

**UNIVERSITE DE LILLE**

**FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE**

[Année de soutenance :2019]

N°:

THESE POUR LE

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE**

Présentée et soutenue publiquement le 16 décembre 2019

Par Max FAILLE

Né le 25 novembre 1990 à Arras– France

**PHYSIOPATHOLOGIE DES PARODONTITES APICALES  
PRIMAIRES INFECTIEUSES : ETUDE DES COMPOSANTES BACTERIENNES,  
INFLAMMATOIRES ET IMMUNOLOGIQUES**

**JURY**

Président : Monsieur le Professeur Etienne DEVEAUX

Assesseurs : Monsieur le Docteur Thibault BÉCAVIN

Madame le Docteur Alessandra BLAIZOT

Monsieur le Docteur Xavier COUTEL

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

## **PERSONNEL ENSEIGNANT DE L'U.F.R.**

### **PROFESSEURS DES UNIVERSITES :**

|                      |   |
|----------------------|---|
| P. BEHIN             | Prothèses   |
| T. COLARD            | Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux                |
| E. DELCOURT-DEBRUYNE | Professeur Emérite Parodontologie                           |
| <b>C. DELFOSSE</b>   | <b>Responsable du Département d'Odontologie Pédiatrique</b> |
| E. DEVEAUX           | Dentisterie Restauratrice Endodontie                        |

### MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

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

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

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

**Remerciements,**

Aux membres du jury

**Monsieur le Professeur Etienne DEVEAUX**

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

*Section Réhabilitation Orale*

*Département Dentisterie Restauratrice Endodontie*

Docteur en Chirurgie Dentaire

Docteur en Sciences Odontologiques

Docteur en Odontologie de l'Université de Lille 2

Habilité à Diriger des Recherches

Ancien Doyen de la Faculté de Chirurgie Dentaire de Lille.

Membre associé national de l'Académie de Chirurgie Dentaire.

Personne Compétente en Radioprotection

Ancien Président de la Société Française d'Endodontie

Chevalier dans l'ordre des palmes académiques.

.

*Vous me faites l'honneur de présider ce jury.  
Soyez assuré de mon profond respect.  
Veuillez recevoir l'expression de mes  
sincères remerciements*

**Monsieur le Docteur Thibault BÉCAVIN**

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

*Section Réhabilitation Orale*

*Département Dentisterie Restauratrice – Endodontie*

Docteur en Chirurgie dentaire

Master 2 Biologie et Santé de Lille 2

Docteur de l'Université de Lille 2

*Vous avez spontanément accepté de juger ce  
travail et je vous en remercie vivement.  
Veuillez recevoir l'expression de mes sentiments  
les plus reconnaissants et respectueux.*

**Madame le Docteur Alessandra BLAIZOT**

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

*Section Développement, Croissance et Prévention*

*Département Prévention, Epidémiologie, Economie de la santé, Odontologie Légale*

Docteur en Chirurgie Dentaire

Docteur en éthique médicale de l'université Paris Descartes (Paris V)

Assesseur à la pédagogie

Master II : Sciences, technologies, santé à finalité recherche. Mention Ethique, Spécialité éthique médicale et bioéthique-Université Paris Descartes (Paris V)

Master II : Sciences, technologies, santé à finalité de recherche. Mention santé publique, Spécialité épidémiologie clinique-Université Paul Sabatier (Toulouse III)

Maîtrise : Sciences de la vie et de la santé à finalité recherche. Mention méthodes d'analyses et gestion en santé publique, Spécialité épidémiologie clinique- Université Paul Sabatier (Toulouse III)

Diplôme Inter-Universitaire en pédagogie des sciences de la santé-Université de Rouen-Normandie

Diplôme Universitaire de recherche Clinique en Odontologie-Université Paul Sabatier (Toulouse III)

*C'est avec gentillesse et spontanéité que vous avez accepté de faire partie de ce jury de thèse, et je vous en remercie. Soyez assuré de ma plus profonde estime à votre égard.*



**Monsieur le Docteur Xavier COUTEL**

**Maître de Conférences des Universités (Associé) – Praticien Hospitalier  
Attaché des CSERD**

Section Chirurgie Orale, Parodontologie, Biologie Orale  
Département Biologie Orale

Docteur en Chirurgie Dentaire

*Vous m'avez guidé dans la réalisation de ce travail.  
Merci pour votre bienveillance, votre patience, votre  
écoute et vos conseils.  
Veuillez trouver ici, l'expression de ma profonde  
reconnaissance et mes remerciements les plus  
sincères.*



## Table des matières

|   |           |
|---|-----------|
| <b>LISTE DES ABREVIATIONS .....</b>   | <b>13</b> |
| <b>1 INTRODUCTION .....</b>   | <b>14</b> |
| <b>2 GENERALITES .....</b>  | <b>16</b> |
| 2.1 RAPPEL ANATOMIQUE .....   | 16        |
| 2.2 CLASSIFICATION DES PARODONTITES APICALES .....  | 17        |
| 2.3 HISTOPATHOLOGIE DES PARODONTITES APICALES .....                                       | 18        |
| <b>3 PHYSIOPATHOLOGIE DES PARODONTITES APICALES : LA<br/>COMPOSANTE BACTERIENNE .....</b> | <b>21</b> |
| 3.1 NOTIONS DE MICROBIOLOGIE BUCCALE .....  | 21        |
| 3.2 DENOMINATION ET REGROUPEMENT DES BACTERIES.....                                       | 23        |
| 3.3 CLASSIFICATION MORPHO-FONCTIONNELLE DES BACTERIES .....                               | 24        |
| 3.4 ORGANISATION STRUCTURALE BACTERIENNE .....  | 25        |
| 3.4.1 <i>Les étapes de formation du biofilm endodontique</i> .....                        | 26        |
| 3.5 SPECIFICITE DU BIOFILM ENDODONTIQUE .....   | 28        |
| 3.5.1 <i>Biofilm supra-gingival et biofilm endodontique</i> .....                         | 28        |
| 3.5.1.1 Biofilm supra-gingival .....  | 28        |
| 3.5.1.2 Biofilm endodontique.....   | 30        |
| 3.5.2 <i>Maturation du biofilm endodontique : déterminants écologiques</i><br>32          |           |
| 3.5.2.1 Les facteurs d'adhésion, d'agrégation et de coagrégation                          | 32        |
| 3.5.2.2 Les facteurs physico-chimiques.....   | 32        |
| 3.5.2.2.1 L'humidité .....  | 32        |
| 3.5.2.2.2 Le pH, la température.....  | 33        |
| 3.5.2.2.3 Le potentiel d'oxydoréduction .....   | 33        |
| 3.5.2.3 Les facteurs nutritionnels .....  | 34        |
| 3.5.2.4 Les interactions bactériennes .....   | 35        |
| 3.5.2.5 Niche écologique.....   | 36        |
| 3.6 PATHOGENICITE ET FACTEUR DE VIRULENCE DES BACTERIES<br>ENDODONTIQUES .....            | 37        |
| 3.6.1 <i>Les principales endotoxines connues</i> .....                                    | 38        |
| 3.6.1.1 Les lipopolysaccharides .....   | 38        |
| 3.6.1.2 Les peptidoglycanes .....   | 39        |
| 3.6.1.3 Les acides lipotéichoïques .....  | 39        |
| 3.6.1.4 Les capsules .....  | 39        |
| 3.6.1.5 Les flagelles .....   | 39        |
| 3.6.1.6 L'ADN bactérien .....   | 39        |
| 3.6.2 <i>Les principales exotoxines connues</i> .....                                     | 40        |
| 3.6.2.1 Les leucotoxines .....  | 40        |
| 3.6.2.2 Les polyamines .....  | 40        |

|   |           |
|---|-----------|
| 3.6.2.3 Les anions superoxydes .....  | 40        |
| 3.6.2.4 Les protéines de chocs thermiques .....   | 41        |
| <b>4 PHYSIOPATHOLOGIE DES PARODONTITES APICALES : LA<br/>COMPOSANTE IMMUNITAIRE, INFLAMMATOIRE ET LE<br/>MECANISME DE REPARATION TISSULAIRE .....</b> | <b>43</b> |
| 4.1 LA COMPOSANTE IMMUNITAIRE .....   | 43        |
| 4.1.1 <i>Le rôle des cellules immunitaires impliquées dans la<br/>parodontite apicale .....</i>   | <i>43</i> |
| 4.1.1.1 Les cellules présentatrices de l'antigène .....   | 43        |
| 4.1.1.2 Les macrophages.....  | 44        |
| 4.1.1.3 Les lymphocytes T .....   | 45        |
| 4.1.1.4 Autres acteurs impliqués dans l'immunité locale .....   | 46        |
| 4.1.2 <i>Le complément.....</i>   | <i>47</i> |
| 4.2 LA COMPOSANTE INFLAMMATOIRE.....  | 48        |
| 4.2.1 <i>Généralités .....</i>  | <i>48</i> |
| 4.2.2 <i>Rôles des médiateurs chimiques .....</i>   | <i>48</i> |
| 4.2.2.1 Les chimiokines.....  | 48        |
| 4.2.2.2 Les cytokines.....  | 49        |
| 4.2.2.2.1 Les mécanismes régulateurs des cytokines .....  | 53        |
| 4.2.3 <i>La résorption osseuse péri-apicale .....</i>   | <i>54</i> |
| 4.3 LES MECANISMES DE REPARATION TISSULAIRES LOCALES DES<br>PARODONTITES APICALES .....   | 55        |
| 4.3.1 <i>La formation de la capsule fibreuse dans les parodontites<br/>apicales primaires granulomateuses et kystiques.....</i>                       | <i>55</i> |
| 4.3.2 <i>La formation de la couche épithéliale dans les parodontites<br/>apicales primaires granulomateuse et kystiques .....</i>                     | <i>56</i> |
| 4.3.2.1 Les parodontites apicales primaires granulomateuses .....   | 56        |
| 4.3.2.2 Les parodontites apicales primaires kystiques .....   | 57        |
| <b>5 CONCLUSION.....</b>  | <b>60</b> |
| <b>TABLE DES ILLUSTRATIONS.....</b>   | <b>61</b> |
| <b>LISTE DES TABLEAUX.....</b>  | <b>62</b> |
| <b>RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....</b>   | <b>63</b> |

## **Liste des abréviations**

|                    |  |
|--------------------|--|
| CMH I :            | Complexe Majeur d'Histocompatibilité de classe 1                     |
| CMH II :           | Complexe Majeur d'Histocompatibilité de classe 2                     |
| CRP :              | Protein C reactiv  |
| EGF :              | Epidermal Growth Factor (facteur de croissance épidermique)          |
| ERM :              | Epithelial Rests of Malassez (restes épitheliaux de Malassez)        |
| GCP-2 :            | Granulocyte Chemotactic Protein-2                                    |
| GM-CSF:            | Granulocyte Macrophage - Colony Stimulating Factor                   |
| IgM :              | Immunoglobuline M  |
| IL :               | InterLeukine   |
| INF $\gamma$ :     | Interferon $\gamma$  |
| NC :               | Neutrophil Chemokines  |
| KGF :              | Keratinocyte Growth Factor (facteur de croissance des kératinocytes) |
| LcT <sub>h</sub> : | Lymphocyte T helpneur  |
| LIPOE :            | Lésion Inflammatoire Péri-radriculaire d'Origine Endodontique        |
| LPS :              | Lipopolysaccharide   |
| MCP-3 :            | Monocyte Chemotactic Protein-3                                       |
| MEB :              | Microscopie Electronique à Balayage                                  |
| MIP-1:             | Macrophage Inflammatory Protein 1                                    |
| MMPs:              | Metalloprotéinases   |
| NLR :              | Nod Like Receptor  |
| OB :               | Ostéoblastes   |
| OC :               | Ostéoclastes   |
| OPG :              | Osteoprogétérin  |
| PCR :              | Polymerase Chain Reaction (réaction en chaîne de la polymérase)      |
| PGL :              | Prostaglandine   |
| PG :               | Proteoglycanes   |
| PMN :              | Leucocyte Polymorphonucléaire  |
| PRR :              | Pattern Recognition Receptor   |
| RANK :             | Receptor Activator for Nuclear Factor KB                             |
| RANKL :            | Receptor Activator for Nuclear Factor KB Ligand                      |
| RANTES :           | Regulated upon Activation Normal T cell Expressed and Secreted       |
| SOCS :             | Suppressors of Cytokine Signaling protein                            |
| TGF $\beta$ :      | Transforming Growth Factor beta                                      |
| TGF $\alpha$ :     | Transforming Growth Factor alpha                                     |
| TNF $\alpha$ :     | Tumor Necrosis Factor alpha  |
| TLR :              | Toll Like Receptor   |

# 1 Introduction

Les parodontites apicales sont des lésions des tissus péri-apicaux suite à la colonisation du parenchyme pulpaire coronaire et intra-radulaire principalement d'origine infectieuse. La prévalence de la parodontite apicale varie de 7% à 86% selon les populations étudiées, selon si le sujet est fumeur ou non, selon l'accessibilité aux soins buccodentaires [47], selon l'âge civil de l'individu, selon les antécédents de traitements coronaires de la dent considérée [16]. D'étiologie multifactorielle, elles peuvent être le résultat de différentes agressions :

- principalement infectieuses ou septiques d'origine bactérienne,

*Remarque : Bien que plusieurs centaines d'espèces bactériennes résident dans la cavité buccale, un nombre restreint de bactéries est impliqué dans la colonisation de l'endodonte. Les bactéries Gram+ (streptocoques) dominent la flore tubulaire de la dentine cariée et stimulent l'adhésion et la croissance intra-tubulaire bactérienne au contact des composants collagéniques matricielles de la dentine constituant ainsi un réservoir bactérien empêchant la bonne cicatrisation des tissus attenants dentaires et péri-dentaires[33].*

- mais aussi, en moindres proportions, dans un contexte aseptique (ex : origines traumatiques, médicamenteuses) [39].

Ces agressions aiguës comme chroniques du parenchyme pulpaire altèrent le potentiel de réparation pulpo-dentinaire.

A la différence des parodontites apicales primaires, les parodontites apicales secondaires ou persistantes font suite à une reprise de lésion péri-apicale alors qu'un traitement endodontique initial a été réalisé. Dans la majorité des cas où les racines présentent des lésions péri-apicales résistantes (échec thérapeutique), la cause retrouvée est une infection intra-radulaire persistante ou secondaire qui joue un rôle majeur dans l'échec du traitement endodontique initial [44]. Parmi les micro-organismes résistants qui ont été identifiés, on peut citer *Enterococcus faecalis* (77%) et quatre autres espèces anaérobiques *Pseudoramibacter alactolyticus* (52%), *Propionibacterium propionicum* (52%), *Dialister pneumosintes* (48%), et *Filifactor alocis* (48%). De plus, des espèces fongiques sont également retrouvées telles que *Candida albicans* (9% des cas) [56].

L'état actuel des connaissances montre que la parodontite apicale primaire d'origine endodontique est principalement causée par des bactéries présentes dans le canal radiculaire [53]. Les microorganismes principalement des bactéries, organisées en biofilm se logent dans le système endocanalalaire ce qui assure leur survie et leur virulence (capacités intrinsèques à échapper aux systèmes de défense et à se multiplier chez l'hôte), ainsi que l'expression de leur pouvoir pathogène (capacité de provoquer des lésions tissulaires secondaires à la réaction inflammatoire engendrée liée à la libération et à l'activation de différents composants de l'agent pathogène)[23]. Dans cette complexe relation hôte-pathogène, de très nombreux composants bactériens sont capables de moduler les réponses inflammatoires et les réponses immunes de l'hôte et ces propriétés modulatrices diffèrent d'une souche bactérienne à une autre. Le polymorphisme génétique bactérien associé au polymorphisme génétique humain et aux différents sites d'infection, rendent ainsi extrêmement complexe l'étude des mécanismes physiopathologiques des états septiques [43], en particulier concernant les états septiques de la région péri-apicale dentaire.

Le déséquilibre de cette balance au profit d'une augmentation de la charge bactérienne (et facteurs de virulence associés propres aux souches bactériennes intra-canalaire résistantes) face à la réponse de l'hôte devant cette réaction inflammatoire locale conduit à des lésions plus ou moins importantes des tissus du péri-apex (cément, ligament alvéolo-dentaire et os alvéolaire), observables en radiographie conventionnelle à visée diagnostique, nommée Lésions Inflammatoires Péri-apicales d'Origine Endodontique (LIPOE).

Le but de ce travail de thèse est de décrire les acteurs et les processus biologiques qui concourent au développement du processus pathogénique de ces parodontites apicales/lésions péri-apicales, en particulier la composante bactérienne (étiologie primaire), la composante immunitaire et inflammatoire (étiologie secondaire).

Après une introduction axée sur la physiopathologie des parodontites apicales primaires, nous décrivons comment les bactéries colonisent le système endocanalalaire, quels sont les déterminants intrinsèques (facteurs de virulence) des différentes souches bactériennes retrouvées (approche écologique) ? et par quels mécanismes biologiques cette dysbiose endodontique conduit à l'initiation et

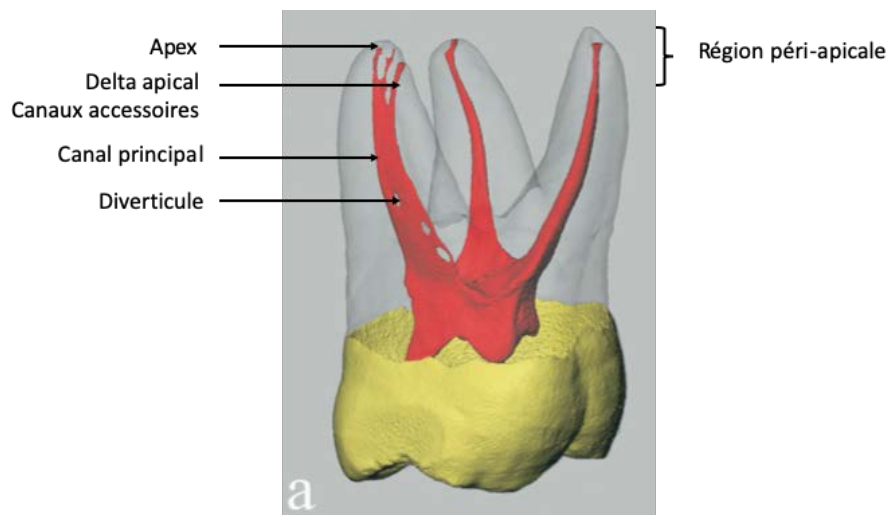
l'entretient d'une réaction inflammatoire locale et *in fine* à la survenue de lésions tissulaires de la région péri-apicale (pouvoir pathogène) ?

## 2 Généralités

### 2.1 Rappel anatomique

La cavité endodontique abrite le parenchyme pulpaire (autrement appelé pulpe dentaire). Elle se divise en deux parties :

- une partie coronaire qui correspond à la chambre pulpaire,
- une partie radiculaire qui va du plancher de la chambre pulpaire jusqu'au foramen apical, situé à l'apex de la dent (Figure1).



**Figure 1 : Rendu volumique 3D illustrant la morphologie du complexe pulpo-dentinaire sur une molaire maxillaire : la région apicale est pourvue de nombreux canaux accessoires latéro-radiculaires qui communiquent avec l'espace desmodontal [9].**

L'organisation histologique de la région apicale est composée de 3 tissus [39]:

- le cément radiculaire accolé à la dentine radiculaire,
- le desmodonte rattaché au cément et à l'os alvéolaire,
- l'os alvéolaire.



## 2.2 Classification des parodontites apicales

Les parodontites apicales aiguës et chroniques correspondent à des lésions inflammatoires du péri-apex, souvent symptomatiques, d'origine principalement infectieuse [29].

Différents types de parodontites apicales chroniques ont été décrites (Figure 2):

- la lésion granulomateuse ; elle découle d'une évolution lente de la réaction inflammatoire. Il est observé généralement une infiltration lymphoplasmocytaire du péri-apex associée à une destruction osseuse adjacente. Elle peut être épithélialisée ou non, et évoluer vers un abcès secondaire, la fistulisation ou la transformation en kyste [27],
- la lésion kystique ; elle est l'évolution du granulome en kyste inflammatoire. Elle forme une cavité distincte des tissus adjacents [16],
- la lésion abcédée (fistulisée ou non) ; généralement drainant des exsudats inflammatoires pouvant survenir après un abcès péri-apical ou après un processus de longue durée impliquant une épithélialisation du trajet fistuleux [16],
- la lésion de type « ostéite condensante » ; c'est une réaction de densification de l'os péri-apical en conséquence d'une irritation de faible intensité en général une pulpite chronique, elle est associée ou non à des phénomènes d'hypercémentose.

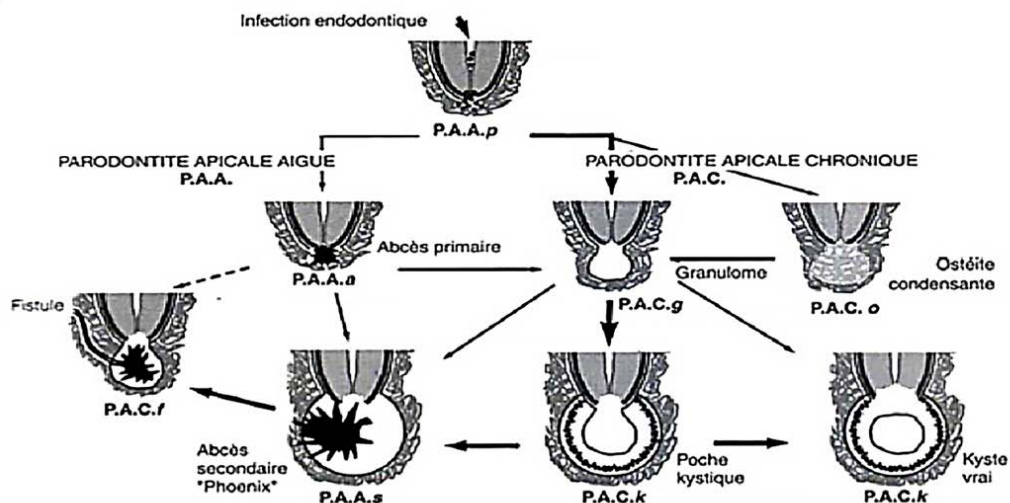
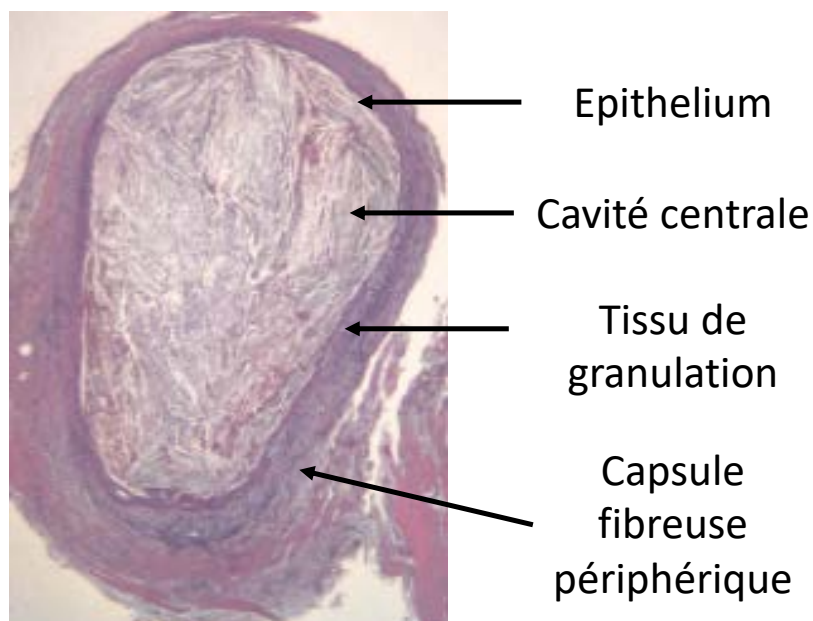


Figure 2 : Les différents types de parodontites apicales ainsi que leurs évolutions possibles [16].

## 2.3 Histopathologie des parodontites apicales

Les lésions granulomateuses sont constituées de cellules de défense, à savoir les leucocytes mononucléés et polymorphonucléaires, ainsi que des éléments fibrovasculaires, sans séparation distincte avec le tissu osseux adjacent (Figure 3). L'apparence histologique du granulome apical reflète chaque phase du mécanisme inflammatoire péri-apical, allant de la phase aigüe débutante au stade final constitué respectivement de granulomes exsudatifs, granulofibrotiques et fibrotiques. Une zone exsudative excessive est caractérisée par une nécrose importante avec œdème interstitiel, ce qui correspond d'un point de vue clinique à des parodontites apicales aigües débutantes ou à l'exacerbation d'une parodontite apicale chronique [37]. Le granulome apical peut à tout moment devenir un kyste péri-apical.

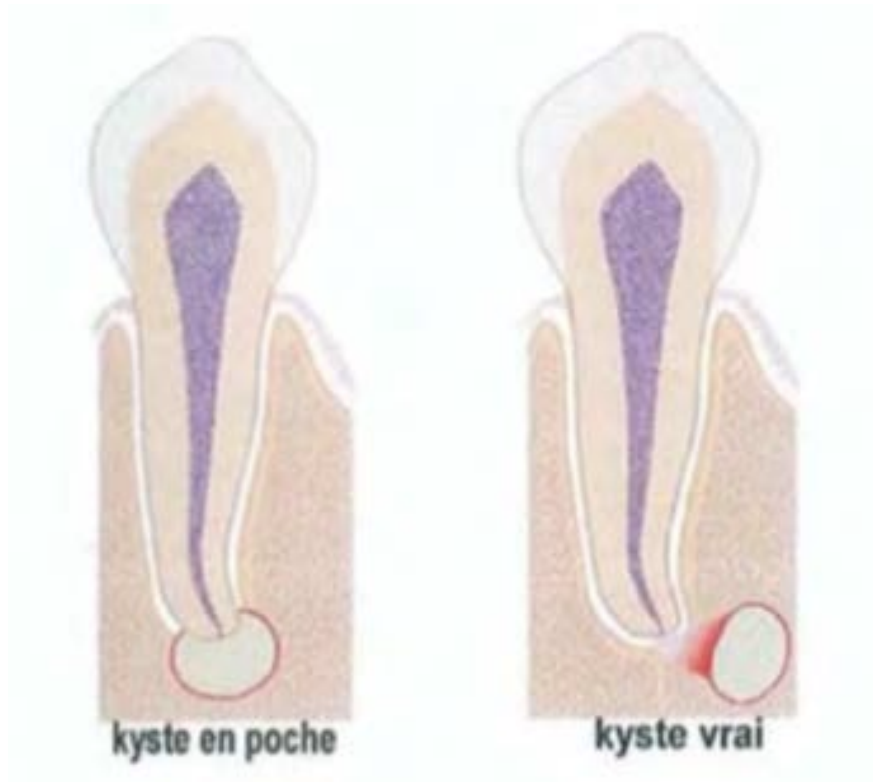


**Figure 3 : Coupes histologique d'un kyste vrai [48].**Quatre éléments principaux sont observés : une cavité centrale (sérosité, débris de nécrose), un épithélium squameux stratifié d'épaisseur variable plus ou moins continu, un tissu de granulation (vaisseaux, macrophage, lymphocyte T) et une capsule fibreuse collagénique périphérique.

Les lésions kystiques vont présenter en plus d'une capsule fibreuse collagénique périphérique une doublure constituée d'un épithélium stratifié, formant une cavité pathologique fermée, distincte des tissus adjacents. Seule l'analyse histopathologique permet de les différencier des granulomes apicaux [21].

Il y a 2 types de kystes (Figure 4):

- les kystes en poche, en communication avec le foramen apical,
- les kystes vrais formant une cavité distincte du foramen apical.



**Figure 4 : Schéma des kystes vrais et en poche [2].**

Les conditions favorables à la formation d'une parodontite apicale par les micro-organismes sont :

- une présence de micro-organismes en quantité suffisante (notion de charge bactérienne) pour initier une lésion tissulaire apicale,
- l'expression locale des facteurs de virulence propres aux souches bactériennes pathogènes,
- un environnement intra-canalair permettant d'assurer la survie, la croissance et la prolifération des micro-organismes présents dans le système intra-canalair,
- un système de défense de l'hôte défaillant favorisant l'amplification de la réaction inflammatoire locale et l'expression du pouvoir pathogène qui conduit au développement de lésions tissulaires péri-apicales [54].

La pathogénicité est due à une communauté de microorganisme, un ensemble d'espèces [53].

### Généralités

**Ce qu'il faut retenir** : Deux types principaux de parodontites apicales peuvent être distingués sur le plan histopathologique : aiguë et chronique. Chacune de ces parodontites apicales se décline en sous-catégories : granulomateuse, kystique, abcédée et ostéite condensante (Figure 2). Elles résultent de la colonisation intra-canalaire de diverses souches bactériennes, qui dans un environnement propice à leur développement, leur croissance et leur survie, se multiplient et expriment leurs facteurs de virulence localement et conduisent *in fine* à des lésions tissulaires du péri-apex (cément cellulaire mixte, desmodonte et os alvéolaire péri-radiculaire. Cette décharge toxique est à l'origine d'une réaction inflammatoire locale entretenue et dépassant, dans le cas des parodontites apicales réfractaires, les capacités immunitaires et de défense de l'hôte.

### **3 Physiopathologie des parodontites apicales : La composante bactérienne**

#### **3.1 Notions de microbiologie buccale**

Les données récentes sur la composante bactérienne de la flore buccale résultent d'une amélioration des connaissances en microbiologie endodontique grâce à l'apparition de nouvelles techniques d'exploration des microorganismes et de leurs produits, principalement issue de la biologie moléculaire, tableau 1 [58].

La majorité des bactéries présentes dans le système endo-canalair a été étudiée par des approches à la fois *in vitro* mais aussi *in vivo*. Certains microorganismes ne survivent qu'en condition *in vivo*, ceux-ci peuvent jouer un rôle primordial dans la pathogénicité des parodontites apicales.

Deux notions de microbiologie sont particulièrement importantes :

- La sensibilité en microbiologie est la capacité d'une méthode à identifier la plus petite quantité de bactéries ou de produits dérivés ou substances.
- La spécificité en microbiologie est la capacité d'une technique à reconnaître précisément une bactérie, une substance [1].

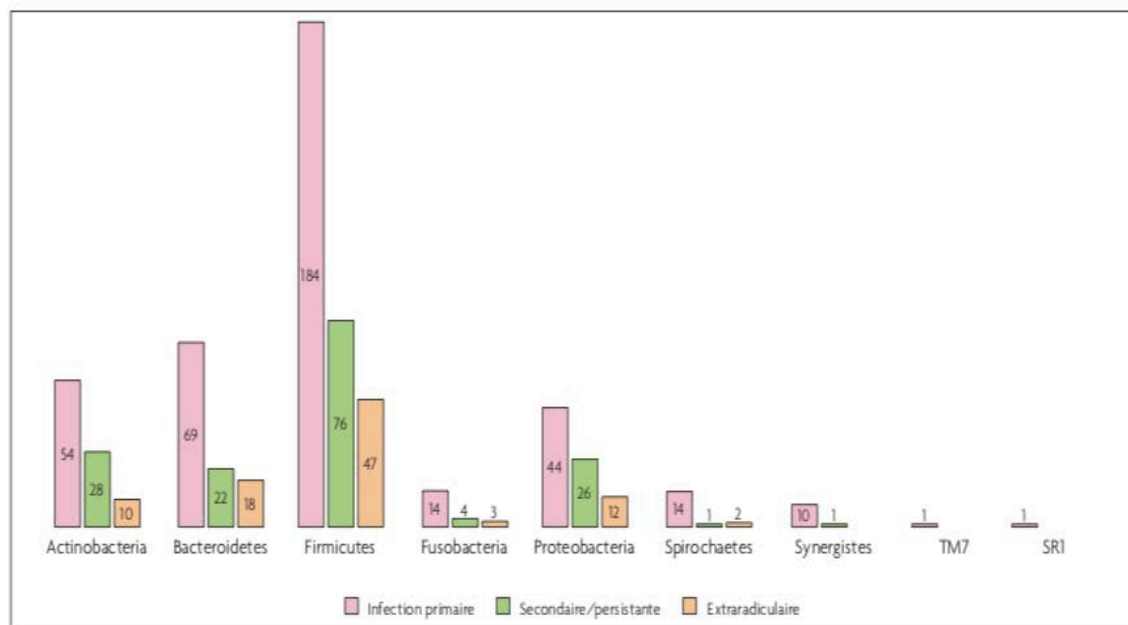
**Tableau 1 : Les différentes techniques d'études du biofilm endodontique avec leurs avantages et inconvénients [58,59]. Se, sensibilité ; Sp, spécificité.**

|   |   | <b>Avantages</b>   | <b>Inconvénients</b>  |
|---|---|--|---|
| <b>Mise en culture</b>                      |   | Etude d'une grande diversité de bactéries  | Taxons non-cultivable ne sont pas identifiés<br>Faible Se et Sp |
| <b>Microscopie</b>                          |   | Simplicité   | Faible Se et Sp   |
| <b>Méthode immunologique</b>                |   | Détection des taxons recherchés  | Sp variable en fonction de l'anticorps et de l'individu         |
| <b>Technique d'identification génétique</b> | <b>PCR</b>                                    | Haute Se et Sp   | Etude qualitative d'un seul taxon<br>Biais lié au prélèvement   |
|   | <b>PCR multiplex</b>                          | Détection de plusieurs taxons<br>Haute Se et Sp  | Biais lié au prélèvement  |
|   | <b>PCR à spectre large</b>                    | Détecter des taxons attendus, inattendus<br>Haute Se et Sp   | Biais lié au prélèvement  |
|   | <b>Méthode en damier d'hybridation d'ADN</b>  | Haute Se et Sp<br>Biofilm endodontique+  | Etude des taxons recherchés                                     |
|   | <b>Technique d'hybridation in situ (FISH)</b> | Pas de biais dû au prélèvement<br>Haute SS et SP proportion en fonction de la situation spatiale des bactéries | Etude des taxons recherchés                                     |

### 3.2 Dénomination et regroupement des bactéries

Les bactéries endodontiques sont des êtres vivants unicellulaires. Ces êtres vivants sont divisés en 3 domaines les *Eucarya*, *Archea* et *Bacteria* auquel appartient les bactéries [53]. Les domaines *Eucarya* et *Archea* sont peu représentés dans les infections endodontiques hormis *Candida albicans* qui appartient aux *Eucarya*, c'est un champignon souvent présent dans les parodontites apicales persistantes ou secondaires.

Les *Bacteria* comprennent 36 phyla (classes) dont 13 sont détectées dans la cavité buccale et seulement 9 sont retrouvées dans les parodontites apicales toutes confondues. Les phyla (Figure 5) sont subdivisés en groupes taxonomiques (familles, genres) ou unités taxonomiques (espèces). 317 taxons différents sont recensés dans les parodontites apicales [53]. Une trentaine de taxons différents qui sont capables de coloniser le système endo-canalair, sont souvent retrouvés par canal [53].



**Figure 5 : Classification taxonomique des principales espèces bactériennes présentes dans les parodontites apicales [57].**

### 3.3 Classification morpho-fonctionnelle des bactéries

On distingue les bactéries de différentes manières :

- leur forme (bacille ou bâtonnet ou tiges, coque, filament)
- leur parois (classification de gram, les gram positif ont une paroi épaisse, gram négatif ont une paroi fine)[3].
- leur condition de survie (aérobie, anaérobie, stricte, facultative) [65].

**Tableau 2 : Principales familles taxonomiques et leur classification dans les parodontites apicales primaires [65].**

| <b>Tableau 3.1 Les genres bactériens représentés dans les infections endodontiques</b>  |   |  |  |
|---|---|--|--|
| <b>Bactéries à Gram négatif</b>   |   | <b>Bactéries à Gram positif</b>  |  |
| <b>Anaérobies</b>   | <b>Facultatifs</b>  | <b>Anaérobies</b>  | <b>Facultatifs</b>   |
| <b>Bâtonnets</b>  |   | <b>Bâtonnets</b>   |  |
| <i>Dialister</i><br><i>Porphyromonas</i><br><i>Tannerella</i><br><i>Prevotella</i><br><i>Fusobacterium</i><br><i>Campylobacter</i><br><i>Pyramidobacter</i><br><i>Catonella</i><br><i>Selenomonas</i><br><i>Centipeda</i> | <i>Capnocytophaga</i><br><i>Eikenella</i><br><i>Haemophilus</i> | <i>Actinomyces</i><br><i>Pseudoramibacter</i><br><i>Filifactor</i><br><i>Eubacterium</i><br><i>Mogibacterium</i><br><i>Propionibacterium</i><br><i>Eggerthella</i><br><i>Olsenella</i><br><i>Bifidobacterium</i><br><i>Slackia</i><br><i>Atopobium</i><br><i>Solobacterium</i><br><i>Lactobacillus</i> | <i>Actinomyces</i><br><i>Corynebacterium</i><br><i>Lactobacillus</i> |
| <b>Cocci</b>  |   | <b>Cocci</b>   |  |
| <i>Veillonella</i><br><i>Megasphaera</i>  | <i>Neisseria</i>  | <i>Parvimonas</i><br><i>Peptostreptococcus</i><br><i>Finegoldia</i><br><i>Peptoniphilus</i><br><i>Anaerococcus</i><br><i>Streptococcus</i><br><i>Gemella</i>   | <i>Streptococcus</i><br><i>Enterococcus</i><br><i>Granulicatella</i> |
| <b>Spirilla</b>   |   |  |  |
| <i>Treponema</i>  |   |  |  |



### 3.4 Organisation structurale bactérienne

Les bactéries endodontiques retrouvées dans les parodontites apicales primaires vont coloniser l'endodonte nécrosé soit sous formes isolées, appelées planctonique (ou sessile), soit sous forme de biofilm (dans 80% des cas). La présence de biofilm extra-radiculaire est retrouvé dans seulement 6% des cas de parodontites apicales primaires [49].

Les biofilms sont des bactéries encapsulées dans une matrice polysaccharidique (jusqu'à 85% du volume) qui adhèrent soit les unes aux autres soit aux surfaces soit aux interfaces (ici la dentine intra-canalair). C'est une condensation de minces couches qui peuvent inclure des bactéries, des champignons, des virus. Les bactéries planctoniques vont être indispensables à la formation du biofilm, on peut les voir à l'intérieur ou à l'extérieur du biofilm (Figure 6).

Cette organisation va être un avantage pour les bactéries du biofilm. Elle forme une communauté structurée en trois dimensions. Ces communautés vont être parcourues par des canaux de fluides permettant le transport de substrats, de déchets, de molécules de signalisations, de métabolites [28].

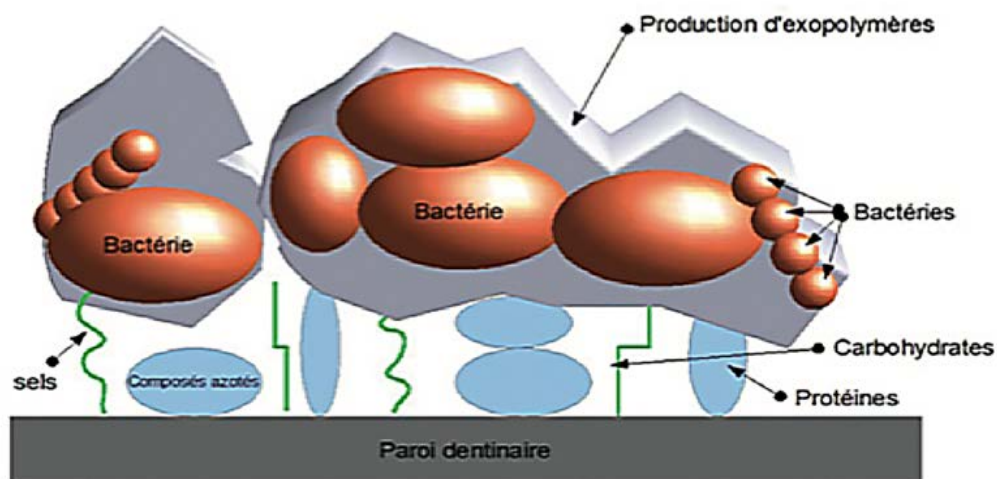
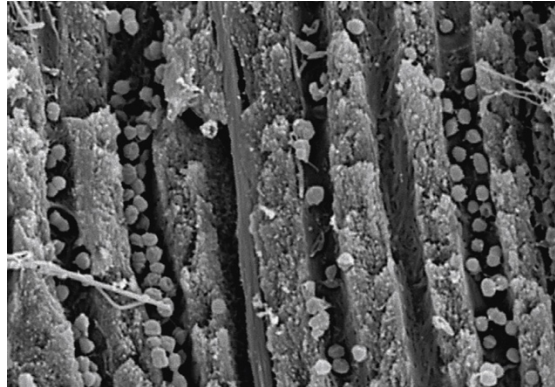


Figure 6 : Schéma de la structure d'un biofilm endodontique [18].

### 3.4.1 Les étapes de formation du biofilm endodontique

Les premières bactéries qui vont coloniser les tubulis dentinaires sont les Streptocoques (Figure 7). Les principaux Streptocoques sont les *S.Sanguis*, *S.Mitis*, *S.Gordini* et *S.Intermedius*. Ils ont la capacité de se fixer au collagène de type 1 de la dentine intra-tubulaire camérale et radiculaire par leurs polypeptides antigènes 1 et 2 [33].



**Figure 7 : Image prise au microscope à balayage (MEB) représentant des cocci colonisant les tubuli dentinaires [65].**

La première étape est l'**adsorption réversible** des premières espèces bactériennes **au substrat** (Figure 8, 1). C'est la fixation des premières bactéries au substrat (ici le collagène de type 1). Cette étape résulte d'une force d'attraction inférieure des streptocoques au substrat comparativement à la force de détachement. Les streptocoques vont être capables de s'agglomérer les uns aux autres, c'est ce qu'on appelle l'auto-agrégation. Cette dernière est l'adhésion entre des bactéries de mêmes espèces. La plupart des bactéries utilisent un système de communication, le *quorum sensing*, fondé sur la sécrétion et la perception de petites molécules appelées auto-inducteurs qui leur permettent d'adapter leur comportement en fonction de la taille de la population. Les bactéries mutualisent ainsi leurs efforts de survie en synchronisant entre elles la régulation de gènes impliqués notamment dans la virulence ou la formation du biofilm [18]. Les bactéries possèdent également des protéines (comme les adhésines,  $\alpha$ -amylase) ainsi que des fimbriae (pili). Les fimbriae sont de longues macromolécules filamenteuses au bout desquelles sont attachées des sous-unités protéiques. Ces sous-unités sont impliquées dans l'adhésion aux surfaces et aux autres bactéries [12,23].

Dans un second temps, les forces d'attachement deviennent supérieures aux forces de détachements, c'est l'**adsorption irréversible au substrat** (Figure 8, 2). Parallèlement à cet ancrage au substrat, un amas bactérien s'organise par la coagrégation de colonisateurs secondaires (adhésion entre des bactéries d'espèces différentes) comme *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Fusobacterium*. Les streptocoques présentent des récepteurs spécifiques comme les adhésines. les *Streptococcus gordini* se lient à *Actinomyces naeslundii* par des récepteurs aux adhésines [11]. Des protéines comme les fimbriae permettent de se lier à d'autres bactéries. Les vésicules extracellulaires sont fabriquées par les bactéries Gram – et servent de moyens de libération de leurs produits dans le milieu extracellulaire. Le contenu de ces vésicules est très divers et sert entre autres de moyen d'échanges entre les bactéries adjacentes [23]. *Fusobacterium nucleatum*, ayant la capacité de se lier à tous les colonisateurs initiaux et tardifs, assure le lien entre les bactéries à Gram + facultatives (comme les streptocoques) et les bactéries à Gram - anaérobies strictes (comme *Treponema denticola*) [26].

La troisième étape va être une phase de **multiplication bactérienne** et de développement d'une matrice polysaccharidique (Figure 8, 3) [53].

La quatrième étape est une étape de détachement du biofilm qui peut se faire de 2 façons différentes (Figure 8, 4):

- la **dispersion par ensemencement** qui est un détachement programmé de bactéries du biofilm, par conversion en bactéries planctoniques mobiles, et par hydrolyse locale de la matrice polysaccharidique extracellulaire,
- la **dispersion par agglutination** est le détachement physique d'un fragment de colonie qui se déplace en paquets jusqu'à sa destination finale [28].

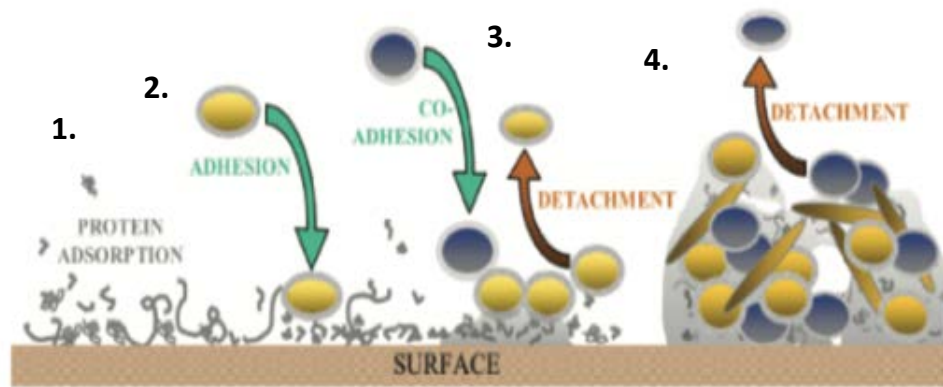


Figure 8 : Schéma des différentes étapes de formation d'un biofilm [63].

### 3.5 Spécificité du biofilm endodontique

#### 3.5.1 Biofilm supra-gingival et biofilm endodontique

##### 3.5.1.1 Biofilm supra-gingival

La pellicule salivaire, recouvrant les surfaces amélaire des couronnes dentaires en bouche, est composée de diverses protéines telles que les stathérines,  $\alpha$ -amylase, protéines riches en proline entr' autres qui jouent un rôle important dans l'adsorption réversible initiale des streptocoques à Gram + du biofilm, espèces constitutives des couches profondes du biofilm [27].

Le biofilm supra-gingival est composé généralement de 2 couches ; une couche basale adhérente à la dent et une couche supra-basale (Figure 9).

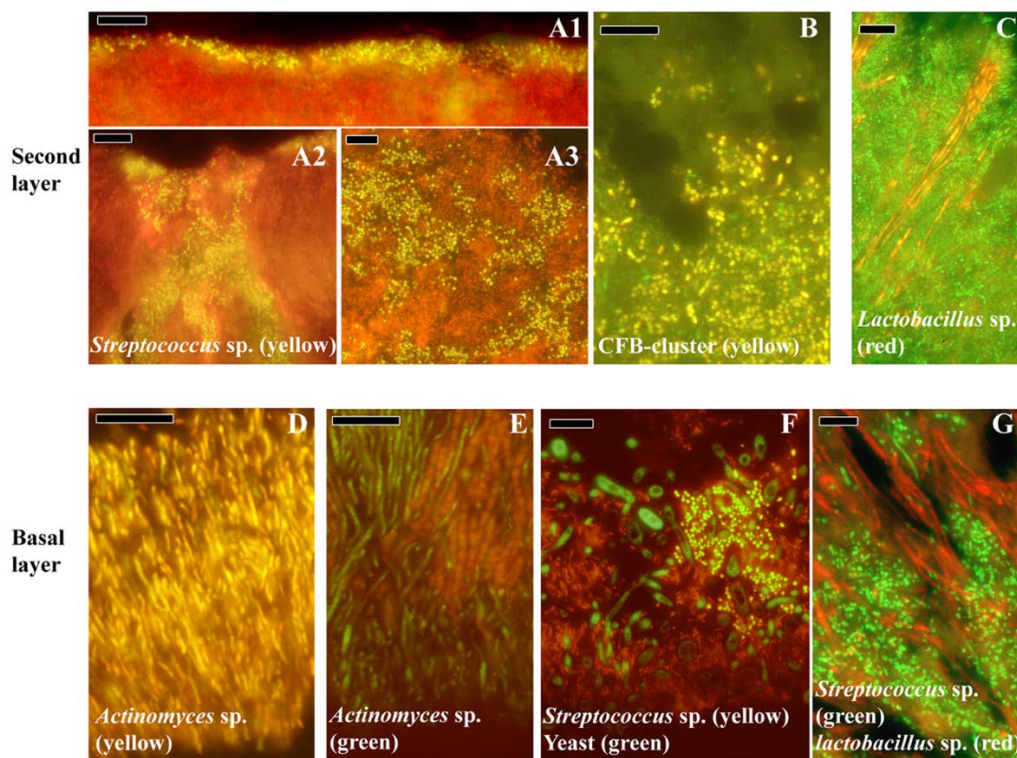
Quatre types de biofilm peuvent être observés au niveau de la couche basale :

- le premier est composé uniquement de cellules d' *Actynomices* en forme de bâtonnet, orientées perpendiculairement à la surface de la dent (panneau D du schéma),
- le second est un mélange d'*Actynomices* et de chaînes de cocci non identifiées comme des *streptocoques* orientés perpendiculairement à la surface de la dent (panneau E),
- le troisième type montre un biofilm avec des bactéries filamenteuses, des *Streptocoques* et des levures où les *Streptocoques* forment une colonie distincte autour des cellules de levures (panneau F),

- le quatrième type est un biofilm composé principalement de *streptocoques* poussant à proximité de *Lactobacillus sp.*, orientés perpendiculairement à la surface de la dent (panneau G) [67].

Une couche supra-basale composée soit :

- de *Streptococcus sp.* qui peuvent être présents sous formes dispersées de manière hétérogène à travers la deuxième couche du biofilm sans organisation apparente (panneau A3) ou peuvent être alignés sur le dessus en une deuxième couche mince (panneau A1), ou ils colonisent des fissures dans le biofilm (panneau A2),
- il existe une diffusion hétérogène de cellules bactériennes (panneau B),
- de *Lactobacillus sp.* qui sont orientés à l'écart de la surface de la dent, sont entourés de cellules de morphologie différentes (panneau C) [67].



Tooth side

**Figure 9 : Les différents biofilms supra-gingivales par des images prises au microscope optique et électronique [67].**

### 3.5.1.2 Biofilm endodontique

Les bactéries endodontiques vont coloniser l'ensemble du système endo-canalair, sous forme de chaîne [10]. Elles se propagent en direction apicale que quand elles sont fixées aux parois dentinaires canalaire [12].

La pénétration des bactéries varie selon les espèces. *Streptococcus sanguis*, *Enterococcus faecalis* pénètrent dans les tubulis dentinaires jusqu'à 400 micromètres alors que *Pseudomonas aeruginosa* et *Bacteroides melaninogenicus* ne pénètrent pas les tubulis dentinaires[33].

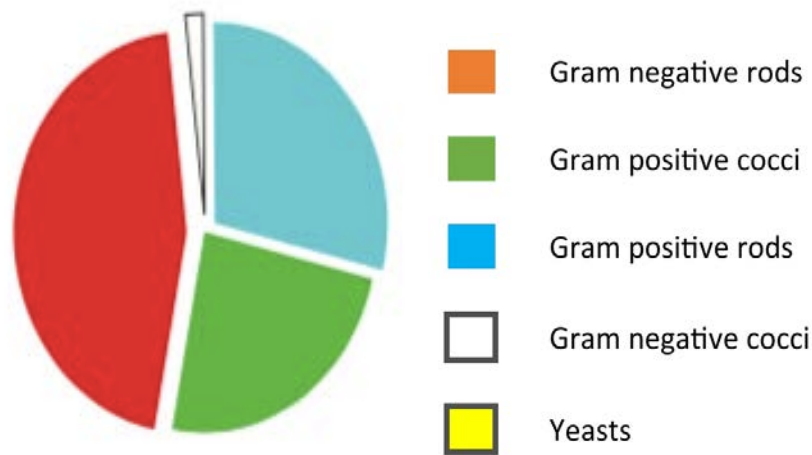
Les différences dans la profondeur de pénétration intra-tubulaire s'expliquent par différents facteurs :

- le facteur temps ; la profondeur de pénétration des bactéries dans les canalicules dentinaires et les canaux latéraux dépend de l'ancienneté de l'infection, plus l'infection est ancienne, plus la profondeur de pénétration est importante,
- l'étendu du support d'adhérence bactérien ; la surface tubulaire est directement dépendante du diamètre des tubulis et du nombre de tubulis. Compte tenu de la diminution du diamètre des tubulis, et du nombre de tubulis en direction apicale, il y a moins de bactéries au niveau apical qu'au niveau coronaire dans les tubulis dentinaire canalaire. C'est pourquoi en pratique il faut moins d'alésage canalaire en partie apicale qu'au niveau coronaire [32].

Le biofilm endodontique est composé (Figure 10) :

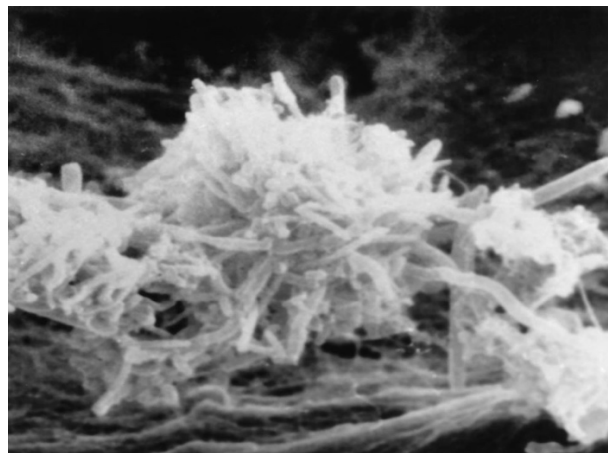
- 40% de bacilles Gram-
- 5% de coques Gram-
- 30% de bacilles Gram+
- 25% de coques Gram +





**Figure 10 : familles bactériennes dans les parodontites apicales primaires [4].**

Dans le cas d'infection extra-radiculaire (6% des cas) un agrégat bactérien attaché à la surface de la racine, est composé de bacilles qui dominent au-delà du foramen apical (Figure 11). Les cocci sont coagglomérés avec des filaments formant une structure en «épi de maïs » [55].



**Figure 11 : Filaments et bacilles au sein du biofilm endodontique extra-radiculaire (image MEB) [30].**

Dans ce contexte, seules quelques espèces bactériennes sont capables de lutter contre le système de défense de l'hôte [18] comme *Actinomyces* et *Propionobacterium* [54]. *Actinomyces* présente à sa surface des fimbriae ce qui lui donne une virulence accrue et un pouvoir de fixation dans la région extra-radiculaire.

*Propionobacterium* partage des caractéristiques invasives similaires à *Actinomyces* [46].

Il n'y a pas de corrélation entre une espèce bactérienne donnée et la symptomatologie de la lésion. Les mêmes bactéries, avec les mêmes proportions peuvent être retrouvées avec des symptomatologies différentes [65]. Elles subissent une phase de sélection bactérienne en fonction des conditions environnementales canalaire [12].

### **3.5.2 Maturation du biofilm endodontique : déterminants écologiques**

On distingue plusieurs familles de déterminants écologiques qui sont les :

- les facteurs d'adhésion, d'agrégation, et de coagrégation,
- les facteurs physico-chimiques,
- les facteurs nutritionnels,
- les interactions bactériennes [53].

#### **3.5.2.1 Les facteurs d'adhésion, d'agrégation et de coagrégation**

La coagrégation , l'autoagrégation facilitent le transfert de matériel génétique ainsi que les facteurs de virulence [53]. L'autogrégation est souvent retrouvée pour les genres *Prevotella*, *Staphylococcus* et *Fusobacterium*. La coagrégation est généralement retrouvée pour les genres *Prevotella*, *Streptococcus* et *Fusobacterium* [25].

#### **3.5.2.2 Les facteurs physico-chimiques**

##### **3.5.2.2.1 L'humidité**

Elle vient de la salive et du fluide gingival. Elle va conditionner les bactéries pour l'échange de nutriments, les réactions métaboliques et l'élimination de produits inhibiteurs de déchets [53].



#### 3.5.2.2.2 Le pH, la température

Le pH pulpaire est de 7, neutre voire alcalin, favorable aux bactéries anaérobies. Ces bactéries anaérobies strictes vont créer cet environnement alcalin propice à leur développement [61].

La température est de 37,2°C mais sa valeur fluctue selon la température des aliments ingérés.

#### 3.5.2.2.3 Le potentiel d'oxydoréduction

L'oxygène va rentrer par le biais de la salive dans le canal radiculaire, il va être consommé par la respiration des bactéries anaérobies facultatives. Ces bactéries vont, par cette activité métabolique, créer une niche écologique apicale pauvre en oxygène et en potentiel d'oxydoréduction, favorable au développement des bactéries anaérobies strictes. Cela permet une sélection bactérienne avec beaucoup plus d'anaérobies strictes que d'anaérobies facultatives dans la partie apicale.

Le potentiel d'oxydoréduction est une grandeur thermodynamique qui mesure le pouvoir oxydant ou réducteur d'un système rédox. Plus un système est oxydant, plus il est capable de capter des électrons et donc plus son potentiel d'oxydoréduction est élevé et inversement pour un système réducteur [66].

Des différences spécifiques sont retrouvées dans la composition du biofilm, en fonction de l'exposition ou non à la cavité buccale [53].

L'exposition buccale va conditionner le potentiel redox et entraîner une sélection bactérienne.

Quand la dent est ouverte, au niveau coronaire des cocci et des bacilles à gram positif sont retrouvés de façon plus abondante que les filaments et spirochètes.

Dans la partie apicale, il y a plus de bactéries à gram négatif anaérobies strictes, mais de façon moins abondante que dans une dent fermée [53].

*Eubacterium saburreum*, *Fusobacterium nucleatum ssp.*, *Vincentii*, *Tannerella forsythia*, *Enterococcus faecalis*, *Neisseria muquosa*, *Campylobacter gracilis* et

*Porphyromonas gingivalis* sont trouvés dans des numérations plus élevées dans le cas d'espaces de pulpes exposées à la cavité buccale ( $P < 0,05$ ).

*F. nucleatum* ssp., *vincenti*, *Campylobacter sputigena*, *Capnocytophaga showae*, *Treponema socranskii*, *Porphyromonas endodontalis*, *Eikenella corradens* et *Capnocytophaga ochracea* sont significativement plus élevés dans les espaces de pulpes non exposées à la cavité buccale ( $p < 0,05$ ) [51].

### 3.5.2.3 Les facteurs nutritionnels

Le biofilm endodontique va tirer ses nutriments de trois sources différentes :

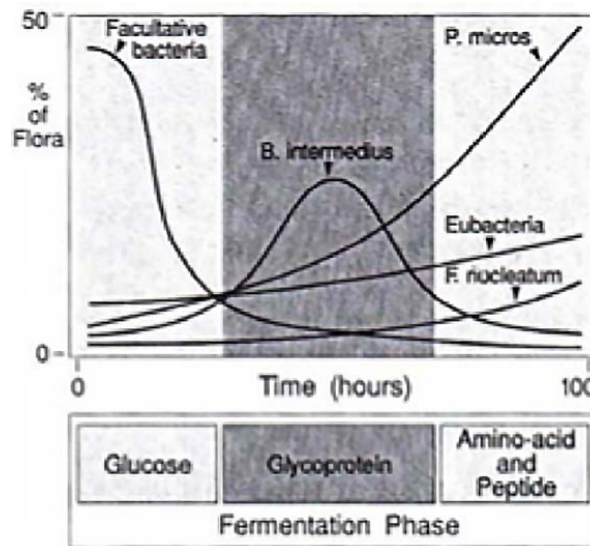
- **endogène** : composée par les tissus ou de sécrétion de l'hôte (tissu pulpaire nécrosé, diffusion de l'exsudat inflammatoire par le foramen apical, les canaux latéraux et les tubulis dentinaires ouverts),
- **exogène** : les composants exogènes qui pénètrent dans la cavité pulpaire avant d'aller dans le canal radiculaire (par le régime alimentaire),
- issue du métabolisme bactérien endodontique [53].

Sundqvist sépare l'évolution du métabolisme bactérien endodontique en trois phases successives au cours de la croissance bactérienne (Figure 12) :

- Production d'acide lactique et formique (bactéries anaérobies facultatives) issue du métabolisme des glucides par les bactéries saccharolytiques à croissance rapide
- Remplacement par des bactéries asaccharolytiques, en particulier *B. intermedius*, *V. parvula*, *Eubacterium* sp et *F. nucleatum*,

Le manque d'hydrate de carbone réduit la survie des bactéries saccharolytiques. Au terme de la maturation endodontique, le métabolisme bactérien devient anaérobie protéolytique par utilisation des tissus pulpaires nécrosés et de l'exsudat inflammatoire d'origine péri-apical qui est une source de protéines et de glycoprotéines [61].

- Hydrolyse protéique et fermentation des acides aminés (AA). Les espèces dominantes durant cette phase sont *P. micros.*, *F. nucleatum* et *Eubacterium* sp [61].



**Figure 12 : Facteur nutritionnels stimulant la croissance des bactéries du biofilm endodontique [61].**

#### 3.5.2.4 Les interactions bactériennes

Une sélection bactérienne va s'opérer au sein du biofilm, c'est le résultat d'interactions bactériennes. Les relations bactériennes peuvent être soit :

- positives, les micro-organismes vont tirer un avantage de leurs associations, on parle de symbiose,
- ou neutres, les micro-organismes ne tirent ni avantages ni inconvénients de leurs associations toutefois dans certaines conditions (comme une diminution des défenses de l'hôte), elles peuvent développer une relation de parasitisme,
- négatives, il s'agit du cas où le micro-organisme est affaibli par la présence de l'autre micro-organisme. La principale relation négative est l'antagonisme, le micro-organisme empêche la prolifération de l'autre, par la production de bactériocine comme les mutacines produites par les *Streptocoques mutans*. Le parasitisme est la capacité d'un microorganisme à dominer l'autre grâce aux conditions qu'offre l'hôte.

Les interactions vont ainsi régir la présence de différentes espèces dans une même niche. Les interactions qui découlent de ces déterminants écologiques peuvent revêtir différents aspects, elles peuvent être :

- synergiques (coagrégation, maintenance d'un environnement anaérobie, complémentation enzymatique pour la dégradation commune des macromolécules)
- antagonistes (compétition pour les nutriments, bactériocines) [53].

Ainsi il y a une interaction synergique entre :

- *-F. nucleatum* est associé à *P. micros*, *P. endodontalis* et *C. rectus*
- *P. micros* et *P. anaerobius*
- *P. intermedia*, *P. micros*, *P. anaerobius* et les Eubactéries
- généralement *Eubacteria*, *Prevotella* et *Peptostreptococcus* [62].

Le résultat de ces interactions va être la formation d'un biofilm mature au sein de niches écologiques, dans lesquelles les bactéries sont en phase avec les conditions environnementales qu'offre l'hôte [42].

L'organisation des bactéries en biofilm a plusieurs rôles :

- une meilleure protection contre le système de défense de l'hôte,
- la neutralisation des inhibiteurs,
- l'expression de gènes qui ne seraient pas exprimés à l'état planctonique,
- la coordination des réponses géniques au sein de la communauté,
- la signalisation cellules-cellules entre bactéries communautaires,
- une diversité d'habitat plus importante,
- un métabolisme plus efficace des nutriments, substrats nécessaires à leur survie,
- une virulence plus importante des organismes communautaires,
- une résistance plus importante aux agents antimicrobiens [34].

### 3.5.2.5 Niche écologique

Les niches sont des environnements hautement contrôlés par des déterminants écologiques. Au sein des canaux dentaires, 3 localisations constituent des niches spécifiques selon leur localisation +/- apicale :

- dans le 1/3 coronaire du système endo-canalair, les cocci et bacilles Gram + sont plus abondants que les filaments et spirochètes,

- dans le 1/3 moyen de la racine, les *streptocoques* sont principalement retrouvés,
- dans le 1/3 apical, les bactéries à Gram - prédominent .

Les taxons les plus souvent retrouvés dans la partie apicale sont : *Olsenella uli* (76,5%), *Prevotella baroniae* (71%), *Porphyromonas endodontalis* (65%), *Fusobacterium nucleatum* (53%) et *Tannerella Forsythia* (47%) (Figure 13).

Certaines espèces sont exclusivement présentes dans la partie apicale comme *Actinomyces israelii*, *Eubacterium sulci*, *Campylobacter rectus*, *Prevotella nigrescens* et *Treponema socranski* [59].

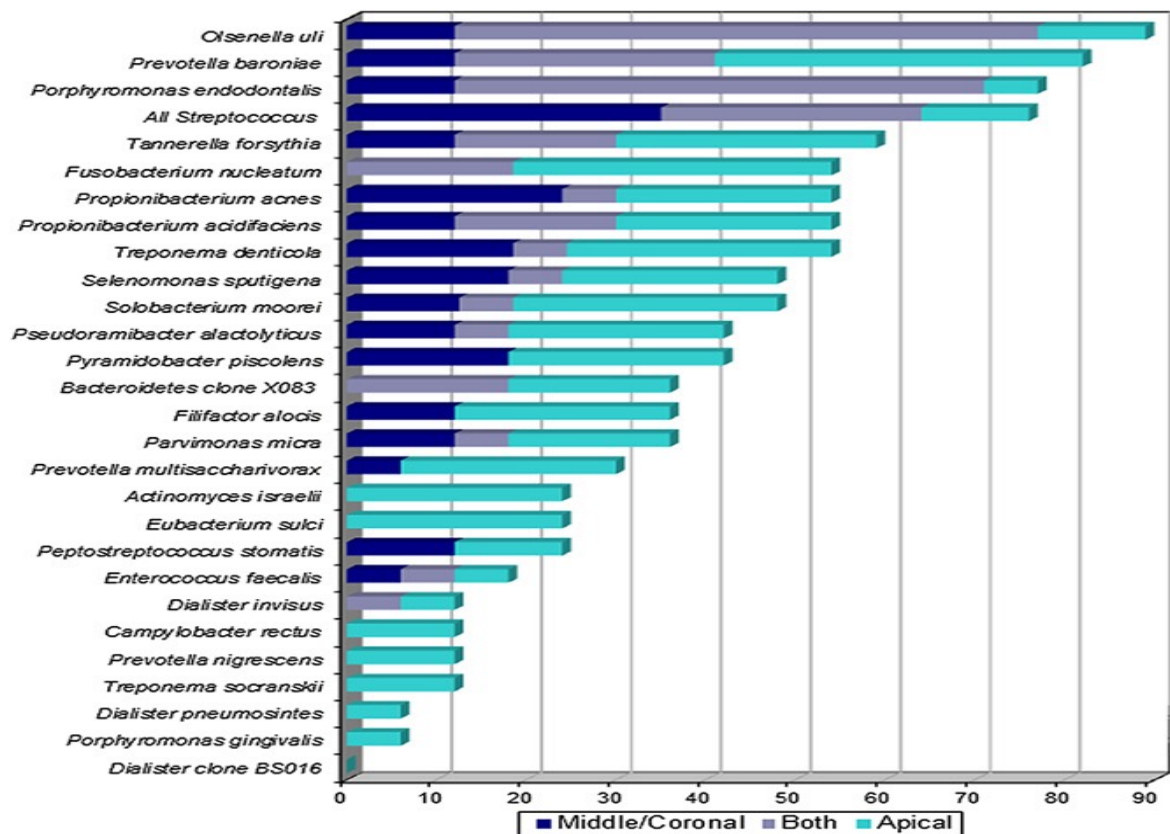


Figure 13 : Flore bactérienne endodontique [50].

### 3.6 Pathogénicité et facteur de virulence des bactéries endodontiques

La pathogénicité est la capacité des bactéries endodontiques à causer une parodontite apicale primaire tandis que la virulence est le degré de pathogénicité d'une

bactérie, la somme de tous les facteurs de virulence va définir le pouvoir pathogène de cette microflore endodontique [54].

Les facteurs de virulence bactériens rassemblent les composants cellulaires structuraux (endotoxines) mais aussi les produits excrétés (exotoxines). Ces facteurs de virulence vont soit créer des dommages directement sur les tissus péri-apicaux ou indirectement en interférant avec le système immunitaire. L'expression de ces facteurs de virulence par les bactéries ne va pas être la même suivant l'étape de formation du biofilm [23].

### **3.6.1 Les principales endotoxines connues**

#### **3.6.1.1 Les lipopolysaccharides**

Ils font partie de la paroi cellulaire externe des bactéries Gram négatif. Ils sont composés de trois parties :

- une partie enchâssée dans la membrane lipidique externe de la paroi cellulaire Gram- qui est appelé lipide A
- les parties noyau,
- l'antigène O, qui s'étendent de l'extérieur vers la surface bactérienne.

Les LPS deviennent surtout pathogènes lorsque la partie A est libérée lors de la multiplication bactérienne ou après la mort de la bactérie, ce qui va la confronter aux cellules de l'hôte et entraîner tout un panel d'événements biologiques [12,23].

Une étude réalisée sur 50 patients montre le lien entre la quantité de LPS qui est l'endotoxine la plus répandue et la présence de symptômes associés aux parodontites apicales primaires. L'étude a montré une corrélation positive entre le nombre d'endotoxines et la présence de symptômes tels la douleur spontanée, la palpation douloureuse des tables osseuses, la percussion axiale douloureuse, la présence de tuméfaction, la présence d'écoulement purulent [22].

### **3.6.1.2 Les peptidoglycanes**

Ceux sont des composants importants de la paroi cellulaire gram + (par exemple les *streptocoques*). Ces derniers peuvent être libérés lors de la mort cellulaire, entraînant une régulation positive des cytokines pro, anti- inflammatoires et faciliter l'action des macrophages. La présence de LPS augmente leur pathogénicité [12,23].

### **3.6.1.3 Les acides lipotéichoïques**

Ils sont des composants majeurs (jusqu'à 50% du poids sec de la bactérie) de la paroi cellulaire des bactéries Gram positif, ils peuvent provoquer la libération de cytokines pro inflammatoires, activer le complément et provoquer indirectement des lésions tissulaires. Ses propriétés sont similaires à celles des LPS des gram négatif [12,23].

### **3.6.1.4 Les capsules**

Les capsules sont des doubles membranes, bien structurées composées essentiellement de polysaccharides et d'autres substances. Elles ont un rôle de protection leur permettant de résister à l'action des détergents ainsi que des systèmes de défense de l'hôte [23].

### **3.6.1.5 Les flagelles**

Elles permettent d'augmenter la mobilité des bactéries, les rendant plus résistantes à l'action du système de défense. Elles peuvent stimuler la production de cytokines pro-inflammatoires [23].

### **3.6.1.6 L'ADN bactérien**

L'ADN des bactéries présentant des dinucléotides centraux est non méthylé, contrairement à l'ADN humain. Le système immunitaire va l'interpréter comme un agent infectieux et provoquer une cascade d'activation du système inflammatoire. Il a aussi une action dans l'ostéoclastogenèse [23].

### **3.6.2 Les principales exotoxines connues**

Les enzymes sont exprimées soit à la surface des bactéries soit excrétées par ces dernières. Ils peuvent être pathogènes en dégradant, directement par des protéinases (collagénase, hyaluronidase, phospholipase, fibrinolysine) les composants du tissu conjonctif (matrices extracellulaires, acide hyaluronique du tissu conjonctif), ou bien indirectement en modulant l'activité des molécules et cellules impliquées dans l'inflammation. Outre ces phénomènes de dégradation directe ou indirecte des tissus, la lyse des protéines peut jouer un rôle de réserve de nutriments pour d'autres bactéries.

#### **3.6.2.1 Les leucotoxines**

Ces molécules ont la capacité de se fixer spécifiquement à des cellules du système de défense (neutrophiles, lymphocytes) et induire leur mort par perte de stabilité membranaire. Elles sont surtout produites par *Campylobacter rectus* [23].

#### **3.6.2.2 Les polyamines**

Elles sont de petites molécules, des produits métaboliques polycationiques (cadavérine, spermidine) qui participent à des symptômes telles la douleur et la formation de tractus sinusal [23].

#### **3.6.2.3 Les anions superoxydes**

Ces radicaux libres hautement réactifs sont excrétés par certaines bactéries et cellules du système immunitaire. Ils provoquent la lyse des érythrocytes.

Le peptide N-formyl-méthionyl-leucyl-phénylalanine active les macrophages, les polymorphonucleaires et les leucocytes [12].



### 3.6.2.4 Les protéines de chocs thermiques

Ceux sont des protéines dont la fabrication est régulée positivement, par des bactéries soumises à des stress environnementaux pour lutter contre un environnement hostile. On les retrouve dans des bactéries endodontiques telles que *Tannerella forsythia*, *Campylobacter rectus*, *Prevotella intermedia*, *Prevotellanigrescens*, *Prevotella buccae*, *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum* et *Treponema denticola* [12,23].

Ces facteurs de virulence ne vont pas tous avoir un rôle de destruction, ils ont d'ailleurs souvent un rôle architectural, c'est-à-dire qu'ils vont conditionner les rapports entre les bactéries, ils vont avoir un rôle dans les étapes de formation du biofilm

**Tableau 3 : Récapitulatif des facteurs de virulence, de leur provenance, de leurs effets biologiques et de leurs dommages. LPS, lipopolysaccharide [12,23].**

|                               | Facteurs de virulences     | GRAM– | GRAM+ | Effets biologiques      | Dommages directs | Dommages indirects |
|-------------------------------|----------------------------|-------|-------|-------------------------|------------------|--------------------|
| <b>Composants structurels</b> | LPS                        | +     | –     | Pro-inflammatoire       | –                | +                  |
|                               | Peptidoglycane             | +     | +     | Pro-inflammatoire       | –                | +                  |
|                               | Acide lipoteichoïque       | –     | +     | Pro-inflammatoire       | –                | +                  |
|                               | Fimbriae                   | +     | +     | Adhérence, mobilisation | –                | +                  |
|                               | Capsule                    | +     | +     | Protection              | –                | +                  |
| <b>Produits excrétés</b>      | Vésicules extracellulaires | +     | –     | Sécrétion de produits   | –                | +                  |
|                               | Exotoxines                 | +     | +     | Diverses                | +                | –                  |
|                               | Protéines extracellulaires | +     | +     | Diverses                | +                | –                  |

### **La composante bactérienne des PAA primaires**

**Ce qu'il faut retenir** : Les bactéries majoritaires qui colonisent l'endodonte sont les bactéries anaérobies facultatives Gram + telles que les streptocoques dans la partie coronaire de la racine. L'environnement endocanalair, appauvri en oxygène, devient ainsi plus favorable aux bactéries anaérobies strictes Gram -, plus présentes dans la partie apicale.

Le métabolisme des bactéries saccharolytiques (streptocoques...) vont transformer les glucides en glycoprotéines, dégradées par l'action enzymatique en amino-acides et protéines, source de nutriments des bactéries anaérobies Gram -. La somme des déterminants écologiques constitue autant d'interactions qui seront soit synergiques (maintien, prolifération) soit antagonistes (décroissance), aboutissant à la formation d'un biofilm mature.

Les espèces bactériennes endodontiques organisées en biofilm vont présenter une organisation synchrone et potentialiser ainsi leurs facteurs de virulence. Les facteurs de virulence principaux sont les LPS (bactéries à Gram - ) et les acides lipoteichoïques (bactéries à Gram +). Ces facteurs de virulence ont soit un rôle architectural (maintien de l'intégrité structural du biofilm), soit un rôle métabolique (destruction des tissus péri-apicaux).

## **4 Physiopathologie des parodontites apicales : la composante immunitaire, inflammatoire et le mécanisme de réparation tissulaire**

### **4.1 La composante immunitaire**

#### **4.1.1 Le rôle des cellules immunitaires impliquées dans la parodontite apicale**

##### **4.1.1.1 Les cellules présentatrices de l'antigène**

Elles ont un rôle d'adsorption, de traitement des antigènes et de présentation aux lymphocytes T [38]. Elles jouent le rôle de liaison entre la réaction immunitaire innée (qui est spontanée) et la réaction immunitaire adaptative [8].

Le système de l'immunité innée permet à l'hôte de se défendre face aux premières étapes de l'infection tandis que l'immunité adaptative permet d'éliminer efficacement les éléments du non soi (bactéries, champignons).

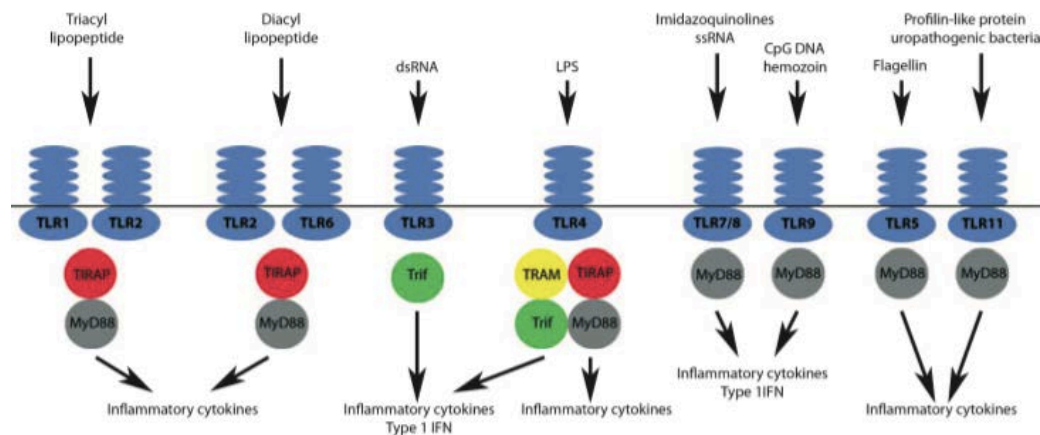
Les Macrophages (MO) portant le complexe majeur d'histocompatibilité de classe 2 (CMH II), les cellules dendritiques, les lymphocytes B et certains lymphocytes T activés peuvent jouer le rôle de cellules présentatrices de l'antigène aux seins des granulomes apicaux et des kystes.

Les cellules présentatrices de l'antigène (CPA) vont présenter sur leurs surfaces des récepteurs spécifiques (PRR) qui reconnaissent les patrons moléculaires associés aux agents pathogènes (PAMPS) [8].

Les récepteurs (PRR) sont soit de types Toll-like receptors (TLR) ou de types Nod-like receptors (NLR). Les NLR sont des protéines situées dans le cytoplasme et impliquées dans la reconnaissance du Peptidoglycane (PG) bactérien [24].

Les ligands des TLR sont des composants microbiens hautement conservés qui sont essentiels à la survie des bactéries, certains TLR nécessitent des protéines accessoires pour reconnaître des ligands bactériens. Un TLR peut reconnaître différents PAMPS. Un groupe de ligands pathogènes n'est pas exclusivement reconnu par un seul type de TLR (Figure 14) [35].

Les TLR activent plusieurs étapes de la réaction inflammatoire, une fois activés ils régulent positivement les gènes codant pour les cytokines inflammatoires dans les cellules immunocompétentes.



**Figure 14 : Mécanisme d'amplification de la réaction inflammatoire par reconnaissance des patrons moléculaires associés aux agents pathogènes (PAMPS) par les cellules présentatrices de l'antigène via l'activation de leurs récepteurs toll (TLR) et réponse intra-cellulaire associée [8].**

#### 4.1.1.2 Les macrophages

Ce sont les cellules immunitaires prédominantes dans les granulomes péri-apicaux. Les macrophages sont des cellules phagocytaires capables d'éliminer les bactéries par divers mécanismes issus de l'immunité innée soit : [41]

- directement en reconnaissant les PAMPS,
- indirectement en étant activés par le lymphocyte T. Ils recrutent et activent les leucocytes polymorphonucléaires (PMN) pour la phagocytose des antigènes (Figure 15).

Ils produisent des molécules actives comme les métalloprotéases (MMPs : collagénase, élastase) et la prostaglandine qui vont créer des dommages directs sur le tissu conjonctifs (trame collagénique de l'os) [41].

Tous les macrophages n'effectuent pas la même tâche en même temps, des sous-ensembles de ces cellules effectuent une tâche spécifique [41].

#### 4.1.1.3 Les lymphocytes T

Les lymphocytes T sont de quatre types :

- les lymphocytes T cytotoxiques (CD8+) qui dépendent du complexe majeur d'histocompatibilité de classe 1 (CMH I), ils détruisent les cellules infectées [38],
- les lymphocytes T mémoires (CD45RO+) permettent une ré-expansion rapide des lymphocytes T cytotoxiques lors de la réexposition à l'antigène [38],
- les lymphocytes T helper (CD4+) dépendent du CMH I, ils favorisent la maturation des lymphocytes B, l'activation des lymphocytes T et des macrophages. Ils ont plusieurs sous-types qui produisent des cytokines stimulantes et inhibitrices [38]. Les cytokines sont des molécules entraînant des transductions de signaux qui initient une multitude d'événements cellulaires comme le chimiotactisme, l'activation de cellule inflammatoire, l'activation des ostéoclastes et des ostéoblastes. Les cytokines se différencient des chimiokines qui sont des cytokines chimio-attractantes. Les chimiokines sont des molécules qui vont recruter de manière sélective, et activer des cellules inflammatoires et immunitaires au niveau des sites inflammatoires où elles suscitent un vif intérêt. Ce sont des messages codés par des récepteurs spécifiques qui initient des événements de transduction de signaux, entraînant une multitude de réponses cellulaires comme le chimiotactisme, l'activation de cellules inflammatoires et osseuses [52]. L'augmentation de l'activité de Th1 est corrélée à une augmentation de l'activité des ostéoclastes dans les granulomes. L'activité de Th2 est augmentée dans les kystes [13]. Th1 est prédominante dans les lésions précoces et Th2 est dominant dans les granulomes chroniques [52].
- les lymphocytes T reg (CD4+/CD25<sup>hi</sup>/Foxp3<sup>+</sup>) suppriment l'action du système immunitaire, en sécrétant des cytokines inhibitrices, et par des contacts cellules à cellules, régulent le système immunitaire [38].

Le rapport lymphocytes Thelper/lymphocyte T cytotoxique est de 3/2 dans les granulomes péri-apicaux et diminue à 1 dans les cicatrices apicales. Ce rapport est de 1,7 lors de la phase active de la parodontite apicale, et descend à 1 lors de la phase chronique [41].

#### 4.1.1.4 Autres acteurs impliqués dans l'immunité locale

**Les cellules dendritiques** ; elles sont des cellules présentatrices de l'antigène (CPA) professionnels qui reconnaissent les microorganismes grâce à leurs TLR par le système immunitaire innée. Elles régulent des cellules comme les lymphocytes B et T [38].

**Les lymphocytes B**, ils forment des anticorps spécifiques à l'antigène présenté par les CPA [38].

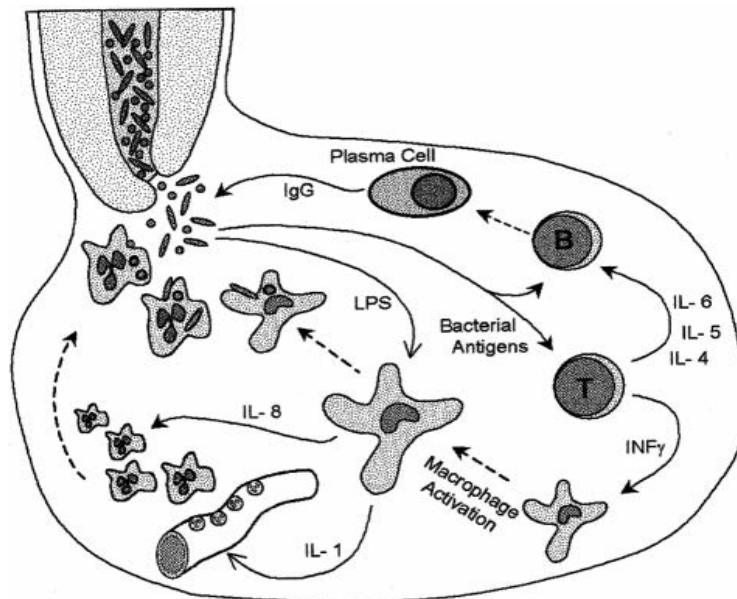
**Les lymphocytes natural killer** ; ce sont des lymphocytes cytotoxiques de l'immunité innée, ils contribuent à la tolérance de soi et à la mémoire immunitaire [38].

**Les leucocytes polymorphonucléaires** ; ils sont de 3 types (basophile, éosinophile et neutrophile) les neutrophiles jouent un rôle important dans la parodontite apicale, ils sont en première ligne de défense contre les agents pathogènes par phagocytose. Ils attirent et stimulent d'autres PMN, monocytes et macrophages pour détruire les agents pathogènes [38]. Les neutrophiles sont plus souvent présent dans la zone exsudative que dans la zone granulomateuse comparé aux autres cellules infiltrantes [37].

**Les mastocytes** ; ils répondent à des réactions allergiques (défense antimicrobienne non spécifique) [38].

**Les monocytes** ; ils ont un rôle de phagocytose, de présentation de l'antigène. Ils donnent naissance à des cellules dendritiques et des macrophages [38].

**Les fibroblastes** ; ils synthétisent le tissu fibrotique, sécrètent du facteur de croissance des kératinocytes (KGF) qui stimule les cellules épithéliales de Malassez.



**Figure 15 : Rôle des médiateurs (interleukines) dans la réponse immunitaire locale (région péri-apicale) : mécanisme de recrutement des cellules de l'immunité (lymphocytes, macrophage, PMN) IPS ; lipopolysaccharide, B ; lymphocyte B, T ; lymphocyte T, IgG ; immunoglobuline G, IL ; interleukine,  $\text{INF}\gamma$  ; interféron gamma [41].**

#### 4.1.2 Le complément

Le système du complément joue un rôle crucial dans le recrutement des PMN sur le site de la lésion. L'activation peut se produire soit par le biais d'antigènes bactériens réagissant aux immunoglobulines M (IgM) (voie classique) soit directement par des constituants de la paroi cellulaire bactérienne comme les LPS. Ceux-ci engendrent la formation de C3a et C5a provoquant la dégranulation des mastocytes qui libèrent des amines vasoactives induisant une vasolidatation locale et une augmentation de la perméabilité vasculaire.

L'opsonine C3b est un autre composé essentiel de l'activation du complément. Il se lie à la surface des bactéries pour permettre une phagocytose efficace par les PMN, grâce aux récepteurs C3b des PMN.

Le complément joue aussi un rôle majeur dans la formation de l'œdème [2].

## **4.2 La composante inflammatoire**

### **4.2.1 Généralités**

Les parodontites apicales primaires contribuent à augmenter le niveau d'inflammation systémique. Ceci a été montré récemment par une augmentation de la protéine C réactive (CRP), IL-6, C3 dans le sang [14] ainsi qu'un taux sérique d'IgA, d'IgG et d'IgM plus élevé chez les sujets atteints de PAA versus les sujets sains [17].

### **4.2.2 Rôles des médiateurs chimiques**

#### **4.2.2.1 Les chimiokines**

La production de chimiokines peut être provoquée par des microorganismes tels des bactéries, des champignons, virus, autres produits inflammatoires, par les os, la dentine et le ciment [14].

L'expression plus élevée des chimiokines et des récepteurs surtout RANTES/ CCL5 et MCP-1/CCL2 et CCR3, CCR5 et CXCR1 dans les kystes par rapport aux granulomes peut avoir une importance dans l'évolution des granulomes en kystes [52].



**Tableau 4 : Présentant les chimiokines les plus connues des parodontites apicales primaires, leurs sources, leurs récepteurs spécifiques ainsi que les cellules migratrices [52].** Th1, lymphocyte T helper1 ; Th2, lymphocyte T helper 2 ; MIP, macrophage inflammatory protein ; KC, neutrophil chemokines ; RANTES, regulated upon activation normal t cell expressed an secreted.

| Source originale             | Synthèse (chimiokines) | Récepteurs des chimiokines | Cellules migratrices                              |
|------------------------------|------------------------|----------------------------|---|
| <b>Protéines dentinaires</b> | KC, MIP2               | CXCL1, CXCL2               | neutrophile                                       |
|                              | IL-8                   | CXCL8                      | Fibroblaste, osteoblaste                          |
| <b>Flore à gram négatif</b>  | KC                     | CXCL1                      | Macrophages                                       |
|                              | MIP-1                  | CCL3, CCL4                 | Neutrophiles                                      |
| <b>Granulome</b>             | RANTES                 | CCL5                       | Lymphocytes CD4 <sup>+</sup> et CD68 <sup>+</sup> |
|                              | MIP-1, MIP-1-          | CCL4, CCL3                 | Lymphocyte CD45 <sup>RO+</sup>                    |
| <b>Granulome+ /Kyste-</b>    | IL-2                   | CCR1, CCR5, CXCR3          | Th1   |
| <b>Granulome + /kyste+</b>   | IL-4, IL-2             | CCR3, CCR2                 | Th2   |

#### 4.2.2.2 Les cytokines

Les cytokines pro-inflammatoires favorisent la résorption osseuse et l'inflammation dans les tissus péri-apicaux.

Les cytokines pro-inflammatoires sont : IL-1, IL-6, TNF $\alpha$ , TNF $\beta$ .

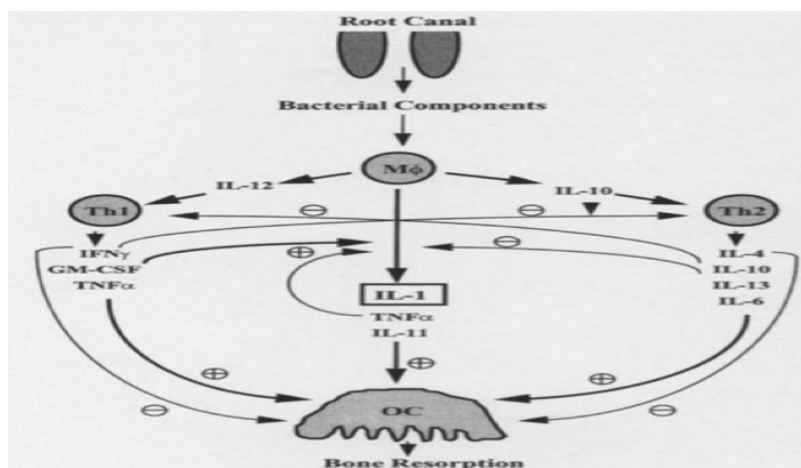
Les cytokines immuno-régulatrices comme IL-10, TGF- $\beta$  et IL-4, inhibent l'inflammation et la résorption osseuse [5].

Les lésions péri- apicales dentaires sont le résultat de l'équilibre entre les cytokines pro-inflammatoires et les cytokines immuno-régulatrices (Figure 16) [6] produites par les cellules immunocompétentes par reconnaissance des PAMPS par les récepteurs Toll like ou nod like des cellules présentatrices de l'antigène [8].

**Tableau 5 : Cytokines impliquées dans la formation de la réponse immunitaire dans la parodontite apicale [19].** MO, macrophages ; PMN, leucocytes polymorphonucléaires ; OC, ostéoclaste ; Th1, lymphocyte T helper 1 ; lymphocyte Th2, lymphocyte T helper 2 ; LB, lymphocyte B ; IL, interleukine ;  $TNF\alpha$ , tumor necrosis factor  $\alpha$  ; GCP-2, granulocyte chemotactic 2 ; GM-CSF, granulocyte macrophage-colony stimulating factor ; MCP-3, monocyte chemotactic protein3 ; MIP-1, macrophage inflammatory protein 1 ;  $TGF\beta$ , transforming growth factor beta.

| <b>Cytokines</b> | <b>Sources</b>   | <b>Fonctions primaires</b>   |
|------------------|--|--|
| <b>IL-1</b>      | MO, PMN, OC, cellules épithéliales   | Attire et active chimiquement les PMN.<br>Stimule la production de prostaglandines, d'enzymes protéolytiques et de cytokines IL-6, IL- 8.<br>Stimule la résorption osseuse et inhibe la formation osseuse. |
| <b>IL-8</b>      | MO, PMN, Th1   | Attire et active chimiquement les PMN.<br>Stimule le recrutement et l'activité des ostéoclastes.   |
| <b>IL-6</b>      | MO, PMN, Lymph B, Th2, cellules endothéliales                              | Active les PMN, les lymphocyte T.<br>Stimule la différenciation des lymphocytes B en cellules plasmatiques.<br>Induit une résorption osseuse.<br>Régule à la baisse la production d'IL-1.                  |
| <b>TNF alpha</b> | MO, Th1, PMN   | Active les lymphocytes et les MO.<br>Stimule la résorption osseuse.  |
| <b>GCP-2</b>     | Cellules endothéliales   | Attire chimiotactiquement les PMN.   |
| <b>IL-17</b>     | Th17   | Active la sécrétion de l'IL-1, IL-6, $TNF\alpha$ , GCP-2 et IL-8.<br>Stimule la résorption osseuse.  |
| <b>GM-CSF</b>    | MO, lymphocytes T, cellules endothéliales et PMN                           | Active fonctionnellement les MO et les PMN.  |
| <b>MCP-3</b>     | Cellules endothéliales, lymphocytes, fibroblastes et cellules plasmatiques | Attire chimiotactiquement les MO.  |

|              |   |   |
|--------------|---|---|
| <b>MIP-1</b> | Th1   | Attire et active chimiotactiquement les MO et OC.   |
| <b>TGFβ</b>  | MO, lymphocytes, fibroblastes, OB, OC       | Supprime la prolifération et la différenciation des lymphocytes T et B.<br>Régule à la baisse la production d'IL-1, IL-6, TNF alpha et IFNγ.<br>Bloque la production d'oxyde nitrique par les MO.<br>Inhibe la résorption osseuse.<br>Inhibe la formation de Th17 et favorise la formation de lymphocyte T reg. |
| <b>IFNγ</b>  | Th1   | Active les MO.<br>Induit la production d'IL-1, NO et O2.  |
| <b>IL-12</b> | MO, cellules dendritiques                   | Stimule la production d'IL-1 et d'IFNγ.<br>Stimule la différenciation de Th1.<br>Supprime la différenciation de Th2.  |
| <b>IL-10</b> | MO, cellules dendritiques, lymphocyte T reg | Supprime la production d'IL-1 et d'IFNγ.<br>Inhibe la prolifération des lymphocyte T  |
| <b>IL-4</b>  | Th2   | Inhibe la résorption osseuse.<br>Inhibe la formation de Th17.<br>Supprime la production d'IL-1.   |



**Figure 16 : Rôle local des médiateurs (interleukines) dans le recrutement des ostéoclastes, acteurs de la perte osseuse locale [60]. MO, macrophage; Th1, cellule helper1 ; Th2, cellule helper2 ; OC, ostéoclaste ; IL, interleukine ;  $TNF\alpha$ , tumor necrosis factor  $\alpha$  ;  $IFN\gamma$ , interféron  $\gamma$  ; GM-CSF, granulocyte macrophage-colony stimulating factor.**

Il y a une modulation des cytokines en fonction de la nature et de l'activité des lésions :

- sur une étude de 17 kystes et 30 granulomes péri-apicaux, les granulomes péri-apicaux présentaient un environnement en régulation avec des taux élevés de cytokines pro-inflammatoires et de  $TGF\beta$ . Les kystes radiculaires présentaient une réaction inflammatoire en brouillard entre Th1 et Th2 en présence d' $IFN\gamma$ ,  $TNF\alpha$  et IL-4 [64],
- les lésions symptomatiques présentent une production plus élevée de cytokines pro-inflammatoires tandis que dans les lésions asymptomatiques, les cytokines immuno-régulatrices sont plus abondantes pour l'élimination de l'inflammation. L'effet du  $TGF\beta$  est plus puissant et différent que l'IL-10, dans ce contexte. L'IL-10 touche directement les précurseurs d'ostéoclastes, empêchant ainsi leur formation et leur activation [40]. L'IL-17 jouerait un rôle dans l'augmentation de l'inflammation dans les parodontites apicales chroniques en stimulant la sécrétion de la cytokine IL-8.

#### 4.2.2.2.1 Les mécanismes régulateurs des cytokines

La famille de protéines nommée « suppresseurs de signalisations des cytokines », codée par les gènes du même nom (SOCS), module l'action des kinases qui activent les cytokines inflammatoires [15]. Par cette action modulatrice, ces protéines inhibent le recrutement (différenciation, prolifération) d'ostéoclastes et limitent la résorption osseuse.

La famille de protéines SOCS comprend huit protéines (SOCS-1 à 7 et la cytokine inducible SH2-containing protein (CIS)).

Les SOCS sont capables d'inhiber plusieurs cytokines :

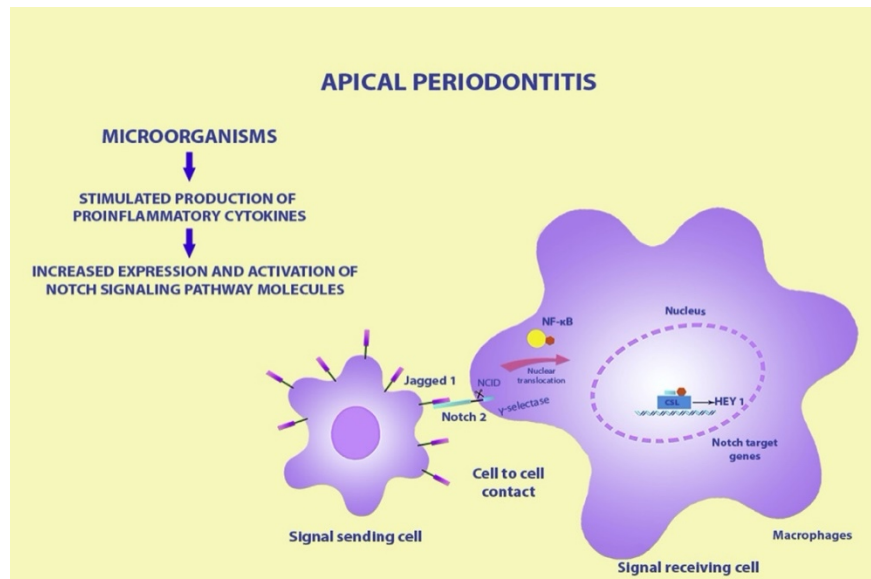
- SOCS1 est capable d'inhiber  $TNF\alpha$ , IL-6 et  $IFN\gamma$  ;
- SOCS2 intervient dans les propriétés anti-inflammatoires de la lipoxine ;
- SOCS3 atténue la signalisation des cytokines IL-1, IL-6, IL-10 et  $IFN\gamma$ .

Suite à une infection microbienne, la réponse pro-inflammatoire induite est inhibée en partie par l'expression des gènes SOCS dans les cellules immunitaires. Cette action est en synergie avec d'autres médiateurs chimiques comme l'IL-10 qui atténue la réaction inflammatoire [40].

Aussi, la production exacerbée de cytokines en condition pro-inflammatoire stimule localement l'activation de la voie de signalisation Notch (récepteur transmembranaire). Cette voie de signalisation est bien connue pour permettre de déterminer le lignage cellulaire.

Après un contact cellule-cellule par des mécanismes récepteurs-ligands, le domaine intracellulaire de la protéine Notch transloque vers le noyau (Figure 17). Ce processus, médié par la voie NF- $\kappa$ B, active la transcription des gènes cibles au niveau du promoteur Hey1. Ces molécules jouent le rôle de transduction de l'inflammation et permet la différenciation de la lignée cellulaire des monocytes-macrophages [45].

L'expression de molécules de signalisations notch2, Jagged1 et Hey1 sont significativement plus importantes dans les lésions ostéorésorbantes par rapport aux conditions d'homéostasie tissulaire (Figure 18).



**Figure 17 : Mécanisme de régulation du recrutement des macrophages par la voie de signalisation Notch [45].**

### 4.2.3 La résorption osseuse péri-apicale

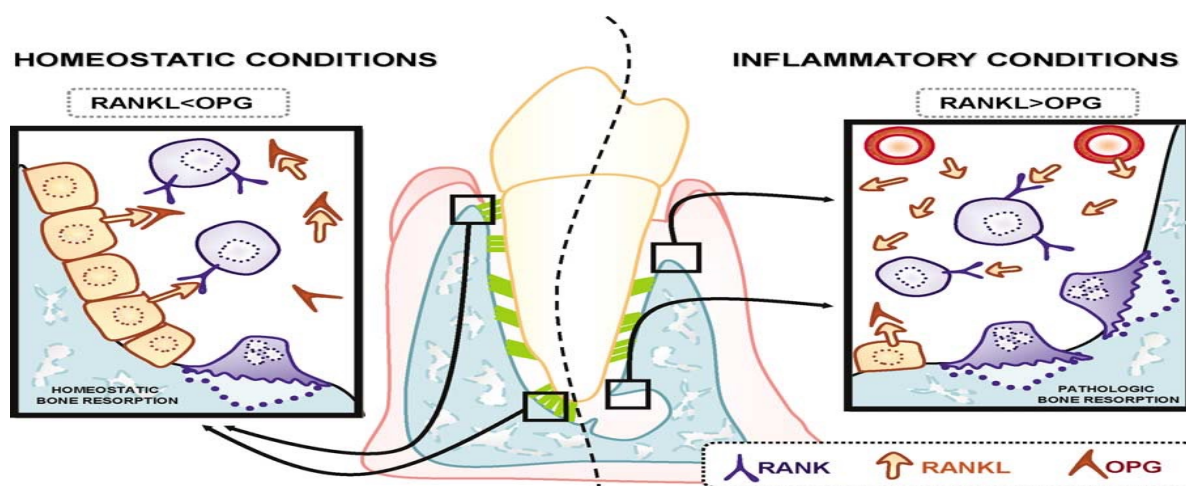
La cytokine  $TNF\alpha$  stimule directement les ostéoclastes alors que les autres stimulent RANKL.

Le récepteur RANK de l'ostéoclaste, après avoir reçu le ligand RANKL, induit sa différenciation et son activation. OPG est un leurre du récepteur RANK qui empêche l'activation et la différenciation de l'ostéoclaste.

L'équilibre RANKL/OPG est un élément important dans l'homéostasie des environnements péri-apicaux (Figure 18).

Dans les conditions homéostasiques, où les tissus péri-apicaux sont sains, le taux d'OPG est supérieur à celui de RANKL[20].

Lorsqu'il y a un stimulus inflammatoire, le taux de RANKL devient supérieur au taux d'OPG. Cela stimule les ostéoclastes et entraîne l'apparition d'une résorption osseuse pathologique [20].



**Figure 18 : Rôle du système RANKL-OPG dans la résorption péri-apicale en situation physiologique ( homéostasie tissulaire) et pathologique (condition inflammatoire locale) [20]. RANK, receptor activator for nuclear factor kb ; RANKL, receptor activator for nuclear factor kb ligand ; OPG, osteoprotegerin.**

### **4.3 Les mécanismes de réparation tissulaires locales des parodontites apicales**

#### **4.3.1 La formation de la capsule fibreuse dans les parodontites apicales primaires granulomateuses et kystiques**

La dégranulation des mastocytes active les fibroblastes à travers l'enzyme tryptase. La tryptase stimule la synthèse d'ARNm de collagène et favorise la production de collagène de type 1 par les fibroblastes qui est le constituant essentiel de la zone fibreuse. Les mastocytes comme les fibroblastes adhèrent à la fibronectine ce qui peut avoir un rôle dans le processus de fibrose.

La présence d'un grand nombre de cellules dégranulées à la périphérie (zone fibreuse) souligne un remodelage continu de la capsule du tissu conjonctif, dont le phénomène observé est la fibrose [36]

La tryptase, la chimase, l'histamine, l'héparine, le  $TNF\alpha$  et le  $TGF\beta$  pourrait avoir une influence sur la prolifération des fibroblastes [36].

Les mastocytes tryptase positifs présents dans les parodontites apicales sont en plus grand nombre dans les granulomes péri-apicaux que dans les kystes radiculaires, dans les régions centrales, superficielles et profondes de la lésion péri-radulaire [7].

### **4.3.2 La formation de la couche épithéliale dans les parodontites apicales primaires granulomateuse et kystiques**

#### **4.3.2.1 Les parodontites apicales primaires granulomateuses**

L'IL-1, l'IL-6 et le facteur de croissance de keratinocyte (KGF) stimulent la prolifération des cellules épithéliales. L'inflammation péri-apicale stimule positivement les récepteurs de facteurs de croissance épidermique qui sont exprimés dans les cellules épithéliales, dans le ligament parodontal et dans les kystes odontogènes. La prolifération des cellules épithéliales de Malassez se fait de manière tridimensionnelle.

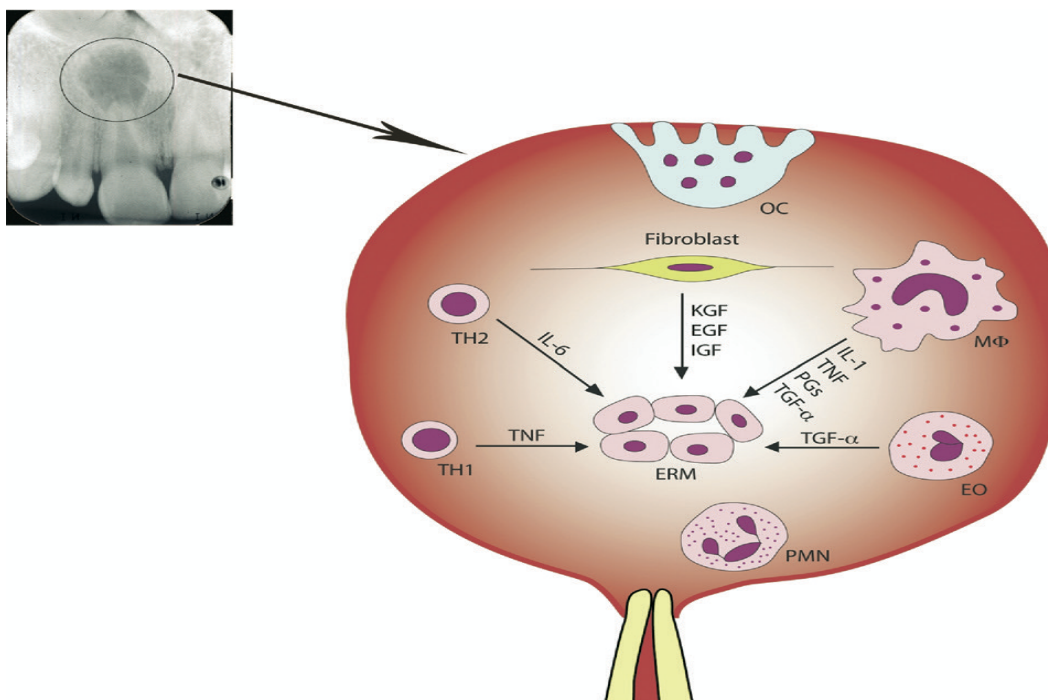
Le facteur de croissance TGF est un puissant mitogène des cellules épithéliales et partage les mêmes récepteurs et activités biologiques que le facteur de croissance épidermique (EGF).

L'adénosine monophosphate cyclique provoquée par les prostaglandines stimule la croissance des cellules épithéliales de Malassez [31].

La prostaglandine, L'IL-1, L'IL-6, le TNF et le TGF peuvent moduler l'expression des gènes du récepteur de l'EGF en influençant les facteurs de transcription, ce qui renforce l'affinité de liaison ligand-récepteur et la stimulation de prolifération de protéines.

Les cytokines pro-inflammatoires pourraient indirectement stimuler la prolifération et la croissance de cellules épithéliales en induisant l'expression du KGF dans les fibroblastes du stroma (Figure 19).





**Figure 19 : Rôle des médiateurs chimiques (facteur de croissance) dans les mécanismes de réparation tissulaire locale [31].** MΦ , macrophage ; TH cellule T helper ; MCE, reste des cellules épithéliales de Malassez ; OC, ostéoclaste ; OE, éosinophile . PMN, leucocyte polymorphonucléaire ; IL, interleukine ; TNF, facteur de nécrose tumorale ; PGS, prostaglandines ; EGF, facteur de croissance épidermique ; IGF, facteur de croissance analogue à l'insuline ; TGF- $\alpha$ , facteur de croissance transformant l'alpha.

#### 4.3.2.2 Les parodontites apicales primaires kystiques

Il y a plusieurs théories qui ont été formulées pour expliquer la cause possible de la formation d'un kyste.

La théorie des carences nutritionnelles ; les îlots épithéliaux continuent à se développer dans une masse sphérique tridimensionnelle, les cellules épithéliales de la masse centrale s'éloignent de leur source de nutrition, ce qui engendre une dégénérescence (liquéfaction, nécrose). Les produits accumulés attirent les granulocytes neutrophiles dans la zone nécrotique. Les microcavités se fondent pour former une cavité kystique bordée d'épithélium squameux stratifié.

Cette théorie présente des limites, les brins épithéliaux sont souvent infiltrés par des PMN et une nécrose cellulaire n'est pas souvent observée au centre des brins épithéliaux [31].

La théorie de l'abcès ; n'est applicable que lorsqu'une cavité d'abcès se forme dans le tissu conjonctif, les cellules épithéliales prolifèrent et tapissent alors la cavité préexistante en raison de leur tendance inhérente à recouvrir les surfaces exposées du tissu conjonctif.

Il n'y a aucune preuve que les brins épithéliaux en prolifération dans les tissus péri-apicaux enflammés produisent à terme un kyste apical [31].

La théorie des kystes génétiquement programmés ; les restes de cellules épithéliales de Malassez peuvent être considérés comme des cellules souches à potentiel restreint ou unipotentes. Quand elles sont stimulées pour proliférer, elles subissent une division asymétrique pour donner deux cellules filles. L'une sera semblable à la cellule mère à potentiel restreint, celle-ci repose sur la lame basale en tant que cellule basale. L'autre cellule sera une cellule incapable d'effectuer une mitose, finira par mûrir et se développera en une cellule squameuse suprabasale à potentiel restreint dans les brins épithéliaux en phase de prolifération. Après avoir reçu des signaux stimulants adaptés, les cellules souches basales à potentiel restreint épithéliaux continueront à se diviser et à proliférer [31].

Théorie de fusion des brins épithéliaux ; la formation des kystes péri-apicaux est très probablement causée par la fusion de brins épithéliaux en prolifération dans toutes les directions pour former une masse tridimensionnelle. A l'intérieur de la boule épithéliale, les tissus, essentiellement du tissu conjonctif fibreux, avec divers degrés de cellules inflammatoires, vont dégénérer progressivement à cause de la perte d'apport sanguin et une cavité kystique se formera [31].

### **La composante inflammatoire et immunologique**

**Ce qu'il faut retenir** : Les facteurs de virulence exprimés par les bactéries (LPS, acide lipoteïchoïque) vont être reconnus par les cellules présentatrices de l'antigène (lymphocytes, cellules dendritiques). L'activation de ces cellules immunitaires permet la libération de médiateurs chimiques (cytokines pro-inflammatoires : IL-6,  $\text{TNF}\alpha$ ). Parallèlement à cet enrichissement inflammatoire *in situ*, une régulation est assurée via la sécrétion de médiateurs anti-inflammatoires (IL-10,  $\text{TGF}\beta$ ) par les macrophages activés par diverses voies de signalisation (Notch). Les sujets atteints de PAA primaires présentent donc un niveau d'inflammation systémique plus élevé que les sujets sains. Cette inflammation conduit localement à des dégradations des tissus péri-apicaux par les cellules de la lignée ostéoclasique. La conduite d'un traitement endodontique appropriée permet une normalisation du niveau inflammatoire créant ainsi les conditions d'une réparation tissulaire.

## 5 Conclusion

Les données de la littérature montrent que les bactéries dans l'endodonte sont principalement organisées en biofilm, avec une majorité de bactéries anaérobies Gram négatif. Les déterminants écologiques vont conditionner des niches écologiques au sein de ce biofilm. Les bactéries anaérobies Gram négatif sont ainsi retrouvées dans la portion la plus apicale et les bactéries Gram positif anaérobies facultatives dans la partie la plus coronale de la racine. Ces bactéries vont exprimer des facteurs de virulence (composant cellulaire ou exotoxines) entraînant des dommages directs sur les tissus péri-radiculaires et indirects en interférant avec le système immunitaire et inflammatoire.

Le système de défense de l'hôte va par l'intermédiaire de chimiokines recruter des cellules de défense dans un but de destruction des microorganismes et de régulation de l'inflammation au niveau du site inflammatoire.

La reconnaissance des motifs antigéniques par les récepteurs des cellules immunitaires présents à la surface des cellules présentatrices de l'antigène va stimuler l'expression de cytokines diverses à effets pro-inflammatoires. L'équilibre entre la production de cytokines inflammatoires et anti-inflammatoires vont réguler la résorption osseuse par la différenciation et l'activation des ostéoclastes. Les cytokines vont aussi avoir des rôles de recrutement, de chimiotactisme, de formation de la couche épithéliale et de formation de la capsule fibreuse.

Il reste aujourd'hui quelques questions en suspens concernant la nature et la formation de la matrice polysaccharidique du biofilm endodontique, sur la formation de la capsule fibreuse ainsi que sur la formation de la double couche d'épithélium squameux dans les kystes.

Le développement de modèles animaux sur des sujets immuno-déprimés permettrait de mieux comprendre l'impact de la réaction immunitaire et inflammatoire sur la dissémination de l'infection.

# Table des illustrations

|  |    |
|--|----|
| Figure 1 : rendu volumique 3d illustrant la morphologie du complexe pulpo-dentinaire sur une molaire maxillaire : la region apicale est pourvue de nombreux canaux accessoires latero-radiculaires qui communiquent avec l'espace desmodontal.                             | 16 |
| Figure 2 : les differents types de parodontites apicales ainsi que leurs evolutions possibles .  | 17 |
| Figure 3 : coupes histologique d'un kyste vrai.  | 18 |
| Figure 4 : schema des kystes vrais et en poche.  | 19 |
| Figure 5 : classification taxonomique des principales especes bacteriennes presentent dans les parodontites apicales.  | 23 |
| Figure 6 : schema de la structure d'un biofilm endodontique  | 25 |
| Figure 7 : image prise au microscope a balayage (meb) representant des cocci colonisant les tubulis dentinaires.   | 26 |
| Figure 8 : schema des differentes etapes de formation d'un biofilm.  | 28 |
| Figure 9 : les differents biofilms supragingivales par des images prises au microscope optique et electronique.  | 29 |
| Figure 10 : familles bacteriennes dans les parodontites apicales primaires.  | 31 |
| Figure 11 : filaments et bacilles au sein du biofilm endodontique extra-radiculaire (image meb).   | 31 |
| Figure 12 : facteur nutritionnels stimulant la croissance des bacteries du biofilm endodontique  | 35 |
| Figure 13 : flore bacterienne endodontique.  | 37 |
| Figure 14 : mecanisme d'amplification de la reaction inflammatoire par reconnaissance des patrons moleculaires associes aux agents pathogenes par les cellules presentatrices de l'antigene via l'activation de leurs recepteurs toll et reponse intra-cellulaire associee | 44 |
| Figure 15 : role des mediateurs (interleukines...) dans la reponse immunitaire locale (region peri-apicale) : mecanisme de recrutement des cellules de l'immunité (lymphocyte, macrophages, pmn)   | 47 |
| Figure 16 : role locale des mediateurs chimiques (interleukines) dans le recrutement des osteoclastes, acteurs de la perte osseuse locale.   | 52 |
| Figure 17 : mecanisme de regulation du recrutement des macrophages par la voie de signalisation notch.   | 54 |
| Figure 18 : role du systeme rankl-opg dans la resorption peri-apicale en situation physiologique ( homeostasie tissulaire) et pathologique (condition inflammatoire locale).   | 55 |
| Figure 19 : role des mediateurs chimiques (facteur de croissance) dans les mecanismes de reparation tissulaire locale.   | 57 |

## Liste des tableaux

|   |    |
|---|----|
| Tableau 1 : les différentes techniques d'études du biofilm endodontique avec leurs avantages et inconvénients.....  | 22 |
| Tableau 2 : principales familles taxonomiques et leur classification dans les parodontites apicales primaires.....  | 24 |
| Tableau 3 : récapitulatif des facteurs de virulence, de leur provenance, de leurs effets biologiques et de leurs dommages.....  | 41 |
| Tableau 4 : présentant les chimiokines les plus connues des parodontites apicales primaires, leurs sources, leurs récepteurs spécifiques ainsi que les cellules migratrices ..... | 49 |
| Tableau 5 : cytokines impliquées dans la formation de la réponse immunitaire dans la parodontite apicale.....   | 50 |

## Références bibliographiques

1. Baumgartner JC. Microbiological and molecular analysis of endodontic infections. *Endodontic topics*. 2004;7(1):35-51.
2. Bergenholtz G, Hørsted-Bindslev P, Reit C. Textbook of endodontology second edition. In 2016.
3. Beveridge T. Use of the Gram stain in microbiology. *Biotechnic & histochemistry*. 2001;76(3):111-8.
4. Chavez de Paz L. Gram-positive organisms in endodontic infections. *Endodontic topics*. 2004;9(1):79-96.
5. Čolić M, Gazivoda D, Vučević D, Vasilijić S, Rudolf R, Lukić A. Proinflammatory and immunoregulatory mechanisms in periapical lesions. *Molecular immunology*. 2009;47(1):101-13.
6. Čolić M, Vasilijić S, Gazivoda D, Vučević D, Marjanović M, Lukić A. Interleukin-17 plays a role in exacerbation of inflammation within chronic periapical lesions. *European Journal of oral sciences*. 2007;115(4):315-20.
7. Costa Neto H, de Andrade ALDL, Gordón-Núñez MA, Freitas R de A, Galvão HC. Immunoexpression of tryptase-positive mast cells in periapical granulomas and radicular cysts. *International Endodontic Journal*. 2015;48(8):729-35.
8. Desai SV, Love RM, Rich AM, Seymour GJ. Antigen recognition and presentation in periapical tissues: a role for TLR expressing cells? *International endodontic journal*. 2011;44(2):87-99.
9. Yuan G. An Application Framework of Three-dimensional Reconstruction and Measurement for Endodontic Research. *Journal of Endodontics*. 2009;35(2):269-273
10. Drake DR, Wiemann AH, Rivera EM, Walton RE. Bacterial retention in canal walls in vitro: Effect of smear Layer. *Journal of endodontics*. 1994;20(2):5.
11. Egland PG, Du LD, Kolenbrander PE. Identification of independent *Streptococcus gordonii* SspA and SspB functions in coaggregation with *Actinomyces naeslundii*. *infect immun*. 2001;69:5.
12. Fouad AF. *Endodontic Microbiology*. John Wiley & Sons; 2017. 470 p.
13. Fukada SY, Silva TA, Garlet GP, Rosa AL, da Silva JS, Cunha FQ. Factors involved in the T helper type 1 and type 2 cell commitment and osteoclast regulation in inflammatory apical diseases. *Oral microbiology and immunology*. 2009;24(1):25-31.
14. Georgiou AC, Crielaard W, Armenis I, de Vries R, van der Waal SV. Apical periodontitis is associated with elevated concentrations of inflammatory mediators in peripheral Blood: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of endodontics*. 2019;45(11):1279-1295.e3.
15. Gisselbrecht S. Les protéines de la famille CIS-SOCS : des modulateurs des effets biologiques des cytokines. *Med Sci (Paris)*. 1999;15(11):1259.
16. goldberg,piette. La dent normale et pathologique [Internet]. 2001 . Disponible sur: [https://books.google.com/books/about/La\\_dent\\_normale\\_et\\_pathologique.html?hl=fr&id=xexiqN9Gml0C](https://books.google.com/books/about/La_dent_normale_et_pathologique.html?hl=fr&id=xexiqN9Gml0C)
17. Gomes MS, Blattner TC, Sant'Ana Filho M, Grecca FS, Hugo FN, Fouad AF, et al. Can Apical periodontitis modify systemic levels of inflammatory markers? A systematic review and meta-analysis. *Journal of endodontics*. 2013;39(10):1205-17.
18. Gouet, J S. Bacterial biofilms and implications in endodontics. *revue d'odontostomatologie*. 2011;40:18-31.

19. Graunaite I, Lodiene G, Maciulskiene V. Pathogenesis of apical periodontitis: a literature review. *J Oral Maxillofac Res* [Internet]. 1 janv 2012;2(4). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3886078/>
20. Graves DT, Oates T, Garlet GP. Review of osteoimmunology and the host response in endodontic and periodontal lesions. *Journal of Oral microbiology*. 2011;3(1):5304.
21. Hakkou F, Chbicheb S, Achour I, El Wady W. Kystes inflammatoires des maxillaires : mise au point. *Actualités odonto-stomatologiques*. 2012;(260):301-11.
22. Jacinto RC. Quantification of endotoxins in necrotic root canals from symptomatic and asymptomatic teeth. *Journal of Medical Microbiology*. 2005;54(8):777-83.
23. Siqueira Jr JF, Rôças IN. Bacterial pathogenesis and mediators in apical periodontitis. *Brazilian Dental Journal*. 2007;18(4):267-80.
24. Kaparakis M, Philpott DJ, Ferrero RL. Mammalian NLR proteins; discriminating foe from friend. *Immunology and cell Biology*. 2007;85(6):495-502.
25. Khemaleelakul S, Baumgartner JC, Pruksakom S. Autoaggregation and coaggregation of bacteria associated with acute endodontic infections. *Journal of endodontics*. 2006;32(4):312-8.
26. Kolenbrander PE, Andersen RN, Blehert DS, Eglund PG, Foster JS, Palmer RJ. Communication among oral bacteria. *Microbiology and molecular biology reviews*. 2002;66(3):486-505.
27. Kolenbrander PE, Palmer RJ, Periasamy S, Jakubovics NS. Oral multispecies biofilm development and the key role of cell–cell distance. *Nature Reviews Microbiology*. 2010;8(7):471-80.
28. Usha HL. Biofilm In Endodontics: New understanding to an old problem. *International journal of contemporary dentistry* [Internet]. 2010;1(3):1-9. Disponible sur: <https://www.edentj.com/index.php/ijcd/article/view/131>
29. Lasfargues J-J. Le diagnostic clinique des parodontites apicales. 2001;12:14.
30. Leonardo M, Rossi M, Silva L, Ito I, Bonifacio K. EM Evaluation of bacterial biofilm and microorganisms on the apical external root surface of human teeth. *Journal of endodontics*. 2002;28(12):815-8.
31. Lin LM, Huang GT-J, Rosenberg PA. Proliferation of epithelial cell rests, formation of apical cysts, and regression of apical cysts after periapical wound healing. *Journal of endodontics*. 2007;33(8):908-16.
32. Love RM. Regional variation in root dentinal tubule infection by *Streptococcus gordonii*. *Journal of endodontics*. 1996;22(6):290-3.
33. Love RM. Invasion of dentinal tubules by root canal bacteria. *Endodontic Topics*. 2004;9(1):52-65.
34. Love RM. Biofilm-substrate interaction: from initial adhesion to complex interactions and biofilm maturity: Biofilm adhesion and metabolism. *Endodontic Topics*. 2010;22(1):50-7.
35. Mahanonda R, Pichyangkul S. Toll-like receptors and their role in periodontal health and disease. *Periodontology 2000*. 2007;43(1):41-55.
36. Mansata AV, Parikh N, Nandini C, Joshi H, Barad JJ, Dave G. evaluation of mast cells in periapical cyst and periapical granuloma using toluidine blue stain. *journal of research and advancement in dentistry*. 2014;7.
37. Márton IJ, Kiss C. Protective and destructive immune reactions in apical periodontitis. *Oral microbiology and immunology*. 2000;15(3):139-50.
38. Márton IJ, Kiss C. Overlapping protective and destructive regulatory pathways in apical periodontitis. *Journal of endodontics*. 2014;40(2):155-63.



39. Mehdid, Baba. Lesions inflammatoire périapicales d'origine endodontique. 2017; Disponible sur: <https://edentj.com/index.php/ijcd/article/view/131>
40. Menezes R, Garlet TP, Trombone APF, Repeke CE, Letra A, Granjeiro JM, et al. The potential role of suppressors of cytokine signaling in the attenuation of inflammatory reaction and alveolar bone loss associated with apical periodontitis. *Journal of endodontics*. 2008;34(12):1480-4.
41. Metzger Z. Macrophages in periapical lesions. *Dental Traumatology*. 2000;16(1):1-8.
42. Mohammadi Z, Palazzi F, Giardino L, Shalavi S. Microbial biofilms in endodontic infections: an update review. *Biomed J*. 2013;36(2):59-70.
43. Moine P, Asehnoune K, Edouard A, Payen D. Immunomodulation et sepsis – Impact de l'agent pathogène immunomodulation and sepsis – Impact of the microorganisms. 2003;10.
44. Nair PNR, Sjögren U, Krey G, Kahnberg K-E, Sundqvist G. Intraradicular bacteria and fungi in root-filled, asymptomatic human teeth with therapy-resistant periapical lesions: A long-term light and electron microscopic follow-up study. *Journal of endodontics*. 1990;16(12):580-8.
45. Nikolic N, Jakovljevic A, Carkic J, Beljic-Ivanovic K, Miletic M, Soldatovic I, et al. Notch signaling pathway in apical periodontitis: correlation with bone resorption regulators and proinflammatory cytokines. *Journal of endodontics*. 2019;45(2):123-8.
46. Peciuliene V, Maneliene R, Balcikonyte E, Drukteinis S, Rutkunas V. Microorganisms in root canal infections: a review. 2008;10(1):6.
47. Persoon IF, Özok AR. Definitions and epidemiology of endodontic infections. *Curr oral health rep*. 2017;4(4):278-85.
48. Ricucci D, Bergenholtz G. Histologic features of apical periodontitis in human biopsies. *Endodontic topics*. 2004;8(1):68-87.
49. Ricucci D, Siqueira JF. Biofilms and apical periodontitis: study of prevalence and association with clinical and histopathologic findings. *Journal of endodontics*. 2010;36(8):1277-88.
50. Rôças IN, Alves FRF, Santos AL, Rosado AS, Siqueira Jr. JF. Apical root canal microbiota as determined by reverse-capture checkerboard analysis of cryogenically ground root samples from Teeth with apical periodontitis. *Journal of endodontics*. 2010;36(10):1617-21.
51. Sassone LM, Fidel RA, Faveri M, Figueiredo L, Fidel SR, Feres M. A Microbiological profile of unexposed and exposed pulp space of primary endodontic infections by checkerboard DNA-DNA hybridization. *Journal of endodontics*. 2012;38(7):889-93.
52. Silva TA, Garlet GP, Fukada SY, Silva JS, Cunha FQ. Chemokines in oral inflammatory diseases: apical periodontitis and periodontal disease. *J Dent Res*. 2007;86(4):306-19.
53. Simon S, Pertot PM Willy. *Endodontie - Editions CdP. Initiatives Sante*; 2015. 1347 p.
54. Siqueira JF. Endodontic infections: Concepts, paradigms, and perspectives. *Oral Surgery, Oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontology*. 2002;94(3):281-93.
55. Siqueira JF, Lopes HP. Bacteria on the apical root surfaces of untreated teeth with periradicular lesions: a scanning electron microscopy study. *International Endodontic Journal*. 2001;34(3):216-20.
56. Siqueira JF, Rôças IN. Polymerase chain reaction–based analysis of microorganisms associated with failed endodontic treatment. *Oral surgery, oral*

- medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontology. 2004;97(1):85-94.
57. Siqueira JF, Rôças IN. Diversity of endodontic microbiota revisited. *Journal of dental research*. 2009;88(11):969-81.
  58. Siqueirajr J, Rocas I. Exploiting molecular methods to explore endodontic infections: Part 1—Current molecular technologies for microbiological diagnosis. *Journal of endodontics*. 2005;31(6):411-23.
  59. Siqueirajr J, Rocas I. Exploiting molecular methods to explore endodontic infections: Part 2—Redefining the endodontic microbiota. *Journal of endodontics*. 2005;31(7):488-98.
  60. Stashenko P, Teles R, D'Souza R. Periapical inflammatory responses and their modulation. *Critical reviews in oral biology & medicine*. 1998;9(4):498-521.
  61. Sundqvist G. Ecology of the root canal flora. *Journal of endodontics*. 1992;18(9):427-30.
  62. Sundqvist G, Figdor D. Life as an endodontic pathogen. Ecological differences between the untreated and root-filled root canals. *Endodontic topics*. 2003;6(1):3-28.
  63. Svensater G, Bergenholtz G. Biofilms in endodontic infections. *Endodontic topics*. 2004;9(1):27-36.
  64. Teixeira-Salum TB, Rodrigues DBR, Gervásio AM, Souza CJA, Rodrigues Jr V, Loyola AM. Distinct Th1, Th2 and Treg cytokines balance in chronic periapical granulomas and radicular cysts. *Journal of oral pathology & medicine*. 2010;39(3):250-6.
  65. Torabinejad M, Fouad A, Walton RE. *Endodontics: Principles and practice*. Elsevier Health Sciences; 2014. 564 p.
  66. Universalis E. oxydoréductions, biologie [Internet]. *Encyclopædia Universalis*. Disponible sur: <http://www.universalis.fr/encyclopedie/oxydoreductions-biologie/>
  67. Zijnga V, Leeuwen MBM van, Degener JE, Abbas F, Thurnheer T, Gmür R, et al. Oral Biofilm architecture on natural teeth. *Plos one*. 2010;5(2):e9321.

**Thèse d'exercice : Chir. Dent. : Lille : Année 2019**

Physiopathologie des parodontites apicales primaires infectieuses : état actuel des connaissances. / FAILLE Max./ p.67 : ill. 19 ; réf. 67.

**Domaines** : Chirurgie dentaire, dentisterie restauratrice et endodontie

**Mots clés rameau** : Bouche-microbiologie ; Biofilms ; Parodontite-Physiopathologie ; Parodontopathies-Physiopathologie ; Maladies infectieuses

**Mots clés Fmesh** : Bouche-microbiologie ; Biofilms ; Parodontite péri-apicale-physiopathologie ; granulome péri-apicale

**Mots clés libres** : Parodontite apicale ; biofilm endodontique

**Résumé de la thèse :**

Les parodontites apicales sont des lésions inflammatoires péri-radicales d'origine endodontique. Ces dernières années, l'évolution en matière de connaissances de la physiopathologie des parodontites apicales primaires infectieuses repose sur l'amélioration des techniques d'identification des bactéries du biofilm endodontique et des mécanismes inflammatoires et immunologiques. Les bactéries vont s'organiser principalement en biofilm. Elles ne vont pas être les mêmes, au sein de ce biofilm, selon les conditions environnementales et ou selon les portions de la racine. Les bactéries vont présenter des facteurs de virulence qui vont attaquer directement ou indirectement les tissus péri-radicales. Ces facteurs de virulence vont stimuler des cellules inflammatoires et immunitaires qui vont excréter des chimiokines et cytokines. Ces dernières vont déclencher tout un panel d'événements biologiques concourant à l'apparition de lésion péri-apicale. Les cellules immunitaires (macrophages, PMN, Lymphocytes) vont empêcher la propagation de l'inflammation par la destruction des microorganismes et par la régulation de l'inflammation via la sécrétion de cytokines et de chimiokines.

Le but de ce travail de thèse est de décrire les acteurs et les processus biologiques qui concourent au développement du processus pathogénique de ces parodontites apicales / lésions péri-apicales, en particulier la composante bactérienne (étiologie primaire), la composante immunitaire et inflammatoire (étiologie secondaire).

**JURY :**

**Président :** Monsieur le Professeur Etienne DEVEAUX  
**Assesseeurs :** Monsieur le Docteur Thibault BECAVIN  
Madame le Docteur Alessandra BLAIZOT  
**Monsieur le Docteur Xavier COUTEL**