Je suis très honorée de vous compter parmi les membres de mon jury et vous remercie pour l'attention que vous portez à mon travail.

Résumé et indexation en français et anglais

Résumé :

Les neutropénies congénitales sont des maladies rares qui entraînent une diminution du nombre de polynucléaires neutrophiles, provoquant une vulnérabilité importante aux infections bactériennes, fongiques et virales. Les patients atteints de neutropénies congénitales sévères (NCS) présentent des phénotypes parodontaux allant de la santé parodontale à l'édentement complet à un jeune âge pour raison parodontale. L'objectif de ce travail est double. Dans un premier temps, une revue narrative de la littérature est réalisée dans le but de décrire l'état de santé parodontal des patients atteints de NCS. Puis une analyse rétrospective d'une cohorte de patients atteints de neutropénies congénitales et traités au service de parodontologie de l'hôpital Bretonneau est décrite. Les résultats de la revue et de l'analyse de la cohorte sont ensuite comparés et mettent en lumière la nécessité d'un suivi bucco-dentaire rapproché dès l'enfance des patients atteints de NCS.

Discipline ou spécialité :

Parodontologie

Mots clés français (fMeSH et Rameau) :

fMeSH : Neutropénie ; Maladies parodontales

Rameau : Parodontite ; Maladies congénitales

Forme ou Genre :

fMeSH : Dissertation universitaire

Rameau : Thèses et écrits académiques

Abstract :

Congenital neutropenia (CN) is a rare disease in which the number of neutrophils is reduced, leaving the patient highly vulnerable to bacterial, fungal and viral infections. Patients with severe congenital neutropenia (SCN) present periodontal phenotypes ranging from periodontal health to complete edentulism at a young age for periodontal reasons. The aim of this study is twofold. First, a narrative review of the literature is carried out to describe the periodontal health status of patients with SCC. Then, a retrospective analysis of a cohort of patients with congenital neutropenia treated in the periodontology department of Hôpital Bretonneau is described. The results of the review and the cohort analysis are then compared, highlighting the need for close oral follow-up of NCS patients from childhood onwards.

Branch or specialty :

Periodontics

English keywords (MeSH) :

Neutropenia ; Periodontal Diseases

Publication type (MeSH) :

Academic Dissertation

Liste des abréviations

- ATB : antibiotiques
- BLC : bilan long cone
- G-CSF : Granulocyte-colony stimulating factor
- LAD : ligament alvéolo-dentaire
- NCS : neutropénies congénitales sévères
- NFS : numération formule sanguine
- PLS : syndrome de Papillon-Lefèvre
- PNN : polynucléaires neutrophiles
- SDS : Shwachman-Diamond Syndrome

Table des matières

INTRODUCTION	3
1 : NEUTROPENIES	4
1.1 DEFINITION.....	4
1.2 ROLE DES POLYNUCLEAIRES NEUTROPHILES.....	5
1.2.1 <i>Rôle principal des neutrophiles : destruction d'agents infectieux</i>	7
1.2.2 <i>Amplification de la réponse inflammatoire grâce à leur fonction sécrétoire</i>	7
1.3 MANIFESTATIONS GENERALES.....	8
1.3.1 <i>Infections</i>	8
1.3.2 <i>Atteintes extra-hématopoïétiques</i>	8
1.4 TRAITEMENTS.....	8
2 : ROLE DES POLYNUCLEAIRES NEUTROPHILES DANS LES MALADIES PARODONTALES	11
2.1 ROLE PROTECTEUR	11
2.2 ROLE AMPLIFICATEUR	12
3 : MANIFESTATIONS PARODONTALES CHEZ LES PATIENTS NEUTROPENIQUES : REVUE NARRATIVE DE LA LITTERATURE	13
3.1 POINT SUR LA NOMENCLATURE	13
3.2 MATERIEL ET METHODE.....	14
3.3 RESULTATS	15
3.3.1 <i>Flow chart</i>	15
3.4 TABLEAU DES RESULTATS	17
3.5 DISCUSSION	19
4 : ÉTUDE RETROSPECTIVE DE LA COHORTE DE PATIENTS SUIVIS A L'HOPITAL BRETONNEAU	22
4.1 MATERIEL ET METHODE.....	22
4.1.1 <i>Critères d'inclusion et critères d'exclusion</i>	22
4.1.2 <i>Paramètres enregistrés</i>	23
4.1.3 <i>Obligations réglementaires</i>	23
4.2 RESULTATS	23
4.3 DISCUSSION	26
CONCLUSION	29
BIBLIOGRAPHIE	30

TABLE DES FIGURES..... 35
ANNEXES..... 36

Introduction

Les neutropénies congénitales constituent une entité décrite et étudiée depuis moins de 100 ans. En 1956, le pédiatre Rolf Kostmann sera le premier à en donner une définition, qui ne cesse d'évoluer depuis grâce à la découverte des différents gènes responsables des neutropénies d'origine génétique (1).

La prise en charge des patients neutropéniques est également en constante évolution et connaît un tournant majeur depuis l'apparition du traitement par G-CSF. En effet, ces patients étaient déjà pour la plupart traités par antibiothérapies long cours ou lors d'épisodes infectieux. Le traitement par G-CSF a nettement amélioré leur qualité de vie et a fait diminuer le nombre d'infections, ce qui en a fait le traitement actuel standard.

Des manifestations orales spécifiques et notamment parodontales ont déjà été décrites chez ces patients. En revanche, nous ne savons pas si ces manifestations sont systématiquement présentes, si elles touchent enfants et adultes, si leur sévérité est corrélée au retentissement général de la neutropénie... Nous ignorons également si la prise en charge bucco-dentaire standard est efficace chez les porteurs de neutropénie congénitale. Il n'existe à ce jour aucune guideline pour leur prise en charge dentaire et parodontale. La prévalence rare de cette maladie implique la difficulté à étudier des grandes séries de patients. Par ailleurs, la fréquence des infections nécessitant une hospitalisation et les comorbidités associées rendent leur compliance aux soins/suivi dentaire compliquée.

J'ai développé lors de mon internat un intérêt pour la parodontie et notamment la parodontie médicale. J'ai eu l'occasion de travailler dans le service de parodontologie du Pr Biosse Duplan, lors des consultations spécifiques de maladies rares. C'est lors de ces consultations que j'ai découvert les spécificités des patients neutropéniques. Je me suis ainsi posé la question de l'existence de recommandations sur la prise en charge parodontale des patients atteints de neutropénies d'origines génétiques.

L'objectif de ce travail est double. Tout d'abord, de décrire l'état des connaissances actuel sur la santé orale et parodontale des patients atteints de neutropénies congénitales grâce à une revue narrative de la littérature.

Ensuite, nous nous pencherons sur les patients neutropéniques traités au service de parodontologie de l'hôpital Bretonneau pour décrire leur santé orale et parodontale et les comparer aux résultats de la littérature lorsque cela est possible.

1 : Neutropénies

1.1 Définition

La neutropénie correspond à une diminution du nombre de polynucléaires neutrophiles circulants $< 1,5 \times 10^9/L$ ou $1500/mm^3$. Chez le nouveau-né dans la première semaine de vie, des normes plus hautes sont applicables (2).

La sévérité de la neutropénie est classée comme suit :

- Légère : 1000 à $1500/mm^3$
- Modérée : 500 à $1000/mm^3$
- Profonde : inférieur à $500/mm^3$
- Sévère : si la neutropénie, qu'elle soit profonde ou non, entraîne une augmentation des infections bactériennes ou fongiques et/ou peut engager le pronostic vital.

La neutropénie peut être :

- Centrale : s'il existe une diminution du compartiment de stockage médullaire des neutrophiles (diminution des stades tardifs de maturation).
- Périphérique : s'il existe une maturation normale des neutrophiles dans la moelle osseuse.

La neutropénie est dite :

- Permanente lorsqu'elle est présente sur tous les hémogrammes. Elle est dite chronique si elle persiste pendant plus de 3 mois.
- Intermittente s'il y a des périodes de normalisation spontanée
- Cyclique si les épisodes surviennent tous les 21 jours environ. Ce phénomène cyclique doit être stable et reproductible. Il correspond à une incapacité de la moelle épinière à maintenir une production constante de neutrophiles matures. Plusieurs hypothèses ont été proposées pour expliquer ce cycle de 21 jours entre 2 épisodes de neutropénie, mais le mécanisme n'est pas encore totalement compris à ce jour. (3)

Les neutropénies chroniques se divisent en 2 grands groupes (4) :

- Les neutropénies acquises : elles peuvent être allo-immunes, auto-immunes, idiopathiques, post-infectieuses ou iatrogènes.

- Les neutropénies congénitales : elles découlent d'une mutation génétique et sont liées à des anomalies intrinsèques des cellules myéloïdes ou de leurs précurseurs. Elles se manifestent la plupart du temps symptomatiquement pendant la petite enfance à travers un tableau d'infections atypiques à répétition. Elles sont généralement diagnostiquées avant l'âge de 6 mois. Ce sont des maladies monogéniques très rares (environ 20 nouveaux cas/an en France) (2). Il n'existe à ce jour aucune méthode de recensement mondial des patients atteints de neutropénies congénitales. Il y aurait aujourd'hui une prévalence de 10 cas par million d'habitants (5).

Il existe une grande diversité des neutropénies congénitales avec environ 30 sous-types différents. Des mutations dans les gènes suivants ont été identifiées comme responsables de neutropénies congénitales (intégrées ou non au sein d'un syndrome plus large) (6) (7)

- *ELANE*
- *SBDS* (Syndrome de Shwachman-Diamond)
- *SLC37A4* (Glycogénose type IB)
- *CXCR4* (Syndrome de WHIM)
- *HAX1* (Syndrome de Kostmann)
- *TAZ* (Syndrome de Barth)
- *SRP54*
- *GATA2*
- *G6PC3*
- *VPS13B* (Syndrome de Cohen)
- *JAGN1*
- *GINS4*

Le diagnostic d'une neutropénie se base sur 2 examens :

- Un hémogramme (NFS) : il met en évidence le nombre de PNN dans le sang circulant, le degré de sévérité de la neutropénie et son caractère isolé ou non.
- Un myélogramme : pour rechercher un envahissement médullaire leucémique, en particulier une leucémie aigue promyélocytaire (LAM3)

1.2 Rôle des polynucléaires neutrophiles

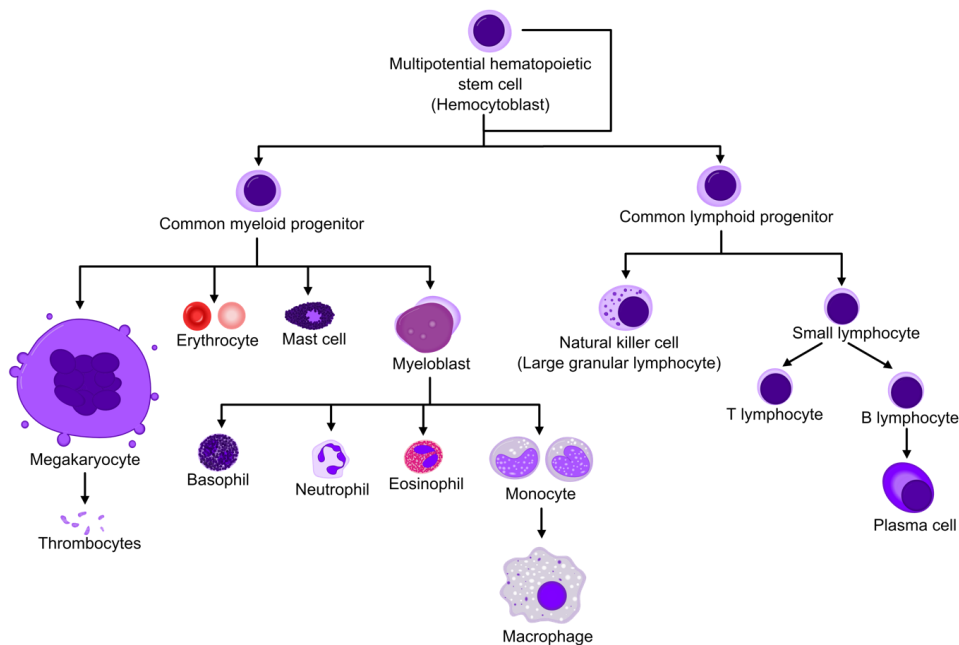
Les polynucléaires neutrophiles sont des leucocytes (ou globules blancs) faisant partie de la famille des granulocytes. Morphologiquement, ils ont un noyau polylobé (2 à 5 lobes) et leur cytoplasme contient

des fines granulations acquises lors de la maturation. Ils sont produits par la moelle de manière constante (50×10^9) et ont une durée de vie d'environ 24H dans le sang. Les valeurs normales sont comprises entre 1,5 et 7G/ mm³

Ils sont répartis dans le sang entre :

- Un pool circulant, dans les vaisseaux sanguins les plus importants et dans les flux axiaux de plus petits vaisseaux. Une numération leucocytaire n'objective que ce pool ci.
- Un pool marginé ou « pool physiologique régional de granulocytes » (Peters, 1998), c'est-à-dire présent dans les tissus.

Figure 1 : Étapes de l'hématopoïèse



Source : Häggström, « Simplified hematopoiesis », 2007.

En situation physiologique non inflammatoire, le pool marginal est constitué de granulocytes immobiles de manière transitoire dans des capillaires sanguins étroits. Ils redeviennent circulants dans des situations diverses (stress, postprandial...) puis deviennent marginés à nouveau après quelques heures (8).

Les PNN correspondent à la première ligne de défense de l'organisme puisqu'ils sont des agents de premier plan de l'immunité innée. Lors d'une réaction inflammatoire notamment, ils sont les premiers leucocytes à migrer en grand nombre vers le site lésé.

1.2.1 Rôle principal des neutrophiles : destruction d'agents infectieux

Lors du franchissement d'un agent infectieux de la barrière cutanéomuqueuse, des molécules attractives (leucotriène (LT)₄, chimiokine CXCL8, interleukine-8 ou des fragments du complément etc) sont exprimées et des produits bactériens (type peptides formylés, lipopolysaccharides..) sont détectés par le PNN (9). Celui-ci va alors exprimer à sa surface des molécules d'adhérence qui vont lui permettre de franchir la barrière/paroi endothéliale et migrer vers le site lésé. C'est la diapédèse (10). Il enclenche alors le processus de phagocytose en reconnaissant certains motifs à la surface des micro-organismes. (11). Les déchets de la phagocytose sont finalement détruits par deux mécanismes (12) (13) :

- Production de ROS (= reactive oxygen species= formes réactives de l'oxygène) par la NADPH oxydase qui induit une réduction de l'oxygène moléculaire. Ce système est oxygéno-dépendant.
- Libération des granules contenues dans le cytoplasme des PNN qui relarguent des protéines enzymatiques (lysosomes, gélatinase, élastases, myéloperoxydase) et antimicrobienne (lactoferrine, BPI, défensines). Ce système est indépendant de l'oxygène.

Un dernier mécanisme à récemment été décrit. Les neutrophiles expulsent des « filets » ou « filaments » appelés NET (neutrophil extracellular traps) qui sont composés de chromatine et protéases et qui emprisonnent et tuent les microbes hors de la cellule. Ces filaments bloquent également la diffusion des microbes en créant une réelle barrière physique. Une deuxième fonction des NETs correspond à l'activation de la phase de coagulation (phénomène d'immunothrombose) qui permet d'enclencher un remodelage tissulaire. (14) (Gougerot-Pocidallo et al., 2007)

Après avoir exercé leur activité bactéricide, les polynucléaires meurent par apoptose et les cellules apoptotiques sont, elles phagocytées par les macrophages, limitant l'inflammation en réduisant les médiateurs pro-inflammatoires dans l'environnement et permettant ainsi la résolution de l'inflammation.

1.2.2 Amplification de la réponse inflammatoire grâce à leur fonction sécrétoire

Les PNN sont à la fois une cible et une source de diverses cytokines pro-inflammatoires, de chimiokines, de facteurs de croissance. Ils exercent souvent une fonction pro-inflammatoire via une voie autorégulatrice car les cytokines amplifient plusieurs fonctions des PNN comme l'adhérence aux cellules endothéliales et la production des ROS. Les chimiokines sont de puissants attracteurs et facilitent la migration des PNN vers le site lésé.

Nous avons vu précédemment que les PNN possèdent une fonction sécrétoire dans le milieu extra-cellulaire qui concerne les granulations. Il arrive que le phagosome se rompe, entraînant la lyse cellulaire et le relargage des contenus de granulation dans le milieu extra-cellulaire. Ce phénomène est à l'origine d'une inflammation secondaire.

Ainsi, l'acquisition des réserves protéolytiques dans les granulations est nécessaire à la fonction antibactérienne, migratoire et de remodelage tissulaire des PNN mais ce sont ces mêmes contenus enzymatiques qui peuvent être responsables de la destruction tissulaire.

1.3 Manifestations générales

1.3.1 Infections

Les principales manifestations de la neutropénie sont infectieuses et sont liées au nombre de neutrophiles dans le corps (pool circulant et pool marginé). Les zones les plus fréquemment touchées par les infections bactériennes sont les zones cutané-muqueuses, pulmonaires et ORL.

Les infections fongiques et virales sont plus exceptionnelles (sauf en cas de chimiothérapie pour les fongiques et en cas de déficit immunitaire cellulaire/humorale pour les virales). (2)

1.3.2 Atteintes extra-hématopoïétiques

Les organes touchés par les atteintes extra-hématopoïétiques sont liés au gène muté responsable de la neutropénie congénitale, plutôt qu'à la neutropénie.

Par exemple, les cardiomyopathies (atteintes cardiaques) sont présentes dans le syndrome de Shwachman-Diamond (*SBDS*). Les dysmorphies faciales (atteintes osseuses) sont observées chez les patients atteints du syndrome de Cohen (*VPS13B*).

Il existe ainsi des dizaines d'atteintes extra-hématopoïétiques recensées et reliées à des neutropénies congénitales spécifiques. Elles sont parfois inaugurales du diagnostic de neutropénie et constituent toujours une part importante du traitement de ces patients (2)

1.4 Traitements

L'objectif premier dans le traitement de ces patients est la prévention des infections. Le traitement de première intention est une antibiothérapie prophylactique au long cours à base de thrimétropine-sulfaméthoxazole (BACTRIM©) à une dose de 30mg/kg/j.

Actuellement, les patients atteints de neutropénies congénitales sévères, qu'elles soient cycliques ou permanentes, sont traités par injection de G-CSF (Granulocyte Colony-stimulating factor) qui est un facteur de croissance granulocytaire. Ce traitement a fait son apparition à la fin des années 80 et a un effet bénéfique puisqu'il permet aux patients d'augmenter leur taux de neutrophiles (sans obligatoirement le ramener à un taux normal), de diminuer leur vulnérabilité aux infections bactériennes et surtout, d'augmenter nettement leur qualité de vie. Cependant, les traitements par G-CSF n'ont aucun effet sur les comorbidités des neutropénies et n'agissent que sur le risque infectieux. Il existe sous 2 formes aujourd'hui commercialisées : le Filgrastim (Neupogen[®], Zarzio[®] ou Nivestim[®]) et le lenograstim (Granocyte[®]) (2).

La dose habituelle initiale du traitement chez les patients atteints de NC est de 5 microgrammes/kg pendant 14 jours, puis la dose d'entretien est adaptée en fonction de la réponse clinique. Les injections peuvent ainsi être espacées dans la semaine si la réponse est bonne et dans le cas contraire, les doses quotidiennes peuvent être augmentées (16).

Il est généralement bien toléré mais il existe des effets secondaires tels que les douleurs osseuses, les myalgies et les céphalées. Il existe également des effets indésirables potentiels tels que la thrombocytopénie, la glomérulonéphrite, la vascularite et l'ostéoporose. Quelques catégories de neutropénies congénitales (*ELANE*, *HAX-1*, *SBDS*) connaissent un risque de leucémie myéloïde aigue ou de syndrome myélodysplasique qui peut être augmenté par la prise au long cours et à forte dose de G-CSF. L'efficacité du traitement par G-CSF est variable en fonction de l'origine génétique de la NC (2).

Il existe enfin un dernier traitement possible aux neutropénies congénitales : l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH). Elle était le seul moyen de traiter ces patients avant l'apparition du G-CSF. Aujourd'hui, elle ne s'applique que dans quelques cas, à savoir : une absence de réponse au G-CSF, le développement d'une hémopathie maligne ou d'un état pré-leucémique, l'apparition d'une pancytopénie réfractaire, l'utilisation au long cours de fortes doses de G-CSF ou encore pour des neutropénies associées à un déficit immunitaire complexe. Il reste cependant un traitement très rare (2 à 5 cas par an en France) (2).

En France aujourd'hui, il existe :

- 1 centre de référence coordinateur des neutropénies chroniques à l'hôpital Armand Trousseau (Paris, APHP) et dirigé par le Dr Jean Donadieu (Hémato-Oncologie pédiatrique).
- 4 centres de compétence :
 - Hôpital Saint-Louis (APHP), Paris, spécialité adulte

- Hôpital Necker (APHP), Paris, spécialité pédiatrique
- CHU- Hôpital des enfants, Toulouse, spécialité pédiatrique
- CHU-Pontchaillou, Rennes, spécialité adulte

2 : Rôle des polynucléaires neutrophiles dans les maladies parodontales

L'EFP (European Federation of Periodontology) décrit la parodontite comme une maladie inflammatoire chronique associée à un biofilm (plaque) dysbiotique et caractérisée par la destruction progressive des tissus de soutien de la dent. Elle se manifeste par une inflammation qui se traduit par une perte d'attache parodontale. La maladie parodontale se caractérise par 3 facteurs :

- La perte des tissus de support parodontaux, qui se manifeste par la perte d'attache clinique (CAL) et une perte d'os alvéolaire radiologiquement observable
- La présence de poches parodontales
- Le saignement gingival

Le PNN jouant un rôle clé dans le processus inflammatoire, c'est une cellule primordiale pour la santé parodontale.

2.1 Rôle protecteur

En situation physiologique, le parodonte est indemne de toute inflammation visible cliniquement, mais sur le plan microscopique, il existe une réaction inflammatoire continue et persistante liée à la présence de bactéries orales commensales. Cette inflammation est responsable d'un exsudat inflammatoire, appelé fluide gingival et qui contient des protéines, des enzymes anti-inflammatoires et des cellules immunitaires telles que des lymphocytes/plasmocytes et des PNN. Ce fluide gingival constitue ainsi une barrière de défense contre des micro-organismes grâce aux propriétés précédemment décrites. Lorsque le biofilm bactérien s'accumule, les PNN, macrophages et cellules épithéliales sécrètent des cytokines pro-inflammatoires, des chimiokines, des leucotriènes et prostaglandines et aboutissent à une vasodilatation des vaisseaux présents, une néovascularisation et au recrutement de cellules inflammatoires dans la gencive. Cela correspond à la gingivite, première phase de la maladie parodontale. A ce stade de l'inflammation, les PNN jouent un rôle protecteur du parodonte, l'inflammation est limitée à la gencive marginale sans destruction de l'os alvéolaire ou du LAD (17).

2.2 Rôle amplificateur

Le passage d'état de gingivite à parodontite correspond à la rupture d'équilibre entre les bactéries pathogènes et celles protectrices, permettant l'émergence d'une flore pathogène (complexes de Socransky) : c'est la dysbiose (17).

Les PNN parviennent directement dans le compartiment conjonctif par diapédèse. Les bactéries étant organisées en biofilm, elles deviennent résistantes au processus de phagocytose des PNN.

Lors du phénomène de dégranulation des PNN, les enzymes protéolytiques et radicaux libres de l'oxygène, initialement sécrétés pour inhiber la croissance bactérienne, contribuent à l'altération du tissu conjonctif et à la perméabilité de l'épithélium de jonction et entraîne une destruction de la matrice extracellulaire et une apicalisation de l'épithélium de jonction.

L'alvéolyse est amplifiée par les ostéoclastes qui sont activés par la liaison du récepteur RANK, exprimé par l'ostéoclaste, avec son ligand RANK-L exprimé par les PNN activés. Plusieurs autres molécules produites lors du processus d'inflammation sont pro-ostéoclastiques (IL-1, IL-11, IL-17, TNF alpha et PGE2) (11).

Enfin, lors d'une parodontite, les neutrophiles libèrent des chimiokines (CCL2 et CCL20) qui recrutent des cellules Th17. L'interleukine 17 que sécrètent les cellules Th17 induit l'expression de chimiokines CXC (CXCL-8, IL-8) qui peuvent induire à leur tour le recrutement excessif de PNN dans le parodonte par chimiotactisme, amplifiant ainsi tout le processus inflammatoire. (11)

La parodontite est donc le résultat d'une activation excessive et non résolue du système immunitaire suite à l'initiation et l'entretien de l'inflammation par une flore parodonto-pathogène.

3 : Manifestations parodontales chez les patients neutropéniques : revue narrative de la littérature

3.1 Point sur la nomenclature

En 1956, le pédiatre suédois Rolf Kostmann rapporte pour la première fois, 6 cas d'enfants provenant d'une zone géographique très spécifique (proche du cercle polaire, où le taux de consanguinité est très élevé) atteints d'une « agranulocytose génétique infantile » (1). Ces premiers cas décrits sont considérés dans la littérature comme faisant partie de la « famille originale Kostmann ». Cette maladie fut nommée plus tard « syndrome de Kostmann ». Ce nom qui s'étendra pendant longtemps à toutes les neutropénies congénitales, avant que l'identification des gènes responsables démontre l'existence de plusieurs entités différentes. Puis en 1975, Kostmann décrit 10 nouveaux cas de la même famille originale Kostmann. Ce n'est que bien plus tard, en 2007, que Christophe Klein démontre que 3 patients issus du pedigree original décrit par Kostmann sont atteints d'une mutation du gène *HAX-1* (18). Le syndrome de Kostmann devient alors spécifique des neutropénies congénitales sévères dues à la mutation *HAX-1* (18,19)

Dans la littérature, la confusion persiste toujours entre les « syndromes de Kostmann » désignant une mutation *HAX-1* et ceux désignant toute sorte de neutropénie congénitale. C'est la raison pour laquelle nous avons choisi d'inclure « Kostmann disease » et « Kostmann syndrome » à notre équation de recherche, bien qu'ils désignent aujourd'hui une sous-entité spécifique.

L'entité clinique « neutropénie congénitale sévère » est bien définie et fait consensus en France et à l'étranger depuis plusieurs décennies (20) (21). Comme décrit plus haut, elle correspond à une neutropénie profonde présente à la naissance, qui persiste au cours de la vie et qui se manifeste par une altération de l'état général. Elle peut être transmise de façon autosomique, récessive, dominante, liée à l'X. Les termes de neutropénie « génétique » ou « héritée » (« inherited ») sont synonymes. La cause génétique de la neutropénie congénitale est de plus en plus utilisée pour qualifier la neutropénie, mais cela est relativement récent et une partie des neutropénies congénitales n'a pas de cause génétique identifiée. Les termes de neutropénie familiale ou neutropénie ethnique correspondent à des entités cliniques différentes qui ne sont pas traitées ici.

3.2 Matériel et méthode

Question PICO (Population-Intervention-Comparison-Outcome)

Afin de décrire l'état des connaissances actuelles sur l'état de santé parodontal des patients atteints de neutropénies congénitales sévères, une revue narrative de la littérature a été réalisée pour répondre à la question suivante (formulée en suivant la méthode PICO).

Population

Patients (enfants et adultes)

Intervention

Présentant une neutropénie congénitale

Comparison

Enfants et adultes en bonne santé générale

Outcome

Santé parodontale

L'objectif principal de notre étude est de répondre à la question : est-ce que les enfants et adultes présentant une neutropénie congénitale ont une santé parodontale différente de celle des enfants et adultes en bonne santé générale ?

Une recherche a été réalisée jusqu'au 29 mai 2023 parmi les bases de données suivantes : PubMed, Cochrane, Embase, Google Scholar et Web of Science.

Les termes MESH adéquats ont été recherchés et nous ont permis de définir l'équation de recherche suivante :

1- (neutropenia[MeSH Terms]) AND (periodontal diseases[MeSH Terms])

L'utilisation de termes MeSH nous a permis d'optimiser les résultats de nos recherches car ils permettent d'inclure plusieurs aspects d'un même terme. Par exemple, le terme MeSH « periodontal diseases » permettra de retrouver dans nos résultats les articles invoquant toutes les manifestations parodontales (gingivites, péri-implantites, parodontites, lésions de furcations, pertes dentaire, mobilités dentaires, migrations dentaires secondaires).

Nous avons défini d'autres équations qui nous ont permis de vérifier que nous ne manquions aucune référence. Ainsi, les équations suivantes ont également été recherchées sur les différentes bases de données :

2- (((kostmann disease)) OR (kostmann syndrome))) AND (periodontitis)

- 3- (((((oral health) OR (periodontal health)) OR (periodontal disease)) AND ((severe congenital neutropenia) OR (kostmann disease) OR (kostmann syndrome)))

Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion étaient :

- Articles en anglais ou en français
- Articles concernant les études humaines
- Articles originaux sans limite de design
- Articles incluant des patients sans limite d'âge (enfants et adultes)
- Articles incluant des patients atteints de neutropénies congénitales sévères, quelle que soit l'origine génétique
- Articles rapportant des informations sur la santé parodontale
- Articles sans limite d'ancienneté (mais naturellement limité à 1956, date de première description de neutropénies congénitales)

Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion étaient :

- Les patients atteints de neutropénies non congénitales (cycliques, auto-immunes, iatrogènes, familiales, ethniques...)
- Les articles auxquels nous n'aurions pas accès (via les accès informatiques ou dans les bibliothèques d'archives d'odontologie et de médecine).
- Les études in vitro ou sur l'animal

3.3 Résultats

3.3.1 Flow chart

Parmi les 237 références importées, 58 ont été retenues sur lecture du titre et/ou de l'abstract. La lecture complète des articles a permis d'inclure définitivement 32 articles. Les articles inclus ont été intégrés après lecture de 2 lecteurs différents (Pr. Biosse Duplan et moi-même). Le flow chart de sélection des articles est représenté ci-dessous.

Concernant les non-inclusions, sur les 237 références importées :

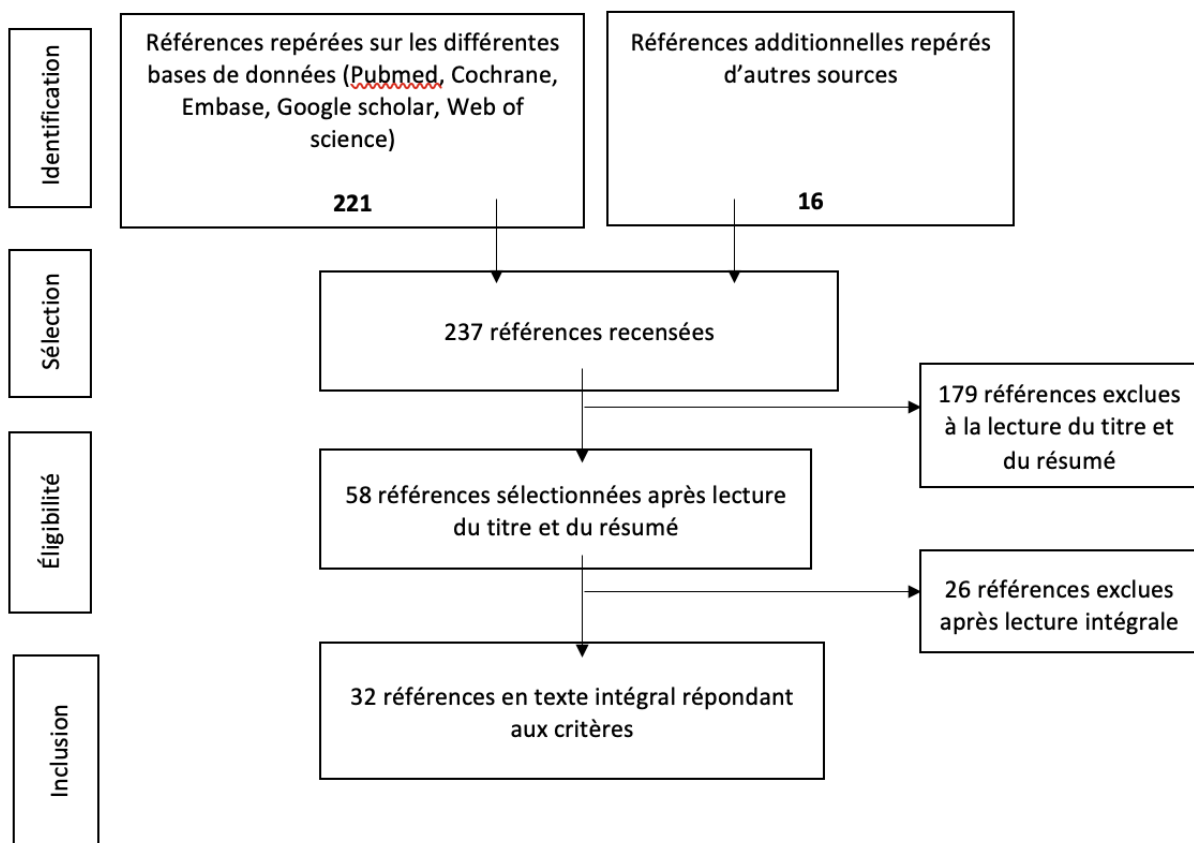
- 18 ont été exclues car elles concernaient des études sur l'animal
- 13 ont été exclues car elles étaient indisponibles (via les accès informatiques et les bibliothèques d'archives d'odontologie et de médecine), le plus souvent très anciennes
- 29 ont été exclues car elles n'étaient ni en anglais, ni en français

- 136 ont été exclues car elles concernaient d'autres types de neutropénies (cycliques, auto-immunes, idiopathiques) ou d'autres pathologies hématologiques impliquant les PMNs (leucémies, syndrome de Wiskott-Aldrich, syndrome de Papillon-Lefevre ...)
- 9 ont été exclues car elles ne concernaient pas des articles originaux (revues systématiques de la littérature, utilisation de pools de patients déjà étudiés dans la littérature)

Les articles inclus ont été publiés entre 1959 et 2023, incluant uniquement des patients atteints de neutropénies congénitales même si la mutation génétique n'était pas toujours identifiée, ou identifiable pour les articles plus anciens.

Il s'agit de case report (17 références), série de cas (10 références) ou d'essai clinique décrivant la situation parodontale de patients atteints de neutropénies congénitales (5 références).

Figure 2 : Flow chart de la sélection des articles



Source : Auteur, 2023.

3.4 Tableau des résultats

Les principaux résultats sont présentés dans le tableau suivant (Annexe).

Nous avons volontairement décidé de ne pas limiter l'inclusion des articles dans le temps pour avoir un échantillon de patients le plus complet possible, mais nous nous retrouvons en contre partie avec des données plus difficiles à rassembler.

A travers cette revue de la littérature, 122 patients ont été inclus : 58 femmes et 64 hommes pour un âge moyen de 15,2 ans. Certains articles ne mentionnaient que les moyennes d'âges des patients étudiés, ce qui nous empêchait de conclure sur la proportion d'enfants et d'adultes étudiés pour 48 patients. Parmi ceux dont les informations étaient données, nous retrouvons 46 enfants (62%) et 28 adultes (38%).

Nous avons retrouvé chez 77 patients le type et l'origine génétique avérée ou probable de la NC représentant au moins 8 maladies différentes identifiées :

- 6 patients : mutation *HAX-1* (Syndrome de Kostmann)
- 8 patients : mutation *ELANE*
- 1 patients : mutation *JAGN1*
- 18 patients : mutation *VPS13B* (Syndrome de Cohen)
- 35 patients : mutation *SBDS* (Syndrome de Shwachman Diamond)
- 2 patients : mutation *VPS45* (autosomal recessive neutropenia type V)
- 1 patient : mutation *Lyst* (Syndrome de Chediak-Higashi)
- 6 patients : mutation *SLC37A4* (Glycogénose de type Ib)
- 3 patients : étiquetés comme « agranulocytose », terme qui correspond à une affection hématologique caractérisée par un nombre très réduit de PNN, et qui est parfois utilisé pour parler d'une NCS
- 42 patients étaient atteints d'une NCS/ syndrome de Kostmann non étiqueté.

La lecture de l'intégralité des articles nous a permis d'observer des phénotypes parodontaux très différents où tous les états de santé parodontaux étaient représentés : santé parodontale, gingivite, parodontite, édentation complète à un jeune âge pour raison parodontale.

- Diagnostic parodontal

Un diagnostic clair était présent pour seulement 26 individus. Parmi ceux-là, 7 présentaient un état de bonne santé parodontale (27%), 5 une gingivite (19%) et 14 une parodontite (54%). La sévérité de la parodontite était précisée pour 9 personnes, dont 6 présentaient une parodontite sévère.

- Inflammation gingivale et saignement au sondage

La présence d'inflammation gingivale a été étudiée chez 33 patients et seuls 2 ne présentaient pas d'inflammation (6%). Le plus souvent, l'inflammation était décrite comme généralisée et sévère. En conséquence un saignement au sondage (BOP) sur une majorité de site (parfois 100% des sites) ainsi que des saignements spontanés au brossage étaient fréquemment mentionnés.

- Accroissement gingival

La présence d'un accroissement gingival (hyperplasie ou hypertrophie) est mentionnée chez 8 patients qui étaient tous des enfants de moins de 15 ans (âge moyen 9,2 ans).

- Tartre et plaque

Une présence anormalement importante de plaque et de tartre était mentionnée chez 22 personnes (65%) sur les 34 pour lesquelles la présence de plaque ou de tartre était étudiée.

- Poches parodontales et perte d'attache

Les résultats d'un sondage parodontal n'était pas toujours disponible, avec des mesures rapportées chez 41 personnes. Parmi elles, 32 (78%) présentent des poches parodontales, souvent profondes. Plusieurs recessions tissulaires ont été rapportées et, logiquement, le niveau d'attache quand il était rapporté, était réduit.

- Mobilités, migrations et caries dentaires

Des mobilités dentaires sont rapportées pour 18 patients (15%) et sont dans la moitié des cas (9 patients) localisées à un secteur spécifique. Elles ne concernent toutes les dents que pour 5 patients (28% des patients chez qui les mobilités sont mentionnées).

En conséquence de la perte d'attache, 7 patients décrivent des migrations secondaires pathologiques, soit 6% des patients.

Par ailleurs, il existe des lésions carieuses décrites chez 10 patients (8%).

- Perte dentaire

Les pertes dentaires ont été décrites chez 61 patients (50%). Parmi eux, 4 patients sont édentés totalement à l'âge adulte (2 patients présentant une mutation *ELANE* et 1 patient *HAX-1*, 1 patient *SLC37A4* ce qui représente 7% des patients et 1 patient présente un édentement sub-total (maintien

de 13 et 23). Nous retrouvons également 1 enfant à qui l'on a extrait toutes les dents temporaires avant ses 6 ans.

9 patients (15%) ont entre 1 et 4 dents absentes et 3 patients avaient plus de 5 dents absentes (5%).

43 patients ne présentaient aucune dent absente (70% des patients chez qui les pertes dentaires sont mentionnées).

- Traitements

Le traitement appliqué n'a été décrit que pour 37 patients mais seulement 29 décrivent une amélioration de la situation ou à minima une stabilisation de la santé parodontale. Pour 4 patients, seul un enseignement à l'hygiène orale et des conseils de brossage ont été donnés, sans traitement mécanique.

3.5 Discussion

Notre revue narrative a permis de rassembler les informations d'un nombre importants de patients (122) pour une maladie très rare. Ces patients étaient plutôt jeunes, avec une majorité d'enfants. Nos résultats montrent que les patients atteints de neutropénies congénitales sévères présentent en grande majorité une maladie parodontale : le plus souvent des parodontites plus ou moins sévères, mais aussi des gingivites. Les parodontites peuvent conduire à l'édentement complet de façon très précoce. Ces maladies parodontales sont plus fréquentes et plus sévères que dans la population générale, en particulier compte tenu de l'âge des patients inclus. Eke et al. retrouvaient environ 47% de parodontite chez les patients adultes dont 8,5% étaient des parodontites dites sévères (22).

Il n'apparaît pas y avoir de corrélation particulière entre le fait d'être porteur d'une NCS avec la présence de lésions carieuses. En effet, sur 122 patients étudiés, la présence de caries n'est pas une donnée relevée pour 91 d'entre eux (74,6% des patients). Sur les 31 patients restants, 13 ne présentaient pas de caries. Cela signifie que 42 % des patients chez qui le paramètre « présence de caries » était étudié n'en présentaient pas. On imagine donc que la présence de lésions carieuses n'était pas un élément assez pertinent pour être relevé lors de l'examen clinique et cela renforce l'hypothèse que les pertes dentaires rapportées sont d'origine parodontale et non d'origine carieuse. Nous avons également pu observer que la présence de plaque était souvent très élevée chez les personnes atteintes de NCS. Cela pourrait bien sûr expliquer l'inflammation gingivale généralisée rapportée tout aussi fréquemment. Il est aussi possible que la neutropénie favorise la formation de plaque indirectement, en compliquant le brossage par la présence d'ulcérations neutropéniques de la muqueuse.

Nous avons délibérément choisi de ne pas intégrer les ulcérations malgré leur description fréquente. En effet, les ulcérations neutropéniques sont retrouvées de manière quasi systématique et représentent d'ailleurs souvent le motif de consultation des patients neutropéniques chez le chirurgien-dentiste. Il serait nécessaire de consacrer une revue systématique de la littérature uniquement pour ce paramètre.

Le laps de temps important entre les articles crée plusieurs difficultés. Cela explique d'abord en partie la différence entre les paramètres rapportés par les auteurs. Il y a clairement un manque de paramètres parodontaux chiffrés dans les études les plus anciennes. Les paramètres cliniques et radiographiques ont évolué au fil des années. Les classifications (des mobilités, des récessions, de lésions infra-osseuses etc.) changent également en fonction de l'année, du pays de l'article et de l'examineur, induisant un biais. De très nombreux pays sont également représentés.

Ensuite, nous avons vu dans la première partie que les traitements de fond des neutropénies n'ont eu de cesse d'évoluer les dernières décennies. L'apparition des traitements d'antibioprophylaxie (années 1970) puis des traitements par G-CSF (années 1990) ont radicalement amélioré la situation médicale et la qualité de vie des patients neutropéniques. Les articles précédant ces dates présentent donc des patients aux pronostics dentaires et généraux plus sombres.

Le type d'article inclus est relativement homogène avec une grande majorité de rapport de cas. Cela a facilité la comparaison et synthèse des données. Nous n'avons pas calculé le score permettant de juger la qualité des études incluses mais il s'agirait probablement du score le plus faible puisque ce sont principalement des rapports de cas.

Nous notons que l'impact de l'atteinte orale sur la qualité de vie est rarement étudié, alors que cet impact est sans doute très fort. En effet, la qualité de vie des patients, paramètre qui fait partie des « PROMS » (patients related outcome measurements), n'a été rapportée que dans le case report de Boisramé et al. (23) qui décrit des difficultés sociales en milieu scolaire liées à une situation orale gênante pour le patient.

Les maladies parodontales sont également fréquemment retrouvées dans d'autres pathologies impliquant un défaut fonctionnel des PNN (où les PNN sont retrouvés en nombre normal mais où leur fonction est altérée), tel que le syndrome Papillon-Lefèvre (PLS) ou encore les « leukocyte adhesion deficiency syndromes » (LADs). Les patients atteints de LADs ou de PLS connaissent des manifestations orales et parodontales similaires aux patients neutropéniques (gingivites, pertes prématurées des dents temporaires et permanentes, mobilités dentaires, alvéolyses radiographiques sévères, pertes d'attaches importantes (24) (25) (26) (27).

Les phénotypes parodontaux sont donc quasiment les mêmes pour les défauts quantitatifs (NCS) et qualitatifs de neutrophiles (LAD et PLS), ce qui nous amène à supposer que le maintien d'une quantité

suffisante de neutrophiles est tout aussi important qu'un maintien de leurs fonctions, pour assurer une barrière immunitaire contre les maladies parodontales.

4 : Étude rétrospective de la cohorte de patients suivis à l'hôpital Bretonneau

Pour donner suite aux résultats de la revue de la littérature, nous avons décidé de réaliser une étude rétrospective sur des patients atteints de neutropénies congénitales sévères que nous avons l'occasion de voir au service de parodontologie et lors des consultations spécialisées « maladies rares » du service de médecine bucco-dentaire de l'hôpital Bretonneau (APHP, Paris).

L'objectif principal de cette étude était de déterminer l'impact de la neutropénie congénitale sur la santé orale en analysant rétrospectivement les données médicales issues des bilans bucco-dentaires des patients. Notre motivation étant de construire, à terme, un parcours de soins spécifique à ces patients, inexistant aujourd'hui.

4.1 Matériel et méthode

Une étude observationnelle rétrospective monocentrique a été réalisée à l'hôpital Bretonneau. Nous avons inclus des patients adressés par le service d'hématologie de l'hôpital Armand Trousseau (APHP) qui les reçoit dans le cadre des consultations du Centre de Référence des Maladies Rares (CRM) « neutropénies congénitales ». En effet, tous les patients faisant partie du registre national des neutropénies congénitales étaient adressés à Bretonneau pour un bilan bucco-dentaire.

4.1.1 Critères d'inclusion et critères d'exclusion

Nous avons réuni dans une base de données tous les patients atteints de neutropénies congénitales envoyés dans notre service de parodontologie de Bretonneau et ayant été examinés par un membre de l'équipe du service.

Critères d'inclusion :

- Diagnostic de neutropénie congénitale posé par le CRM « neutropénies congénitales » (service d'hématologie, hôpital Trousseau, APHP, Paris)
- Cause génétique de la neutropénie congénitale identifiée (et type de mutation pour les patients *ELANE*).
- Bilan bucco-dentaire réalisé dans le service de Médecine Bucco-dentaire de l'Hôpital Bretonneau

- Non opposition à l'utilisation des données médicales dans le cadre de la recherche (utilisation d'un consentement signé ou donné par téléphone lorsque nous n'avions pas la possibilité de voir le patient).

Critères d'exclusion :

- Diagnostic de neutropénie congénitale sans cause génétique identifiée
- Bilan bucco-dentaire réalisé ailleurs que dans le service de Médecine Bucco-dentaire de l'Hôpital Bretonneau
- Opposition à l'utilisation des données médicales dans le cadre de la recherche

4.1.2 Paramètres enregistrés

L'âge, le sexe, la mutation génétique, l'inflammation gingivale, la perte osseuse alvéolaire, la perte précoce de dents, la présence de lésions de furcations étaient les données qui ont été analysées. Nous avons récolté ces informations grâce aux dossiers médicaux et aux radiographies (panoramiques et bilans long cone) réalisées dans le service.

4.1.3 Obligations règlementaires

S'agissant d'une étude monocentrique rétrospective n'impliquant pas la personne humaine, nous nous trouvons dans un cadre hors loi Jardé.

En effet, la loi Jardé classe les recherches interventionnelles et non interventionnelles implantant la personne humaine (RIPH). Dans notre situation, nous sommes dans une catégorie dite « non-RIPH » car il s'agit d'une recherche qui ne nécessite pas la collecte d'informations supplémentaires par rapport à la prise en charge standard des patients. Nous utilisons uniquement des données collectées dans le cadre des soins habituels ou issues de bases de données déjà existantes. Les patients ou leur famille sont informés de la potentielle utilisation pour la recherche des données médicales et ils ont la possibilité de s'y opposer. Une note d'information est envoyée à chaque patient ou famille.

Nous avons cependant soumis une demande auprès du comité éthique en juillet 2023, dans l'objectif de publier ce travail.

L'enregistrement auprès du DPO (délégué à la protection des données) du groupe hospitalier est en cours.

4.2 Résultats

Au total, 34 patients atteints de NC ont été inclus, dont 16 hommes et 18 femmes soit 53% de femmes pour une moyenne d'âge de 26,4 ans. Nous retrouvons 11 enfants (32%) pour 23 adultes (68%). C'est actuellement la plus grosse cohorte de patients neutropéniques jamais décrite pour la santé orale.

Les patients présentaient 9 mutations génétiques différentes :

- *CXCR2* : 1 patient
- *ELANE* : 15 patients
- *G6PC3* : 1 patient
- *JAGN1* : 2 patients
- *SBDS* (Syndrome de Shwachman-Diamond) : 3 patients
- *SLC37A4* : 6 patients
- *SRP54* : 3 patients
- *WHIM* : 1 patient
- *GINS4* : 2 patients

Grâce au travail du Dr. Bellané Chantelot, généticienne médicale, nous avons pu mettre en évidence les types et localisations des mutations génétiques de nos patients.

Sur les 15 patients inclus dans notre cohorte porteurs de la mutation *ELANE*, nous retrouvons 14 mutations génétiques différentes dont 3 *splicing defects* (défauts d'épissages), 9 *missenses* (faux-sens), 1 *truncating* (troncature), 2 *translational start-site defect* (défauts du site de démarrage de la traduction).

Seuls 2 patients d'une même fratrie présentent une mutation *ELANE* hétérozygote similaire de même localisation : *c.377C>T, p.(Ser126Leu)*. Tandis que l'un d'eux présente une alvéolyse mineure, l'autre présente un tableau clinique plus sévère.

Par ailleurs, 2 patients également issus d'une même fratrie sont porteurs d'une même mutation homozygote du gène *GINS4* : *c.511G>A, p.(Val171Met)*. Encore une fois, la sévérité de la maladie parodontale n'est pas similaire chez ces 2 patients.

La même maladie induite par la même mutation génétique induit donc des phénotypes très différents et il paraît donc impossible de prédire le tableau clinique d'un patient même en connaissant l'origine génétique précise de sa neutropénie congénitale.

- Inflammation gingivale

La présence d'inflammation gingivale a été décrite chez tous les patients de la cohorte (100%) (Figure 1).

- Diagnostic parodontal et alvéolyse

L'alvéolyse a été étudiée chez 30 patients, 4 étant édentés. Parmi eux, 4 patients présentaient un état de bonne santé parodontal (12%), et 26 patients présentaient une parodontite (87%). L'alvéolyse était qualifiée de sévère pour 12 de ces patients (40%). Par ailleurs parmi ces 30 patients, 16 présentaient des alvéolyses dites complexes : lésion inter-radiculaires et/ou lésions infra-osseuses (53%).

Les figures 3 et 4 montrent le cas d'une jeune patiente de 26 ans suivie au service de parodontologie de l'hôpital Bretonneau. Cette patiente est atteinte d'une neutropénie congénitale sévère causée par une mutation du gène *ELANE*. Les photographies intra-orales et le bilan long cone (BLC) datent de sa première consultation au sein de notre service. On observe une inflammation gingivale sévère associée à la présence de plaque et de tartre. Les migrations secondaires ont provoqué une béance antérieure importante. Le BLC montre une alvéolyse horizontale généralisée et des atteintes osseuses verticales localisées aux secteurs incisifs et molaires. Il s'agit d'un cas de parodontite stade IV grade C (28). Un traitement parodontal associé à des traitements endodontiques et conservateurs a été mis en place rapidement. (Figure 3) (Figure 4)

Figure 3 : Photographies intra-orales d'une patiente traitée à l'hôpital Bretonneau (Mme V.)



Source : Auteur, 2023.

Figure 4 : Bilan long cone d'une patiente traitée à l'hôpital Bretonneau (Mme V.)



Source : Auteur, 2023.

- Perte dentaire

4 patients sont totalement édentés à l'âge adulte (12%), parmi eux 3 patients présentent une mutation *ELANE* et 1 patient une mutation *SLC37A* (Glycogénose type IB). 7 patients ont entre 1 et 4 dents absentes (21%) et 2 patients a plus de 5 dents absentes (6%).

21 patients ne présentent aucune dent absente (62%).

4.3 Discussion

Nous avons pu observer dans notre étude que les patients atteints de NC ont une atteinte parodontale systématique, avec l'ensemble des enfants et adultes qui présentaient une perte osseuse. Cela renforce les résultats de la revue de la littérature sur l'impact très fort de la NC sur la santé parodontale.

Dans notre étude, 87% des patients présentaient une parodontite dont 40% de parodontites dites sévères. La revue systématique de Halai et al (29), les auteurs retrouvent des « niveaux sévères de parodontites » dans 71 à 97% des cas. L'inclusion de tous les types d'immunodéficiences primaires pourrait expliquer leur pourcentage plus élevé que celui retrouvé dans notre cohorte.

Dans notre cohorte, 12% des patients étaient édentés tandis que seulement 7% des patients retrouvés dans la revue de littérature le sont. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que la moyenne d'âge des patients de notre cohorte est plus élevée que celle de la littérature et que les patients édentés sont généralement peu décrits dans la littérature car moins de paramètres dentaires et oraux peuvent être étudiés.

Nous n'avons pas intégré de données concernant la qualité de vie du patient car nous n'en avons quasiment pas retrouvé dans la littérature, bien qu'elles constituent des informations primordiales. Or nous avons compris au fil des entretiens avec les patients suivis à Bretonneau que leur situation orale est parfois une source de mal-être plus importante et diminue la qualité de vie plus que d'autres manifestations générales. A l'avenir, nous pensons que le critère de qualité de vie devrait être étudié avant le début de la prise en charge bucco-dentaire, et tout au long du suivi grâce à un questionnaire spécifique.

Dans notre étude, tous les patients inclus avaient une mutation génétique identifiée contrairement à la plupart des patients de la revue de la littérature. Cela s'explique par l'ancienneté de certaines études et l'apparition tardive de l'accès au diagnostic génétique.

Ye et al. suggèrent dans leur cohorte de 2011 (30) que les neutropénies induites par une mutation du gène *ELANE* ont des manifestations parodontales plus sévères que la mutation génétique *HAX-1*. Cela corrobore les conclusions apportées par Bellané-chantelot et al. qui montrent des formes plus sévères sur le plan général de neutropénies congénitales lorsque la mutation concerne le gène *ELANE* (31) que d'autres gènes. Cela correspond également aux observations faites par Carlsson (32) qui montrent une sévérité plus importante chez le patient porteur d'une mutation *ELANE* que chez les 3 autres patients étiquetés « Syndrome de Kostmann ». N'ayant pas inclus de patient porteur de mutation *HAX-1* dans notre cohorte, nous ne pouvons ni confirmer, ni infirmer cette observation.

Finalement, pour donner suite à nos recherches génétiques, nous nous sommes demandé : les mêmes mutations génétiques induisent-elles les mêmes tableaux cliniques ?

Tout comme le démontre Rotulo et al. (2021) (33), les neutropénies congénitales associées à une mutation *ELANE* sont les plus fréquemment retrouvées.

143 patients atteints de neutropénie congénitale liés à une mutation *ELANE* ont été inclus et analysés dont 94 patients (66%) atteints de neutropénie congénitale sévère (SNC) et 49 patients (44%) atteints de neutropénie cyclique.

Rotulo et al. ont identifié 53 variants génétiques différents. Malgré leurs recherches, ils n'ont pas réussi à démontrer de lien entre le génotype et le niveau de risque infectieux des patients *ELANE*. Seul le

variant « *p.Gly214Arg* » est associé à un très haut risque d'infection mais nous ne retrouvons pas cette mutation dans notre cohorte, nous empêchant de comparer ce résultat.

Nos résultats semblent donc cohérents avec les résultats obtenus par Rotulo et al., à savoir une impossibilité de lier le génotype des patients atteints de neutropénies congénitales *ELANE* avec leur phénotype oral ou leur risque infectieux.

Conclusion

Bien qu'il soit rarement à la source du diagnostic de la neutropénie, le chirurgien-dentiste tient un rôle d'une importance primordiale pour les patients atteints de neutropénies congénitales.

En effet, les enfants et les adultes présentent des tableaux cliniques oraux relativement sévères dès le plus jeune âge. Les manifestations parodontales de ces patients ne sont pas toujours prévisibles en fonction du gène atteint mais notre travail (littérature et cohorte) met en lumière la fréquence élevée des atteintes parodontales sévères dès l'apparition des dents temporaires et des signes qui les accompagnent : inflammation gingivale, mobilités, migrations secondaires pathologiques, pertes dentaires.

Les résultats de nos recherches montrent également qu'avec un traitement parodontal adapté et un suivi rapproché, une stabilité voire une amélioration de la santé orale est possible afin d'éviter à ces patients l'édentement complet à un très jeune âge.

Ce travail met finalement en lumière la nécessité de construire un parcours de soin bucco-dentaire avec des traitements adaptés et des suivis rapprochés des patients atteints de neutropénies congénitales dès leur diagnostic. Nous suggérons donc une intégration des services d'odontologie spécialisés dans la prise en charge des maladies rares dans la filière maladie rare responsable des neutropénies (MaRIH, maladies rares immuno-hématologiques) et dans le réseau CRMR neutropénie congénitale. Une mise en relation des centres de références et coordinateurs des neutropénies congénitales traitant les adultes et les enfants, et des chirurgiens-dentistes de leurs régions semble également important. Un bilan bucco-dentaire comprenant un examen clinique et radiographique semble systématiquement indiqué en première intention et dès le plus jeune âge, à la recherche d'atteintes parodontales. Un rythme de suivi régulier devra ensuite être imposé pour assurer un maintien de l'hygiène bucco-dentaire tout au long de leur vie.

Bibliographie

1. Kostmann R. Infantile genetic agranulocytosis ; agranulocytosis infantilis hereditaria. *Acta Paediatr Suppl.* 1956;45(Suppl 105):1-78.
2. Bou Mitri F, Beaupain B, Pasquet M, Cohen Beaussant S, Biosse Duplan M, Sicre De Fontbrune F, et al. Neutropénie en dehors d'un contexte de chimiothérapie : bilan et prise en charge-recommandations du centre de référence. *Perfect En Pédiatrie.* 2020;3(2):182-95.
3. Mir P, Klimiankou M, Findik B, Hähnel K, Mellor-Heineke S, Zeidler C, et al. New insights into the pathomechanism of cyclic neutropenia. *Ann N Y Acad Sci.* 2020;1466(1):83-92.
4. Donadieu J, Fenneteau O, Beaupain B, Mahlaoui N, Chantelot CB. Congenital neutropenia : diagnosis, molecular bases and patient management. *Orphanet J Rare Dis.* 2011;6:26.
5. Donadieu J, Beaupain B, Mahlaoui N, Bellanné-Chantelot C. Epidemiology of congenital neutropenia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2013;27(1):1-17, vii.
6. Donadieu J, Beaupain B, Fenneteau O, Bellanné-Chantelot C. Congenital neutropenia in the era of genomics : classification, diagnosis, and natural history. *Br J Haematol.* 2017;179(4):557-74.
7. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Al-Herz W, Ailal F, Chatila T, et al. Human Inborn Errors of Immunity : 2019 Update of the IUIS Phenotypical Classification. *J Clin Immunol.* 2020;40(1):66-81.
8. Witko-Sarsat V, Rieu P, Descamps-Latscha B, Lesavre P, Halbwachs-Mecarelli L. Neutrophils : molecules, functions and pathophysiological aspects. *Lab Investig J Tech Methods Pathol.* 2000;80(5):617-53.
9. Premack BA, Schall TJ. Chemokine receptors : gateways to inflammation and infection. *Nat Med.* 1996;2(11):1174-8.
10. Foxman EF, Kunkel EJ, Butcher EC. Integrating conflicting chemotactic signals. The role of memory in leukocyte navigation. *J Cell Biol.* 1999;147(3):577-88.
11. Hajishengallis E, Hajishengallis G. Neutrophil homeostasis and periodontal health in children and adults. *J Dent Res.* 2014;93(3):231-7.
12. Segal AW. How neutrophils kill microbes. *Annu Rev Immunol.* 2005;23:197-223.
13. Pierce A, Legrand D, Mazurier J. La lactoferrine : une protéine multifonctionnelle. *Med Sci.* 2009;25(4):361-9.
14. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, Fauler B, Uhlemann Y, Weiss DS, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science.* 2004;303(5663):1532-5.
15. Gougerot-Pocidallo M, El Benna J, My-Chang Dang P. Quand les polynucléaires neutrophiles attrapent les agents pathogènes dans leurs filets. *Med Sci.* 2007;23(5):464-5.
16. Donadieu J, Beaupain B, Bellanné-Chantelot C. [Granulopoiesis and leukemogenesis : lessons from congenital neutropenia]. *Med Sci MS.* 2008;24(3):284-9.

17. Hajishengallis G. Immunomicrobial pathogenesis of periodontitis : keystones, pathobionts, and host response. *Trends Immunol.* 2014;35(1):3-11.
18. Klein C, Grudzien M, Appaswamy G, Germeshausen M, Sandrock I, Schäffer AA, et al. HAX1 deficiency causes autosomal recessive severe congenital neutropenia (Kostmann disease). *Nat Genet.* 2007;39(1):86-92.
19. Ljunggren CG, Stenhammar L, Strömberg L. Icons in paediatrics : Rolf Kostmann (1909-1982). *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 2017;106(7):1070-2.
20. Gibson C, Berliner N. How we evaluate and treat neutropenia in adults. *Blood.* 2014;124(8):1251-8; quiz 1378.
21. Donadieu J, Frenz S, Merz L, Sicre De Fontbrune F, Rotulo GA, Beaupain B, et al. Chronic neutropenia : how best to assess severity and approach management? *Expert Rev Hematol.* 2021;14(10):945-60.
22. Eke PI, Dye BA, Wei L, Thornton-Evans GO, Genco RJ, CDC Periodontal Disease Surveillance workgroup: James Beck (University of North Carolina, Chapel Hill, USA), Gordon Douglass (Past President, American Academy of Periodontology), Roy Page (University of Washin. Prevalence of periodontitis in adults in the United States: 2009 and 2010. *J Dent Res.* 2012;91(10):914-20.
23. Boisramé-Gastrin S, Lelièvre J, Le Moine P, Pers JO. Syndrome de Kostmann et cavité buccale : présentation d'un cas et revue de la littérature. *Méd Buccale Chir Buccale.* 2010;16(1):45-51.
24. Dababneh R, Shawabkeh A, Gharaibeh S, Khouri ZA, Amayreh W, Bissada NF. Periodontal manifestation of type ib glycogen storage disease : a rare case report. *Clin Adv Periodontics.* 2020;10(3):150-4.
25. Yashoda-Devi BK, Rakesh N, Devaraju D, Santana N. Leukocyte adhesion deficiency type I--a focus on oral disease in a young child. *Med Oral Patol Oral Cirugia Bucal.* 2011;16(2):e153-157.
26. Giannetti L, Apponi R, Dello Diago AM, Jafferany M, Goldust M, Sadoughifar R. Papillon-Lefèvre syndromeoral aspects and treatment. *Dermatol Ther.* 2020;33(3):e13336.
27. Spodzieja K, Olczak-Kowalczyk D. Premature loss of deciduous teeth as a symptom of systemic disease: a narrative literature review. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(6):3386.
28. Caton JG, Armitage G, Berglundh T, Chapple ILC, Jepsen S, Kornman KS, et al. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions - Introduction and key changes from the 1999 classification. *J Clin Periodontol.* 2018;45 Suppl 20:S1-8.
29. Halai H, Somani C, Donos N, Nibali L. Periodontal status of children with primary immunodeficiencies : a systematic review. *Clin Oral Investig.* 2020;24(6):1939-51.
30. Ye Y, Carlsson G, Wondimu B, Fahlén A, Karlsson-Sjöberg J, Andersson M, et al. Mutations in the ELANE gene are associated with development of periodontitis in patients with severe congenital neutropenia. *J Clin Immunol.* 2011;31(6):936-45.
31. Bellanné-Chantelot C, Clauin S, Leblanc T, Cassinat B, Rodrigues-Lima F, Beaufile S, et al. Mutations in the ELA2 gene correlate with more severe expression of neutropenia : a study of 81 patients from the French Neutropenia Register. *Blood.* 2004;103(11):4119-25.

32. Carlsson G, Wahlin YB, Johansson A, Olsson A, Eriksson T, Claesson R, et al. Periodontal disease in patients from the original Kostmann family with severe congenital neutropenia. *J Periodontol.* 2006;77(4):744-51.
33. Gioacchino A, Rotulo, Plat G, Beaupain B, Blanche S, Moushous D, Sicre de Fontbrune F, et al. Recurrent bacterial infections, but not fungal infections, characterise patients with elane-related neutropenia: a french severe chronic neutropenia registry study. *Br J Haematol.* 2021;194(5):908-20.
34. Levine S. Chronic familial neutropenia, with marked periodontal lesions ; report of a case. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1959;12(3):310-4.
35. Gates GF. Chronic neutropenia presenting with oral lesions. 1969. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology.* :563-7.
36. Mishkin DJ, Akers JO, Darby CP. Congenital neutropenia. Report of a case and a biorationale for dental management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1976;42(6):738-45.
37. Baehni PC, Payot P, Tsai CC, Cimasoni G. Periodontal status associated with chronic neutropenia. *J Clin Periodontol.* 1983;10(2):222-30.
38. Wilson S, Escobar V, Hersch JH, Haskell BS. Cohen syndrome : case report. *Pediatr Dent.* 1985;7(4):326-8.
39. Lamster IB, Oshrain RL, Harper DS. Infantile agranulocytosis with survival into adolescence : periodontal manifestations and laboratory findings. A case report. *J Periodontol.* 1987;58(1):34-9.
40. Barrett AP, Buckley DJ, Katelaris CH. Oral complications in type 1B glycogen storage disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1990;69(2):174-6.
41. Kirstilä V, Sewón L, Laine J. Periodontal disease in three siblings with familial neutropenia. *J Periodontol.* 1993;64(6):566-70.
42. Quinn J, Shusterman S, Garcia R. Gingival response to G-CSF in a patient with congenital agranulocytosis : case report. *Pediatr Dent.* 1993;15(2):123-5.
43. Dougherty N, Gataletto MA. Oral sequelae of chronic neutrophil defects : case report of a child with glycogen storage disease type 1b. *Pediatr Dent.* 1995;17(3):224-9.
44. Alaluusua S, Kivittie-Kallio S, Wolf J, Haavio ML, Asikainen S, Pirinen S. Periodontal findings in Cohen syndrome with chronic neutropenia. *J Periodontol.* 1997;68(5):473-8.
45. Seow WK, Bartold PM, Thong YH, Taylor K. Cohen syndrome with neutropenia-induced periodontitis managed with granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) : case reports. *Pediatr Dent.* 1998;20(5):350-4.
46. Goultschin J, Attal U, Goldstein M, Boyan BD, Schwartz Z. The relationship between peripheral levels of leukocytes and neutrophils and periodontal disease status in a patient with congenital neutropenia. *J Periodontol.* 2000;71(9):1499-505.
47. Delcourt-Debruyne EM, Boutigny HR, Hildebrand HF. Features of severe periodontal disease in a teenager with Chédiak-Higashi syndrome. *J Periodontol.* 2000;71(5):816-24.

48. van Winkelhoff AJ, Schouten-van Meeteren AY, Baart JA, Vandenbroucke-Grauls CM. Microbiology of destructive periodontal disease in adolescent patients with congenital neutropenia. A report of 3 cases. *J Clin Periodontol.* 2000;27(11):793-8.
49. Okada M, Kobayashi M, Hino T, Kurihara H, Miura K. Clinical periodontal findings and microflora profiles in children with chronic neutropenia under supervised oral hygiene. *J Periodontol.* 2001;72(7):945-52.
50. Defraia E, Marinelli A. Oral manifestations of congenital neutropenia or Kostmann syndrome. *J Clin Pediatr Dent.* 2001;26(1):99-102.
51. Tözüm TF, Berker E, Ersoy F, Tezcan I, Sanal O. The relationship between periodontal status and peripheral levels of neutrophils in two consanguineous siblings with severe congenital neutropenia : case reports. *Quintessence Int Berl Ger* 1985. 2003;34(3):221-6.
52. Carlsson G, Ahlin A, Dahllöf G, Elinder G, Henter JI, Palmblad J. Efficacy and safety of two different rG-CSF preparations in the treatment of patients with severe congenital neutropenia. *Br J Haematol.* 2004;126(1):127-32.
53. Hakki SS, Aprikyan AAG, Yildirim S, Aydinbelge M, Gokalp A, Ucar C, et al. Periodontal status in two siblings with severe congenital neutropenia : diagnosis and mutational analysis of the cases. *J Periodontol.* 2005;76(5):837-44.
54. Buduneli N, Cogulu D, Kardesler L, Kütükçüler N. Dental findings and treatment in consanguinity associated congenital chronic familial neutropenia. *J Clin Pediatr Dent.* 2006;31(2):123-6.
55. Ho W, Cheretakis C, Durie P, Kulkarni G, Glogauer M. Prevalence of oral diseases in Shwachman-Diamond syndrome. *Spec Care Dent Off Publ Am Assoc Hosp Dent Acad Dent Handicap Am Soc Geriatr Dent.* 2007;27(2):52-8.
56. Antonio AG, Alcantara PC da C, Ramos MEB, de Souza IPR. The importance of dental care for a child with severe congenital neutropenia : a case report. *Spec Care Dent Off Publ Am Assoc Hosp Dent Acad Dent Handicap Am Soc Geriatr Dent.* 2010;30(6):261-5.
57. Marín-Berná M, Velázquez-Cayón RT, Torres-Lagares D, Hita-Iglesias P, Bouferrache K, Madrid C, et al. Failure in implant rehabilitation in a patient with severe congenital neutropenia (Kostmann syndrome). *J Oral Maxillofac Surg.* 2012;70(4):e260-263.
58. Gonzalez S, Frydman A. The non-surgical management of a patient with Kostmann syndrome-associated periodontitis : a case report. *J Oral Sci.* 2014;56(4):315-8.
59. Biosse Duplan M, Hubert A, Le Norcy E, Louzoun A, Perry A, Chaussain C, et al. Dental and periodontal manifestations of glycogen storage diseases : a case series of 60 patients. *J Inherit Metab Dis.* 2018;41(6):947-53.
60. Topcuoglu N, Erdem AP, Karacan I, Kulekci G. Oral microbial dysbiosis in patients with Kostmann syndrome. *J Med Microbiol.* 2019;68(4):609-15.
61. Alotaibi FA, Albarkheel AI. Periodontal disease in two siblings with vps45-associated severe congenital neutropenia type v : a case report. *Int J Clin Pediatr Dent.* 2020;13(5):572-5.

62. Krasuska-Sławińska E, Klaudel-Dreszler M, Minota M, Pożyczka-Fedor M, Olczak-Kowalczyk D, Minko-Chojnowska I. Manifestation of severe congenital neutropenia in the oral cavity. Case report. *Cent Eur J Immunol.* 2023;48(1):70-4.

Table des figures

Figure 1 : Étapes de l'hématopoïèse	6
Figure 2 : Flow chart de la sélection des articles.....	16
Figure 3 : Photographies intra-orales d'une patiente traitée à l'hôpital Bretonneau (Mme V.)	25
Figure 4 : Bilan long cone d'une patiente traitée à l'hôpital Bretonneau (Mme V.).....	26

Annexes

Tableau des résultats de la revue narrative de la littérature

1 ^{er} auteur, année de publication, pays d'origine	Patients inclus (N), âge (an) et sexe (H ou F), parents consanguins	Type de neutropénie congénitale, âge du diagnostic (an), premiers signes généraux conduisant au diagnostic	Cause génétique de la neutropénie congénitale	Manifestations générales de la neutropénies	Traitement de la neutropénie congénitale	Manifestations cliniques bucco-dentaires					
						Inflammation gingivale	Gingivorragie / BOP	Accroissement gingival	Tartre, plaque	Poches parodontales	Perte d'attache
Levine et al., 1959, Australie (34)	1, 14 ans, H	Neutropénie chronique familiale, 2 ans, après infection lèvre	n/a	Infections des lèvres, des doigts	n/a	Inflammation généralisée	Gingivorragies au contact	Hyperplasie gingivale	Plaque et tartre important	Poches parodontales généralisées	n/a
Gates et al., 1969, États-Unis (35)	1, 24 ans, H	Neutropénie chronique congénitale, infections pulmonaires	n/a	Infections pulmonaires, cellulites, furoncles	ATB IV lors d'épisodes infectieux	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
Mishkin et al., 1976, États-Unis (36)	1, 5,5 ans, F	Agranulocytose, infections /pneumonies dans l'enfance	n/a	Infections ORL, des doigts, de la sphère périmée	ATB long cours	Inflammation sévère généralisée	n/a	n/a	n/a	n/a	Récessions au niveau des premières molaires temporaires
Baehni et al., 1983, Suisse (37)	1, 12 ans, H	Neutropénie congénitale chronique, 2 ans, ostéomyélite puis infections répétées	n/a	Ostéomyélite, infections répétées des voies aériennes supérieures, otites, pneumonie à Staphylocoque	Stéroïde/épinéphrine non concluant	Inflammation gingivale sévère	Gingivorragies	Hyperplasie gingivale	n/a	n/a	n/a
Wilson et al., 1985, États-Unis (38)	1, 10 ans, F	Syndrome de Cohen	n/a	Obésité, retard mental, hypotonicité	n/a	Inflammation gingivale modérée généralisée	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a

Manifestations cliniques bucco-dentaires						Manifestations radiographiques bucco-dentaires		Diagnostic parodontal retenu	Traitement parodontal mis en place	
Mobilités dentaires non physiologiques	Migrations dentaires pathologiques	Dents absentes pour raison parodontale	Caries	Douleurs ou gênes orales et qualité de vie en rapport avec la santé orale	Halitose	Type de radio	Caractéristiques de l'alvéolyse		Traitement parodontal et dentaire	Durée du suivi et évolution de la situation
Incisives mandibulaires	oui	n/a	n/a	Situation orale gênante et qui empire	oui	BLC	Alvéolyse généralisée	N/a	EHO, gingivectomies, avulsion des 3ème molaires sous ATB et AVK	Pas d'amélioration de la santé gingivale, échec des gingivectomies. Édentation décidée
n/a	n/a	28	n/a	Douleurs liées à la prothèse	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
Toutes les dents	n/a	n/a	Non	Non	n/a	OTP	Alvéolyse sévère localisée en secteurs postérieurs des dents temporaires Développement normal des dents permanentes	Parodontite sévère	EHO, Détartrage	Aucune dent perdue
Mobilités dents antérieures	oui	Exfoliation prématurée de 61	Non	n/a	n/a	OTP et BLC	Alvéolyse horizontale généralisée dents temporaires et alvéolyse généralisée, plus sévère en secteur antérieur et 1ères molaires sur dents permanentes	n/a	n/a	n/a
n/a	n/a	n/a	Caries occlusales sur 2 dents	n/a	n/a	n/a	n/a	Gingivite modérée	EHO, restaurations, prise en charge ODF	n/a

1 ^{er} auteur, année de publication, pays d'origine	Patients inclus (N), âge (an) et sexe (H ou F), parents consanguins	Type de neutropénie		Cause génétique de la neutropénie congénitale	Manifestations générales de la neutropénies	Traitement de la neutropénie congénitale	Manifestations cliniques bucco-dentaires					
		congénitale, âge du diagnostic (an), premiers signes généraux conduisant au diagnostic					Inflammation gingivale	Gingivorragie / BOP	Accroissement gingival	Tartre, plaque	Poches parodontales	Perte d'attache
Lamster et al. , 1987, Etats-Unis (39)	1, 16 ans, F	Agranulocytose infantile, diagnostic pendant l'enfance, infections répétées		n/a	Infections répétées à Staphylocoque, otites, cellulites,	ATB thérapie long cours (pénicilline et gentamicine)	Inflammation gingivale généralisée de modérée à sévère	BOP généralisé	n/a	PCR important	PD de 2 à 5mm	Récessions dont perte terminale sur 16
Barrett et al. , 1990, Australie (40)	1, 22ans, F	Glycogénose type 1B, Diagnostic à 5 ans, infections VADS		Déficit du transport de glucose-6-phosphate	Infections des voies aériennes supérieures, abcès cutanéomuqueux	ATB thérapies lors d'épisodes infectieux	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
Kirstila et al. 1993, Finlande (41)	1/ 15 ans H	Neutropénie familiale, diagnostic à 5 ans			Infections voies aériennes supérieures, otites		Inflammation gingivale marginale	Gingivorragie au contact et BOP	non	PCR important	PD de 4 à 8 mm	n/a
	2/ 13 ans H	Neutropénie familiale, diagnostic à 3 ans		n/a	Infections voies aériennes supérieures	G-CSF	non	non	non	non	non	non
	3/ 10 ans, F	Neutropénie familiale, diagnostic à 7 mois			Infections voies aériennes supérieures		Inflammation sévère localisée incisives maxillaires et mandibulaires	Gingivorragies au contact et BOP	Hyperplasies gingivales	PCR important	n/a	n/a

Manifestations cliniques bucco-dentaires						Manifestations radiographiques bucco-dentaires		Diagnostic parodontal retenu	Traitement parodontal mis en place	
Mobilités dentaires non physiologiques	Migrations dentaires pathologiques	Dents absentes pour raison parodontale	Caries	Douleurs ou gênes orales et qualité de vie en rapport avec la santé orale	Halitose	Type de radio	Caractéristiques de l'alvéolyse		Traitement parodontal et dentaire	Durée du suivi et évolution de la situation
Légères mobilités	n/a	Non	Carie radiculaire sur une molaire	Inconfort vis-à-vis de la situation orale	n/a	OTP et BLC	Alvéolyse modérée : molaires mandibulaires et maxillaires et incisives centrales mandibulaires	n/a	Prophylaxie tous les 2 mois	Progression de la perte d'attache et de l'alvéolyse radiographique, apparition de nouvelles lésions carieuses
n/a	n/a	32	n/a	Douleurs liées à la prothèse	n/a	OTP avant extraction	Alvéolyse horizontale généralisée atteignant les 2/3 de hauteur radiculaire	n/a	Bain de bouche solution saline, Suivi régulier	n/a
Mobilités antérieures	oui	n/a	non	Douleurs	n/a	OTP	Alvéolyse localisée aux secteurs antérieurs	n/a	EHO, Bain de bouche CHX 2x/j, Bain de bouche lidocaïne topique, Contention dents mobiles, Détartrage sous AL, Gingivectomie sous ATB, Suivi toutes les 3 semaines	Avulsion incisives mandibulaires à 17 ans
non	non	non	n/a	Non	non	n/a	n/a	Santé parodontale	Suivi toutes les 3 à 6 semaines	n/a
Mobilité incisives maxillaires	oui	non	non	n/a	n/a	OTP	Alvéolyse modérée localisée aux secteurs antérieurs	n/a	EHO, Bain de bouche CHX, Détartrage sous AL, Gingivectomies incisives maxillaires, Contention maxillaire, Suivi tous les 2 mois	Amélioration de la situation parodontale après le début du traitement par G-CSF

1 ^{er} auteur, année de publication, pays d'origine	Patients inclus (N), âge (an) et sexe (H ou F), parents consanguins	Type de neutropénie congénitale, âge du diagnostic (an), premiers signes généraux conduisant au diagnostic	Cause génétique de la neutropénie congénitale	Manifestations générales de la neutropénies	Traitement de la neutropénie congénitale	Manifestations cliniques bucco-dentaires					
						Inflammation gingivale	Gingivorragie / BOP	Accroissement gingival	Tartre, plaque	Poches parodontales	Perte d'attache
Quinn et al., 1993, Etats-Unis (42)	1, 8 ans, F	Agranulocytose, diagnostic à 8 mois	n/a	Infections des lèvres, des doigts, lymphadenopathies	Bactrim puis G-CSF débuté lors du traitement	Inflammation gingivale	Gingivorragies au brossage	Hyperplasie gingivale	PCR important	n/a	n/a
Dougherty et al., 1995, États-Unis (43)	1, 4 ans, H	Glycogen storage disease type 1B, Diagnostic à 3 mois sur problèmes systémiques	Déficit du transport de glucose-6-phosphate	Problèmes du système non précisés, retard mental, maladie de Crohn diagnostiquée à 14 ans, crises d'épilepsies, cardiomyopathie	Prednisone	Inflammation gingivale généralisée	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
Alaluusua et al., 1997, Finlande (44)	15, âge moyen 33,9 ans, 8H et 7F	Syndrome de Cohen	n/a	Retard mental	Non	Inflammation gingivale, sévère N=6, modérée N=4, légère N=2	n/a	n/a	Plaque : abondante N=6, modérée N=4, légère N=2	n/a	n/a

Manifestations cliniques bucco-dentaires						Manifestations radiographiques bucco-dentaires		Diagnostic parodontal retenu	Traitement parodontal mis en place	
Mobilités dentaires non physiologiques	Migrations dentaires pathologiques	Dents absentes pour raison parodontale	Caries	Douleurs ou gênes orales et qualité de vie en rapport avec la santé orale	Halitose	Type de radio	Caractéristiques de l'alvéolyse		Traitement parodontal et dentaire	Durée du suivi et évolution de la situation
n/a	n/a	n/a	Non mais hypoplasies amélaire	Douleurs à l'alimentation et au brossage qui diminuent la qualité de vie	n/a	n/a	Niveau osseux inférieur à la normale, présence de plusieurs défauts intra-osseux	n/a	EHO, Bain de bouche CHX 2x/j, Bain de bouche Benadryl/Kaopectate avant les repas, Suivi tous les 3 mois	Amélioration après la mise en place du traitement par G-CSF
Mobilités sévères	n/a	2 (51/61)	n/a	Douleurs lors d'épisodes infectieux et inconfort vis-à-vis de la situation orale	n/a	RA à 4 ans RA à 8,5 ans OTP à 12 ans	Alvéolyse généralisée et alvéolyse sévère localisée aux secteurs antérieurs Alvéolyse généralisée modérée à sévère, plusieurs dents permanentes absentes	n/a	EHO et débridement À 8,5 ans, sous AG : extractions de toutes les dents temporaires sous ATB A 14 ans, sous AG : édentation sous ATB et PAC	Décédé à 21 ans d'une cardiomyopathie
n/a	n/a	Moyenne de 23 dents présentes	n/a	n/a	n/a	OTP	Alvéolyse chez 82% des patients, principalement horizontale	n/a	n/a	n/a

1 ^{er} auteur, année de publication, pays d'origine	Type de neutropénie					Manifestations cliniques bucco-dentaires					
	Patients inclus (N), âge (an) et sexe (H ou F), parents consanguins	congénitale, âge du diagnostic (an), premiers signes généraux conduisant au diagnostic	Cause génétique de la neutropénie congénitale	Manifestations générales de la neutropénies	Traitement de la neutropénie congénitale	Inflammation gingivale	Gingivorragie / BOP	Accroissement gingival	Tartre, plaque	Poches parodontales	Perte d'attache
Seow et al., 1998, Australie (45)	2, non consanguins 1/ 16 ans F 2/ 13 ans H	Syndrome de Cohen	n/a	Retard mental, infections ORL à répétitions, infections urinaires	G-CSF	Inflammation gingivale	BOP 100%	n/a	PCR 100%	PD entre 4 et 6 mm	Récession 41
Goultchin et al., 2000, Israël (46)	1, 22 ans H	Syndrome de Kostmann, diagnostic à 1 an	n/a	Infections de la peau, ORL et des voies aériennes supérieures	rhG-CSF (filgrastim) depuis ses 15 ans	Inflammation gingivale localisée antérieure mandibulaire plus sévère que l'enfant 1	BOP 100% gingivorragies spontanées	Gencive œdématiée	PCR 100%	PD entre 4 et 6 mm	n/a
Delcourt Debruyne et al., 2000, France (47)	1, 14 ans, H, parents non consanguins	Syndrome de Chediak-Higashi	n/a	Albinisme, asthénie, otites, entérocolite,	n/a	Inflammation gingivale généralisée, suppuration sulculaire	Gingivorragies spontanées	n/a	PCR important	PD jusqu'à 10 mm	n/a

Manifestations cliniques bucco-dentaires						Manifestations radiographiques bucco-dentaires		Diagnostic parodontal retenu	Traitement parodontal mis en place	
Mobilités dentaires non physiologiques	Migrations dentaires pathologiques	Dents absentes pour raison parodontale	Caries	Douleurs ou gênes orales et qualité de vie en rapport avec la santé orale	Halitose	Type de radio	Caractéristiques de l'alvéolyse		Traitement parodontal et dentaire	Durée du suivi et évolution de la situation
n/a	n/a	non	Non mais hypo-minéralisation amélaire	n/a	n/a	OTP	Alvéolyse légère à modérée	n/a	EHO, sous AL et sédation : détartrage	Diminution de l'inflammation et réduction des poches
n/a	n/a	non, agénésies 35/45	Non mais hypo-minéralisation amélaire	n/a	n/a				EHO, sous AG : débridement complet et extraction des DDS incluses	
Mobilités I à III, Secteur antérieur particulièrement	n/a	3 (extraites à 8 et 14 ans)	1	Hypersensibilités dentinaires	n/a	BLC	Alvéolyse généralisée : 75%, à l'exception pour canines et DDS : 30%	n/a	EHO à chaque séance, Débridement sous ATB prophylaxie 13x en 1 an, Bains de bouche CHX 0,2% 2x/j, Attelle de contention des incisives mandibulaires, Restauration 46, Vernis fluoré	Réduction des poches après traitement, absence BOP, augmentation du nombre de PNN pendant le traitement
Mobilités 3 ou 4	n/a	3 (16/25/36)	Non, dysplasie amélaire sur 2 dents	n/a	n/a	BLC	Alvéolyse sévère généralisée, longueur des racines des incisives mandibulaires diminuée	n/a	EHO, Débridement	Avulsion quasi spontanée des incisives maxillaires et mandibulaires

1 ^{er} auteur, année de publication, pays d'origine	Patients inclus (N), âge (an) et sexe (H ou F), parents consanguins	Type de neutropénie		Cause génétique de la neutropénie congénitale	Manifestations générales de la neutropénies	Traitement de la neutropénie congénitale	Manifestations cliniques bucco-dentaires							
		congénitale, âge du diagnostic (an), premiers signes généraux conduisant au diagnostic					Inflammation gingivale	Gingivorragie / BOP	Accroissement gingival	Tartre, plaque	Poches parodontales	Perte d'attache		
Van Winkelhoff et al., 2000, Pays-Bas (48)	3													
	1/ 15A F	Neutropénie congénitale diagnostic à 3mois		n/a	Infections bactériennes période néonatale, pneumonie	G-CSF à 12 ans	Inflammation gingivale sévère	n/a	n/a	n/a		PD jusqu'à 12mm	n/a	n/a
	2/13 A F	Neutropénie congénitale			Infections ORL, pulmonaires, retard mental et surdité	G-CSF à 9 ans	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
	3/ 13 A F	Neutropénie congénitale			n/a	G-CSF	Inflammation gingivale légère	n/a	n/a	n/a		pas de poche	n/a	n/a
Okada et al. , 2001, Japon (49)	1, 3 ans H	Syndrome de Kostmann, diagnostic à 1 an		n/a	Abcès du foie, infections récurrentes de la peau	rhG-CSF depuis ses 4 ans	Inflammation gingivale sévère	Gingivorragies au brossage	n/a		PI= 1 : 30%, PI=2 : 70% (Silness et Loe)	PD= 2mm : 45%, PD= 2,5 m :40%, PD= 3mm : 15%	n/a	n/a
Defraia et al., 2001, Italie (50)	1, 19 ans F	Neutropénie congénitale, diagnostic à 10 ans		n/a	Infections ORL récurrentes pendant l'enfance	n/a	Inflammation sévère généralisée	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a

Manifestations cliniques bucco-dentaires						Manifestations radiographiques bucco-dentaires		Diagnostic parodontal retenu	Traitement parodontal mis en place	
Mobilités dentaires non physiologiques	Migrations dentaires pathologiques	Dents absentes pour raison parodontale	Caries	Douleurs ou gênes orales et qualité de vie en rapport avec la santé orale	Halitose	Type de radio	Caractéristiques de l'alvéolyse		Traitement parodontal et dentaire	Durée du suivi et évolution de la situation
n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	OTP	Alvéolyse généralisée, sévère au niveau des molaires	n/a	Avulsion 16/26/36/46 sous AG, débridement sous ATB (métronidazole)	n/a
n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a		Alvéolyse généralisée, sévère au niveau des molaires mandibulaires	Parodontite sévère	Avulsion 34/36/46, débridement sous ATB (amoxicilline+ métronidazole)	
n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a		Absence d'alvéolyse	Santé parodontale	Détartrage, Bain de bouche CHX pendant 2 semaines	
Incisives mandibulaires lactéales	n/a	n/a	Non	n/a	n/a	OTP	Alvéolyse horizontale localisée dans le secteur antérieur maxillaire et postérieur maxillaire et mandibulaire	n/a	EHO, Débridement, Bain de bouche povidone iodée, Suivi 1x/mois, Application locale d'ATB sur les zones touchées par l'inflammation gingivale	Amélioration de la santé gingivale après l'application d'ATB, apparition d'une récession sur 36
A 16 ans : mobilité III généralisée (Lindhe)	n/a	1 (26)	pas de caries	n/a	n/a	OTP	A 6 ans : alvéolyse localisée aux molaires temporaires A 16 et 19 ans : progression très rapide de l'alvéolyse quasi terminale	Parodontite sévère	EHO, Maintenance à réaliser par son dentiste traitant	Pronostic médiocre à court terme

1 ^{er} auteur, année de publication, pays d'origine	Patients inclus (N), âge (an) et sexe (H ou F), parents consanguins	Type de neutropénie congénitale, âge du diagnostic (an), premiers signes généraux conduisant au diagnostic	Cause génétique de la neutropénie congénitale	Manifestations générales de la neutropénies	Traitement de la neutropénie congénitale	Manifestations cliniques bucco-dentaires						
						Inflammation gingivale	Gingivorragie / BOP	Accroissement gingival	Tartre, plaque	Poches parodontales	Perte d'attache	
Tözüm et al., 2003, Turquie (51)	2, parents consanguins	Neutropénie congénitale sévère	n/a	Infections récurrentes de la peau, pharyngites, otites	G-CSF à partir de 1 an puis arrêt de prise régulière dans les 2 ans avant étude	Inflammation généralisée	sévère	Gingivorragies spontanées et BOP	Hypertrophie gingivale	Plaque généralisée, pas de tartre	PD de 3 à 7 mm	n/a
	2/ 9 ans F			Infections récurrentes de la peau, pharyngites, otites		Inflammation généralisée	sévère	Gingivorragies spontanées et BOP	Hypertrophie gingivale	Plaque généralisée, pas de tartre	PD de 3 à 7 mm	n/a
Carlsson et al. 2004, Suède (52)	8 (5H, 3F), âgés entre 2 -21 ans	Neutropénie congénitale sévère	n/a	Infections respiratoires et de la peau	G-CSF: Filgrastim ou lenograstim	n/a		GBI sur 6 patients : Moyenne de 17,5 %	n/a	n/a	n/a	n/a
Hakki et al. (2005), Turquie (53)	2, parents consanguins	Neutropénie congénitale sévère	n/a	Infections bactériennes récurrentes (pneumonies, otites, infections de la peau)	BACTRIM lors des épisodes infectieux	Inflammation gingivale sévère		Gingivorragies	n/a	PCR faible	n/a	Perte d'attache jusqu'à 2mm
	2/ 3 ans F			Infections bactériennes récurrentes (pneumonies, otites)	BACTRIM lors des épisodes infectieux	Inflammation gingivale généralisée modérée		n/a	n/a	PCR faible	n/a	n/a

Manifestations cliniques bucco-dentaires						Manifestations radiographiques bucco-dentaires		Diagnostic parodontal retenu	Traitement parodontal mis en place	
Mobilités dentaires non physiologiques	Migrations dentaires pathologiques	Dents absentes pour raison parodontale	Caries	Douleurs ou gênes orales et qualité de vie en rapport avec la santé orale	Halitose	Type de radio	Caractéristiques de l'alvéolyse		Traitement parodontal et dentaire	Durée du suivi et évolution de la situation
Mobilité des incisives mandibulaires	n/a	2 dents absentes	n/a	n/a	n/a	OTP	Alvéolyse localisée aux incisives mandibulaires et alvéolyse sévère au maxillaire et LIR classe III sur 1ères molaire	n/a	EHO, Débridement sous ATB 2 semaines (Augmentin), bain de bouche CHX 0,2% 7j	Refus de la thérapeutique chirurgicale, Amélioration inflammation gingivale, arrêt des gingivorragies,
n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a		Alvéolyse localisée aux incisives mandibulaire	n/a	EHO, Débridement sous ATB 2 semaines (Augmentin), bain de bouche CHX 0,2% 7j	Augmentation des PNN pendant le traitement
n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	Diminution du GBI avec la prise de G-CSF peu importe la molécule
oui	n/a	Toutes les dents temporaires	oui	n/a	n/a	OTP et rétro-alvéolaires	Dents temporaires et définitives atteintes, alvéolyse sévère sur 2e molaire temporaire mandibulaire	n/a	Débridement, bain de bouche CHX 0,2% 1x/mois, PAP	Suivi 2 ans puis absence de traitement parodontal sans dégradation
Mobilité incisives mandibulaires temporaires	n/a	n/a	Caries du biberon	n/a	n/a		Alvéolyse modérée en antérieur à la mandibule	n/a	Débridement, Bain de bouche CHX 0,2% 1x/mois, Extraction molaires maxillaires et incisives mandibulaires, Mainteneurs d'espace	

1 ^{er} auteur, année de publication, pays d'origine	Type de neutropénie					Manifestations cliniques bucco-dentaires					
	Patients inclus (N), âge (an) et sexe (H ou F), parents consanguins	congénitale, âge du diagnostic (an), premiers signes généraux conduisant au diagnostic	Cause génétique de la neutropénie congénitale	Manifestations générales de la neutropénies	Traitement de la neutropénie congénitale	Inflammation gingivale	Gingivorragie / BOP	Accroissement gingival	Tartre, plaque	Poches parodontales	Perte d'attache
Buduneli et al. (2006), Turquie (54)	2, issus de parents consanguins										
	1/ 11 ans H		n/a	Infections sévères récurrentes	BACTRIM et flucanazole	Inflammation gingivale sévère et généralisée	PBI 3,1	n/a	PI=1,9	PD= 3,05mm en moyenne	n/a
	2/ 5 ans F			n/a		Inflammation gingivale généralisée	PBI 2,7	n/a	PI=2,1	PD = 2,13mm en moyenne	n/a
Ho et al. 2007, Canada (55)	35, Age moyen 8,8 ans, 1,2H/1F	Syndrome de Shwachman Diamond	de <i>SBDS</i>	n/a	Enzymes pancréatiques et compléments alimentaires, 17% sous G-CSF, 14% sous ATB prophylactique	n/a	58% de saignements au brossage	n/a	n/a	n/a	n/a
Boisramé- Gastrin et al, 2009, France (23)	1, 12 ans, H	Neutropénie congénitale, Diagnostic à 4 ans	<i>ELANE</i>	Pharyngites, cellulites de la face, diarrhées sanglantes	G-CSF (lenograstim) 6 jours sur 7 et fédérétate de sodium	Inflammation sévère généralisée	n/a	n/a	PCR 100%	Sondage terminal sur 36 et 46	n/a

Manifestations cliniques bucco-dentaires						Manifestations radiographiques bucco-dentaires		Diagnostic parodontal retenu	Traitement parodontal mis en place	
Mobilités dentaires non physiologiques	Migrations dentaires pathologiques	Dents absentes pour raison parodontale	Caries	Douleurs ou gênes orales et qualité de vie en rapport avec la santé orale	Halitose	Type de radio	Caractéristiques de l'alvéolyse		Traitement parodontal et dentaire	Durée du suivi et évolution de la situation
n/a	n/a	non	Pas de lésions carieuses	n/a	n/a	OTP	Alvéolyse localisée sur les 1ères molaires mandibulaires, LIR sur 36 et 46	Parodontite localisée et gingivite généralisée	EHO, Débridement, Maintenance parodontale tous les mois, Application vernis fluoré tous les 6 mois	Amélioration de la santé parodontale après traitement
n/a	n/a	non	Lésions carieuses sur 16 dents temporaires	n/a	n/a	OTP	Absence d'alvéolyse	Gingivite, absence de parodontite	EHO, Détartrage, Restauration lésions carieuses, Extraction 9 dents, Mainteneurs d'espace, Maintenance parodontale tous les mois, Application vernis fluoré tous les 6 mois	
n/a	n/a	Non	Plus de caries rapportées sur les dents temporaires que sur les dents permanentes, 33% ont un retard de développement dentaire	44% douleurs à l'alimentation	n/a	n/a	n/a	n/a	Soins sous AG nécessaire pour N=1	n/a
Mobilité importante 31 et 41	oui	Non	Présence de lésions carieuses	Difficultés sociales en milieu scolaire	n/a	OTP	Alvéolyse sévère généralisée, plus marquée dans les secteurs incisifs et molaires	Parodontite agressive généralisée	EHO, Bain de bouche bicarbonate de soude 2x/j, Détartrage et débridement sous ATB, frénectomie, Avulsion 36/46, Suivi 1x/mois	Diminution de l'inflammation

1 ^{er} auteur, année de publication, pays d'origine	Patients inclus (N), âge (an) et sexe (H ou F), parents consanguins	Type de neutropénie				Manifestations cliniques bucco-dentaires					
		congénitale, âge du diagnostic (an), premiers signes généraux conduisant au diagnostic	Cause génétique de la neutropénie congénitale	Manifestations générales de la neutropénies	Traitement de la neutropénie congénitale	Inflammation gingivale	Gingivorragie / BOP	Accroissement gingival	Tartre, plaque	Poches parodontales	Perte d'attache
Carlsson et al., 2006, Suède(32)	4 1/ 30 ans, F	Syndrome de Kostmann (famille originale), diagnostic à 2 semaines	Mutation supplémentaire <i>ELANE</i> en plus de la probable mutation <i>HAX-1</i>		G-CSF	Inflammation gingivale	n/a	n/a	n/a	n/a	Antécédents récessions généralisées sur les dents temporaires
	2/ 23 ans F	Syndrome de Kostmann (famille originale), diagnostic à 5 mois	n/a, probablement <i>HAX-1</i>	Infections récurrentes de la peau, otites, blépharites les 2 premiers mois de vie	G-CSF	Inflammation gingivale	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
	3/ 22 ans, H	Syndrome de Kostmann (famille originale), diagnostic à 2 mois	n/a, probablement <i>HAX-1</i>		G-CSF + allo greffe de moelle osseuse	Absence d'inflammation gingivale	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
	4/ 13 ans H	Syndrome de Kostmann (famille originale), diagnostic à 5 mois	n/a, probablement <i>HAX-1</i>		G-CSF	Inflammation gingivale	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
Antonio et al, 2010, Brésil (56)	1, 4 ans F	Syndrome de Kostmann, diagnostic à 1 an	<i>HAX-1</i>	Infections bactériennes récurrentes (pneumonies, otites)	G-CSF depuis le diagnostic à 1 an	Inflammation sévère généralisée	BOP généralisé	Hyperplasies papillaires incisives mandibulaires	PCR 100%	PD entre 3 et 7 mm	Récession 10mm sur 81

Manifestations cliniques bucco-dentaires						Manifestations radiographiques bucco-dentaires		Diagnostic parodontal retenu	Traitement parodontal mis en place	
Mobilités dentaires non physiologiques	Migrations dentaires pathologiques	Dents absentes pour raison parodontale	Caries	Douleurs ou gênes orales et qualité de vie en rapport avec la santé orale	Halitose	Type de radio	Caractéristiques de l'alvéolyse		Traitement parodontal et dentaire	Durée du suivi et évolution de la situation
n/a	n/a	15 dents permanentes	n/a	n/a	n/a		Alvéolyse généralisée	n/a	EHO + bain de bouche CHX, extraction 7 dents maxillaires et 8 dents mandibulaires, PAP	
n/a	n/a	16 dents temporaires extraites	n/a	n/a	n/a	RA	Alvéolyse généralisée à l'âge de 5 ans, n/a pour la situation actuelle	n/a	EHO + bain de bouche CHX	Amélioration des situations parodontales après début du traitement par G-CSF, phénotype parodontal plus sévère chez le patient ayant une mutation <i>ELANE</i>
n/a	n/a	n/a	Hypo-minéralisation dents permanentes	n/a	n/a		Absence d'alvéolyse	Santé parodontale	EHO seule	
n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a		Absence d'alvéolyse	Gingivite chronique	EHO seule	
Mobilité de toutes les dents temporaires	de oui	1 (51)	Lésions carieuses sur toutes les dents temporaires	Douleurs à l'alimentation	n/a	OTP	Alvéolyse sévère généralisée temporaire	n/a	Extraction de toutes les dents temporaires sous AG, PAC, suivi tous les 3 mois	A 8 ans : absence de lésions carieuses sur les dents permanentes mais gingivite généralisée et alvéolyse au niveau des molaires permanentes

1 ^{er} auteur, année de publication, pays d'origine	Patients inclus (N), âge (an) et sexe (H ou F), parents consanguins	Type de neutropénie		Cause génétique de la neutropénie congénitale	Manifestations générales de la neutropénies	Traitement de la neutropénie congénitale	Manifestations cliniques bucco-dentaires					
		congénitale, âge du diagnostic (an), premiers signes généraux conduisant au diagnostic					Inflammation gingivale	Gingivorragie / BOP	Accroissement gingival	Tartre, plaque	Poches parodontales	Perte d'attache
Ye et al., 2011, Suède (30)	13, 8H et 5F, âgés de 6 à 50 ans	Neutropénie congénitale sévère		<i>ELANE</i> (N=6), <i>HAX-1</i> (n=4), mutation non connue (N=3)	n/a	BACTRIM N=2, G-CSF N= 13	n/a	BOP > 50% N=6	n/a	VPI > 50% N=6	PD > 4mm N=6	n/a
Marin Berna et al, 2012, Espagne (57)	1, 24 ans H	Syndrome de Kostmann, Diagnostic à 18 mois		<i>HAX-1</i>	Infections bactériennes récurrentes (otites, peau, ORL)	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
Gonzalez et al., 2014, Etats-Unis (58)	1, 16 ans, F	Syndrome de Kostmann		<i>HAX-1</i>	n/a	G-CSF (Filgrastim)	Inflammation gingivale généralisée	BOP généralisé	n/a	n/a	PD de 4 à 6 mm, LIR Récessions classe I sur 6 sites	
Biosse Duplan et al. (2018), France (59)	4, âge moyen : 28,7, 2H et 2F	Glycogen storage disease type 1B		<i>SLC37A4</i>	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	CAL moyenne : 2,3mm, 2,6mm, 4,3mm, 6mm	

Manifestations cliniques bucco-dentaires						Manifestations radiographiques bucco-dentaires		Diagnostic parodontal retenu	Traitement parodontal mis en place	
Mobilités dentaires non physiologiques	Migrations dentaires pathologiques	Dents absentes pour raison parodontale	Caries	Douleurs ou gênes orales et qualité de vie en rapport avec la santé orale	Halitose	Type de radio	Caractéristiques de l'alvéolyse		Traitement parodontal et dentaire	Durée du suivi et évolution de la situation
n/a	n/a	Édenté complet N=2	n/a	n/a	n/a	OTP	Alvéolyse (sans précision) pour N=5	Santé parodontale N=4 , Gingivite N= 2, Parodontite N= 5, phénotypes plus sévères chez les patients <i>ELANE</i>	n/a	n/a
n/a	n/a	Édenté complet	n/a	n/a	n/a	OTP	12 implants (8 maxillaires et 4 mandibulaires), Alvéolyse terminale des implants mandibulaire et alvéolyse de la moitié de hauteur implantaire sur les implants maxillaires	Péri-implantite	12 implants sous ATB	À M+5 : dépose des implants mandibulaires sous ATB car abcès mandibulaire et dysphagie aigue nécessitant une hospitalisation
n/a	n/a	n/a	Non	n/a	n/a	BLC	Alvéolyse localisée sur 36 et 46	n/a	Débridement et irrigation bétadine, Maintenance tous les 3 mois	A 1 an : diminution des poches et du BOP
n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	OTP	Pas d'alvéolyse (N=1), Alvéolyse généralisée légère (N=1) et Alvéolyse généralisée sévère (N=2)	Parodontite légère N=1, parodontite modérée N=1 et parodontite sévère N=2	n/a	n/a

1 ^{er} auteur, année de publication, pays d'origine	Patients inclus (N), âge (an) et sexe (H ou F), parents consanguins	Type de neutropénie congénitale, âge du diagnostic (an), premiers signes généraux conduisant au diagnostic	Cause génétique de la neutropénie congénitale	Manifestations générales de la neutropénies	Traitement de la neutropénie congénitale	Manifestations cliniques bucco-dentaires					
						Inflammation gingivale	Gingivorragie / BOP	Accroissement gingival	Tartre, plaque	Poches parodontales	Perte d'attache
Topcuoglu et al., 2019, Turquie (60)	9, Age moyen 11,1 ans, 5 F et 4 H	Syndrome de Kostmann	n/a	n/a	n/a	n/a	100%	n/a	Indice de plaque API : moyenne 1,4	Moyenne 2,8 mm	n/a
Alotaibi et al. (2020), Arabie Saoudite (61)	1/ 3 ans 9 mois F 2/ 22 mois, F	Autosomal récessive SNC type V	VPS45	Infektions récurrentes des VADS Infektions récurrentes des VADS	G-CSF 2X/semaine	Inflammation gingivale sévère généralisée Inflammation gingivale modérée	BOP BOP	n/a n/a	PCR important n/a	Poches profondes n/a	CAL de 4 à 7mm n/a
Krasuska et al. (2023), Pologne (62)	1, 1,5 ans H, parents consanguins	Neutropénie congénitale sévère	JAGN1	Infektions bactériennes récurrentes	G-CSF arrêté après quelques mois car intolérance, passage à une ATB prophylactique	Inflammation gingivale marginale généralisée	n/a	Hypertrophie papillaire	n/a	n/a	n/a

Manifestations cliniques bucco-dentaires						Manifestations radiographiques bucco-dentaires		Diagnostic parodontal retenu	Traitement parodontal mis en place	
Mobilités dentaires non physiologiques	Migrations dentaires pathologiques	Dents absentes pour raison parodontale	Caries	Douleurs ou gênes orales et qualité de vie en rapport avec la santé orale	Halitose	Type de radio	Caractéristiques de l'avléolyse		Traitement parodontal et dentaire	Durée du suivi et évolution de la situation
n/a	n/a	n/a	Dft : 14,8; Dfs : 35,2; DMFT : 4,7; DMFS : 9,4	n/a	n/a	n/a	n/a	N/a	n/a	n/a
Mobilités	n/a	1 (61)	Caries multiples	n/a	n/a	RA	Alvéolyse généralisée, sévère au niveau des incisives mandibulaires	n/a	Sous AG et ATB : avulsion dents mobiles et dont l'état pulpaire est compromis Pronostic amélioré par le G-CSF	
Mobilités	n/a	4 (55/65/75/85)	n/a	n/a	n/a	Pas de radio (manque de coopération)	n/a		EHO parents, Application de vernis fluoré, Suivi régulier	
n/a	Oui	5	Lésions carieuses sur 7 dents temporaires	Douleurs à l'alimentation	n/a	OTP à 5 ans	Alvéolyse généralisée et terminale sur 3 dents temporaires	n/a	A 10 ans : avulsion	
						OTP à 10 ans	Alvéolyse terminale sur les 6		A 5 ans : Sous ATB : 16/26 ; A 11 ans : détartrage, soins et avulsion avulsion 36; A 15 ans : de 4 dents temporaires, avulsions de 21 dents EHO, Application gel sous AG sous ATB + topique de CHX pendant 10 exérèse lésion jours, suivi régulier exophytique en lingual de 37	

ATB : antibiotiques. *AG* : anesthésie générale, *API* : approximal plaque index. *AL* : anesthésie locale, *AVK* : antivitamines K, *BOP* : « bleeding on probing » / saignement au sondage. *BLC* : bilan long cône. *CHX* : chlorhexidine. *DDS* : dents de sagesse. *dft*: decayed and filled tooth number for primary teeth; , *dfs* : decayed and filled tooth surface number for primary teeth. *DMFT*: decayed, missing and filled tooth number for permanent teeth. *DMFS*: decayed, missing and filled tooth surface number for permanent teeth. *EHO* : enseignement à l'hygiène orale. *GBI* : gingival bleeding index. *IP* : indice de plaque. *IV* : intra-veineuse. *ODF* : orthopédie dento-faciale. *OTP* : orthopantomogramme. *PAC* : prothèse amovible complète. *PAP* : prothèse amovible partielle. *PI* : plaque index. *PD* : « probing depth » /profondeur de poche. *PNN* : polynucléaires neutrophiles. *VADS* : voies aéro-digestives supérieures. *VPI* : visible plaque index.

Vu, le Directeur de thèse

Vu, le Doyen de l'UFR d'Odontologie

Professeur Martin BIOSSE DUPLAN

Professeur Vianney DESCROIX

Vu, le Président d'Université Paris Cité

Professeur Édouard KAMINSKI

Pour le Président et par délégation,

Le Doyen Vianney DESCROIX

Manifestations parodontales des neutropénies congénitales : revue narrative de la littérature et analyse rétrospective d'une cohorte

Axelle Schwab. Manifestations parodontales des neutropénies congénitales : revue narrative de la littérature et analyse rétrospective d'une cohorte. 2023. 58 p. : ill. Réf. bibliographiques p. 30-34.

Sous la direction de M. le Professeur Martin Biosse Duplan.

Université Paris Cité
UFR d'Odontologie
1, rue Maurice Arnoux - 92120 Montrouge
5, rue Garancière - 75006 Paris