

FACULTÉ DE SANTÉ

UFR D'ODONTOLOGIE
5, Rue Garancière 75006 PARIS

Année 2020

N°

THÈSE pour le DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR
en CHIRURGIE DENTAIRE

présentée et soutenue publiquement le

par **Laura QUINTON**

Née le 15 juin 1994

**INTERACTION DES BIOTHÉRAPIES ET ANTI-RÉSORBEURS OSSEUX AVEC
L'INFECTION ENDODONTIQUE : REVUE DE LITTÉRATURE**

Dirigée par Mme la Docteure Gabriela MONTERO
Co-Dirigée par Mme la Docteure Marjorie ZANINI

JURY

M. le Professeur Vianney DESCROIX	Président
Mme la Docteure Vanessa BAAROUN	Assesseur
Mme la Docteure Julia BOSCO	Assesseur
M. le Docteur Philippe GATEAU	Assesseur
M. le Docteur Jean-François NGUYEN	Assesseur
Mme la Docteure Marjorie ZANINI	Assesseur
Mme la Docteure Gabriela MONTERO	Membre invitée

FACULTÉ DE SANTÉ

UFR D'ODONTOLOGIE
5, Rue Garancière 75006 PARIS

Année 2020

N°

THÈSE pour le DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR
en CHIRURGIE DENTAIRE

présentée et soutenue publiquement le

par **Laura QUINTON**

Née le 15 juin 1994

**INTERACTION DES BIOTHÉRAPIES ET ANTI-RÉSORBEURS OSSEUX AVEC
L'INFECTION ENDODONTIQUE : REVUE DE LITTÉRATURE**

Dirigée par Mme la Docteure Gabriela MONTERO
Co-Dirigée par Mme la Docteur Marjorie ZANINI

JURY

M. le Professeur Vianney DESCROIX	Président
Mme la Docteure Vanessa BAAROUN	Assesseur
Mme la Docteure Julia BOSCO	Assesseur
M. le Docteur Philippe GATEAU	Assesseur
M. le Docteur Jean-François NGUYEN	Assesseur
Mme la Docteure Marjorie ZANINI	Assesseur
Mme la Docteure Gabriela MONTERO	Membre invitée

UNIVERSITÉ DE PARIS

Présidente de l'Université :

Mme la Professeure Christine CLERICI

Doyenne de l'U.F.R. d'Odontologie Garancière :

Mme la Professeure Ariane BERDAL

Directrice Générale des Services :

Madame Pascale SAINT-CYR

JURY

M. le Professeur Vianney DESCROIX

Président

Mme la Docteure Vanessa BAAROUN

Assesseur

Mme la Docteure Julia BOSCO

Assesseur

M. le Docteur Philippe GATEAU

Assesseur

M. le Docteur Jean-François NGUYEN

Assesseur

Mme la Docteure Marjorie ZANINI

Assesseur

Mme la Docteure Gabriela MONTERO

Membre invitée

M. le Professeur Vianney DESCROIX

Docteur en Chirurgie Dentaire

Docteur en Pharmacie

Diplôme de Doctorat

Professeur des Universités - Praticien
Hospitalier

Pour l'honneur de vous voir siéger au sein de ce jury, l'écoute et l'attention que vous portez à la formation des étudiants de votre service, je vous prie de trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.

Mme la Docteure Vanessa BAAROUN

Docteur en Chirurgie Dentaire

Maître de Conférences des Universités -
Praticien Hospitalier

Pour le sens pédagogique dont vous avez fait preuve lors de ces années à la faculté, je vous prie de trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.

Mme la Docteure Julia BOSCO

Docteur en Chirurgie Dentaire

Diplôme de Doctorat

Maître de Conférences des Universités -
Praticien Hospitalier

Pour l'honneur de vous voir siéger au sein de ce jury, je vous prie de trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.

M. le Docteur Philippe GATEAU

Docteur en Chirurgie Dentaire

Diplôme de Doctorat

Maître de Conférences des Universités -

Praticien Hospitalier

Pour l'honneur de vous voir siéger au sein de ce jury, je vous prie de trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.

M. le Docteur Jean-François NGUYEN

Docteur en Chirurgie Dentaire

Maître de Conférences des Universités -

Praticien Hospitalier

Pour l'honneur de vous voir siéger au sein de ce jury, je vous prie de trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.

Mme la Docteure Marjorie ZANINI

Docteur en Chirurgie Dentaire

Maître de Conférences des Universités -

Praticien Hospitalier

Pour l'honneur que vous m'avez fait de bien vouloir co-diriger ce travail, je vous témoigne toute ma gratitude. Vos recommandations m'ont beaucoup guidées depuis les premiers travaux pratiques de 3^{ème} année, jusqu'à cette thèse d'exercice.

Mme la Docteure Gabriela MONTERO

Docteur en Chirurgie Dentaire

Assistante Associée

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de diriger cette thèse. Vos nombreux conseils, votre aide et votre écoute m'ont été indispensables pour ce travail de recherche et d'écriture. Je vous remercie également pour votre confiance et joie de vivre lors de ma formation à la Pitié.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION.....	3
I. ÉTIOLOGIE DE LA LÉSION D'ORIGINE ENDODONTIQUE : L'INFECTION ENDODONTIQUE	4
I.1. Définition et étiologie de la parodontite apicale	4
I.2. Dynamique de la parodontite apicale	5
I.3. Seuil de pathogénicité	6
I.4. Mécanismes biologiques impliqués dans le développement de la parodontite apicale	7
I.4.1. Immunité innée : la réponse inflammatoire	7
I.4.2. Immunité acquise ou adaptative.....	11
I.4.3. Les macrophages : des cellules multitâches au cœur du mécanisme inflammatoire.....	12
I.4.4. Cinétique de développement et de guérison de la parodontite apicale	13
I.4.5. Classification histologique de la lésion d'origine endodontique.....	19
I.5. Pathologies inflammatoires chroniques et parodontite apicale	21
II. BIOTHÉRAPIES ET BISPHTHONATES	22
II.1. Historique	22
II.2. Classifications des biothérapies	24
II.2.1. Selon leur nature	24
II.2.2. Selon leur cible thérapeutique	26
II.3. Mécanisme d'action	27
II.3.1. Les biothérapies et leur relation structure-activité (Paintaud et al. 2012).....	27
II.3.2. Les bisphosphonates	30
II.4. Indications : une action au cœur des mécanismes pathologiques	31
II.4.1. Pathologies rhumatismales auto-immunes.....	32
II.4.2. Ostéopathies fragilisantes	35
II.4.3. Autres pathologies.....	36
II.4.4. Pathologies malignes : indications en oncologie.....	37
II.5. Effets indésirables	39
II.6. Recommandations de la Société Française de Chirurgie Orale et de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament	40
II.6.1. Évaluer les risques infectieux et d'ostéochimionécrose	40

II.6.2. En pratique : la prise en charge bucco-dentaire	41
III. INTERACTION DE CES TRAITEMENTS AVEC LA PARODONTITE APICALE : REVUE DE LA LITTÉRATURE	43
III.1. Matériels et méthodes	44
III.1.1. Critères d'éligibilité.....	44
III.1.2. Méthode de recherche des études	45
III.2. Études sélectionnées et résultats.....	46
III.2.1. Les résultats sur les interactions avec le développement de la parodontite apicale	50
III.2.2. Les résultats sur les interactions avec la guérison de la parodontite apicale	51
III.3. Discussion	53
III.3.1. Contexte.....	53
III.3.2. Développement de la parodontite apicale	53
III.3.3. Guérison de la parodontite apicale	54
III.3.4. Hypothèses	56
III.3.5. Intérêt	58
III.3.6. Biais.....	59
CONCLUSION	60
ANNEXES : LES ANALYSES D'ARTICLES.....	62
Albuquerque et al. 2019	62
Cotti et al. 2014	64
Cotti et al. 2015	66
Cotti et al. 2017	68
Cotti et al. 2018	70
Hsiao et al. 2009	72
Peddis et al. 2019	73
Silva et al. 2020	75
Wayama et al. 2015	77
Xiong et al. 2007	80
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	82

INTRODUCTION

D'après l'*American Association of Endodontists* (AAE), l'endodontie correspond à la branche de la dentisterie concernée par la morphologie, la physiologie et la pathologie de la pulpe dentaire humaine et des tissus péri-radicaux. Son étude et sa pratique englobent les sciences fondamentales et cliniques y compris la biologie de la pulpe normale et l'étiologie, le diagnostic, la prévention et le traitement des pathologies et des lésions de la pulpe et les tissus péri-radicaux associés (American Association of Endodontists 2015). La parodontite apicale est fréquente puisqu'elle touche 24,4% de la population française (Boucher et al. 2002). C'est une pathologie inflammatoire des tissus périapicaux, en réponse à la colonisation du système endodontique par des agents pathogènes (Kakehashi et al. 1965).

Au cours des deux dernières décennies, la chimérisation et l'humanisation des anticorps monoclonaux ont conduit à des médicaments innovants appelés biothérapies. Les principes actifs des biothérapies sont généralement des molécules génétiquement modifiées, telles que les anticorps monoclonaux et les protéines de fusion dirigées contre une cible spécifique du processus inflammatoire immunitaire (Longo et al. 2012). Les biothérapies sont de plus en plus prescrites pour le traitement des maladies inflammatoires chroniques (telles que la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante, les maladies inflammatoires de l'intestin) mais aussi des maladies non inflammatoires (ostéoporose) ou cancéreuses (Taylor 2010; Cotti et al. 2014). Les anti-résorbeurs osseux sont un groupe de médicaments comprenant les bisphosphonates et une biothérapie : le dénosumab. Les bisphosphonates ont été synthétisés pour la 1^{ère} fois à la fin du 19^{ème} siècle. Ils ont fait leurs preuves depuis près de 50 ans dans de nombreuses pathologies comme la maladie de Paget (Altman et al. 1973), puis l'ostéoporose (Watts et al. 1990) et plus récemment le cancer (Ibrahim et al. 2003). Bien que ces molécules soient efficaces pour enrayer les processus pathologiques des maladies pour lesquelles elles sont prescrites, elles peuvent potentiellement générer plusieurs effets indésirables (Pichler 2006), principalement liés à un risque accru d'infection (Singh et al. 2011).

L'objectif de cette revue de la littérature est de faire le point sur les données scientifiques concernant les processus biologiques impliqués lors d'une infection endodontique et sur les répercussions potentielles de l'utilisation de thérapies biologiques ou bisphosphonates.

L'hypothèse nulle est que ces molécules n'influencent pas la réponse inflammatoire périapicale d'origine endodontique ni sa guérison.

La première partie sera consacrée à faire des rappels physiopathologiques de la parodontite apicale. Dans un second temps, nous nous intéresserons aux biothérapies et aux bisphosphonates. Enfin, la dernière partie concernera un travail de revue de littérature afin d'identifier les données scientifiques actuelles concernant les répercussions des biothérapies/bisphosphonates sur l'infection endodontique et sa guérison.

I. ÉTIOLOGIE DE LA LÉSION D'ORIGINE ENDODONTIQUE : L'INFECTION ENDODONTIQUE

L'infection endodontique est communément appelée parodontite apicale.

I.1. Définition et étiologie de la parodontite apicale

La parodontite apicale est une réaction inflammatoire localisée au niveau du parodonte péri-radulaire (le plus souvent périapical) en réponse à une agression d'origine endodontique infectieuse (bactéries ou toxines), mécanique ou chimique (Collège national des enseignants en odontologie conservatrice et endodontie France 2010). En effet, la nécrose pulpaire est le plus souvent septique (invasion bactérienne du système canalaire), mais elle peut aussi être aseptique dans le cas de nécrose suite à une agression mécanique, thermique ou chimique : on évoquera le terme de nécrobiose. Dans ce cas précis, ce sont les tissus pulpaire nécrotiques qui sont perçus comme irritants et qui sont à l'origine d'une réaction inflammatoire périapicale.

La présence intra-canalair d'agents pathogènes est détectée par les cellules immunitaires des tissus périapicaux qui déclenchent une réaction inflammatoire. Celle-ci a pour objectif principal de limiter leur diffusion (Siqueira et al. 2011). Cette rencontre dynamique biologique entre les agents pathogènes localisés dans l'endodonte et le système immunitaire périapical de l'hôte aboutira à des dommages tissulaires sévères (Henderson et al. 1996) notamment une résorption osseuse localisée des tissus périapicaux : la lésion d'origine endodontique.

I.2. Dynamique de la parodontite apicale

L'étiologie de la lésion d'origine endodontique est bactérienne (Takehashi et al. 1965). Toute altération de la surface amélaire (lésion carieuse, lésions non carieuses, fêlure, fractures traumatiques, préparation périphérique) aboutit à la mise à nu du tissu dentinaire qui est perméable. La contamination bactérienne se fait via le passage des micro-organismes de la cavité orale en direction de la pulpe au travers des tubules dentinaires (Love 2004). Bien entendu, la contamination peut également être directe en cas d'exposition du tissu pulpaire. La présence de pathogènes induit une réaction inflammatoire qui, en l'absence d'intervention thérapeutique, persiste puis s'aggrave aboutissant à la nécrose progressive du tissu pulpaire. Les bactéries envahissent ensuite le tissu nécrosé. On distingue alors une zone infectée et nécrosée en coronaire et une zone de tissu pulpaire inflammé apicalement : le front entre ces deux zones migre en direction apicale jusqu'à ce que la nécrose pulpaire soit complète (Siqueira et al. 2011). Il est en effet reconnu que la nécrose pulpaire correspond à une accumulation progressive de nécroses locales (Kim 1985 ; Yu et Abbott 2007).

Le système canalaire est un environnement idéal pour le développement bactérien. En effet, dépourvu de défenses, le canal constitue un milieu humide et nutritif (débris de tissu pulpaire, protéines issues des fluides provenant des tissus péri-radiculaires, débris alimentaires provenant de la cavité orale). Seulement certaines espèces bactériennes de la cavité orale semblent pouvoir envahir la dentine puis infecter le système canalaire (Dahlén et Bergenholtz 1980). Lors des premiers stades de l'infection pulpaire, ce sont des bactéries aérobies et anaérobies facultatives qui semblent dominer la flore en utilisant l'oxygène disponible ; puis le milieu devient de plus en plus pauvre en oxygène, idéal pour la croissance des bactéries anaérobies obligatoires (Fabricius et al. 1982). Ainsi, la flore bactérienne retrouvée dans le canal infecté est composée de différentes espèces bactériennes principalement anaérobies qui peuvent être des cocci gram positive (les *Streptococcus* par exemple), des cocci gram négative, des bacilles gram positive (les *Actinomyces* par exemple) ou gram négative (*Fusobactérium*, *Prevotella* ou *Porphyromonas* entre autres) (Sundqvist 1992). Plus de 460 espèces bactériennes ont été retrouvées, cependant l'identification de l'ensemble des espèces présentes dans le canal infecté demeure impossible (Siqueira et Rôças 2009).

Progressivement, le microbiote endodontique pathologique s'organise dans sa structure et dans l'espace jusqu'à former un biofilm (Nair 1987; Ricucci et Siqueira 2010). Ce mode de vie communautaire permet une coopération ou synergie des bactéries concernant leur développement et leurs moyens de défense (Costerton et al. 1987), notamment face au système immunitaire de l'hôte. En effet, la matrice extracellulaire qui entoure les bactéries, principalement composée de polysaccharides, constitue le revêtement superficiel du biofilm et empêche l'adhésion des anticorps et des déterminants immunologiques nécessaires à l'opsonisation (Donlan et Costerton 2002). De la même manière, l'organisation en biofilm permet une résistance aux antibiotiques et agents antimicrobiens en empêchant leur pénétration (Stewart et William Costerton 2001).

I.3. Seuil de pathogénicité

Il est bien reconnu que pour toute maladie infectieuse, les bactéries doivent atteindre une certaine charge bactérienne pour induire une réaction de l'hôte (Siqueira et Rôças 2007). Avant qu'un seuil ne soit atteint dans le site infecté, aucun signe ni symptôme clinique de la maladie n'est apparent (Figure 1.A). En revanche, une fois ce seuil dépassé, la lésion d'origine endodontique se développe (Figure 1.B). C'est le seuil de pathogénicité (Siqueira et Rôças 2008). Ainsi, le traitement endodontique a pour objectif principal de réduire la charge bactérienne à un niveau inférieur au seuil de pathogénicité afin d'obtenir une guérison clinique et radiographique (Figure 1.D) (Siqueira et Rôças 2008).

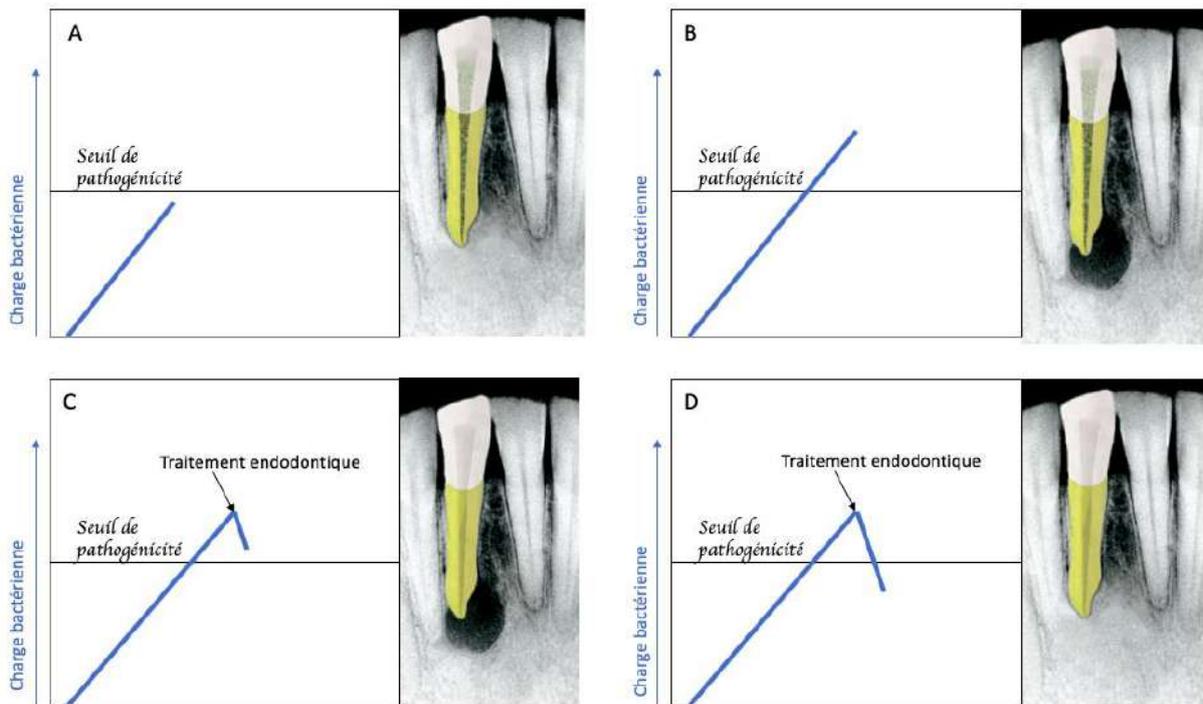


Figure 1 : Seuil de pathogénicité et objectif microbiologique du traitement endodontique sur une dent atteinte de parodontite apicale, inspiré de Siqueira et Rôcas 2008

I.4. Mécanismes biologiques impliqués dans le développement de la parodontite apicale

La parodontite apicale doit être perçue comme la conséquence de la rencontre dynamique biologique entre les bactéries intra-canales et les défenses de l'hôte (Nair 1997). La résorption osseuse est le résultat d'un mécanisme biologique protecteur de l'hôte en réponse à l'agression bactérienne. Deux systèmes de défense immunitaire sont impliqués : la réponse innée, non spécifique de l'antigène, et la réponse adaptative qui est spécifique à l'antigène détecté.

I.4.1. Immunité innée : la réponse inflammatoire

I.4.1.1. Détection

Tout d'abord, les macrophages résidents des tissus périapicaux et les fibroblastes du ligament desmodontal (Jönsson et al. 2011) vont détecter les sous-produits bactériens via leurs motifs moléculaires associés aux pathogènes (PAMPs ou *Pathogen-associated molecular pattern*) au

moyen de récepteurs spécifiques TLR (*Toll-like receptor*) présents à leur surface. Cette grande famille présente plusieurs sous-types capables de détecter spécifiquement chaque PAMP (Jones et al. 2001).

1.4.1.2. Activation des macrophages et du complément

La liaison TLR-PAMP a pour conséquence l'activation des macrophages qui libèrent des médiateurs pro-inflammatoires : les interleukines (IL) 1 et 8, le Facteur de Nécrose Tumorale α (*Tumoral necrosis factor α* ou $\text{TNF}\alpha$) et des prostaglandines (PG).

Parallèlement, les constituants bactériens activent également le système du complément. Deux voies d'activation sont possibles en fonction de la structure de la bactérie antigénique : la voie des lectines (pour les bactéries qui présentent des résidus mannoses à leur surface) ou la voie alternative (activée par les composants structuraux bactériens comme les lipopolysaccharides ou peptidoglycanes) (Siqueira et al. 2011). L'activation du complément par réaction en chaîne génère de grandes quantités de trois molécules du complément : C3a, C3b et C5a.

C3a et C5a sont de petites molécules appelées « anaphylatoxines » car elles stimulent la dégranulation des mastocytes (Pulver et al. 1978; Piattelli et al. 1991). La dégranulation des mastocytes aboutit au relargage d'amines vasoactives, comme l'histamine, qui entraîne une perméabilité accrue des capillaires sanguins locaux (Metzger et Abramovitz 2008). C3b est une molécule plus volumineuse qui permet l'opsonisation des bactéries (Sundqvist et al. 1985) par les polynucléaires neutrophiles (PNN) et facilite ainsi la phagocytose.

Le système du complément permet également la lyse directe bactérienne via la formation d'un complexe d'attaque membranaire à leur surface (Siqueira et al. 2011).

1.4.1.3. Recrutement des polynucléaires : acteurs de l'immunité non spécifique

Certains médiateurs chimiques (IL-1, IL-8, histamine, PG) libérés précédemment entraînent une vasodilatation par action sur les cellules musculaires lisses endothéliales. La vasodilatation permet une augmentation de l'afflux sanguin et de la pression sanguine dans la zone périapicale. L'histamine est à l'origine d'une augmentation de la perméabilité vasculaire permettant 1) une fuite de liquide riche en protéines vers le compartiment extracellulaire :

c'est l'œdème, 2) une augmentation de la viscosité du compartiment vasculaire aboutissant à une stase vasculaire.

IL-1 et $TNF\alpha$ libérés par les macrophages activés induisent une augmentation de l'expression des molécules d'adhésion de la famille des sélectines à la surface des cellules endothéliales (Siqueira et al. 2011). De la même manière, les médiateurs pro-inflammatoires activent les intégrines (molécules d'adhésion) à la surface des leucocytes circulants. Les intégrines se fixent à la surface des cellules endothéliales via les I-CAM (*InterCellular Adhesion Molecule*, molécule d'adhésion intercellulaire) également exprimées sous l'influence des médiateurs pro-inflammatoires locaux (Lane et al. 1990; Kabashima et al. 2002). I-CAM 1 et I-CAM 2 sont particulièrement importantes lors de la phase de la migration transendothéliale des polymorphonucléaires (PMNs) (Issekutz et al. 1999). La double adhésion via les systèmes des intégrines et des sélectines permet aux PMNs sanguins de ralentir, puis rouler sur la surface endothéliale et enfin d'y adhérer. Finalement, ils passent au travers de la paroi vasculaire grâce à un changement de conformation du cytosquelette (Terricabras et al. 2004) : c'est la diapédèse (Figure 2).

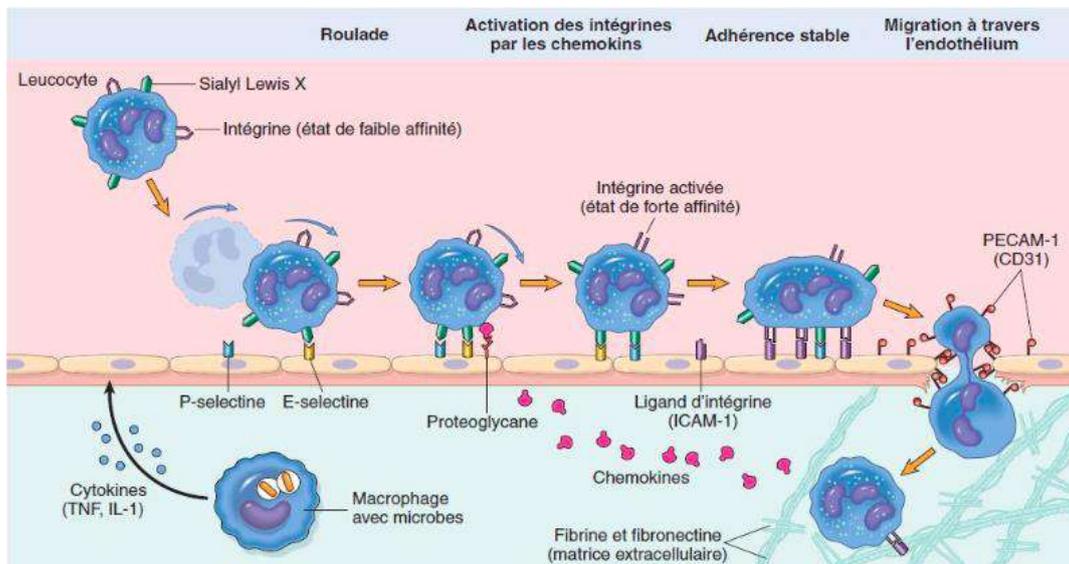


Figure 2 : Schéma illustrant la diapédèse. Les chémokines et cytokines émises sur le site inflammatoire permettent l'expression de molécules d'adhésion vasculaire. Les leucocytes circulants subissent une roulade grâce à la famille des sélectines. Ils sont ensuite activés grâce aux chemokines. Ils adhèrent fortement puis traversent l'endothélium grâce à la famille des I-CAM. Enfin ils migrent vers le site inflammatoire grâce au gradient chimio-attractant. (Collège Français des Pathologistes 2011)

Les PMNs migrent vers la zone d'agression grâce au gradient chimio-attractant (induit par IL-8 et C5a notamment) (Nair 2004), puis sont activés par ces mêmes médiateurs chimiques. L'activation des PMNs induit la libération de radicaux libres (dérivés actifs de l'oxygène et oxyde nitrique) et du contenu de leurs granules lysosomales (enzymes protéolytiques) qui ont une action non spécifique de destruction, aussi bien sur les composants bactériens que sur la matrice extracellulaire de l'hôte. En effet les granules lysosomales contiennent des métalloprotéinases matricielles (MMP), comme les collagénases (MMP1 et MMP13), les stromélysines (MMP3) (Shin et al. 2002), les élastases ou encore les gélatinases. Ces MMPs ont un haut pouvoir de destruction sur la matrice extracellulaire de l'hôte. La réaction inflammatoire est donc à double tranchant : elle tente de protéger l'organisme de la dissémination de l'infection, au prix de la destruction tissulaire périapicale. Les neutrophiles ont également une fonction de phagocytose des bactéries facilitée par le système du complément (Metzger et Kfir 2014) ou par les anticorps spécifiques à l'antigène (Cutler et al. 1991), dont la production sera détaillée dans l'immunité adaptative. Les PMNs ont une durée de vie assez courte. Une fois arrivés dans les tissus, l'apoptose des cellules surviendra au bout

de 3 jours maximum. Les débris bactériens et tissulaires de l'hôte et les cellules mortes seront nettoyés via les macrophages résidents (Metzger et Abramovitz 2008).

I.4.2. Immunité acquise ou adaptative

I.4.2.1. Présentation d'antigène

Parallèlement à la phase d'inflammation, les antigènes présents dans le péri-apex sont capturés par les cellules présentatrices d'antigène (CPA) des tissus périapicaux : les macrophages et cellules dendritiques (Lukić et al. 2006). Ces cellules migrent jusqu'au ganglion lymphatique le plus proche afin de présenter l'antigène aux cellules responsables de l'immunité adaptative : les lymphocytes. La présentation de l'antigène ainsi que la production d'IL-1 par les CPA permet l'activation des lymphocytes puis leur prolifération et leur différenciation.

I.4.2.2. Les lymphocytes : cellules effectrices de la réponse immunitaire spécifique

Les lymphocytes B (LB) se différencient en plasmocytes. Ce sont les cellules responsables de l'immunité dite humorale, car elles produisent des anticorps solubles spécifiques de l'antigène. Les immunoglobulines G (IgGs) ainsi produites permettent la neutralisation de l'antigène par son opsonisation et sa phagocytose.

Les lymphocytes T (LT) peuvent se différencier en :

- LT CD4+ « auxiliaires » (de l'anglais « *helper* ») et « régulateurs » ;
- LT CD8+ dit « cytotoxiques » : ils lysent les cellules cibles ;
- LT mémoire.

Les lymphocytes matures et activés migrent dans la région périapicale grâce au gradient chimioattractant généré par les cytokines inflammatoires de l'immunité innée. Les LT CD4+ semblent intervenir davantage dans la phase précoce de développement de la parodontite apicale, alors que les LT cytotoxiques prédominent dans la phase chronique et tardive

(Stashenko et Yu 1989). Parmi les lymphocytes auxiliaires, on distingue plusieurs types de lymphocytes Helper (LTh) selon le type de cytokines libérées.

Les LTh1 sécrètent l'interféron γ (INF γ) et l'IL-2. Ils stimulent la réponse phagocytaire des macrophages ainsi que leur libération d'IL-1 et de TNF α .

Les LTh2 libèrent les IL-4, 5, 6, 10, 13 et le TGF- β , stimulant la réponse humorale. Les IL-4, 5 et 6 sont impliquées dans la prolifération, la différenciation et la maturation des LB en plasmocytes. Les LTh2 sont anti-inflammatoires (Harris et al. 2005).

Les LTh renforcent l'activation des macrophages qui stimulent eux-mêmes la prolifération et la différenciation des lymphocytes T ; les lymphocytes T régulateurs (LTreg) contrôlent et régulent à la baisse les réponses des Th1 et Th2 afin d'éviter une boucle sans fin d'activation mutuelle (Stashenko et Yu 1989). Les LTreg jouent donc un rôle clé dans l'immuno-régulation (Toledo et al. 2019). Dans une récente revue systématique, l'analyse des résultats suggère que la balance entre LTreg et LTh17 est essentielle à l'équilibre des lésions périapicales en terme d'activité (expansion de la lésion) ou d'inactivité (cicatrisation) (Naufel et al. 2017).

I.4.3. Les macrophages : des cellules multitâches au cœur du mécanisme inflammatoire

Comme nous l'avons vu, les macrophages ont un rôle central dans l'immunité non spécifique (innée), l'initiation, la régulation et l'issue de l'immunité spécifique (acquise), la régulation de la destruction et la réparation des tissus périapicaux (Metzger 2000). Les macrophages constituent jusqu'à 46% des cellules inflammatoires périapicales retrouvées dans les sections de granulomes périapicaux humains (Stern et al. 1981). Certains d'entre eux font partie de l'immunité innée car présentent des récepteurs au C3b permettant également la phagocytose des bactéries opsonisées par ce peptide du complément. D'autres requièrent la présence d'anticorps spécifiques à l'antigène et doivent être considérés comme effecteurs de l'immunité acquise. Lorsque des IgGs spécifiques sont libérées par les plasmocytes activés, une forme plus efficace de phagocytose peut se mettre en place impliquant une double

opsonisation par les IgGs et le C3b, mettant en jeu les récepteurs Fc¹ et les récepteurs au C3b à la surface des macrophages (Johannessen et al. 1983).

Les macrophages sont considérés comme la source principale de cytokine IL-1 α , IL-1 β et TNF α qui contribuent à l'initiation et à la régulation du processus inflammatoire (Metzger et Abramovitz 2008). De plus, ils produisent en abondance d'autres molécules (dont des MMPs et des PGs) qui peuvent aussi contribuer à la destruction tissulaire périapicale. Certains de ces produits ont un rôle direct sur le tissu conjonctif, alors que d'autres ont un rôle indirect via la stimulation de cellules responsables du processus de destruction tissulaire (ostéoclaste et résorption osseuse, enzymes lysosomales des neutrophiles) ou de réparation (fibroblaste et production de collagène).

I.4.4. Cinétique de développement et de guérison de la parodontite apicale

I.4.4.1. Remodelage osseux

Le remodelage osseux correspond au renouvellement permanent du tissu osseux. Les ostéoblastes (OB) sont les cellules responsables de l'apposition osseuse, alors que les ostéoclastes (OC) sont celles responsables de la résorption.

L'équilibre entre apposition et résorption est maintenu par la balance entre le récepteur activateur du facteur nucléaire kappa β ligand (RANKL) et l'ostéoprotégérine (OPG).

Le récepteur RANK est présent à la surface des pré-ostéoclastes et ostéoclastes. La liaison RANKL-RANK déclenche :

- une maturation des pré-OC en OC matures ;
- une activation des OC matures inactifs en OC matures et effectifs.

L'OPG est un récepteur soluble capable de lier le RANK-L et empêchant ainsi son activité pro-ostéoclastique. OPG est un inhibiteur de la résorption osseuse alors que RANK-L en est un stimulateur.

¹ « Fc » pour *fragment crystallizable*, il s'agit de la portion d'un anticorps permettant sa liaison aux cellules responsables de la phagocytose

1.4.4.2. Développement

La résorption osseuse se produit par l'activation des OC. La balance d'expression entre RANK-L (stimulateur) et OPG (inhibiteur) dicte la quantité d'os à résorber. Plusieurs facteurs peuvent influencer cette balance, l'un d'entre eux étant l'inflammation. En effet, les cellules inflammatoires participent activement à la différenciation et à l'activation des OC dans les processus d'inflammation chronique. Cette action peut être directe par production de RANK-L (LB, LT, fibroblastes) (Figure 3) (Siqueira et al. 2011).

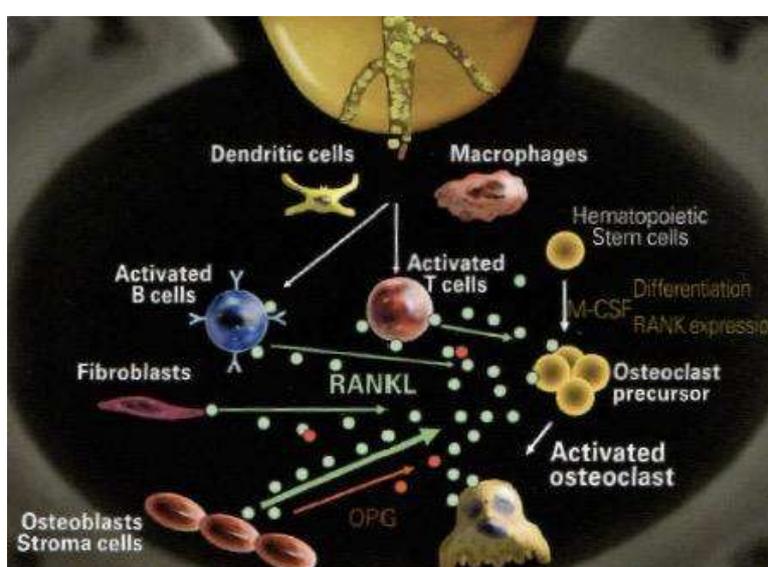


Figure 3 : Activation de la résorption osseuse. Plusieurs types de cellules peuvent exprimer ou libérer RANK-L : sa liaison à RANK exprimé à la surface des précurseurs ostéoclastiques induit l'ostéoclastogénèse. M-CSF, *monocyte-colony stimulating factor*, correspond au facteur de stimulation des macrophages. (Siqueira et al. 2011)

L'activation des OC est aussi et surtout indirecte par l'émission de cytokines inflammatoires comme IL-1 α (Stashenko et al. 1994), IL-1 β , TNF α TNF β , IL-6 et IL-11 (Stashenko et al. 1998) qui stimulent l'expression de RANK-L et diminuent l'expression de l'OPG par les OB et les cellules stromales (Figure 4). Les PG (Klein et Raisz 1970) et les endotoxines bactériennes (Hausmann et al. 1970) sont également capables d'activer des OC. D'autres travaux plus récents montrent que le TNF α favorise l'ostéoclastogénèse en augmentant l'expression de RANK-L des macrophages et des cellules stromales (Kitaura et al. 2013).

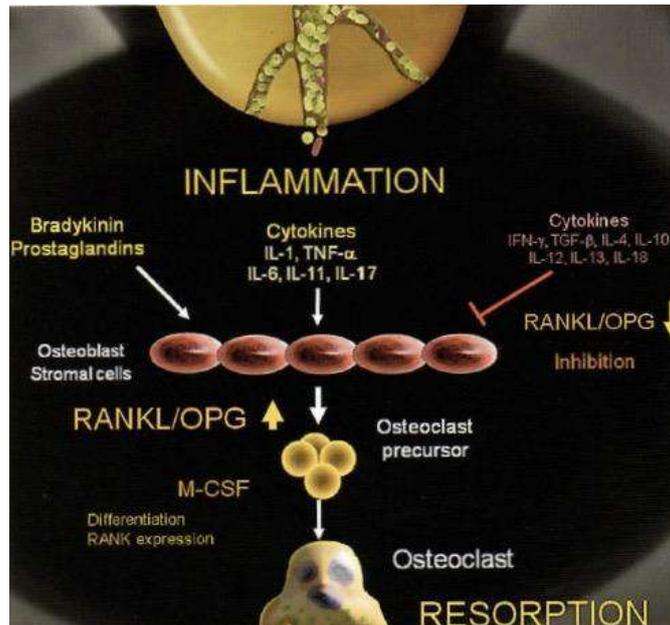


Figure 4 : En réponse à l'infection endodontique, des médiateurs chimiques sont libérés et induisent les ostéoblastes et les cellules stromales à produire RANK-L. L'augmentation du rapport RANK-L/OPG stimule l'ostéoclastogénèse. Cela active la résorption osseuse. D'autres cytokines (en rose sur le schéma) peuvent inhiber la résorption osseuse en diminuant le rapport RANK-L/OPG. M-CSF, *monocyte-colony stimulating factor*, correspond au facteur de stimulation des macrophages. (Siqueira et al. 2011)

La cinétique de développement des lésions périapicales a plusieurs fois été étudiée sur le rat (Hamachi et al. 1995; Tani-Ishii et al. 1995; Kawashima et al. 1996). Après contamination bactérienne du canal radiculaire, la réponse inflammatoire du tissu périapical est associée à une résorption osseuse rapide et centrifuge pendant 15 jours (Wang et Stashenko 1991). Cette résorption osseuse crée rapidement un espace nécessaire au recrutement de cellules immunitaires.

Suite à cette phase de résorption active, une phase stationnaire se met en place au cours de laquelle la vitesse de résorption osseuse est très fortement diminuée (Wang et Stashenko 1991). En fonction de la balance RANK-L/OPG, la lésion peut s'élargir beaucoup plus lentement ou elle peut atteindre un état d'équilibre et rester stable. Par exemple, la sécrétion d'IL-10 par les LTh2 est associée à une production importante d'OPG (Duka et al. 2019) et cela peut contre-balancer la production de RANK-L.

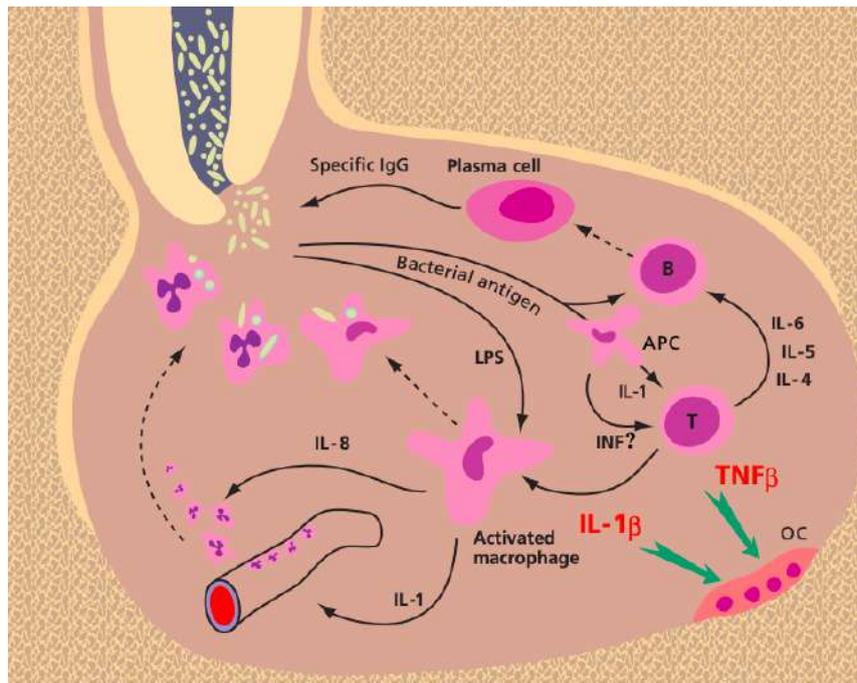


Figure 5 : La réponse de l'hôte dans la parodontite apicale. Le but de cette réponse est de détruire les bactéries émergeant du canal radiculaire infecté. Deux des cytokines produites par les LT et macrophages activés ($TNF\beta$ et $IL-1\beta$) sont les principaux signaux induisant la résorption osseuse ostéoclastique locale. Cette résorption peut être considérée comme un effet secondaire destructeur de l'activité de défense locale de l'hôte. (Metzger et al. 2014)

La lacune osseuse ainsi créée permet de laisser place à un tissu inflammatoire qui, histologiquement, peut prendre la forme d'un granulome ou d'un kyste.

1.4.4.3. Le granulome apical

La plupart des lésions d'origine endodontique sont des granulomes périapicaux (50% des cas) (Nair et al. 1996) (Figure 11). L'os résorbé est comblé par un tissu de granulation composé à 50% de cellules de l'immunité adaptative, parmi lesquelles les macrophages et les LT dominant (Siqueira et al. 2011), et d'éléments impliqués dans la réparation tissulaire (fibroblastes, fibres de collagène, micro-vascularisation). Dans certaines lésions, des cellules épithéliales (Lin et al. 1996) s'organisent en épithélium, qui parfois forme un bouchon au foramen apical (Nair et Schroeder 1985). Ces cellules génèrent un « attachement épithélial » à la surface radiculaire (ou à la paroi du canal) qui, au microscope électronique, révèle une lame basale et des structures hémidesmosomales (Nair et Schroeder 1985) (Figure 6).

Les PNN se trouvent habituellement autour de la porte de sortie bactérienne (foramens apical et latéraux). En périphérie, on retrouvera principalement des fibroblastes qui tentent d'encapsuler la lésion, grâce à leur production de fibres de collagène, et des ostéoclastes qui participent à la résorption osseuse.

Lors de cette phase chronique, la résorption osseuse est limitée et une reconstruction du tissu conjonctif par les fibroblastes est observée, la maladie est relativement et temporairement inactive. La progression de la lésion, par conséquent, n'est pas continue et ne se produit que lors des phases aiguës (Nair 2004). Elle peut rester « dormante » et asymptomatique pendant de longues périodes sans changement majeur radiographique.

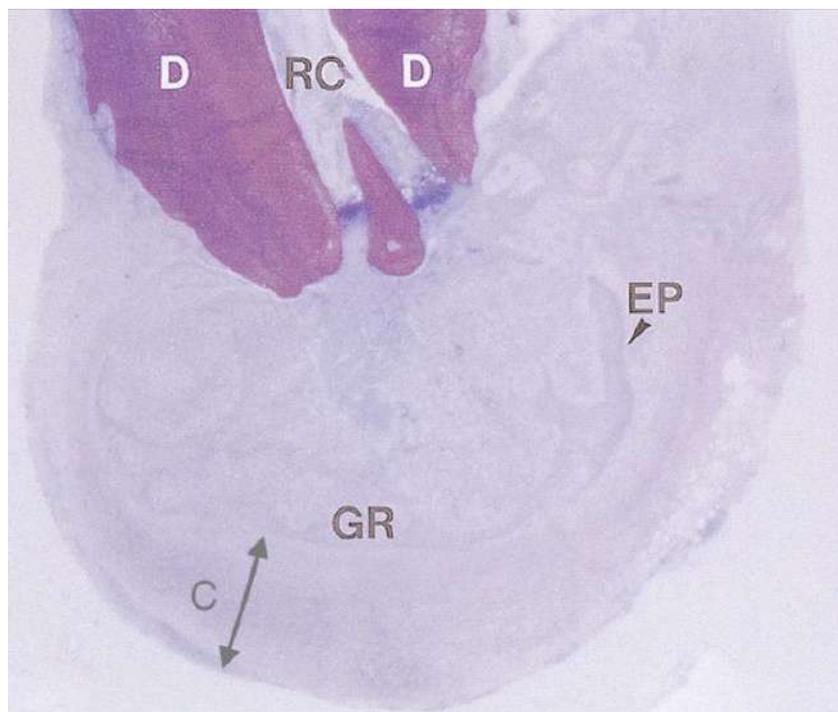


Figure 6 : Granulome en coupe. Suite l'infection du canal radiculaire (RC), on peut observer un tissu de granulation (GR) entouré d'une capsule de collagène (C). Par endroit, des cellules épithéliales s'organisent en épithélium (EP). D correspond à la dentine. (Nair 2004)

1.4.4.4. Le kyste périapical

Les kystes périapicaux sont une évolution du granulome mais tous ne se transforment pas en kyste.

La parodontite apicale kystique est retrouvée dans 15% des lésions d'origine endodontique (Nair et al. 1996). Le kyste correspond à la même cavité pathologique que le granulome, cependant il est entièrement bordé d'un épithélium organisé (Ten Cate 1972). Il s'agit souvent d'un épithélium squameux stratifié d'une épaisseur variable. Parfois, lorsqu'il concerne les dents supérieures, on retrouve un épithélium cylindrique cilié, dérivé de l'épithélium respiratoire sinusien (Nair et Schmid-Meier 1986). Des amas de cholestérol peuvent être retrouvés dans les kystes périapicaux (Nair et al. 1993). Comme pour le granulome, une capsule de collagène sépare la lésion de l'os sain.

Les kystes périapicaux peuvent prendre deux formes :

- Le kyste « en baie » (Simon 1980) ou « en poche » (Ramachandran Nair et al. 1996) lorsque la cavité kystique est en continuité directe avec la lumière canalaire ;
- Le kyste vrai qui est entièrement recouvert d'un épithélium sans relation directe avec la lumière canalaire (Ramachandran Nair et al. 1996).

Plus de la moitié des lésions kystiques sont de véritables kystes apicaux et le reste sont des kystes apicaux en poche (Simon 1980; Ramachandran Nair et al. 1996).

1.4.4.5. Passage possible vers l'abcès

Les PMNs sont retrouvés en nombre variable dans le granulome apical (Nair 1997). Si l'afflux des PMNs est augmenté de manière importante, les macrophages ne sont plus capables d'éliminer les tissus nécrotiques liés aux dommages tissulaires et à l'élimination des PMNs apoptotiques. Les constituants du tissu conjonctif sont liquéfiés et constituent le centre de l'abcès.

1.4.4.6. Guérison

En général la guérison périapicale se traduit par une régénération tissulaire centripète (Strindberg 1956 ; Byström et al. 1987). Dans certains cas plus rares, une cicatrisation fibreuse pourra être observée (Penick 1961) mais les mécanismes mettant en jeu la production d'un tissu conjonctif fibreux ne seront pas traités.

Une fois l'infection éliminée par un traitement endodontique, l'inflammation et la concentration de cytokines pro-inflammatoires périapicales décroissent et laissent place à des cytokines anti-inflammatoires (Kuo et al. 1998a, 1998b). La prolifération et différenciation des OB sont stimulées principalement par les médiateurs suivants : le TGF β , les BMPs (*Bone Morphogenetic Proteins*), l'IGF (*Insulin-like Growth Factor*, facteur de croissance ressemblant à l'insuline) et le PDGF (*Platelet-Derived Growth Factor*, facteur de croissance dérivé des plaquettes) (Al-Aql et al. 2008). Ils peuvent être sécrétés par les macrophages, les fibroblastes et les OB, mais proviennent également de la surface osseuse exposée (Linkhart et al. 1996). Aussi, la sécrétion d'IL-10 par les LTh2 est associée à une production plus importante d'OPG (Duka et al. 2019). Cela amène à la réduction, voire à la suppression, de l'activité ostéoclastique et par conséquent à une balance du remodelage osseux en faveur de l'apposition osseuse. À la périphérie de la lésion, on observe une prolifération d'OB produisant de l'os.

Dans le cas du kyste périapical, l'épithélium régresse pour que le processus de remodelage puisse avoir lieu. Avec la diminution de l'inflammation, les cellules épithéliales ne reçoivent plus de signaux de survie et entrent en apoptose (Lin et al. 2007).

1.4.5. Classification histologique de la lésion d'origine endodontique

La rencontre dynamique dans le péri-apex entre les bactéries, ou leurs produits, et les mécanismes de défense de l'hôte décrits ci-dessus peut prendre diverses formes (Figure 7). L'équilibre en faveur ou contre la défense de l'hôte détermine le tableau histologique des lésions (Nair 2004).

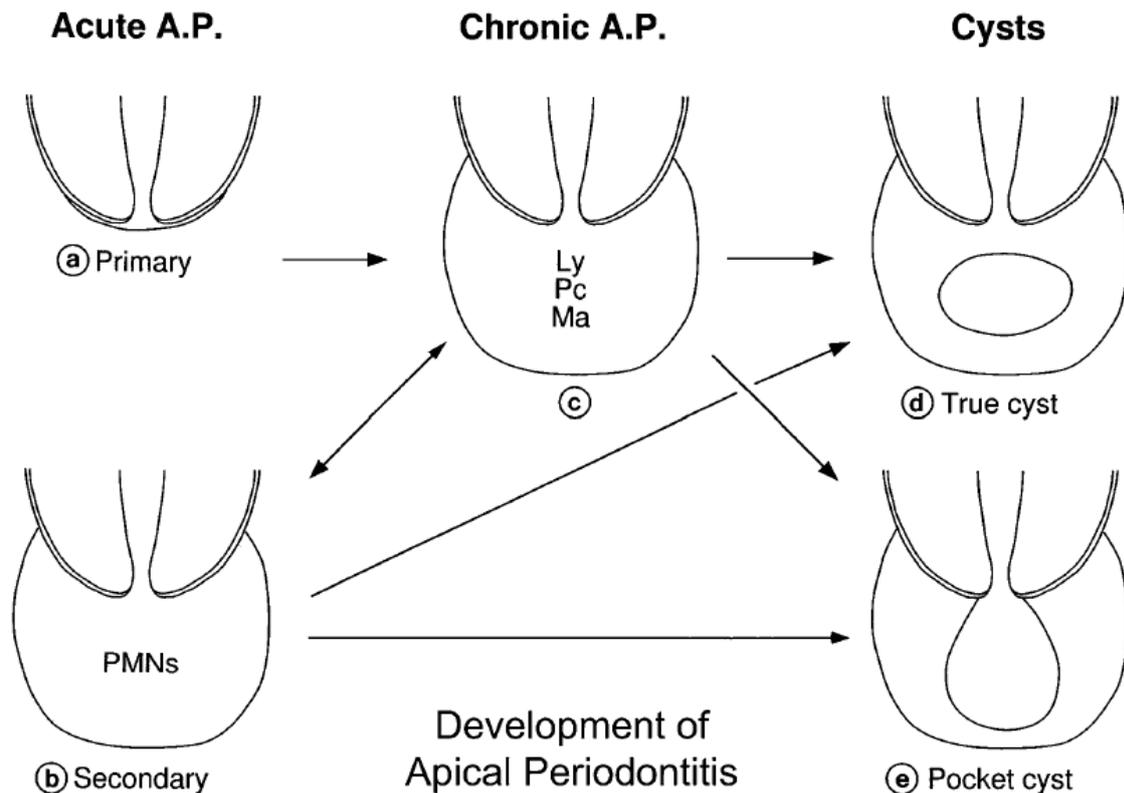


Figure 7 : Pathogénèse des parodontites apicales (AP) initiales (a, b), chronique (c) et kystique (d). La lésion aiguë peut être primaire (a) ou secondaire (b) et se caractérise par la présence d'un foyer de neutrophiles (PMNs). Les principales composantes des lésions chroniques (c) sont des lymphocytes (Ly), des plasmocytes (Pc) et des macrophages (Ma). Les kystes périapicaux peuvent être différenciés en véritables kystes (d), avec une lumière complètement fermée, ou en kystes de poche (e), avec des cavités ouvertes sur le canal radiculaire. Les flèches indiquent la direction dans laquelle les lésions peuvent changer.

(Nair 2004)

D'après Nair 2004, la parodontite apicale initiale est généralement causée par des micro-organismes résidants dans le canal radiculaire apical ou envahissant les tissus périapicaux. La réponse tissulaire est limitée au ligament parodontal apical et à l'os spongieux voisin (Nair 2004).

La parodontite apicale primaire initiale a plusieurs issues : l'intensification et la propagation dans l'os (abcès alvéolaire), l'ouverture vers l'extérieur (fistulisation muqueuse, cutanée ou vers le sinus maxillaire) ou la chronicisation.

I.5. Pathologies inflammatoires chroniques et parodontite apicale

Bien que sa prévalence soit difficilement évaluable (la plupart des études observationnelles se basent sur la lecture d'une lésion radiographique sans prendre en considération sa cinétique de guérison), la parodontite apicale reste une pathologie répandue. En effet, deux études françaises concluent que la prévalence de la lésion périapicale est comprise entre 24,4% (Boucher et al. 2002) et 33% (Tavares et al. 2009).

Comme la parodontite apicale chronique est une pathologie inflammatoire, certaines maladies chroniques ou malignes, pouvant perturber les mécanismes inflammatoires et/ou le métabolisme osseux de l'hôte, peuvent également avoir des répercussions sur l'initiation et/ou la cinétique de guérison d'une parodontite apicale.

En effet, les maladies inflammatoires chroniques pourraient représenter un facteur de risque indépendant pour le développement de pathologies chroniques orales (parodontite apicale, maladies parodontales) (Oz et al. 2010; Figueredo et al. 2011).

II. BIOTHÉRAPIES ET BISPHOSPHONATES

II.1. Historique

Le premier anti-résorbeur osseux était un bisphosphonate synthétisé en 1897 (Von Baeyer et Hofmann 1897). Il a été utilisé à partir de 1960 dans des solutions détergentes mais ce n'est qu'en 1971 que les bisphosphonates trouvent leur première application en médecine : le traitement de la maladie de Paget (Smith et al. 1971). Par la suite, son utilisation est étendue à la prévention des fractures dans l'ostéoporose (Watts et al. 1990) puis aux traitements de cancers (Ibrahim et al. 2003). L'avènement des biothérapies a permis d'ajouter le dénosumab à ce groupe d'anti-résorbeurs osseux.

D'après l'article 4 de loi n° 2007-248 du 26 février 2007 transposant la directive européenne n°2004/27/CE du Parlement Européen, les biothérapies concernent « l'ensemble des médicaments dont la substance active est produite à partir d'une source biologique, ou en est extraite, et dont la caractérisation et la détermination de la qualité nécessitent une combinaison d'essais physiques, chimiques et biologiques ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et de son contrôle » (2007). Les organismes vivants employés peuvent être des levures, ferments, certains microbes, des gènes, cellules ou tissus. La biotechnologie trouve ses racines aux débuts de l'agriculture avec la fermentation. Au 19^e siècle, elle devient une « science » en démontrant le rôle de la cellule vivante dans la transformation biochimique. A partir de 1950, le développement de la technologie de l'ADN recombinant fonde la biotechnologie contemporaine, dont les événements principaux sont encadrés dans le tableau de la figure 8. Les travaux de Werner Arber, Hamilton Smith et Daniel Nathans (Prix Nobel de Chimie 1978) ont signé le début des biotechnologies. (Figure 8).

1860 - 1890	Premiers procédés de culture (Pasteur, Koch avec les 1 ^{ers} vaccins)
1927	Découverte de la pénicilline (Flemming)
1949	Utilisation des transformations microbiennes à l'échelle industrielle
1953	L'ADN est le support des gènes + découverte de la structure de l'ADN (Watson & Crick)
1973	Premières recombinaisons génétiques (Cohen & Boyer)
1975	Anticorps monoclonaux (Kohler & Milstein)
2000	Séquençage du génome humain

Figure 8 : Les découvertes charnières amenant à la fondation de la science biotechnologique, inspiré de Semeraro 2016

Les médicaments biologiques, également appelés biothérapies ou biomédicaments (*biological medication* (BM)), peuvent être des thérapies tissulaires (greffes de tissus vivants), cellulaires (cellules souches ou différenciées), géniques (transferts de gènes, intervention sur les gènes) ou des thérapies utilisant des anticorps ou des protéines bioactives, synthétisés par des bactéries ou des cellules (Semeraro 2016).

La naissance d'une biothérapie pour le traitement d'une pathologie est permise par quatre étapes :

- 1) Exploration des mécanismes moléculaires de la pathologie
- 2) Décryptage du processus physiopathologique
- 3) Identification d'une cible clé impliquée dans le développement de la pathologie
- 4) Développement de la forme thérapeutique la plus adaptée pour agir sur cette cible.

On les appelle donc également « thérapies ciblées ». La mise sur le marché des premiers anticorps monoclonaux infliximab (Remicade®) et rituximab (Rituxan®) en 1997 a apporté une réelle avancée dans les traitements, en oncologie notamment.

II.2. Classifications des biothérapies

II.2.1. Selon leur nature

Les organismes vivants sont à l'origine de substances d'extraction biologique (hormones, enzymes, protéines plasmatiques, antibiotiques, allergènes), des vaccins, des thérapies cellulaires et tissulaires, des protéines recombinantes (ADN recombinant) issues du génie génétique et des acides nucléiques (oligonucléotides, thérapies géniques, vaccins à ADN) (Figure 9) (LEEM BIOTECH & GENOPOLE Développement & conseils 2008).

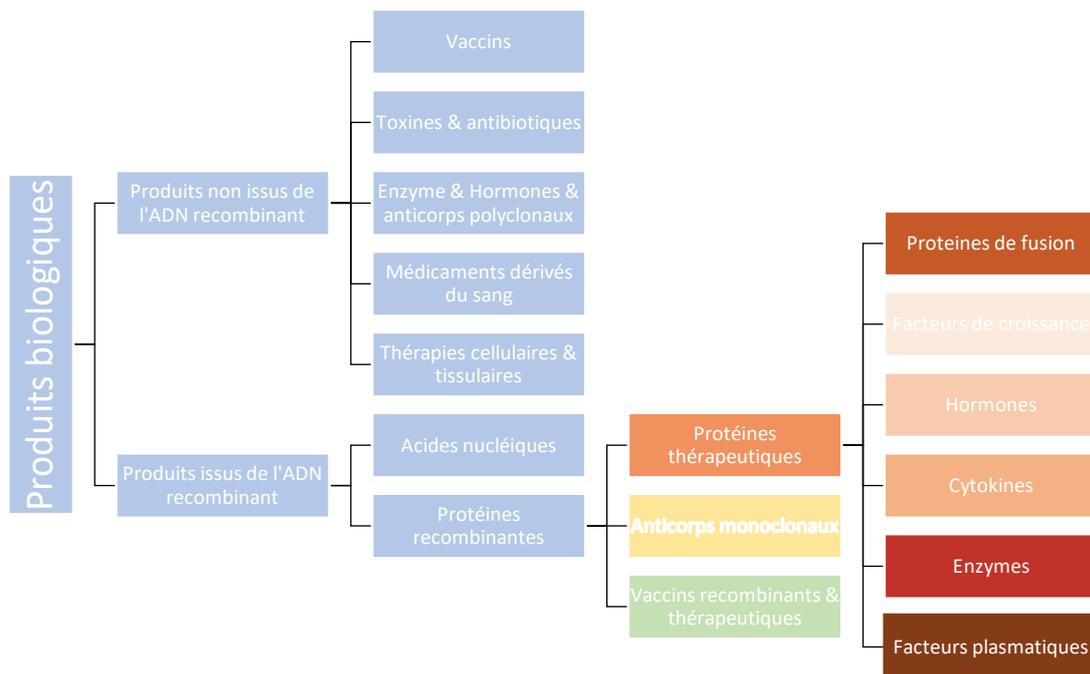


Figure 9 : Les différents groupes de la famille des produits biologiques, inspiré de LEEM BIOTECH & GENOPOLE Développement & conseils 2008

Les produits biologiques issus de l'ADN recombinant peuvent être des acides nucléiques ou des protéines recombinantes. Les protéines recombinantes constituent la grande majorité des médicaments issus des biotechnologies et regroupent les protéines thérapeutiques, les anticorps monoclonaux et les vaccins recombinants. Parmi les protéines thérapeutiques, on retrouve les protéines de fusion, les facteurs de croissance, les hormones, les cytokines, les enzymes et les facteurs plasmatiques.

Dans cette revue, notre intérêt se portera uniquement sur les anticorps monoclonaux et les protéines de fusion. Pour rappel, un anticorps (Ac), aussi appelé immunoglobuline (Ig), est une

protéine produite par le système immunitaire en réponse à un antigène (Ag). Un anticorps monoclonal (AcMo) est un anticorps reconnaissant un seul épitope sur un antigène donné, il est donc produit par définition par un seul clone de plasmocyte. L'ensemble des anticorps monoclonaux utilisé comme biothérapie répond à la même règle de nomenclature et contient le suffixe « -mab ». Suivant l'origine de l'anticorps, le pré-suffixe peut varier (Figure 10) :

- « -mo- » lorsque l'AcMo est murin : ibritumomab ;
- « -xi- » lorsque l'AcMo est chimérique : infliximab, rituximab ;
- « -zu- » lorsque l'AcMo est humanisé à 90% : tocilizumab, certolizumab ;
- « -mu- » lorsque l'AcMo est humanisé 100% : golimumab, adalimumab.

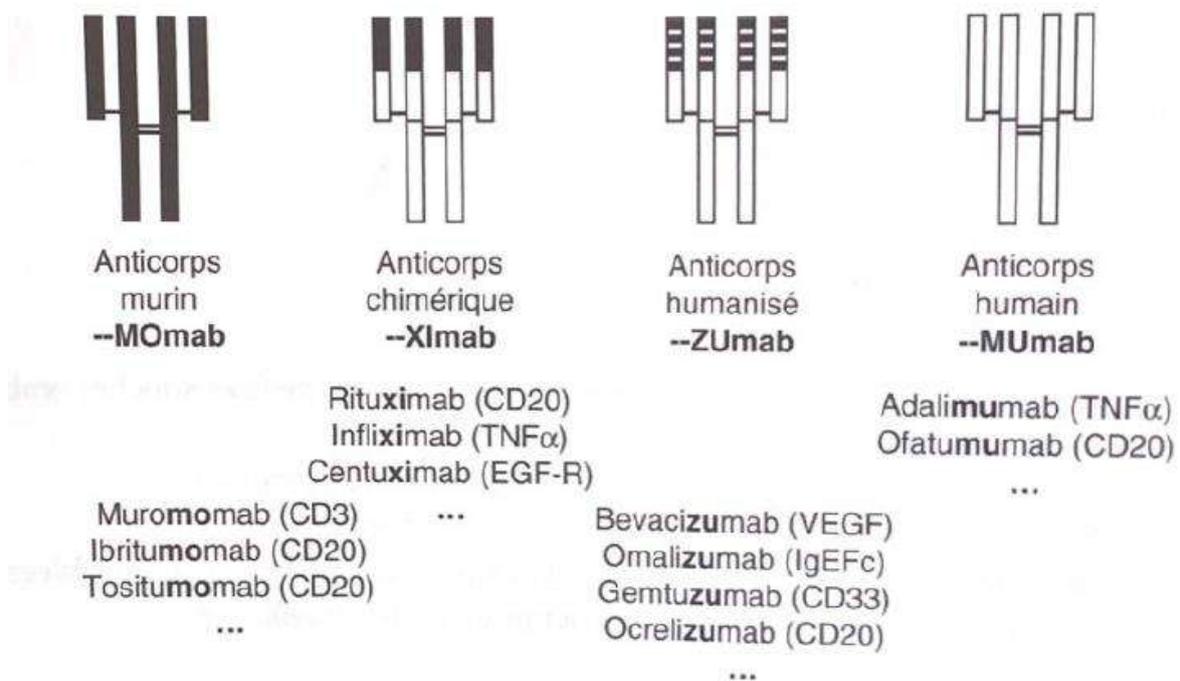


Figure 10 : Les principaux anticorps monoclonaux en fonction de leur nature murine, chimérique ou humanisée, la cible de chaque traitement est précisée entre parenthèses (Marcelli et al. 2015)

La distinction des anticorps chimériques, humanisés et totalement humains est peu pertinente car ils ont tous une portion Fc humaine (Paintaud et al. 2012), et parce que certains AcMo totalement humains se sont avérés immunogènes, comme l'adalimumab (Humira®, anti-tumor necrosis factor α [anti-TNF α]) dans la polyarthrite rhumatoïde (Bartelds et al. 2011).

Les protéines de fusion ne sont pas des anticorps monoclonaux mais elles impliquent des immunoglobulines. Leur suffixe est « -cept », on peut citer par exemple étanercept (anti TNF α), abatacept ou alefacept (inhibiteurs des LT).

II.2.2. Selon leur cible thérapeutique

Il est également possible de classer les biothérapies selon le médiateur ou la cellule visée (Figure 11).

Cible thérapeutique	Exemples de molécules en dénomination commune internationale (nom princeps entre parenthèses)
TNF α (<i>Tumor Necrosis Factor α</i> ou Facteur de nécrose tumorale α)	Infliximab (Remicade®) Étanercept (Enbrel®) Adalimumab (Humira®) Certolizumab (Cimzia®) Golimumab (Simponi®)
Interleukine 1	Anakinra (Kineret®)
Interleukine 6	Tocilizumab (RoActemra®)
Interleukine 17	Secukinumab (Cosentyx®)
Interleukines 12 et 23	Ustékinumab (Stélara®)
Lymphocytes B	Rituximab (Mabthera®) qui cible le CD20 Bélimumab (Benlyst®) qui cible BAFF
Lymphocytes T	Abatacept (Orencia®)
RANK-L	Dénosumab (Prolia® ou Xgeva®)
EGF (<i>Epidermal Growth Factor</i> ou Facteur de croissance épidermique)	Trastuzumab (Herceptin®) Pertuzumab (Perjet®) Cétuximab (Erbitux®)
VEGF (<i>Vascular Epidermal Growth Factor</i> ou Facteur de croissance épidermique vasculaire)	Bévacizumab (Avastin®)

Figure 11 : Regroupement des anticorps monoclonaux et protéines de fusion en fonction de leur cible thérapeutique.

II.3. Mécanisme d'action

II.3.1. Les biothérapies et leur relation structure-activité (Paintaud et al. 2012)

La plupart des AcMo thérapeutiques actuellement sur le marché sont des IgG. Ils sont composés de deux portions Fab (« Fab » pour *fragment antigen binding*), pouvant se fixer sur l'antigène, et d'une portion Fc (« Fc » pour *fragment crystallizable*), responsable des propriétés immunologiques effectrices et des propriétés pharmacocinétiques des AcMo (Figure 12).

Les IgG sont constituées de 2 chaînes lourdes (H pour « *heavy* ») et de deux chaînes légères (L pour « *light* »). À l'extrémité des portions Fab se trouvent les domaines variables (VH et VL) appelés *complementarity determining region* (région déterminant la complémentarité, CDR), dont l'association constitue le site de reconnaissance de l'épitope sur l'antigène (en jaune sur la Figure 12). La portion constante est composée des domaines CH1 et CL (sur la portion Fab) et des domaines CH2 et CH3 (sur la portion Fc).

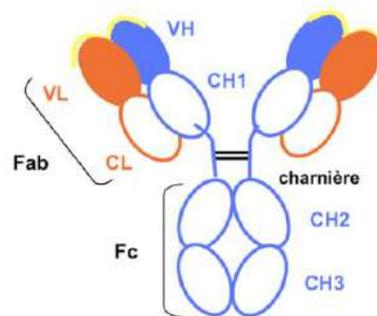


Figure 12 : Structure d'une immunoglobuline G. Les chaînes lourdes sont en bleu et les chaînes légères en orange. Les fragments variables sont pleins. (Paintaud et al. 2012)

Il est plus pertinent de classer les AcMo selon leurs mécanismes d'action. Ils peuvent en effet agir principalement, soit par effet neutralisant ou agoniste, soit par effet cytolytique en recrutant les effecteurs immunitaires (Figure 13).

Les anticorps neutralisants se fixent sur un antigène soluble tel qu'une cytokine, dont ils inhibent l'action (comme le fait le bevacizumab (anti-VEGF)), ou se fixent sur un récepteur membranaire, qu'ils bloquent (comme le font les AcMo dirigés contre la famille des récepteurs aux facteurs épidermiques : HER). Pour certains AcMo, tels que le denosumab (anti-RANK-L),

l'antigène cible existe à la fois sous forme circulante et sous forme membranaire. Dans le cas des effets neutralisants ou agonistes, c'est l'affinité de l'AcMo pour sa cible, donc sa portion Fab, qui est déterminante pour son efficacité.

Dans le cas des AcMo cytolytiques, la portion Fc joue également un rôle très important car elle est responsable du recrutement des effecteurs immunitaires :

- Elle permet l'adhésion du fragment C1q du complément qui va entraîner une lyse cellulaire dépendante du complément (*complement dependent cytotoxicity*, CDC) ;
- Elle est reconnue par les cellules effectrices porteuses du récepteur FcγRIIIA/CD16, telles que les cellules NK ou les macrophages, qui vont entraîner une lyse dépendante des anticorps (*antibody dependent cellular cytotoxicity*, ADCC) (Figure 13).

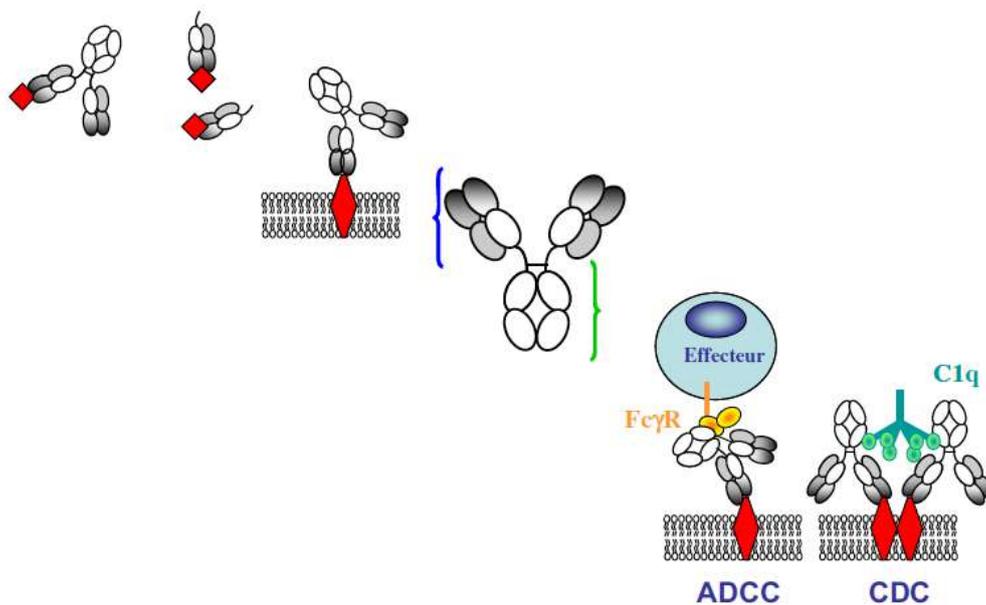


Figure 13 : La cible (en rouge) se lie à une portion Fab. Elle peut être circulante ou membranaire. Dans le cas d'un effet cytolytique de l'AcMo sur la cible, la portion Fc est déterminante car elle permet le recrutement d'effecteurs immunitaires qui permettent la destruction de la cellule. (Paintaud et al. 2012)

Contrairement aux effets cytolytiques obtenus grâce à la portion Fc qui sont spécifiques des anticorps monoclonaux, les effets antagonistes ou agonistes ne sont pas propres aux AcMo puisqu'ils peuvent être obtenus avec des protéines de fusion. Les protéines de fusion sont souvent des récepteurs de la cible, qu'elle soit soluble (étanercept : anti-TNF α) ou membranaire (abatacept, inhibiteur des lymphocytes T). Elles se compose d'une fraction Fc

issue d'une IgG fusionnée à un récepteur humain choisi en fonction de la cible visée (Figure 14).

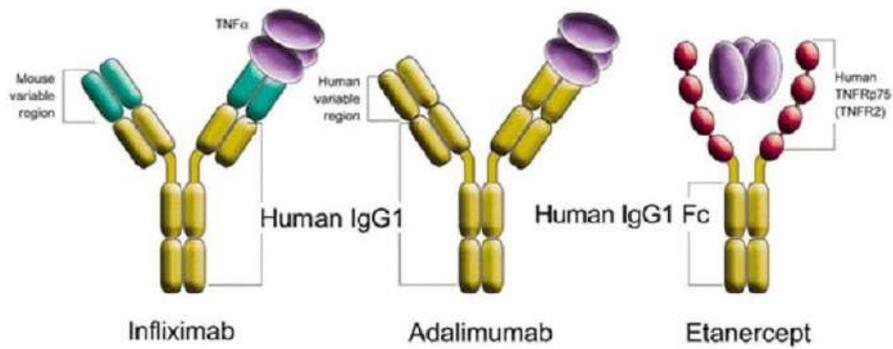


Figure 14 : Comparaison de structure des différents anti-TNF α : anticorps monoclonaux et protéine de fusion. (Eng 2016)

Les anticorps monoclonaux et les protéines de fusion agissent à différents niveaux, mais toujours sur un maillon de la chaîne inflammatoire. Ainsi, ces biothérapies peuvent perturber des signaux et cellules pro-inflammatoires en réduisant ou bloquant l'activité de ces cibles (Figure 15).

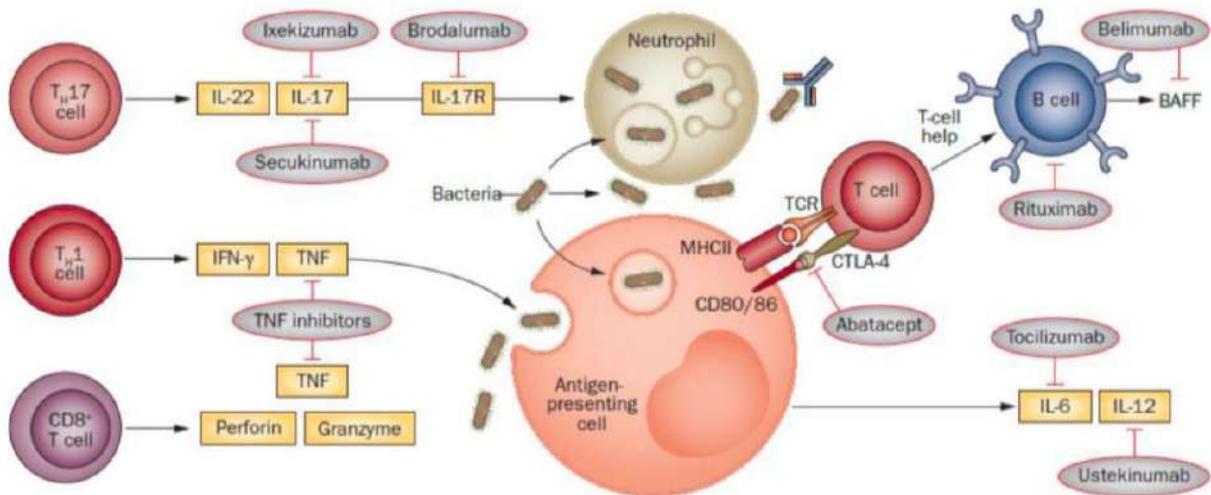


Figure 15 : Schéma représentant les différentes cibles des anticorps monoclonaux. Ils interviennent à différents niveaux de la communication intercellulaire dans la réponse immunitaire, afin de l'inhiber. (Piroth 2019)

Ces perturbations dans les réactions de défense donnent aux anticorps monoclonaux un caractère immuno-modulateur par le freinage de la réponse du système immunitaire (Longo et al. 2012).

L'étude des mécanismes moléculaires de certaines pathologies a parfois permis d'identifier un maillon clé de la chaîne pathologique. Les protéines de fusion et les anticorps monoclonaux ont pour objectif de cibler ce maillon et d'enrayer un mécanisme pathologique. De nombreuses pathologies ont pu bénéficier de l'avancée des biotechnologies.

II.3.2. Les bisphosphonates

Les bisphosphonates sont des analogues du pyrophosphate. Ils ont une très forte affinité pour l'os minéralisé et se lient aux cristaux d'hydroxyapatite. La liaison d'un OC activé à la surface osseuse imprégnée entraîne l'internalisation du bisphosphonate dans la cellule ostéoclastique. La conséquence sera une inhibition des propriétés lytiques de l'OC, et même une apoptose (Bougeon 2008). Les bisphosphonates sont donc anti-ostéoclastiques, ils freinent le remodelage osseux et font pencher la balance vers l'apposition osseuse. On peut citer par exemple l'alendronate et le risédronate (administration par voie orale) ou le zolédronate (administration par voie intra-veineuse).

II.4. Indications : une action au cœur des mécanismes pathologiques

Selon l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, les maladies auto-immunes résultent d'un dysfonctionnement du système immunitaire conduisant ce dernier à s'attaquer aux constituants normaux de l'organisme. Face à ces maladies complexes, les chercheurs développent de nouvelles stratégies thérapeutiques, visant à contrôler ou freiner le système immunitaire (INSERM), notamment les thérapies ciblées. Les médicaments biologiques utilisés comme traitement de fond des pathologies auto-immunes répondent à cet objectif en ciblant des cellules ou cytokines impliquées dans la réaction immunitaire de l'hôte (Figure 16).

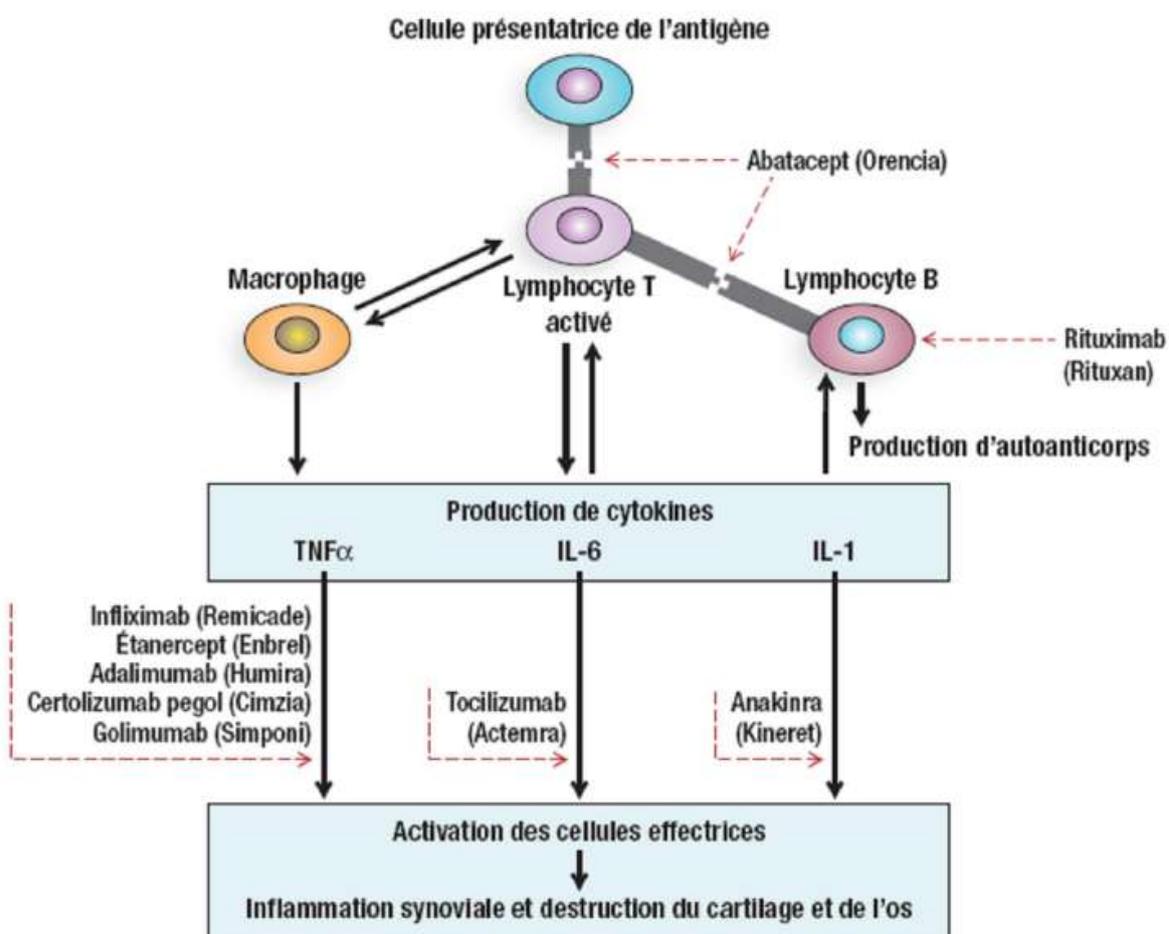


Figure 16 : Intervention des biothérapies dans la machinerie des pathologies auto-immunes impliquant des lésions articulaires, d'après Semeraro 2016

II.4.1. Pathologies rhumatismales auto-immunes

La polyarthrite rhumatoïde, les spondylarthrites ou les arthrites juvéniles idiopathiques sont des pathologies auto-immunes. Leur prise en charge se fait sur trois points :

- L'éducation du patient (activité physique régulière, arrêt du tabac, observance) comme pour toute affection chronique : elle est fondamentale et fait partie intégrante du traitement ;
- Des traitements médicamenteux symptomatiques (antalgiques, myorelaxants) ;
- Un ou des traitements médicamenteux de fond.

II.4.1.1. La polyarthrite rhumatoïde

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires chroniques avec une prévalence estimée de 0,3 à 0,8% de la population adulte (Marcelli et al. 2015).

D'après le Collège des Enseignants en Rhumatologie 2015, il existe, dans les articulations atteintes, un déséquilibre important entre les cytokines pro-inflammatoires en excès (TNF α , IL-1 et IL-6) et les cytokines anti-inflammatoires. Les cytokines pro-inflammatoires jouent un rôle pathogénique clé sur le processus d'inflammation, de prolifération synoviale et de destruction du cartilage, typique de la maladie.

La PR est caractérisée par des douleurs articulaires d'horaire inflammatoire (fin de nuit et petit matin), avec une raideur matinale, pouvant atteindre plusieurs articulations.

La Société Française de Rhumatologie (SFR) recommande l'utilisation du méthotrexate en 1^{ère} intention, puis le léflunomide en seconde intention ; ils peuvent être combinés à une corticothérapie (Daïen et al. 2019). Dans les formes sévères et réfractaires de PR, les biothérapies seront proposées. Elles peuvent parfois être prescrites en 1^{ère} intention en fonction des facteurs pronostiques. Les biothérapies utilisées comme traitement de fond de la PR peuvent cibler le TNF α (infliximab, étanercept, adalimumab, certolizumab, golimumab), le CD20 à la surface des LB (ritixumab), la voie de stimulation des LT (abatacept) ou l'IL-6 (tocilizumab).

II.4.1.2. Les spondylarthrites

Les spondylarthrites (SpA) sont un groupe de rhumatismes inflammatoires chroniques : la spondylarthrite ankylosante, le rhumatisme psoriasique, les arthrites réactionnelles, les arthrites associées aux entérocolopathies inflammatoires et les spondylarthrites indifférenciées (Figure 17) (Wendling et al. 2013).

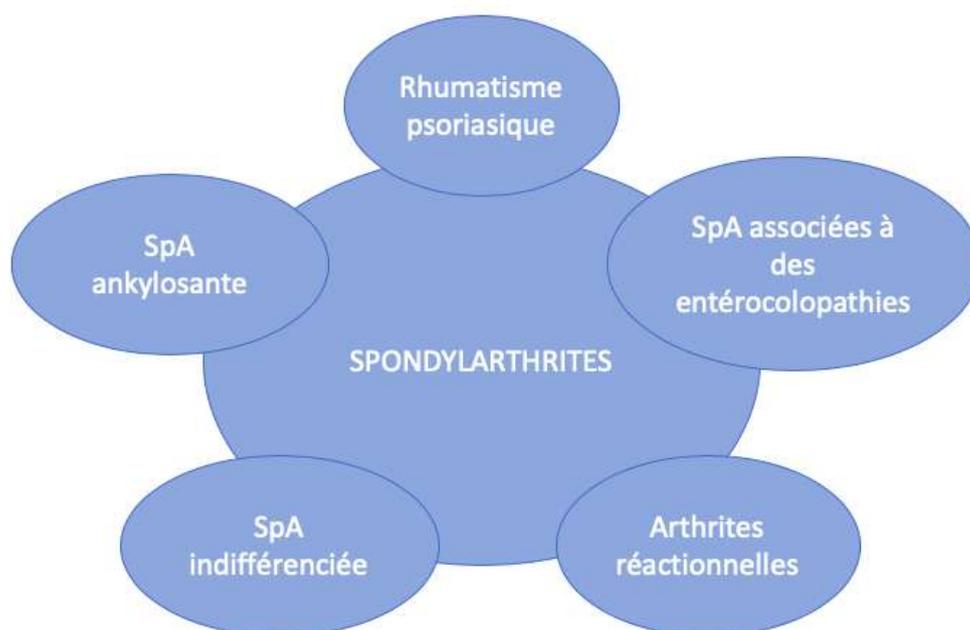


Figure 17 : Le groupe des spondylarthrites (SpA), inspiré de Marcelli et al. 2015

En France, la prévalence globale de l'ensemble des spondylarthrites est évaluée à 0,30% d'après l'étude EpiRhum2 (Saraux et al. 2005). Plusieurs éléments prouvent à ce jour l'implication du $TFN\alpha$ dans la physiopathologie des spondylarthrites, cependant les mécanismes précis de son association ne sont pas connus (Hreggvidsdottir et al. 2014). Les douleurs articulaires sont d'horaire inflammatoire et accompagnées d'une raideur matinale. La raideur peut devenir constante en cas d'ossification définitive des articulations avec une perte de mobilité de celles-ci.

Les mécanismes inflammatoires intra-articulaires aboutissent à l'inflammation et la calcification des enthèses², l'apparition de syndesmophytes³ au niveau axial et l'ankylose des

² Ces sont les insertions osseuses des tendons, ligaments, capsules articulaires et fascias

³ Ossification entre deux vertèbres voisines

articulations. On retrouve aussi de manière non systématique des lésions érosives. Les signes d'inflammation extra-articulaires associés varient en fonction de la forme de la spondylarthrite : uvéite, entérocolopathie inflammatoire (maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique par exemple), psoriasis et d'autres encore (Dougados et Baeten 2011).

Le traitement de fond initial fait appel à des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). La SFR recommande en 2018 l'utilisation d'anti-TNF comme traitement de fond de choix pour les SpA (étanercept, infliximab, adalimumab, certolizumab et golimumab) (Wendling et al. 2018). Les critères d'éligibilité à un traitement anti-TNF dans le cadre des spondylarthrites sont donnés par la société internationale d'évaluation de la spondylarthrite (ASAS⁴) (van der Heijde et al. 2011).

L'anticorps monoclonal anti-IL-17 sécukinumab (Cosentyx[®]) représente également un espoir dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante (Baeten et al. 2013; Pavelka et al. 2020).

II.4.1.3. Les arthrites juvéniles idiopathiques

Le terme « arthrites juvéniles idiopathiques » (AJI) est un terme générique désignant l'ensemble des rhumatismes inflammatoires chroniques de l'enfant. Selon la classification de la Ligue Internationale des Associations pour la Rhumatologie (*International League of Associations for Rheumatology* ILAR), les arthrites juvéniles idiopathiques comportent sept entités cliniques n'ayant pas de cause connue et débutant avant l'âge de 16 ans avec une durée supérieure à 6 semaines (Petty et al. 2004).

Concernant le traitement médicamenteux, en cas d'échec ou d'intolérance des AINS, il est recommandé d'instaurer un traitement de fond à base de corticoïdes (1^{ère} intention) ou d'une biothérapie (2nd intention) d'après le Protocole National de Diagnostic et de Soins des AJI de l'HAS. Les biothérapies peuvent être des anti IL-1, anti IL-6 ou des anti-TNF α (Haute Autorité de Santé 2017a).

⁴ Assessment of SpondyloArthritis international Society

II.4.2. Ostéopathies fragilisantes

II.4.2.1. Ostéoporose

D'après l'OMS, « l'ostéoporose est une maladie généralisée du squelette, caractérisée par une densité osseuse basse et des altérations de la microarchitecture osseuse, responsable d'une fragilité osseuse exagérée et donc d'un risque élevé de fracture ». L'ostéoporose est souvent « post-ménopausique » car, comme de nombreuses autres hormones, les stéroïdes sexuels participent à l'équilibre du remodelage osseux. Chez la femme ménopausée, la baisse brutale du taux d'œstrogène entraîne une hyper-résorption ostéoclastique non compensée par une augmentation des fonctions ostéoblastiques. En résulte une diminution de la densité minérale osseuse, renforcée par une carence en calcium et vitamine D liée à l'âge. L'ostéoporose peut aussi être secondaire à un traitement (hormonothérapie suite au cancer du sein) ou à une autre pathologie (hyperparathyroïdie primitive). L'ostéoporose cortico-induite reste la plus fréquente des ostéoporoses secondaires (Briot et al. 2014).

La prévalence de l'ostéoporose est estimée à 9,7% dans la population générale et augmente à partir de 50 ans (Lespessailles et al. 2009). Chez la femme, la prévalence de l'ostéoporose augmente avec l'âge à partir de 50 ans et 40% feront une fracture par fragilité osseuse ; au-delà de 80 ans, 70% des femmes sont ostéoporotiques (Fontana et Delmas 2001).

La plupart des traitements de l'ostéoporose a pour objectif de freiner la résorption osseuse. Il peut s'agir de traitements hormonaux, du raloxifène ou d'anti-résorbeurs osseux (bisphosphonates ou dénosumab). Les deux premiers ne seront pas détaillés dans ce document.

Les bisphosphonates ont une très forte affinité pour l'os, ils inhibent directement l'activité des OC et font pencher la balance vers l'apposition osseuse. Le dénosumab est une biothérapie ciblant le RANK-L (anticorps monoclonal anti RANK-L). En se liant à son ligand soluble disponible, le dénosumab diminue indirectement l'activité ostéoclastique et induit une augmentation de la densité minérale osseuse (Figure 18) (Boivin et al. 2016). Il est indiqué dans l'ostéoporose post-ménopausique sévère en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication aux bisphosphonates (Briot et al. 2018).

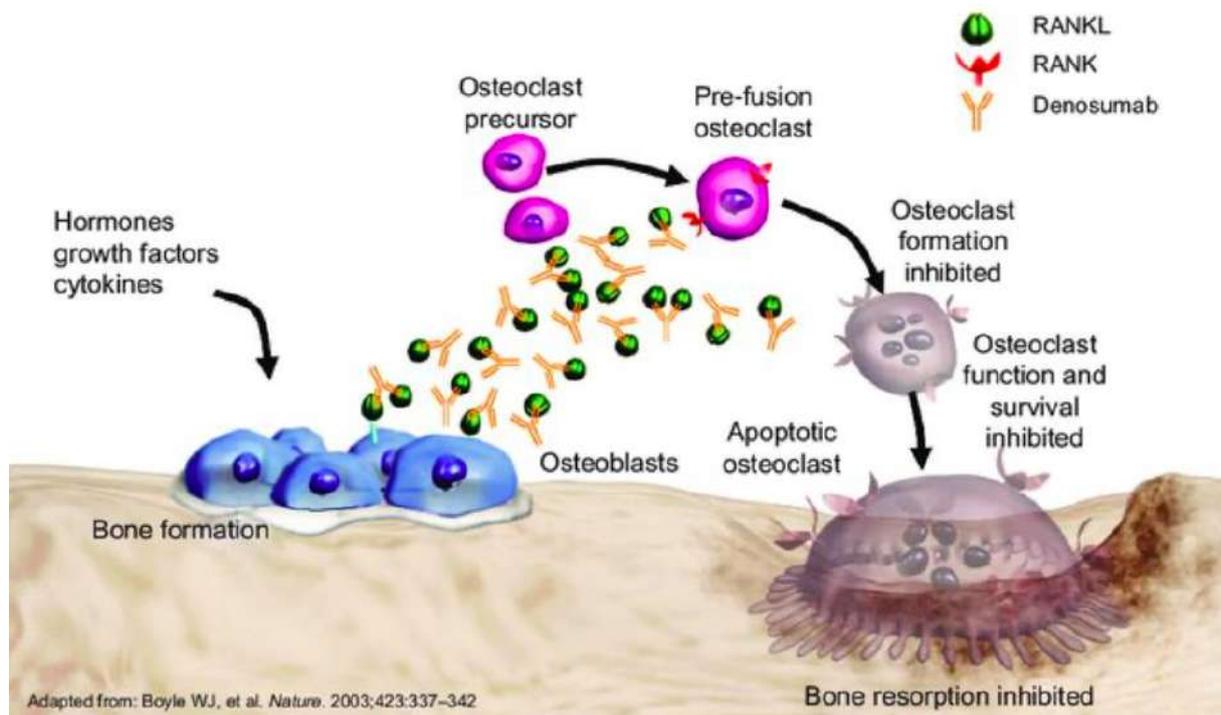


Figure 18 : Mécanisme d'action du Dénosumab (Lipton et al. 2012)

Les bisphosphonates et le dénosumab ont une action inhibitrice respectivement directe et indirecte sur les OC. Ils sont communément appelés anti-résorbeurs osseux.

II.4.2.2. *Maladie de Paget osseuse*

La maladie de Paget est une maladie osseuse bénigne caractérisée par une accélération d'un remodelage osseux anarchique, les anti-ostéoclastiques sont donc un traitement de choix pour cette affection (Orcel et Rousière 2005). Le traitement repose sur l'administration d'anti-résorbeurs osseux (Shaker 2009) : les bisphosphonates ou l'AcMo dénosumab.

II.4.3. Autres pathologies

Il existe d'autres pathologies, moins fréquemment rencontrées, pouvant être des indications pour les biothérapies ou les anti-résorbeurs osseux. Les vascularites sont un groupe de pathologies caractérisées par une atteinte inflammatoire de la paroi des vaisseaux sanguins, capillaire et/ou veineux. Leur traitement repose principalement sur l'administration d'une corticothérapie systémique associée à un traitement immunosuppresseur et/ou à une

biothérapie comme le rituximab (Tieu et al. 2020), le tocilizumab (Broner et Arnaud 2018) ou des anti-TNF α (Wanvoegbe et al. 2019). Des anti-TNF peuvent aussi être envisagés pour traiter les formes graves et résistantes de maladies auto-immunes comme le lupus érythémateux disséminé, les myosites inflammatoires idiopathiques ou la sclérodermie systémique (CRI 2010). Les biothérapies peuvent aussi être des alternatives à la corticothérapie dans la sarcoïdose (maladie granulomateuse diffuse qui touche le poumon préférentiellement, mais aussi de nombreux autres organes) ou la maladie de Still de l'adulte (syndrome auto-inflammatoire systémique rare) (Badarani et Nunes 2016; Haute Autorité de Santé 2017b).

II.4.4. Pathologies malignes : indications en oncologie

Les thérapies ciblées sont une révolution dans le domaine de la cancérologie. Ces traitements sont développés pour bloquer une anomalie moléculaire identifiée dans la tumeur et impliquée dans les mécanismes de l'oncogénèse (prolifération tumorale, angiogénèse...) (Vignot et al. 2015). Par exemple, le récepteur HER2 du facteur de croissance épidermique (EGF) peut être ciblé par le trastuzumab (Herceptin[®]) et le pertuzumab (Perjet[®]). Le cétuximab (Erbix[®]) est un AcMo anti-récepteur de l'EGF : sa liaison empêche l'activation des signaux intercellulaires, diminuant la croissance cellulaire tumorale et induisant la mort par apoptose. Le bévacizumab (Avastin[®]) est, lui, un anticorps monoclonal anti-EGF Vasculaire. Le blocage du facteur de croissance épidermique vasculaire permet une inhibition de la mise en place d'une néo-vascularisation, par conséquent une diminution d'apports nutritifs et une inhibition de la croissance tumorale (VIDAL 2019). Il fait donc parti des traitements appelés anti-angiogéniques. Ces biothérapies ont l'avantage, contrairement aux chimiothérapies conventionnelles, de cibler spécifiquement les cellules cancéreuses sans agir sur les cellules saines, ce qui permet de diminuer les effets secondaires de façon importante (Collège national des enseignants en cancérologie 2019).

Aussi, l'utilisation des anti-résorbeurs osseux (dénosumab et bisphosphonates) est largement répandue dans le traitement de certains cancers métastatiques (sein, prostate, myélome) (Gligorov et al. 2012). En effet, la résorption osseuse par les OC libère des facteurs de croissance qui peuvent agir sur la croissance de la tumeur (Figure 19) : une action anti-

ostéoclastique limite la libération des facteurs de croissance et agit négativement sur la croissance de la tumeur (Figure 20) (Debiais 2017).

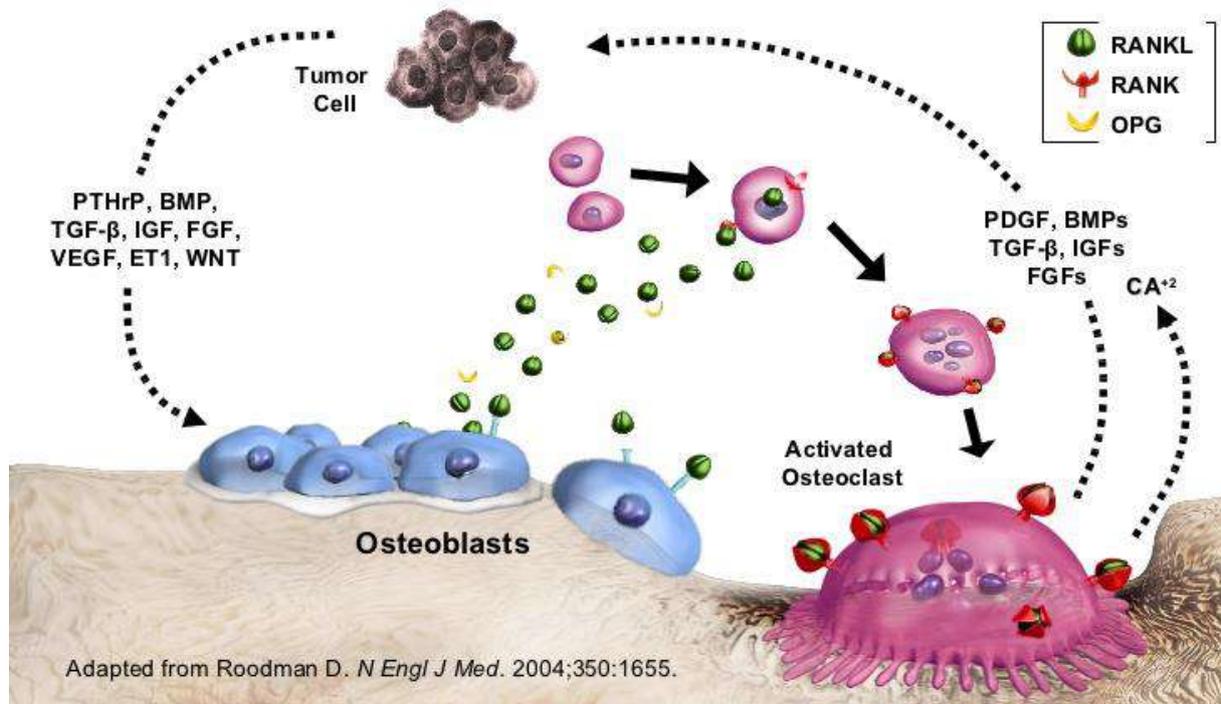


Figure 19 : Cercle vicieux d'entretien et de croissance tumorale : la tumeur stimule la sécrétion de RANK-L par les ostéoblastes. S'en suit une activation de la lignée ostéoclastique. La résorption osseuse libère de nombreux facteurs de croissance qui agissent sur la croissance de la tumeur. (European School of Oncology 2011)

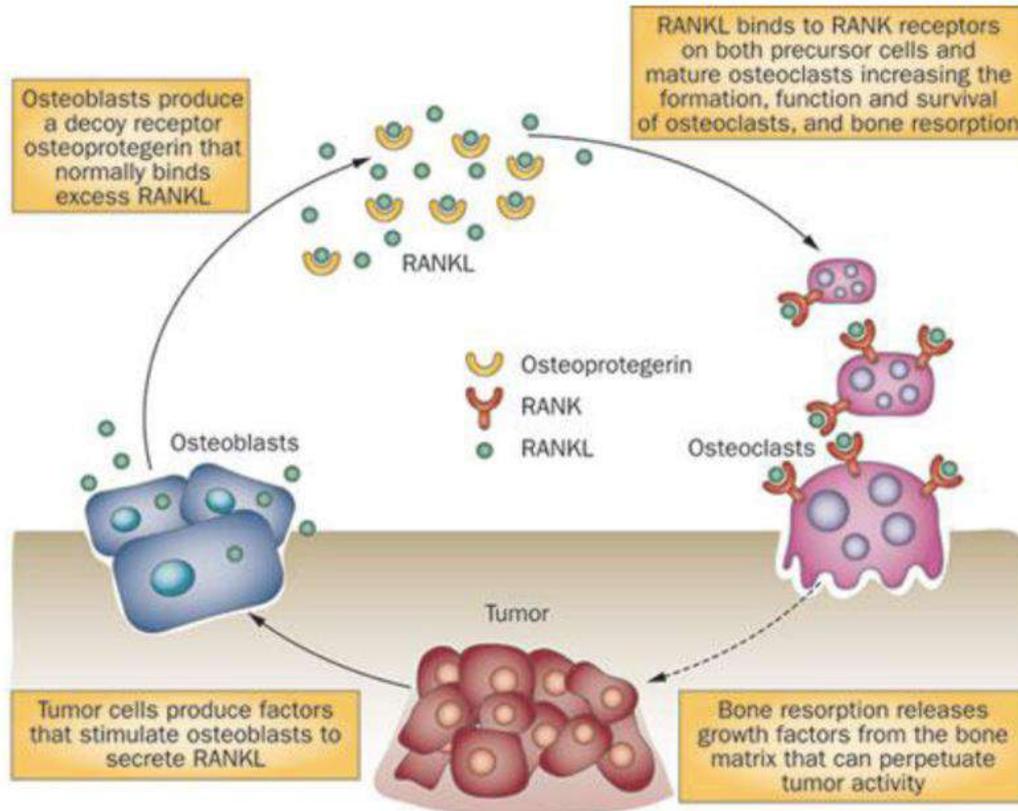


Figure 20 : Action anti-ostéoclastique du dénosumab dans le cadre d'une tumeur osseuse (Brown et Coleman 2012)

Le dénosumab et les bisphosphonates ont aussi un effet palliatif en prévenant les symptômes des métastases osseuses, comme des douleurs osseuses importantes et les fractures (Collège national des enseignants en cancérologie 2019).

II.5. Effets indésirables

La prise en charge de ces dernières pathologies par des biothérapies ou anti-résorbeurs osseux n'est pas anodine et nécessite une surveillance régulière par le médecin traitant. Les effets secondaires possibles sont nombreux, ils peuvent être immédiats (réactions cutanées au site d'injection pour les formes injectables, céphalées, troubles digestifs, RASH (éruption cutanée, changement d'aspect et de couleur de la peau)) et au long court. Les patients bénéficiant d'un traitement immuno-modulateur tel qu'une biothérapie voient leur risque infectieux augmenter (Agence Nationale de Sécurité du Médicament 2017). Ils sont sujet à un

risque plus important d'infections bénignes des voies aériennes supérieures, de tuberculose, d'infections opportunistes et d'infections au virus varicelle-zona.

De plus, l'administration d'anti-résorbeurs osseux (déno-sumab ou bisphosphonate) peut exposer le patient à un risque d'ostéochimionécrose des maxillaires (Société Française de Stomatologie et al. 2013). Des recommandations permettent de guider la prise en charge pluridisciplinaire de ces patients afin de prévenir ce risque.

II.6. Recommandations de la Société Française de Chirurgie Orale et de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament

II.6.1. Évaluer les risques infectieux et d'ostéochimionécrose

Les thérapies ciblées à visée immunosuppressive (anti TNF, anti IL-6, etc) ont pour objectif de réduire la réponse inflammatoire exacerbée de l'hôte, afin d'enrayer la progression de leur pathologie et d'en réduire les symptômes. La diminution de cette réponse inflammatoire place le patient dans un état d'immunodépression et expose tous les patients qui suivent un tel traitement à un risque accru d'infection. Le patient est alors dit « immunodéprimé » (Agence Nationale de Sécurité du Médicament 2011).

Les anti-résorbeurs osseux sont très souvent rencontrés chez les patients suivis en rhumatologie ou en cancérologie. Concernant ce groupe de médicament, le risque ne sera pas le même en fonction de la molécule administrée. Aussi, pour une même molécule, le risque peut différer en fonction de sa posologie et donc de son indication. La dose cumulée détermine le risque de survenue de l'ostéochimionécrose des maxillaires (Société Française de Stomatologie et al. 2013).

Pour exemple, l'acide zolédronique est un bisphosphonate qui peut être indiqué pour traiter l'ostéoporose (Aclasta®) ou certains cancers (Zometa®). Pour l'ostéoporose, 1 injection par an sera réalisée. Dans le cadre de l'oncologie, la posologie s'élève à 1 injection par mois. Compte tenu de la très forte affinité des bisphosphonates avec l'os, les molécules restent plus de 10 ans liées aux cristaux d'hydroxyapatite. La dose cumulée augmente donc 12 fois plus vite chez un patient traité pour une maladie cancéreuse. Le délai moyen de survenue de

l'ostéochimionécrose chez un patient sous bisphosphonates est de 24 injections, ce qui correspond à 2 ans chez un patient cancéreux, contre 24 ans chez un patient ostéoporotique. De la même manière, le dénosumab peut être injecté 2 fois par an dans le traitement de l'ostéoporose (Prolia®) ou 1 fois par mois dans le traitement de certains cancers (Xgeva®).

Les bisphosphonates et les thérapies ciblées anti RANK-L (dénosumab) ou anti VEGF (bévacizumab) peuvent exposer le patient à un risque d'ostéochimionécrose des maxillaires. Lorsque ces molécules sont utilisées comme anti-cancéreux, le patient est à haut risque d'ostéochimionécrose. Ce risque perdure pendant 10 ans suite à l'arrêt des bisphosphonates et pendant 3 mois suite à l'arrêt du dénosumab.

Lorsque les bisphosphonates sont administrés pour traiter une pathologie chronique (ostéoporose, maladie de Paget, etc), on considère que le patient est à risque d'ostéochimionécrose si la durée du traitement est supérieure à 5 ans puisque le risque augmente avec la dose cumulée et donc avec le nombre d'années de traitement (Huang et al. 2015). Dans cette même indication, le risque de survenue d'une ostéochimionécrose sous dénosumab perdure 3 mois après la dernière injection.

II.6.2. En pratique : la prise en charge bucco-dentaire

Pour pallier aux risques précédemment décrits, la Société Française de Chirurgie Orale recommande de réaliser une consultation de recherche de foyers infectieux bucco-dentaires (FIBD) avant l'instauration du traitement et il sera impératif d'éliminer ces foyers (SFCO 2012). Les FIBD peuvent être actifs ou latents et sont définis par la présence effective de foyers bactériens, qu'il s'agisse d'une infection avérée ou qu'il n'y ait pas de répercussion clinique au moment de l'observation (SFCO 2012). Entre autres, l'infection endodontique constitue un foyer infectieux, sa virulence estimée (sur 10) varie en fonction de la forme qu'elle prend :

- Très forte virulence estimée (9,46) pour un foyer infectieux d'origine endodontique sans cellulite, mais avec manifestations cliniques (parodontite apicale ou latéro-radulaire aiguë, abcès sous-périosté ou sous-muqueux) ;
- Forte virulence estimée (8,18) pour une dent avec pulpe nécrosée mais sans symptomatologie clinique, avec ou sans obturation canalaire, présentant une image radio-claire apicale ou latéro-radulaire > 5mm ;

- Forte virulence estimée (7,32) pour une dent avec pulpe nécrosée, mais sans symptomatologie clinique, avec ou sans obturation canalaire, présentant une image radioclaire apicale ou latéro-radulaire <5mm.

Puisque la lésion d'origine endodontique est un foyer infectieux, il est impératif de l'éliminer avant l'instauration d'une thérapie biologique, et particulièrement recommandé de l'éliminer avant traitement par bisphosphonates, quelle que soit sa taille (SFCO 2012). Pour les traitements à risque d'ostéochimionécrose, il est préférable de ne les débiter qu'une fois la situation dentaire assainie et, dans la mesure du possible, après cicatrisation osseuse complète (120 jours) (AFSSAPS 2007).

Lorsque le traitement est déjà initié, aucun acte n'est contre indiqué mais une attention particulière doit être portée à la survenue potentielle d'infections post-opératoires. Une antibioprofylaxie pré-opératoire pourra être administrée. De plus, pour les patients à risque d'ostéochimionécrose, tous les soins conservateurs sont possibles. Les actes chirurgicaux comme les avulsions dentaires nécessitent un remodelage osseux et augmentent de 50% le risque de survenue de l'ostéochimionécrose (Soutome et al. 2018). Les avulsions sont limitées aux dents non-conservables ou avec une mobilité supérieure ou égale à 3, sur un plateau technique chirurgical adapté à la situation et apportant les garanties de qualité et de sécurité (milieu hospitalier) (SFCO 2012).

Comme nous l'avons décrit, les biothérapies ont une action sur la cascade inflammatoire. Dans le cadre d'une infection endodontique, la réaction inflammatoire aboutit souvent à la formation d'une lésion d'origine endodontique, afin de laisser place aux cellules de défenses de l'hôte. Puisque les mécanismes biologiques impliqués dans la pathogénèse et la guérison de la parodontite apicale chronique se croisent avec les mécanismes d'action des médicaments biologiques et bisphosphonates décrits ci-dessus, il a semblé intéressant de réaliser une revue de littérature afin d'identifier les données scientifiques actuelles concernant les répercussions des biothérapies et bisphosphonates sur l'infection endodontique et sa guérison.

III. INTERACTION DE CES TRAITEMENTS AVEC LA PARODONTITE APICALE : REVUE DE LA LITTÉRATURE

Afin de répondre à la question « Les biothérapies et bisphosphonates pourraient-ils influencer la réponse inflammatoire d'origine endodontique au sein du tissu périapical ? », des données de la littérature ont été recueillies et analysées.

La recherche a été structurée selon les critères PICO provenant de l'acronyme : population (P), intervention (I), comparaison (C) et *outcome* (O) en langue anglo-saxonne, que l'on peut traduire comme résultat. Deux tableaux de critères PICO ont été établis en fonction de la question posée.

Le premier tableau de critères PICO (Figure 21a) a permis de sélectionner la bibliographie nous permettant d'étudier le développement de la lésion d'origine endodontique dans une population de patients traités par des biothérapies ou bisphosphonates ; le deuxième tableau (Figure 21b) définit les critères PICO permettant de sélectionner la bibliographie afin d'étudier la guérison de la parodontite apicale dans une population de patients sous ces mêmes traitements.

Population	Population sous traitement de biothérapie ou bisphosphonate
Intervention	Induction d'une parodontite apicale
Comparaison	Population sans traitement
Outcome (critère de jugement)	Taille de la lésion apicale, quantification de la réaction inflammatoire

Figure 21a : Structure PICO permettant de recueillir des articles concernant l'impact des biothérapies ou bisphosphonates sur le développement des LOE

Population	Population avec une PA et SOUS traitement systémique biothérapie ou bisphosphonate
Intervention	Traitement canalaire
Comparaison	Population avec une PA mais SANS traitement systémique biothérapie ou bisphosphonate
Outcome (critère de jugement)	Guérison de la LOE (taux de guérison, vitesse de guérison)

Figure 21b : Structure PICO permettant de recueillir des articles concernant l'impact des biothérapies ou BP sur la guérison des LOE

III.1. Matériels et méthodes

III.1.1. Critères d'éligibilité

Afin de procurer un cadre à la recherche, des critères d'éligibilité (Figure 22) à l'inclusion ont été définis préalablement à la recherche.

Les études *in vivo*, cliniques et les revues publiées entre le 1^{er} janvier 2005 et le 1^{er} juillet 2020 ont été retenues. Ces articles devaient concerner l'utilisation d'un anti-résorbeur osseux ou d'une biothérapie à indication systémique et devaient concerner l'infection endodontique. Seuls les articles en français ou anglais et disponibles en ligne ont été inclus.

Par déduction, les articles ne concernant pas les biothérapies, bisphosphonates ou l'infection endodontique n'ont pas été retenus dans l'étude.

Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
<ul style="list-style-type: none"> - Études concernant l'utilisation d'un bisphosphonate ou d'une biothérapie et concernant l'infection endodontique - Etude <i>in vivo</i> - Etude clinique - Revues - Publié entre le 01/01/2005 et le 1^{er} Juillet 2020 (date de recherche) - Article disponible en ligne, en intégralité, en anglais ou français 	<ul style="list-style-type: none"> - Ne concerne pas les biothérapies à indication systémique ou les bisphosphonates - Ne concerne pas les infections endodontiques - Article non disponible sur internet - Article disponible dans une autre langue que français ou anglais

Figure 22 : Critères d'inclusion et d'exclusion

III.1.2. Méthode de recherche des études

Dans un premier temps, une recherche bibliographique utilisant les mots MeSH suivants a été réalisée :

- « Parodontite apicale » ;
- « Biothérapie » ;
- « Diphosphonates » ;
- « Anticorps monoclonaux ».

D'autres mots MeSH ont été ajoutés à la recherche afin qu'elle soit plus exhaustive :

- « Granulome apicale » ;
- « Anti-TNF » ;
- « Dénosumab ».

L'ensemble de ces mots MeSH a été combiné grâce à « OR » et « AND » afin d'obtenir une équation de recherche logique sur le Constructeur de Requêtes Bibliographiques Médicales (CRBM) :

« (parodontite périapicale.mc[TER_MSH] OR granulome périapical.mc[TER_MSH]) AND (biothérapie.mc[TER_MSH] OR anti TNF.sr[TER_CIS] OR diphosphonates.mc[TER_MSH] OR anticorps monoclonaux.mc[TER_MSH] OR Dénosumab.mc[TER_MSH]) ».

L'ensemble des synonymes de ces mots MeSH ont également été pris en compte.

III.2. Études sélectionnées et résultats

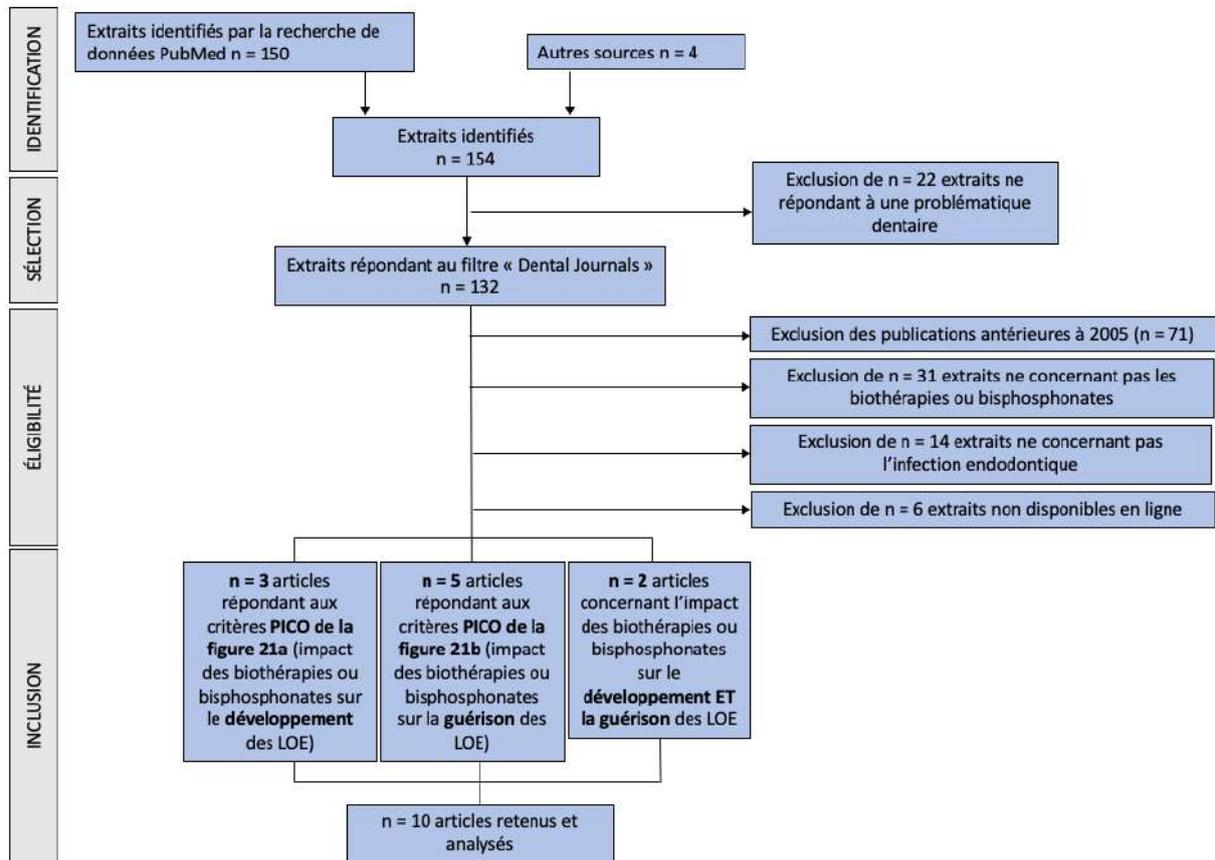


Figure 23 : Diagramme de flux

Suite à ce protocole de recherche, puis de tri (Figure 23), 10 articles ont été retenus. Il s'agit de :

- Trois études sur les effets de certaines biothérapies sur l'infection endodontique : 1 *in vivo* et 2 études cliniques (Cotti et al. 2015, 2017, 2018) ;
- Cinq études sur les effets des anti-résorbeurs osseux (bisphosphonates) sur l'infection endodontique : 3 études *in vivo* et 2 études cliniques (Xiong et al. 2007; Hsiao et al. 2009; Wayama et al. 2015; Albuquerque et al. 2019; Silva et al. 2020) ;
- Deux revues concernant les biothérapies, dont 1 anti-résorbeur osseux (dénosumab) : 1 revue systématique (Peddis et al. 2019) et 1 revue narrative (Cotti et al. 2014).

Toutes publications confondues, ce sont 9 molécules qui ont été étudiées dont 5 anti-résorbeurs osseux (4 bisphosphonates et l'anti RANK-L Déno-sumab®) et 4 biothérapies (2 anti TNF α adalimumab et infliximab, un anti IL-1, ainsi que l'anti IL-6 Tocilizumab).

Les caractéristiques principales de ces études sont regroupées dans les tableaux suivants (Figure 24a et 24b) en fonction du type d'article (étude ou revue) et de la molécule étudiée (anti résorbeurs osseux ou biothérapie). Le niveau de preuve de chaque étude a été évalué selon la classification d'Oxford (Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM), University of Oxford 2009).

Titre	Auteur /année	Molécule étudiée	Taille de l'échantillon (n)	Type d'étude	Niveau de preuve	Variabiles mesurées	Durée du suivi	Résultats
Effect of an Estrogen-Deficient State and Alendronate Therapy on Bone Loss Resulting from Experimental Periapical Lesions in Rats	Xiong et al. 2007	Alendronate	40 rats dont n=10 chirurgie fictive (CF) n=10 CF + induction PA 36 et 46 n=10 OVX + induction PA 36 et 46 n=10 AVX + induction PA 36 et 46 + ADM ALN	In vivo	5	Mesure de la LOE induite sur 2D + quantité OC par immuno-histo-chimie (enzyme TRAP)	21 jours	Après l'injection sous-cutanée quotidienne d'ALD, la zone de perte osseuse et le nombre d'ostéoclastes ont été réduits.
A Retrospective Clinical and Radiographic Study on Healing of Periradicular Lesions in Patients Taking Oral Bisphosphonates	Hsiao et al. 2009	Risedronate et Ibandronate	Groupe d'étude n = 34 dents (28 patients) Groupe témoin n = 38 dents (30 patients)	Retrospective	2b	Mesure de la LOE sur rétro-alvéolaire / Variables classées en "guéri", "en cours de guérison" ou "non-guérison"	7 mois minimum	Le taux de cicatrisation global était plus faible (73,5%) pour le groupe bisphosphonate comparé au groupe témoin (81,6%) mais il n'y a pas de différence significative sur le taux de guérison entre les deux groupes.
Diminished Progression of Periapical Lesions with Zoledronic Acid in Ovariectomized Rats	Wayama et al. 2015	Zoledronate	40 rats dont n=10 chirurgie fictive (CF) n=10 OVX + ADM placebo n=10 CF + ADM ALN n=10 OVX + ADM ALN	In vivo	5	Mesure de la LOE sur CBCT + Quantification des OC (par IHC enzyme TRAP)	4 semaines	le groupe sans ovariectomie et sous ZOL a présenté la plus faible ampleur réaction inflammatoire et de perte osseuse et le nombre le plus faible d'OC
Treatment of an Acute Apical Abscess in a Patient With Autoimmune Hepatitis Taking Alendronate: A Case Report	Albuquerque et al. 2019	Alendronate	1	Rapport de cas	4	Mesure de la LOE sur CBCT	3 ans	Cicatrisation complète clinique et radiographique de la lésion périapicale.
Alendronate inhibits osteocyte apoptosis and inflammation via IL-6, inhibiting bone resorption in periapical lesions of ovariectomized rats	Silva et al. 2020	Alendronate	25 rats dont n=5 chirurgie fictive n=10 ovariectomie + administration d'ALN	In vivo	5	Mesure des LOE au microscope + Quantification des OC (par IHC enzyme TRAP) et des cytokines pro inf (IL1, IL6, TNF)	21 jours	L'alendronate a pu empêcher la perte osseuse (P<0,001) et a pu empêcher l'apoptose des cellules ostéoblastiques. Il a permis de réduire considérablement l'expression d'IL-6 (P<0,05).

Figure 24a : Caractéristiques principales des études sélectionnées concernant l'impact des anti-résorbeurs osseux sur l'infection endodontique

Titre	Auteur /année	Molécule étudiée	Taille de l'échantillon (n)	Type d'étude	Niveau de preuve	Variabes mesurées	Durée du suivi	Résultats
A Case of SAPHO Syndrome with Endodontic Implications and Treatment with Biologic Drugs	Cotti et al. 2015	Adalimumab	1	Rapport de cas	4	Mesure de la LOE sur retro-avéolaire	5 ans	Guérison de la parodontite apicale réfractaire au traitement initial et 1er retraitement dès 6 mois, avec disparition des symptômes cliniques et radiographiques. Cicatrisation confirmée à 5 ans avec contrôle clinique et radiographie retro-avéolaire
The Influence of Adalimumab on the Healing of Apical Periodontitis in Ferrets	Cotti et al. 2017	Adalimumab	12 ferrets --> 48 canines dont n = 12 témoins n = 12 anti TNF systémique n = 12 anti TNF local n = 12 sans traitement	In vivo	5	Mesure de la LOE sur CBCT	90 jours	La diminution de la taille de la lésion était la plus prononcée pour le groupe local, et bien que non significatif, le groupe local a montré la plus grande différence de taille de la lésion entre chaque examen.
Healing of Apical Periodontitis in Patients with Inflammatory Bowel Diseases and under Anti-tumor Necrosis Factor Alpha Therapy	Cotti et al. 2018	Infliximab et Adalimumab	Groupe d'étude n = 22 dents avec PA (19 patients sous anti-TNF) Groupe témoin n = 22 dents avec PA (sans traitement)	Prospective	2b	PA sur retro-avéolaire	24 mois	Le traitement canalaire conjoint à l'administration d'une biothérapie systémique est associé à une guérison plus rapide de la parodontite apicale, et a une probabilité de guérison plus élevée.
An Overview on Biologic Medications and Their Possible Role in Apical Periodontitis	Cotti et al. 2014	Anti TNF et anti IL1 (non précisé)	/	Revue narrative	5	/	/	les biothérapies immunomodulatrices peuvent jouer un rôle sur le développement, la progression et la guérison de la parodontite apicale
Interaction of biologic therapy with apical periodontitis and periodontitis: a systematic review	Peddis et al. 2019	Dénosumab et anti TNF (adalimumab et infliximab)	/	Revue systématique	2a	/	/	Le traitement anti-TNF-alpha réduit la perte osseuse avéolaire. La thérapie anti-RANKL a été associée à la réduction de la résorption osseuse avéolaire chez les malades atteints de parodontite ou de parodontite apicale.

Figure 24b : Caractéristiques principales des études sélectionnées concernant l'impact des biothérapies sur l'infection endodontique.

Parmi les 10 articles sélectionnés, trois étudient les interactions entre la cinétique de développement de la parodontite apicale et les traitements médicamenteux (Xiong et al. 2007; Wayama et al. 2015; Silva et al. 2020). Cinq autres étudient les interactions entre la cinétique de guérison de la parodontite apicale et les traitements médicamenteux (Hsiao et al. 2009; Cotti et al. 2015, 2017, 2018; Albuquerque et al. 2019). Les deux revues traitent des interactions, à la fois sur le développement et la guérison, de la parodontite apicale (Cotti et al. 2014 ; Peddis et al. 2019).

Chaque article a été analysé indépendamment. Ces analyses sont présentées à titre indicatif en annexe de ce document.

III.2.1. Les résultats sur les interactions avec le développement de la parodontite apicale

III.2.1.1. Taille de la LOE

Concernant les anti-résorbeurs osseux, après l'injection sous-cutanée quotidienne de bisphosphonates, la zone de perte osseuse a été significativement réduite ($p < 0,05$ Xiong et al. 2007 ; $p < 0,0001$ Wayama et al. 2015). Ces analyses radiographiques ont été confirmées par l'analyse microscopique : la mesure des coupes au microscope optique a montré une diminution significative de la perte osseuse dans la zone périapicale dans le groupe traité par bisphosphonate par rapport au groupe témoin ($p < 0,05$ Xiong et al. 2007). L'anti-résorbeur osseux dénosumab a également été associé à la réduction de la résorption osseuse alvéolaire chez les malades atteints de parodontite ou de parodontite apicale (Peddis et al. 2019). Il n'a pas été retrouvé de différence entre les tailles des lésions des groupes ovariectomisés et traités par anti-résorbeurs osseux versus groupes témoins ($P > 0,05$) (Silva et al. 2020).

Concernant les biothérapies, il a été mis en avant un risque accru de développement de plus grandes lésions périapicales et de passage de celles-ci en stade aigu sur des animaux immunodéprimés par des biothérapies (Cotti et al. 2014).

III.2.1.2. Quantification cellulaire (enzyme TRAP)

La phosphatase acide résistante au tartrate (TRAP) est un agent biochimique marqueur des ostéoclastes. Les cellules TRAP-positives apparaissent de couleur rouge foncé à violette. L'analyse immuno-histochimique a montré qu'après l'injection sous-cutanée quotidienne d'anti-résorbeurs osseux, le nombre de cellules TRAP-positives (OC) a été significativement réduit ($p < 0,05$) (Xiong et al. 2007; Wayama et al. 2015). De manière contradictoire, Silva et al. ne retrouvent pas de différence significative sur la médiane des ostéoclastes par mm^2 entre les groupes avec et sans bisphosphonate ($P = 0,65$) (Silva et al. 2020). Autrement dit, l'alendronate n'a dans ce cas pas significativement interféré sur le nombre de cellules ostéoclastiques dans les lésions périapicales (Silva et al. 2020).

Concernant les ostéocytes, le traitement alendronate a pu en prévenir l'apoptose ($P < 0,001$) (Silva et al. 2020).

III.2.1.3. Marqueurs moléculaires et inflammation

Concernant l'expression des marqueurs de l'ostéoclastogénèse (RANKL et OPG), le traitement alendronate n'a eu aucun effet sur l'expression de ces marqueurs dans la lésion périapicale des groupes ovariectomisés et traités par bisphosphonates comparé au groupe témoin ($p > 0,05$) (Silva et al. 2020). Dans le groupe ovariectomisé sans traitement, il y avait un nombre plus élevé de cytokines pro-inflammatoires (IL-1 β , IL-6 et TNF- α), mais cette augmentation n'était pas significative ($p > 0,05$) (Silva et al. 2020). Le traitement alendronate a induit une réduction de l'expression de la cytokine pro-inflammatoire IL-6 ($p = 0,03$) (Silva et al. 2020). La plupart des biothérapies étaient systématiquement associées à une amélioration de l'état parodontal et périapical avec une réduction de l'infiltrat inflammatoire (Peddis et al. 2019).

III.2.2. Les résultats sur les interactions avec la guérison de la parodontite apicale

III.2.2.1. Vitesse de guérison

Les anti-TNF α adalimumab et infliximab ont permis une accélération de la vitesse de diminution de la taille de la lésion d'origine endodontique (Cotti et al. 2017, 2018). La guérison

initiale était appréciable à 3 mois dans le groupe biothérapies versus 6 mois dans le groupe témoin ($p = 0,174$) (Cotti et al. 2018). Aussi, à 3 mois, la vitesse de réduction du PAI était plus importante dans le groupe biothérapies par rapport au groupe témoin ($P < 0,05$) (Cotti et al. 2018).

III.2.2.2. Taux de guérison

Concernant les anti-résorbeurs osseux, les bisphosphonates oraux n'influencent pas la cicatrisation des lésions péri-radicales après traitement canalaire (Hsiao et al. 2009). En effet, il n'a pas été retrouvé de différence significative sur le taux de guérison entre les deux groupes, bien que le taux de cicatrisation global était plus faible pour le groupe bisphosphonate (73,5%) comparé au groupe témoin (81,6%) (Hsiao et al. 2009).

En revanche, Cotti et al. rapportent la guérison complète d'une lésion d'origine endodontique lors de l'administration d'un traitement anti-TNF α (injection d'adalimumab 40mg tous les 15 jours), conjointement au traitement endodontique (Cotti et al. 2015). De même, Albuquerque et al. rapportent la guérison complète de lésions d'origine endodontique lorsque 70mg par semaine d'un anti-résorbeur osseux (alendronate) ont été injectés, conjointement au traitement endodontique (Albuquerque et al. 2019). La probabilité de guérison de la parodontite apicale est plus élevée chez les patients traités par biothérapies et atteints de maladie inflammatoire de l'intestin versus patients sains ($P < 0,05$) (Cotti et al. 2018). Ces résultats concordent avec le rapport de cas dans lequel la synergie entre un traitement anti TNF- α et le retraitement endodontique a été associée à une évolution clinique et une cicatrisation radiologique d'une lésion d'origine endodontique réfractaire aux procédures précédentes (Cotti et al. 2015).

III.3. Discussion

III.3.1. Contexte

Les biothérapies et bisphosphonates sont désormais prescrits pour le traitement de pathologies fréquentes, comme l'ostéoporose pour laquelle ils ont montré depuis plusieurs années des effets bénéfiques dans la prévention de la déminéralisation osseuse (Cummings et al. 2009; Grey et al. 2009). Ce sont aussi des traitements indiqués dans le traitement de pathologies malignes, comme certains cancers métastatiques (Gligorov et al. 2012), ou auto-immunes comme la polyarthrite rhumatoïde ou les spondylarthrites (van der Heijde et al. 2011). Alors que les biothérapies modulent la réponse immunitaire et inflammatoire en bloquant certaines communications intercellulaires via des cytokines pro-inflammatoires (Longo et al. 2012), les bisphosphonates ciblent directement les ostéoclastes pour finalement inhiber le remodelage osseux (Kimmel 2007). En 1998, Assuma et al. mettaient en évidence que les biothérapies pouvaient interférer avec les tissus de soutien dentaire et inhiber la perte osseuse parodontale (Assuma et al. 1998). Cette constatation a ensuite été confirmée par Mayer et al. : l'évaluation de l'état parodontal de patients traités avec un anti-TNF α a montré que les patients recevant cette biothérapie présentaient des indices parodontaux inférieurs (Mayer et al. 2009). Dans la maladie parodontale, comme dans la parodontite apicale, la persistance du facteur étiologique infectieux est à l'origine d'un rôle protecteur du système immunitaire aboutissant à des effets néfastes sur l'os alvéolaire (résorption osseuse) (Silva et al. 2007). Des similitudes dans les processus biologiques de ces deux pathologies sont susceptibles d'exister. Les biothérapies ayant une interaction avec la maladie parodontale, elles pourraient également influencer sur le développement et la guérison de la parodontite apicale ; d'autant plus qu'il a été montré que le système immunitaire est un facteur clé dans l'issue favorable du traitement endodontique (Marending et al. 2005).

III.3.2. Développement de la parodontite apicale

Concernant le développement de la parodontite apicale, l'analyse des articles a montré que l'utilisation d'anti-résorbeurs osseux a mené à une diminution de la perte osseuse et de la quantité d'ostéoclastes dans les lésions d'origine endodontique (Xiong et al. 2007; Wayama

et al. 2015; Peddis et al. 2019; Silva et al. 2020). A chaque fois, l'utilisation d'un anti-résorbeur osseux (alendronate, zolédronate ou dénosumab) a permis d'aider à contenir la résorption osseuse à l'origine des lésions périapicales induites et ainsi de diminuer leur taille (Wayama et al. 2015). D'ailleurs, l'anti-résorbeur osseux dénosumab (anti-RANKL) et les biothérapies anti-TNF α (adalimumab et infliximab) ont été associés à la réduction de la résorption osseuse alvéolaire chez les malades atteints de parodontite apicale mais aussi de maladie parodontale (Peddis et al. 2019). Les perturbations du développement de la parodontite apicale ont également été illustrées dans l'essai expérimental de Wayama et al. qui rapportent que des zones d'ostéonécrose ont été observées dans les groupes « zolédronate », alors que ces mêmes groupes présentaient les lésions les plus petites (Wayama et al. 2015). Rao et al. ont prouvé en 2017 que la parodontite apicale était un facteur de risque de l'ostéonécrose maxillaire en présence de telles molécules (Rao et al. 2017). Les lésions d'origine endodontique sont des sites de renouvellement osseux accru et sont davantage exposées et imprégnées en bisphosphonate que la crête alvéolaire restante (Cheong et al. 2014). Il peut être pertinent de souligner l'ambivalence de ces données :

- à la fois la parodontite apicale est considérée comme un site de remodelage accru, s'imprégnant fortement en anti-résorbeurs osseux, et peut être un site d'initiation d'une ostéonécrose des maxillaires ;
- à la fois la parodontite apicale est fortement imprégnée en anti-résorbeurs osseux et, grâce à l'effet anti-ostéoclastique, sa taille est plus faible que dans les groupes témoins.

Si certains suggèrent que la réduction du volume des lésions périapicales s'explique par une réduction de l'apoptose des ostéocytes et de l'expression des cytokines pro-inflammatoires (Silva et al. 2020), d'autres mettent en avant une plus grande proportion d'apoptose des ostéoclastes (Xiong et al. 2007; Wayama et al. 2015).

III.3.3. Guérison de la parodontite apicale

L'étude de l'ensemble des articles de cette revue montrent que la guérison de la parodontite apicale après traitement endodontique est modifiée lors d'une administration concomitante d'une biothérapie ou d'un anti-résorbeur osseux (Cotti et al. 2015, 2017, 2018; Albuquerque et al. 2019). En effet, l'administration d'anti TNF α a été associée à une guérison plus rapide de

la parodontite apicale, et a une probabilité de guérison plus élevée (Cotti et al. 2017, 2018). Aussi, par comparaison entre une administration systémique et locale (injection dans la lésion via le canal radiculaire avant obturation) chez l'animal, la guérison a été plus prononcée et plus rapide sur les dents traitées localement (Cotti et al. 2017). Cependant, l'injection locale de biothérapie dans une parodontite apicale n'est pas un acte habituel. Dans deux rapports de cas, une guérison de la parodontite apicale, même symptomatique, a été obtenue (Cotti et al. 2015 ; Albuquerque et al. 2019). D'après ces données, on peut donc raisonnablement attendre une guérison chez un patient suivant un traitement anti-résorbeur osseux ou biothérapie et donc immunodéprimé. La guérison d'une parodontite apicale réfractaire aux précédentes procédures, et conjointement au traitement pharmacologique, pourrait même suggérer que la biothérapie anti-TNF α immuno-modulatrice a pu influencer le résultat du 2^e retraitement endodontique (Cotti et al. 2015).

Cependant, l'étude in vivo d'Hsiao et al. ne met pas en évidence de différence significative concernant le taux de guérison de la parodontite apicale entre le groupe sous anti-résorbeurs et le groupe témoin. Ces résultats vont même dans le sens inverse des autres études puisqu'ils rapportent un taux de guérison de la parodontite apicale inférieur dans le groupe bisphosphonate (Hsiao et al. 2009).

Les résultats de cette étude montrent donc que la parodontite apicale cicatrise de façon prévisible (Hsiao et al. 2009; Cotti et al. 2014, 2015, 2017, 2018; Albuquerque et al. 2019; Peddis et al. 2019) lors de l'administration d'un bisphosphonate ou d'une biothérapie, bien que ceux-ci augmentent le risque de survenue de complications infectieuses. De plus, il semblerait que cette cicatrisation soit influencée positivement par les biothérapies (Cotti et al. 2014, 2015, 2017, 2018; Peddis et al. 2019) : les médicaments biologiques pourraient potentialiser les résultats d'un traitement canalaire adapté avec une guérison plus rapide et plus complète de la parodontite apicale.

Pour aller plus loin, les biothérapies semblent freiner la progression et améliorer la réponse aux traitements non seulement de la parodontite apicale, mais aussi de la parodontite (Peddis et al. 2019). Réciproquement, un état parodontal plus sain et l'amélioration des indices parodontaux ont été associés à une meilleure réponse du patient aux biothérapies, administrées pour des maladies systémiques (Groselj et al. 2008; Ortiz et al. 2009; Savioli et al. 2012).

III.3.4. Hypothèses

Les macrophages sont considérés comme la principale source de cytokines pro-inflammatoires IL-1 α , IL-1 β et TNF α (Metzger et Abramovitz 2008). Elles sont les principales responsables du développement de la parodontite apicale par stimulation de l'activité ostéoclastique. Aussi, la résolution retardée ou altérée des lésions périapicales a été attribuée à l'état persistant d'activation des macrophages après que la cause initiale de parodontite apicale ait été supprimée (Metzger et al. 2009). Cette réaction en chaîne peut être ciblée à plusieurs niveaux (Figure 25) :

- En amont par les biothérapies : via la modulation de la disponibilité des cytokines pro-inflammatoires (IL-1, TNF α) ou des cytokines de communication intercellulaire (RANKL) ;
- *In fine* par les bisphosphonates qui inhibent directement l'activité ostéoclastique.

Concernant les bisphosphonates, certains résultats ont également retrouvé que l'alendronate avait permis de réduire considérablement l'expression de la cytokine pro-inflammatoire IL-6 et d'inhiber l'apoptose des ostéocytes (Silva et al. 2020). Cet effet anti-inflammatoire de l'alendronate pourrait également constituer une piste intéressante pour expliquer le développement moindre des parodontites apicales chez les patients sous bisphosphonates.

Ces différents mécanismes concourent au même résultat et pourraient influencer la pathogénèse de la parodontite apicale face à l'infection endodontique et la guérison de celle-ci.

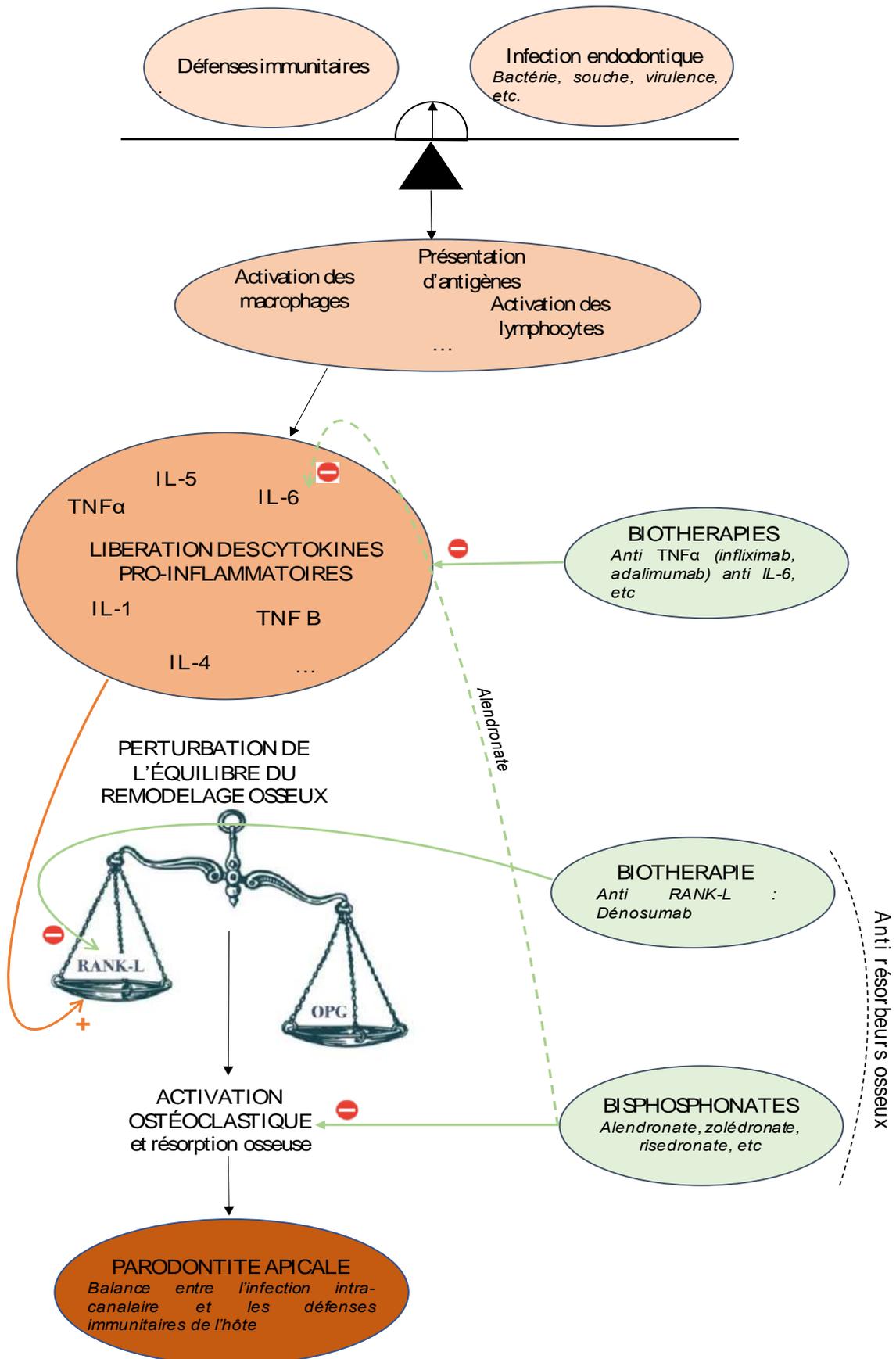


Figure 25 : Schéma proposé pour illustrer les interactions entre les biothérapies et anti-résorbeurs osseux et la parodontite apicale

Dans l'ensemble, ces molécules réduiraient la destruction du tissu périapical en modérant l'activité ostéoclastique qui se trouve en fin de chaîne. Les biothérapies pourraient également stimuler sa régénération en freinant les effets négatifs de l'inflammation sur les ostéoblastes (Cotti et al. 2014, 2015, 2017, 2018; Peddis et al. 2019; Silva et al. 2020).

III.3.5. Intérêt

Un des intérêts de cette revue pourrait être, à terme, d'orienter la prise en charge de la parodontite apicale dans une population à risque infectieux. La parodontite apicale en présence de telles molécules est un facteur de risque de l'ostéonécrose maxillaire (Rao et al. 2017). En effet, les lésions périapicales sont la 4^{ème} cause d'ostéonécrose maxillaire associée aux anti-résorbeurs osseux, précédées par les avulsions dentaires, les résections ou reconstructions tumorales et les maladies parodontales (Miniello et al. 2019). D'ailleurs, dans une des études retenues, des zones d'ostéonécrose ont été observées au 30^e jour dans les groupes qui suivaient un traitement par bisphosphonate (Wayama et al. 2015). Cela s'explique par le fait que ces sites, qui présentent un renouvellement osseux accru, sont davantage exposés et imprégnés en bisphosphonate que la crête alvéolaire restante (Cheong et al. 2014).

De plus, il semblerait que l'avulsion d'une dent présentant une parodontite apicale augmente le risque de survenue de l'ostéonécrose maxillaire post-chirurgicale, par rapport à l'extraction d'une dent sans parodontite apicale (Song et al. 2016). Nous avons vu dans cette revue de littérature que la guérison de la parodontite apicale suite au traitement canalaire peut raisonnablement être attendue, et semble même être aidée par l'administration de biothérapie ou d'anti-résorbeurs osseux qui bloquent la réaction inflammatoire au sein de la lésion. L'interférence de ces traitements avec les soins du chirurgien-dentiste doit être prise en compte dans les décisions du plan de traitement, d'autant plus que les traitements endodontiques de dents à pronostic réservé pourraient permettre d'éviter les avulsions chez les patients à risque d'ostéonécrose des maxillaires. Il pourrait même être envisageable de réaliser un traitement canalaire afin d'éliminer un foyer infectieux périapical avant de réaliser l'avulsion d'une dent non conservable ; cela permettrait de diminuer le risque de survenue d'une ostéo-chimionécrose post-extractionnelle.

Il est également intéressant de mettre en avant l'ambivalence des résultats de cette étude. Nous avons vu précédemment que, sans traitement, les maladies inflammatoires chroniques représentent un facteur de risque pour le développement de pathologies chroniques orales (parodontite apicale, maladies parodontales) (Oz et al. 2010; Figueredo et al. 2011). De plus, ces mêmes patients, une fois traités par une biothérapie, présentent un risque plus élevé de développer une parodontite apicale. (Piras et al. 2017). Pour autant et d'après notre analyse littéraire, les parodontites apicales de ces patients semblent moins sévères, cicatrisent plus rapidement et de manière plus certaine après traitement endodontique.

Aussi, du point de vu de la prise en charge global, il semblerait que l'élimination de FIBD influence positivement la réponse aux traitements de biothérapies prescrits pour des maladies auto-immunes chroniques (Peddis et al. 2019).

III.3.6. Biais

Dans l'ensemble, nos résultats suggèrent que l'utilisation des biothérapies et bisphosphonates est associée à l'amélioration des conditions parodontales périapicales. Cependant, cette étude comporte d'importants biais. Le manque de littérature constitue l'une des limitations majeures de cette revue, la recherche ne nous ayant permis de retenir que 10 articles, eux même de faible niveau de preuve pour la plupart. En effet, toutes les études sont réalisées sur de petits échantillons. Par ailleurs, dans certaines études, on note l'utilisation concomitantes d'autres molécules que les biothérapies ou anti-résorbeurs osseux, comme d'autres immuno-modulateurs (tacrolimus, hydroxychloroquine) (Albuquerque et al. 2019) ou le méthotrexate (Cotti et al. 2015).

Aussi, dans certaines études, les traitements canalaires ne sont pas réalisés par des étudiants de la même qualification (étudiants de 3^e cycle versus étudiants de 2^e cycle) (Hsiao et al. 2009). De la même manière, le retraitement de la lésion réfractaire aux précédentes procédures chez la patiente atteinte de SAPHO a été réalisé par un endodontiste exclusif alors que la dent n'avait, jusque-là, été traitée que par le même omnipraticien (Cotti et al. 2015).

Enfin, Elisabetta Cotti, chercheuse, Professeure et Présidente du Département de Dentisterie Conservatrice et d'Endodontie de l'Université de Cagliari en Italie, fait partie des auteurs de 5 articles parmi les 10 sélectionnés.

CONCLUSION

La parodontite apicale est une pathologie dentaire fréquente (24,4% en France d'après Boucher et al. 2002) et présente donc un réel problème de santé publique. Compte tenu de l'utilisation croissante des biothérapies et bisphosphonates pour traiter des pathologies chroniques fréquentes (ostéo-fragilisantes, auto-immunes, etc) ou malignes, le chirurgien-dentiste sera de plus en plus amené à rencontrer ce type de traitement au long cours parmi sa patientèle. Puisque de telles thérapies semblent avoir une influence sur les résultats de nos thérapeutiques, il est plus que jamais nécessaire d'en tenir compte dans la prise de décisions du plan de traitement. Étant donné les risques infectieux inhérents à ces traitements, les patients sous biothérapies ou bisphosphonates sont régulièrement orientés en milieu hospitalier. Le traitement endodontique doit être considéré comme une alternative réaliste à l'avulsion chez les patients sous anti-résorbeurs osseux ; seule une prise en charge globale du patient pourra permettre de diminuer les complications infectieuses et notamment l'ostéochimionécrose des maxillaires.

Dans les deux cas des biothérapies et des anti-résorbeurs osseux, les traitements ont permis un moindre développement des parodontites apicales. Si la guérison de ces lésions a été possible sous bisphosphonates, elle semble avoir été améliorée par les traitements biologiques immuno-modulateurs.

Les biothérapies et anti-résorbeurs osseux sembleraient avoir un impact sur la pathogénèse de la parodontite apicale et sa guérison suite à un traitement approprié. Cependant, la diversité des molécules, des protocoles et les biais amènent une variabilité qui n'est pas favorable pour dégager une conclusion viable et rejeter l'hypothèse nulle. Aussi, compte tenu de la complexité des voies moléculaires inflammatoires, il paraît difficile de pouvoir conclure à une réelle influence des biothérapies et anti-résorbeurs-osseux sur les mécanismes

inflammatoires de la parodontite apicale. De plus amples investigations sont nécessaires afin de mieux comprendre les interactions qu'il existe entre les biothérapies immuno-modulatrices décrites dans ce document et l'infection endodontique et la lésion inflammatoire résultante. Par exemple, d'autres études cliniques bénéficiant d'un protocole standardisé et d'échantillons plus importants pourraient permettre de conclure.

ANNEXES : LES ANALYSES D'ARTICLES

Albuquerque et al. 2019

Référence : **Albuquerque MS de, Rizuto AV, Tavares ÁF de AS, Nascimento AS, Araújo PR de S, Lima EA de, et al. Treatment of an Acute Apical Abscess in a Patient With Autoimmune Hepatitis Taking Alendronate: A Case Report. J Endod. 2019;45(12):1550-5.**

Cet article illustre un rapport de cas et est donc d'un niveau de preuve 4 selon la classification d'Oxford (Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM), University of Oxford 2009). Il s'agit d'un patient de 32 ans se présentant aux urgences à l'école de médecine dentaire de Pernambuco (Brésil) pour un œdème génien bas droit douloureux, accompagné de douleurs à la mastication en secteur prémolaire. À l'interrogatoire, le patient déclarait présenter une hépatite auto-immune diagnostiquée depuis ses 18 ans, pathologie pour laquelle il suit les traitements suivants depuis 14 ans :

- prednisone 5 mg par jour ;
- alendronate 70 mg par semaine ;
- tacrolimus 2mg par jour ;
- tamoxifène 10 mg (sans précision supplémentaire) ;
- hydroxychloroquine 400 mg par jour.

Suite à la prise de contact avec l'hépatologue traitant, des examens sanguins ont été demandés et ont retrouvé notamment un hématicrite de 29,1%, une numération plaquettaire de 21 000 et un temps de prothrombine de 17,5%.

L'examen clinique a révélé une 45 présentant une très volumineuse lésion carieuse, un test au froid négatif, une douleur à la palpation vestibulaire et à la percussion avec un comblement vestibulaire en regard. L'examen radiographique retrouve une lésion radioclaire en rapport avec l'apex de la 45.

Ces examens ont conduit au diagnostic de cellulite sur la 45.

Tout acte chirurgical (incision, extraction ou élongation coronaire) étant contre indiqué compte tenu du risque infectieux général (prednisone, tacrolimus), local (risque d'ostéonécrose des maxillaires) et du risque hémorragique (numération plaquettaire à 21 000), une mise en forme endodontique sous digue et jusqu'à l'apex a été réalisée, avec mise

en place d'hydroxyde de calcium et obturation temporaire au CVI afin d'assurer l'étanchéité de la cavité endodontique. Une prescription antibiotique et antalgique a été réalisée, le traitement endodontique a été poursuivi et terminé 15 jours après la consultation en urgence. Une consultation et radiographie de contrôle ont pu être réalisées 3 ans après le traitement. À ce moment, il a été possible d'observer une dent asymptomatique, sans mobilité ni poche parodontale. Une cicatrisation complète de la lésion périapicale a pu être observée sur le cliché retro-alvéolaire.

Malgré les lourds traitements immuno-modulateurs et anti-résorbeurs de ce patient, il a été possible d'inverser l'état pathologique d'une lésion périapicale symptomatique.

Cotti et al. 2014

Référence : **Cotti, Elisabetta, Elia Schirru, Elio Acquas, et Paolo Usai. An Overview on Biologic Medications and Their Possible Role in Apical Periodontitis. J. Endod. 2014;40(12): 1902-11.**

Cette revue narrative est construite autour de la question suivante : « Les biothérapies immuno-modulatrices pourraient-elles influencer la gravité de la parodontite apicale et sa guérison suite au traitement endodontique ? ».

La revue ne respecte pas le schéma IMRED⁵. Une première partie introductive rappelle que l'état du système immunitaire est un facteur prédictif du résultat du traitement endodontique (Marending et al. 2005). D'ailleurs, plusieurs études ont montré un risque accru de développement de plus grandes lésions périapicales et de passage de celles-ci en stade aigu sur des animaux immunodéprimés (Kohsaka et al. 1996; Fouad et al. 2002). Deux parties sont ensuite consacrées respectivement aux maladies inflammatoires chroniques et aux médicaments biologiques intervenant dans le traitement de celles-ci.

La dernière partie peut être perçue comme « résultat et discussion » sur les médicaments biologiques et leur possible rôle sur la parodontite apicale et les maladies dentaires. Dans cette partie, les auteurs mettent en avant que les biothérapies ont déjà montré avoir une influence positive sur les maladies parodontales, si elles sont administrées conjointement au traitement parodontal. Les biothérapies ne représentent en aucun cas une alternative aux soins dentaires appropriés. Dans ce contexte, il est possible que la suppression des cytokines pro-inflammatoires pourraient également s'avérer bénéfique pour contrôler la parodontite chez l'homme et chez les animaux de laboratoire. Les cytokines pro-inflammatoires IL-1 α , IL-1 β et TNF α sont les principales responsables du développement de la parodontite apicale par stimulation de l'activité ostéoclastique. La modulation de la disponibilité de ces cytokines par des biothérapies immuno-modulatrices peut donc influencer la réponse périapicale et la guérison, si son administration a lieu en parallèle d'une désinfection endodontique adéquate.

⁵ Introduction, méthode, résultat et discussion

La revue a été publiée en 2014 et permet une ouverture du sujet car c'est la première publication qui émet et accepte l'hypothèse que les biothérapies pourraient jouer un rôle sur le développement, la progression et la guérison de la parodontite apicale. Malgré son faible niveau de preuve (5), elle a permis d'envisager, par la suite, des études plus approfondies sur les conséquences de l'utilisation de médicaments biologiques sur l'évolution de diverses pathologies dentaires.

Cotti et al. 2015

Référence : **Cotti, Elisabetta, Roberto Careddu, Elia Schirru, Silvia Marongiu, Maria Pina Barca, Paolo Emilio Manconi, et Giuseppe Mercurio. A Case of SAPHO Syndrome with Endodontic Implications and Treatment with Biologic Drugs. J. Endod. 2015;41(9): 1565-70.**

Cet article publié en 2015 rapporte un cas de syndrome SAPHO (SS) (synovite, acné, pustulose hyperostose et ostéite) dans lequel il y avait une implication de la mandibule avec une lésion d'origine endodontique.

La patiente de 44 ans a été diagnostiquée SAPHO au Département de médecine interne de l'Hôpital Universitaire de Cagliari (Italie) en 2009. Elle présentait, de manière concomitante, une douleur lancinante spontanée et déclenchée à la palpation vestibulaire et percussion de la dent 36. Cette dent avait déjà subi des restaurations coronaires en 1998 et 2001, puis un 1^{er} traitement endodontique chez son dentiste traitant. Suite à la persistance de symptômes douloureux, son omnipraticien avait réalisé un retraitement endodontique. L'apparition d'autres signes généraux (altération de l'état général, perte de poids, fatigue, fièvre légère et douleurs localisées aux épaules et clavicule) a poussé la patiente à consulter en médecine interne où le diagnostic de SS a été posé en 2009. Les médecins ont orienté la patiente vers une consultation avec un endodontiste exclusif du CHU. La 36 est diagnostiquée en parodontite apicale symptomatique, associée à un relief osseux alvéolaire de la corticale vestibulaire. L'examen CBCT a révélé la présence d'un instrument fracturé au 1/3 apical dans le canal mésio-vestibulaire.

Parallèlement à ces investigations, la patiente s'est vue administrer une thérapie systémique immuno-modulatrice pour traiter son SS. Il s'agissait d'un anti-TNF α (adalimumab), à la posologie de 40mg toutes les 2 semaines en injection, et de méthotrexate, à la posologie de 10mg hebdomadaire en injection.

Un 2^e retraitement canalaire a été réalisé sur la 36, sans évacuation de l'instrument fracturé. Lors du suivi, l'endodontiste a constaté une diminution de la symptomatologie à 1 mois puis

à 3 mois une disparition du relief osseux vestibulaire et une diminution de la taille radiographique (rétro-alvéolaire) de la lésion. Une rémission totale a été observée à 6 mois avec disparition complète des symptômes cliniques et de la lésion radiographiques (CBCT).

Dans ce rapport de cas, la patiente a pu fournir des radiographies antérieures, ce qui a permis de suivre l'histoire de la dent 36, depuis la restauration précoce jusqu'au développement d'une parodontite apicale. Celle-ci s'est avérée réfractaire au traitement endodontique initial.

La guérison de la parodontite apicale (réfractaire au traitement endodontique initial et 1^e retraitement) après le 2^e retraitement et le traitement pharmacologique d'un syndrome systémique peut suggérer que le traitement médical immuno-modulateur a pu influencer le résultat du 2^e retraitement endodontique. On peut en effet se demander si l'administration du méthotrexate et de la biothérapie anti-TNF α pourrait avoir un lien avec la guérison de cette parodontite apicale persistante. Ce potentiel rôle mérite de plus amples recherches. Aussi, ce cas peut sensibiliser sur l'association possible entre l'infection endodontique et les maladies systémiques, et notamment le syndrome SAPHO.

Cependant, le fait que le 2^e retraitement ait été réalisé par un endodontiste exclusif constitue un biais majeur de ce rapport de cas.

Cotti et al. 2017

Référence : **Cotti E, Abramovitch K, Jensen J, Schirru E, Rice DD, Oyoyo U, et al. The Influence of Adalimumab on the Healing of Apical Periodontitis in Ferrets. J Endod. 2017;43(11):1841-6.**

Cet essai expérimental randomisé sur l'animal (niveau de preuve 5) a été entrepris en 2017 afin de répondre à la problématique suivante : « L'utilisation d'un médicament anti-TNF α (l'adalimumab) affecte-elle positivement ou négativement la guérison et la vitesse de la guérison de la parodontite apicale chez le furet ? ».

Douze furets mâles âgés de 135 jours ont reçu un CBCT à l'état initial (T0) afin de confirmer la présence de leurs 4 canines permanentes immatures avec péri-apex sain, puis ils ont subi, sous anesthésie générale, une exposition pulpaire de leurs 4 canines et une restauration intermédiaire. À T1, 45 jours après l'exposition pulpaire, un 2^e CBCT a été réalisé pour confirmer la présence de la parodontite apicale et évaluer son étendue.

Puis les 48 dents des 12 furets ont été réparties aléatoirement en 4 groupes :

- Groupe témoin : 3 furets (12 dents) sont restés sans traitement, pour l'évaluation histologique de la parodontite apicale ;
- Groupe « systémique » : 3 furets (12 dents) ont reçu un traitement canalaire conventionnel et des administrations systémiques d'adalimumab (anti-TNF α) toutes les 2 semaines ;
- Groupe « local » : 12 dents sélectionnées aléatoirement parmi les 6 furets (24 dents) restants ont reçu un traitement canalaire conventionnel avec injection de 0,1mL d'adalimumab dans la lésion périapicale via le canal radiculaire avant l'obturation ;
- Groupe conventionnel : 12 dents sélectionnées aléatoirement parmi les 6 mêmes furets que le groupe local ont uniquement reçu un traitement canalaire conventionnel.

Des CBCT ont été réalisés à 30 (T2), 60 (T3) et 90 (T4) jours après les différentes interventions pour suivre la guérison ou non de la PA.

Les parodontites apicales ont été induites avec succès dans toutes les canines et la guérison de la parodontite apicale était observable dans tous les groupes expérimentaux. La vitesse de diminution de la taille de la lésion était la plus prononcée pour le groupe « local ». En effet, le groupe « local » a montré la plus grande différence de taille de la lésion entre chaque examen, sans différence significative.

L'article conclut à une guérison qui semble être plus prononcée et plus rapide sur les dents traitées avec l'infiltration locale d'adalimumab, sans différence statistiquement significative. En conclusion, l'utilisation d'un anti-TNF α peut ne pas exercer d'influence négative sur la guérison de la parodontite apicale.

Cotti et al. 2018

Référence : **Cotti E, Mezzena S, Schirru E, Ottonello O, Mura M, Ideo F, et al. Healing of Apical Periodontitis in Patients with Inflammatory Bowel Diseases and under Anti-tumor Necrosis Factor Alpha Therapy. J Endod. 2018;44(12):1777-82.**

Il s'agit d'une étude clinique prospective, donc de niveau de preuve 2b, réalisée en 2018 et ayant pour objectif de comparer la guérison de la parodontite apicale après un traitement endodontique entre des patients atteints d'une maladie inflammatoire de l'intestin (*Inflammatory Bowel Disease, IBD*, en anglais) et sous anti-TNF α versus des patients sains.

L'étude s'est déroulée au Département d'Endodontie du Centre-Hospitalo-Universitaire de Cagliari (Italie) entre juin 2012 et novembre 2016.

Le groupe d'étude « IBD » se compose de 22 dents atteintes de parodontite apicale chez 19 patients présentant une maladie inflammatoire de l'intestin et traités par biothérapie anti-TNF α (infliximab ou adalimumab) depuis au moins 6 mois.

Parmi un pool d'autres patients présentant au moins une parodontite apicale et sans antécédent médical, ni traitement médicamenteux, 22 dents ont été incluses aléatoirement dans le groupe témoin. Cela représentait 14 patients.

Les étudiants de troisième cycle en Endodontie ont effectué les traitements canalaires initiaux ou secondaires de l'ensemble des dents atteintes, en suivant un protocole établi à l'avance. Ils ont été supervisés par des enseignants.

Un suivi radiographique par radiographie rétro-alvéolaire a été réalisé tous les 3 mois pendant 24 mois suite aux traitements. A chaque cliché, le score PAI⁶ a été établi et enregistré par deux endodontistes calibrés et entraînés.

La guérison initiale était appréciable à 3 mois dans le groupe IBD contre 6 mois dans le groupe témoin (P = 0,174). Le taux de guérison était de 100% dans le groupe IBD contre 81% dans le groupe témoin. La cicatrisation complète est atteinte respectivement à 6 et 10,5 mois dans

⁶ Périapical index

les groupes IBD et témoin. Il y avait une probabilité plus faible de ne pas guérir dans le groupe IBD par rapport au groupe témoin, sans différence statistique ($P = 0,157$). Cependant, la vitesse de réduction du PAI était plus importante dans le groupe IBD au suivi de 3 mois par rapport au groupe témoin ($P < 0,05$). Au terme de l'expérience (24 mois), la probabilité cumulée de guérison était plus élevée dans le groupe IBD ($P < 0,05$).

Bien qu'augmentant le risque de survenue de complications infectieuses, les médicaments biologiques interférant avec le système immuno-inflammatoire semblent potentialiser les résultats d'un traitement canalaire adapté avec une guérison plus rapide et plus complète de la parodontite apicale.

L'étude signale aux chirurgiens-dentistes et endodontistes que le traitement et la guérison de la PA n'est pas affectée négativement par l'utilisation de médicaments anti-TNF α , bien que ces médicaments augmentent le risque d'infection.

Hsiao et al. 2009

Référence : **Hsiao, Angela, Gerald Glickman, et Jianing He. A Retrospective Clinical and Radiographic Study on Healing of Periradicular Lesions in Patients Taking Oral Bisphosphonates. J Endod. 2009;35(11):1525-28.**

L'intention des auteurs dans cette étude rétrospective publiée en 2009 est d'évaluer l'influence des bisphosphonates oraux sur la cicatrisation des lésions péri-radicales après traitement canalaire. Son niveau de preuve est 2b, toujours selon la classification d'Oxford (Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM), University of Oxford 2009).

Parmi 727 patients ayant eu un traitement canalaire entre 2001 et 2008 au Baylor College of Dentistry (Dallas), 34 dents (dont 26 TI et 8 RTE) sur 28 patients répondaient aux critères d'inclusion suivant : (1) présente au moins une LOE > 2mm et (2) prend des BP oraux depuis au moins 1 an au moment du traitement canalaire. Ces 34 dents ont constitué le groupe d'étude.

Un groupe contrôle (38 dents sur 30 patients) répondant uniquement au critère (1) a été sélectionné aléatoirement, dans la même tranche d'âge que le groupe d'étude.

Les traitements endodontiques étaient non chirurgicaux et ont été réalisés de manière standardisée par les internes en endodontie et les étudiants de 1^{er} cycle. Des restaurations coronaires ont été réalisées chez tous les patients. Le résultat du traitement a été évalué après minimum 7 mois cliniquement et radiographiquement (rétro-alvéolaire). Toutes les évaluations cliniques et interprétations radiographiques ont été recueillies par deux enquêteurs en aveugle. Chaque traitement a été classé en « guéri », « en guérison » ou « non guéri ».

D'après l'analyse des résultats, il n'y a pas de différence significative sur le taux de guérison entre les deux groupes, bien que le taux de cicatrisation global était plus faible (73,5%) pour le bisphosphonate comparé au groupe témoin (81,6%). Les auteurs donnent la conclusion suivante : les bisphosphonates oraux n'influencent pas la cicatrisation des lésions péri-radicales après traitement canalaire.

Peddis et al. 2019

Référence : **Peddis N, Musu D, Ideo F, Rossi-Fedele G, Cotti E. Interaction of biologic therapy with apical periodontitis and periodontitis: a systematic review. Aust Dent J. 2019;64(2):122-34.**

Peddis et al. publient récemment cette revue systématique qui permet de répondre à deux problématiques :

- « Quel est l'effet des biothérapies sur la progression et sur la guérison suite au traitement de la parodontite et de la parodontite apicale ? » ;
- « Quel est l'effet de la parodontite et / ou de la parodontite apicale sur l'efficacité des biothérapies chez l'homme et / ou l'animal ? ».

Il s'agit donc d'une étude des relations bidirectionnelles entre deux maladies dentaires (parodontite et parodontite apicale) et les biothérapies. Elle a été réalisée de manière systématique et est en stricte conformité avec les critères PRISMA ; elle est de niveau de preuve 2a.

35 articles ont été inclus dans cette étude :

- 16 études cliniques non randomisées (dont aucune ne traite de la parodontite apicale) ;
- 12 études in vivo ;
- 7 rapports de cas.

La qualité des informations était évaluée comme élevée dans 18 articles, modérée dans 16 articles et faible dans 1 article. La plupart des articles inclus dans l'étude concernaient uniquement les maladies parodontales. Pour une vision globale, on peut mettre en avant que l'ensemble des 35 articles a permis d'aborder 8 biothérapies différentes : 4 anti-TNF α (influximab, adalimumab, etanercept et golimumab), 1 anti IL-1 (anakinra), 1 anti IL-6 (tocilizumab), 1 anti CD20 (rituximab) et anti RANKL (Denosumab).

Les résultats montrent qu'un traitement anti-TNF α améliore les indices parodontaux et réduit la perte osseuse alvéolaire chez les patients qui ne sont pas sous traitement parodontal. La plupart des biothérapies étaient systématiquement associées à une amélioration de l'état

parodontal avec une réduction de l'infiltrat inflammatoire. La thérapie anti-RANKL a été associée à la réduction de la résorption osseuse alvéolaire chez les malades atteints de parodontite ou de parodontite apicale.

Les biothérapies semblent arrêter la progression de la parodontite et de la parodontite apicale, et améliorer la réponse aux traitements endodontique et parodontal. Réciproquement, une condition plus saine des tissus parodontaux semble être associée avec une meilleure réponse du patient à la biothérapie, du point de vue de sa pathologie systémique.

Silva et al. 2020

Référence : **Silva R a. B, Sousa-Pereira AP, Lucisano MP, Romualdo PC, Paula-Silva FWG, Consolaro A, et al. Alendronate inhibits osteocyte apoptosis and inflammation via IL-6, inhibiting bone resorption in periapical lesions of ovariectomized rats. Int Endod J. 2020;53(1):84-96.**

Il s'agit d'un essai expérimental comparatif permettant d'objectiver un éventuel effet de l'alendronate sur le développement de lésions périapicales induites chez le rat ovariectomisé. Dans cette étude, 25 rattes ont été divisées en 3 groupes : chirurgie fictive (contrôle n = 5), ovariectomie (OVX n = 10) et ovariectomie et administration d'alendronate (OVX + ALN n = 10). Dès le lendemain de l'ovariectomie, les rattes du groupe OVX + ALN ont reçu 1mg/kg d'alendronate par voie orale, deux fois par semaine jusqu'à la fin de l'expérience. Après 9 semaines, les premières molaires maxillaires et mandibulaires des 25 animaux ont été soumises à l'induction des lésions périapicales. Les animaux ont été euthanasiés 21 jours après les expositions pulpaire.

Le traitement des échantillons a permis :

- une observation au microscope optique et une mesure de la lésion périapicale au microscope à fluorescence ;
- une numération des ostéoclastes grâce à l'enzyme TRAP ;
- une quantification des cellules apoptotiques (coloration au DAPI = 40-6-diamidino-2-phénylindole) ;
- une détection de l'expression génique des marqueurs d'ostéoclastogenèse (balance RANKL/OPG) et des cytokines pro-inflammatoires (IL-1 B, IL-6, TNF α).

Les résultats montrent une résorption des tissus minéralisés (cément et os alvéolaire) dans tous les groupes. L'infiltrat inflammatoire était à prédominance macrophagique avec présence d'ostéoclastes à la surface des tissus.

D'après l'analyse statistique des mesures des lésions périapicales présentées ci-après (Figure A), la taille des lésions du groupe OVX était significativement supérieure (P <0,001) à celle des

lésions du groupe contrôle et du groupe OVX + ALN, qui n'étaient pas différentes les unes des autres ($P > 0,05$). L'alendronate semble avoir empêché la progression des lésions périapicales. En revanche, la médiane des ostéoclastes par mm^2 n'a statistiquement pas révélé de différence entre les groupes ($P = 0,65$), démontrant que l'ALN n'a pas significativement interféré dans le nombre de ces cellules. Le groupe OVX avait une proportion plus élevée d'ostéocytes apoptotiques / ostéocytes totaux, et le traitement ALN a pu prévenir l'apoptose des ostéocytes ($P < 0,001$).

Groupe	1 : Surface de la lésion périapicale (mm^2)	2 : Médiane des ostéoclastes par mm^2	3 : Ostéocytes apoptotiques (%)
Contrôle	1,0 +/- 0,82 mm^2	6,71 (Q1 = 4,4, Q3 = 8,1)	21,2% +/- 3,0
OVX	2,07 +/- 0,91 mm^2	6,71 (Q1 = 5,5, Q3 = 9,3)	28,2% +/- 3,5
OVX + ALN	0,83 +/- 0,24 mm^2	7,3 (Q1 = 6,7, Q3 = 9,8)	15,7% +/- 2,1

Figure A : Données relevées et utilisées pour l'analyse statistique comparative
 (1) des surfaces des lésions périapicales mesurées au microscope à fluorescence
 (2) du nombre d'ostéoclastes (cellules TRAP-positives)
 (3) de quantification des ostéocytes apoptotiques (coloration DAPI).

Concernant l'expression des marqueurs de l'ostéoclastogénèse (RANKL et OPG), le traitement OVX et ALN n'a eu aucun effet sur l'expression de ces marqueurs dans la lésion périapicale ($p > 0,05$) par rapport au groupe contrôle. Dans le groupe OVX sans traitement, il y avait un nombre plus élevé de cytokines pro-inflammatoires (IL-1 β , IL-6 et TNF α), mais cette augmentation n'était pas significative ($p > 0,05$). Le traitement alendronate semble avoir induit une réduction de l'expression des cytokines pro-inflammatoires ; cependant, cette réduction était significative ($P = 0,03$) uniquement pour IL-6.

En conclusion de cet article, on peut dire que l'alendronate contribue à inhiber l'apoptose des ostéocytes et l'inflammation (via IL-6) et pourrait limiter le développement de lésion périapicales induites chez le rat.

Wayama et al. 2015

Référence : **Wayama MT, Yoshimura H, Ohba S, Yoshida H, Matsuda S, Kobayashi J, et al. Diminished Progression of Periapical Lesions with Zoledronic Acid in Ovariectomized Rats. J Endod. 2015;41(12):2002-7.**

Wayama et al. ont cherché, grâce à cet essai expérimental, s'il existait une influence d'une carence oestrogénique et/ou de l'administration d'acide zolédronique sur les lésions périapicales induites chez le rat.

Pour cela, 40 rattes de 6 mois avec cycle menstruel régulier ont été sélectionnées et réparties en 8 groupes de n = 5 en fonction de la chirurgie réalisée (ovariectomie « OVX » versus chirurgie fictive « SHAM »), du traitement administré (acide zolédronique « ZOL » versus placebo « VEH ») et de la durée d'exposition pulpaire de la 1^{ère} molaire mandibulaire (7 ou 30 jours avant le sacrifice de l'animal).

Les traitements bisphosphonate ou placebo ont été administrés en intraveineux dès J10 après la chirurgie, à raison d'une fois par semaine pendant 4 semaines. Les expositions pulpaires ont eu lieu à J10 ou J33 en fonction de la durée d'exposition pulpaire déterminée des groupes. L'euthanasie a eu lieu au J40 pour tous les animaux.

Une fois les animaux euthanasiés, les mandibules ont été prélevées, fixées et examinées par micro-tomodensitométrie. Les lésions ont ensuite été coupées et colorées (HES) en regard de la 1^{ère} molaire exposée afin d'observer les lésions périapicales induites au microscope. Elles ont également subi des tests immuno-histochimiques.

Tous les échantillons ont été analysés par deux évaluateurs préalablement calibrés. Ils ont dû évaluer différents paramètres histologiques (étendue de l'inflammation, état du système vasculaire, dominance cellulaire dans les tissus dentaires et parodontaux). Le nombre total de lacunes vides et les ostéocytes ont été quantifiés. Le nombre d'ostéoclastes matures a été quantifié dans le périmètre de la lésion grâce à l'enzyme TRAP.

L'analyse 3D conclu que la perte osseuse était significativement plus élevée dans le groupe OVX+VEH que dans les autres groupes ($P < 0.0001$). Inversement, le groupe SHAM+ZOL+J30 avait le moins de perte osseuse ($P < 0.0001$).

L'analyse histométrique trouve, aux deux moments, une plus grande lésion périapicale dans le groupe OVX-veh par rapport aux autres groupes ($P < 0.0001$). Les tailles des lésions des groupes SHAM-veh et OVX-ZOL étaient similaires ($P < 0,05$), et le groupe SHAM-ZOL avait la plus petite taille de lésion périapicale ($P < 0.0001$).

L'analyse immuno-histochimique a montré que le groupe OVX+VEH avait un nombre plus élevé d'ostéoclastes matures par mm^2 dans la lésion périapicale que les autres groupes ($P < 0,05$). Le groupe SHAM+ZOL en avait le moins ($P < 0,05$).

Pour plus de clarté, les résultats des analyses histométriques et histochimiques sont présentés dans le tableau ci-après (Figure B).

Groupes expérimentaux		Taille de la lésion (mm^2)	Nombres de cellules TRAP-positives par mm^2
SHAM-VEH	7 jours	0,32 +/- 0,04	3,42 +/- 1,43
	30 jours	1,28 +/- 0,24	4,59 +/- 1,47
OVX-VEH	7 jours	0,47 +/- 0,06	6,61 +/- 1,32
	30 jours	2,63 +/- 0,26	8,67 +/- 1,69
SHAM-ZOL	7 jours	0,11 +/- 0,05	1,12 +/- 1,53
	30 jours	0,58 +/- 0,22	2,61 +/- 1,29
OVX-ZOL	7 jours	0,30 +/- 0,07	2,38 +/- 1,38
	30 jours	1,09 +/- 0,21	3,41 +/- 1,56

Figure B : Surface des lésions périapicales et cellules positives à la phosphatase acide résistante au tartrate (TRAP) en fonction des groupes.

Par ailleurs, une zone d'ostéonécrose a été notée dans les groupes SHAM+ZOL 30 et OVX+ZOL 30.

Le groupe non ovariectomisé et sous traitement bisphosphonate a eu la plus faible perte osseuse, suggérant que l'œstrogène a agi conjointement avec le zolédronate pour prévenir la perte osseuse. En conclusion de cette étude de niveau de preuve 5, la condition hypo-œstrogénique aggrave la résorption osseuse associée à une lésion périapicale, mais la thérapie zolédronate peut aider à contenir la destruction osseuse des lésions périapicales.

Xiong et al. 2007

Référence : **Xiong, Haofei, Bin Peng, Lili Wei, Xiaolei Zhang, et Li Wang. Effect of an Estrogen-Deficient State and Alendronate Therapy on Bone Loss Resulting from Experimental Periapical Lesions in Rats. J. Endod. 2007;33(11):1304-8.**

Cet article correspond à un essai expérimental réalisé en 2007. L'objectif était d'évaluer l'impact d'une carence en œstrogène et d'un traitement alendronate (ALD) sur la perte osseuse dans une lésion périapicale expérimentale chez le rat.

Pour cela, 40 rattes ont été réparties en quatre groupes :

- Groupe 1 (n = 10) : chirurgie d'ovariectomie fictive ;
- Groupe 2 (n = 10) « SHAM » : chirurgie d'ovariectomie fictive et exposition pulpaire de leurs premières molaires mandibulaires (36 et 46) pour induire une parodontite apicale ;
- Groupe 3 (n = 10) « OVX » : chirurgie d'ovariectomie, exposition pulpaire de 36 et 46 et administration d'un placebo ;
- Groupe 4 (n = 10) « OVX + ALD » : chirurgie d'ovariectomie, exposition pulpaire de 36 et 46 et administration d'alendronate (Fosamax) à la dose de 0,25 mg/kg pendant 40 jours.

L'administration sous-cutanée du placebo ou de l'alendronate pour les groupes 3 et 4 a commencé le lendemain de la chirurgie et s'est poursuivie quotidiennement jusqu'à l'euthanasie des animaux. L'exposition pulpaire des 36 et 46 des groupes 2, 3 et 4 a eu lieu 21 jours après la chirurgie.

Afin d'analyser les lésions, les mandibules ont été prélevées et analysées de trois manières :

- Mesure de la LOE sur radiographie 2D réalisée de façon standardisée ;
- Mesure de la LOE sur coupe au microscope optique ;
- Évaluation de la quantité d'ostéoclastes par technique enzymo-histo-chimique : cellules TRAP-positives apparaissant en couleur rouge foncé à violette.

Les résultats mettent en avant que l'ovariectomie a considérablement augmenté la perte osseuse résultant des parodontites apicales induites ($p < 0,05$). Aussi, après l'injection sous-cutanée quotidienne d'ALD, la zone de perte osseuse radiographique ($p < 0,05$) et le nombre de cellules TRAP positives (ostéoclastes) ont été réduits ($p < 0,05$).

La mesure des coupes au microscope optique a montré une augmentation significative de la perte osseuse dans la zone périapicale dans le groupe OVX par rapport non seulement à la chirurgie fictive, mais aussi par rapport aux animaux traités par OVX + ALD ($p < 0,05$).

Compte tenu de l'effet anti-résorbeur des bisphosphonates, les auteurs avaient émis l'hypothèse que l'alendronate pouvait protéger contre l'augmentation de la perte osseuse dans les lésions périapicales expérimentales. Cette hypothèse a pu être acceptée car un scénario différent a été observé dans la zone périapicale après exposition pulpaire chez les animaux ovariectomisés traités par ALD : la perte osseuse et la quantité d'ostéoclastes étaient significativement moins importantes que dans les autres groupes.

Ainsi, les auteurs concluent que l'alendronate pourrait inhiber les ostéoclastes dans la zone périapicale inflammée en présence d'une carence en œstrogènes.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Agence Nationale de Sécurité du Médicament. Recommandations de bonne pratique : Prescription des antibiotiques en pratique bucco-dentaire [Internet]. 2011 [consulté le 29 avr 2020]. Disponible sur: https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/adaa00a42032d7120262d3c1a8c04a60.pdf

Agence Nationale de Sécurité du Médicament. Compte rendu de séance - Réunion du Comité technique de Pharmacovigilance – CT012017013 [Internet]. 2017 [consulté le 3 avr 2020]. Disponible sur: https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/6d9f78316488d3b395805fd1c33df51d.pdf

Al-Aql ZS, Alagl AS, Graves DT, Gerstenfeld LC, Einhorn TA. Molecular Mechanisms Controlling Bone Formation during Fracture Healing and Distraction Osteogenesis. *J Dent Res.* 2008;87(2):107-18.

Albuquerque MS de, Rizuto AV, Tavares ÁF de AS, Nascimento AS, Araújo PR de S, Lima EA de, et al. Treatment of an Acute Apical Abscess in a Patient With Autoimmune Hepatitis Taking Alendronate: A Case Report. *J Endod.* 2019;45(12):1550-5.

Altman RD, Johnston CC, Khairi MR, Wellman H, Serafini AN, Sankey RR. Influence of disodium etidronate on clinical and laboratory manifestations of Paget's disease of bone (osteitis deformans). *N Engl J Med.* 1973;289(26):1379-84.

American Association of Endodontists. Glossary of Endodontic Terms - 9th edition. 2015;50.

Assuma R, Oates T, Cochran D, Amar S, Graves DT. IL-1 and TNF antagonists inhibit the inflammatory response and bone loss in experimental periodontitis. *J Immunol.* 1998;160(1):403-9.

Badarani O, Nunes H. Traitements anti-inflammatoires et autres traitements dans la sarcoïdose. *Rev Malad Respir Actual.* 2016;8(2):156-8.

Baeten D, Baraliakos X, Braun J, Sieper J, Emery P, van der Heijde D, et al. Anti-interleukin-17A monoclonal antibody secukinumab in treatment of ankylosing spondylitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2013;382(9906):1705-13.

Bartelds GM, Krieckaert CLM, Nurmohamed MT, van Schouwenburg PA, Lems WF, Twisk JWR, et al. Development of antidrug antibodies against adalimumab and association with disease activity and treatment failure during long-term follow-up. *JAMA.* 2011;305(14):1460-8.

Boivin G, Brown J, Yue S, Farlay D, Rizzo S, Song J, et al. O.123 - Effet du denosumab (DMAB) sur la minéralisation de la matrice osseuse : résultats de l'étude de phase 3 FREEDOM.

Rev Rhum Ed Fr. 2016;83:A152.

Boucher Y, Matossian L, Rilliard F, Machtou P. Radiographic evaluation of the prevalence and technical quality of root canal treatment in a French subpopulation. *Int Endod J*. 2002;35(3):229-38.

Bougeon P-H. Les bisphosphonates, mécanisme d'action et données pratiques. *Actual Pharm*. 2008;47(479):12-3.

Briot K, Cortet B, Roux C, Fardet L, Abitbol V, Bacchetta J, et al. 2014 update of recommendations on the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Joint Bone Spine*. 2014;81(6):493-501.

Briot K, Roux C, Thomas T, Blain H, Buchon D, Chapurlat R, et al. 2018 update of French recommendations on the management of postmenopausal osteoporosis. *Joint Bone Spine*. 2018;85(5):519-30.

Broner J, Arnaud E. Efficacité et tolérance du tocilizumab en traitement d'épargne cortisonique dans l'artérite à cellules géantes et les aortites : expérience du centre hospitalier de Nîmes à propos de onze patients. *Rev Med Interne*. 2018;39(2):78-83.

Brown JE, Coleman RE. Denosumab in patients with cancer-a surgical strike against the osteoclast. *Nat Rev Clin Oncol*. 2012;9(2):110-8.

Byström A, Happonen R-P, Sjögren U, Sundqvist G. Healing of periapical lesions of pulpless teeth after endodontic treatment with controlled asepsis. *Dent Traumatol*. 1987;3(2):58-63.

Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM), University of Oxford. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine: Levels of Evidence [Internet]. 2009 [consulté le 3 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxford-centre-for-evidence-based-medicine-levels-of-evidence-march-2009>

Cheong S, Sun S, Kang B, Bezouglaia O, Elashoff D, McKenna CE, et al. Bisphosphonate Uptake in Areas of Tooth Extraction or Periapical Disease. *J Oral Maxillofac Surg*. 2014;72(12):2461-8.

Collège Français des Pathologistes. La réaction inflammatoire. Les inflammations [Internet]. 2011 [consulté le 13 avr 2020]. Disponible sur: http://campus.cerimes.fr/anatomie-pathologique/enseignement/anapath_3/site/html/cours.pdf

Collège national des enseignants en cancérologie. *Cancérologie: iECN 2020, 2021, 2022*. Giraud P, Trédaniel J, éditeurs. Paris, France: Med-Line éditions; 2019.

Collège national des enseignants en odontologie conservatrice et endodontie France. *Dictionnaire francophone des termes d'odontologie conservatrice: endodontie & odontologie restauratrice lexicque anglais-français et annexes inclus*. 2e édition. Paris:

Editions Espace ID; 2010.

- Costerton JW, Cheng KJ, Geesey GG, Ladd TI, Nickel JC, Dasgupta M, et al. Bacterial biofilms in nature and disease. *Annu Rev Microbiol.* 1987;41:435-64.
- Cotti E, Abramovitch K, Jensen J, Schirru E, Rice DD, Oyoyo U, et al. The Influence of Adalimumab on the Healing of Apical Periodontitis in Ferrets. *J Endod.* 2017;43(11):1841-6.
- Cotti E, Careddu R, Schirru E, Marongiu S, Barca MP, Manconi PE, et al. A Case of SAPHO Syndrome with Endodontic Implications and Treatment with Biologic Drugs. *J Endod.* 2015;41(9):1565-70.
- Cotti E, Mezzena S, Schirru E, Ottonello O, Mura M, Ideo F, et al. Healing of Apical Periodontitis in Patients with Inflammatory Bowel Diseases and under Anti-tumor Necrosis Factor Alpha Therapy. *J Endod.* 2018;44(12):1777-82.
- Cotti E, Schirru E, Acquas E, Usai P. An overview on biologic medications and their possible role in apical periodontitis. *J Endod.* 2014;40(12):1902-11.
- CRI. Utilisation des anti-TNF α : autres indications [Internet]. 2010 [consulté le 3 avr 2020]. Disponible sur: http://www.cri-net.com/ckfinder/userfiles/files/fiches-pratiques/Anti-TNF_Dec2010/28_Autres-indications.pdf
- Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2009;361(8):756-65.
- Cutler CW, Kalmar JR, Arnold RR. Phagocytosis of virulent *Porphyromonas gingivalis* by human polymorphonuclear leukocytes requires specific immunoglobulin G. *Infect Immun.* 1991;59(6):2097-104.
- Dahlén G, Bergenholtz G. Endotoxic Activity in Teeth with Necrotic Pulps. *J Dent Res.* 1980;59(6):1033-40.
- Daien C, Hua C, Gaujoux-Viala C, Cantagrel A, Dubremetz M, Dougados M, et al. Actualisation des Recommandations de la Société française de rhumatologie pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde. *Rev du Rhum.* 2019;86(1):8-24.
- Debiais F. Traitements anti-résorptifs pour le traitement et la prévention des métastases osseuses. *Rev du Rhum Monogr.* 2017;84(2):167-73.
- Donlan RM, Costerton JW. Biofilms: Survival Mechanisms of Clinically Relevant Microorganisms. *Clin Microbiol Rev.* 2002;15(2):167-93.
- Dougados M, Baeten D. Spondyloarthritis. *Lancet.* 2011;377(9783):2127-37.

- Duka M, Eraković M, Dolićanin Z, Stefanović D, Čolić M. Production of Soluble Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B Ligand and Osteoprotegerin by Apical Periodontitis Cells in Culture and Their Modulation by Cytokines. *Mediators Inflamm* [Internet]. 2019 [consulté le 28 févr 2020];2019. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6442274/>
- Eng GP. Optimizing biological treatment in rheumatoid arthritis with the aid of therapeutic drug monitoring. *Dan Med J*. 2016;63.
- European School of Oncology. ECCLU - N. Clarke - Bone targeted agents [Internet]. *Health & Medicine présenté à*; 2011 [consulté le 3 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.slideshare.net/ESOSLIDES/final-bone-targeted-agents>
- Fabricius L, Dahlén G, Öhman AE, Möller ÅJR. Predominant indigenous oral bacteria isolated from infected root canals after varied times of closure. *Scandinavian J Dent Res*. 1982;90(2):134-44.
- Figueredo CM, Brito F, Barros FC, Menegat JSB, Pedreira RR, Fischer RG, et al. Expression of cytokines in the gingival crevicular fluid and serum from patients with inflammatory bowel disease and untreated chronic periodontitis. *J Periodont Res*. 2011;46(1):141-6.
- Fontana A, Delmas PD. L'ostéoporose : épidémiologie, clinique et approches thérapeutiques. *Med Sci (Paris)*. 2001;17(12):1297-305.
- Fouad A, Barry J, Russo J, Radolf J, Zhu Q. Periapical Lesion Progression with Controlled Microbial Inoculation in a Type I Diabetic Mouse Model. *J Endod*. 2002;28(1):8-16.
- Gligorov J, Launay-Vacher V, Aapro M. Traitements des métastases osseuses du cancer. *Bull Cancer*. 2012;99(3):333-43.
- Grey A, Bolland MJ, Wattie D, Horne A, Gamble G, Reid IR. The antiresorptive effects of a single dose of zoledronate persist for two years: a randomized, placebo-controlled trial in osteopenic postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(2):538-44.
- Groselj D, Grabec I, Seme K, Ihan A, Ferkolj I. Prediction of clinical response to anti-TNF treatment by oral parameters in Crohn's disease. *Hepatogastroenterology*. 2008;55(81):112-9.
- Hamachi T, Anan H, Akamine A, Fujise O, Maeda K. Detection of Interleukin-1 β mRNA in Rat Periapical Lesions. *J Endod*. 1995;21(3):4.
- Harris DP, Goodrich S, Mohrs K, Mohrs M, Lund FE. Cutting edge: the development of IL-4-producing B cells (B effector 2 cells) is controlled by IL-4, IL-4 receptor alpha, and Th2 cells. *J Immunol*. 2005;175(11):7103-7.
- Hausmann E, Raisz LH, Miller WA. Endotoxin: Stimulation of Bone Resorption in Tissue Culture. *Science*. 1970;168(3933):862-4.

Haute Autorité de Santé. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) : Arthrites Juvéniles Idiopathiques. 2017a;:73.

Haute Autorité de Santé. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) : Maladie de Still de l'adulte et de la forme systémique de l'Arthrite Juvénile Idiopathique ayant évolué jusqu'à l'âge adulte [Internet]. 2017b [consulté le 1 avr 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-08/pnds_still_de_ladulte_vfinale_2.pdf

van der Heijde D, Sieper J, Maksymowych WP, Dougados M, Burgos-Vargas R, Landewé R, et al. 2010 Update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(6):905-8.

Henderson B, Poole S, Wilson M. Bacterial modulins: a novel class of virulence factors which cause host tissue pathology by inducing cytokine synthesis. *Microbiol Rev*. 1996;60(2):316-41.

Hreggvidsdottir HS, Noordenbos T, Baeten DL. Inflammatory pathways in spondyloarthritis. *Mol Immunol*. 2014;57(1):28-37.

Hsiao A, Glickman G, He J. A retrospective clinical and radiographic study on healing of periradicular lesions in patients taking oral bisphosphonates. *J Endod*. 2009;35(11):1525-8.

Huang YF, Chang CT, Muo CH, Tsai CH, Shen YF, Wu CZ. Impact of Bisphosphonate-related Osteonecrosis of the Jaw on Osteoporotic Patients after Dental Extraction: A Population-Based Cohort Study. *PLoS One* [Internet]. 2015 [consulté 29 avr 2020];10(4). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4399917/>

Ibrahim A, Scher N, Williams G, Sridhara R, Li N, Chen G, et al. Approval summary for zoledronic acid for treatment of multiple myeloma and cancer bone metastases. *Clin Cancer Res*. juill 2003;9(7):2394-9.

INSERM. Maladies auto-immunes [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [consulté le 3 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/maladies-auto-immunes>

Issekutz AC, Rowter D, Springe TA. Role of ICAM-1 and ICAM-2 and alternate CD11/CD18 ligands in neutrophil transendothelial migration. *J Leukoc Biol*. 1999;65(1):117-26.

Johannessen AC, Nilsen R, Skaug N. Deposits of immunoglobulins and complement factor C3 in human dental periapical inflammatory lesions. *Eur J of Oral Sci*. 1983;91(3):191-9.

Jones BW, Means TK, Heldwein KA, Keen MA, Hill PJ, Belisle JT, et al. Different Toll-like receptor agonists induce distinct macrophage responses. *J Leukoc Biol*. 2001;69(6):1036-44.

- Jönsson D, Nebel D, Bratthall G, Nilsson B-O. The human periodontal ligament cell: a fibroblast-like cell acting as an immune cell. *J Periodont Res.* 2011;46(2):153-7.
- Kabashima H, Nagata K, Maeda K, Iijima T. Involvement of substance P, mast cells, TNF- α and ICAM-1 in the infiltration of inflammatory cells in human periapical granulomas. *J Oral Pathol Med.* 2002;31(3):175-80.
- Takehashi S, Stanley HR, Fitzgerald RJ. The effects of surgical exposures of dental pulps in germ-free and conventional laboratory rats. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1965;20:340-9.
- Kawashima N, Okiji T, Kosaka T, Suda H. Kinetics of macrophages and lymphoid cells during the development of experimentally induced periapical lesions in rat molars: A quantitative immunohistochemical study. *J Endod.* 1996;22(6):311-6.
- Kim S. Microcirculation of the dental pulp in health and disease. *J Endod.* 1985;11(11):465-71.
- Kimmel DB. Mechanism of action, pharmacokinetic and pharmacodynamic profile, and clinical applications of nitrogen-containing bisphosphonates. *J Dent Res.* 2007;86(11):1022-33.
- Kitaura H, Kimura K, Ishida M, Kohara H, Yoshimatsu M, Takano-Yamamoto T. Immunological Reaction in TNF- α -Mediated Osteoclast Formation and Bone Resorption In Vitro and In Vivo. *Clin Dev Immunol [Internet].* 2013 [consulté le 5 mars 2020];2013. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3676982/>
- Klein DC, Raisz LG. Prostaglandins: Stimulation of Bone Resorption in Tissue Culture. *Endocrinology.* 1970;86(6):1436-40.
- Kohsaka T, Kumazawa M, Yamasaki M, Nakamura H. Periapical lesions in rats with streptozotocin-induced diabetes. *J Endod.* 1996;22(8):418-21.
- Kuo M-L, Lamster IB, Hasselgren G. Host mediators in endodontic exudates: I. indicators of inflammation and humoral immunity. *J Endod.* 1998a;24(9):598-603.
- Kuo M-L, Lamster IB, Hasselgren G. Host mediators in endodontic exudates: II. Changes in concentration with sequential sampling. *J Endod.* 1998b;24(10):636-40.
- Lane TA, Lamkin GE, Wancewicz EV. Protein kinase C inhibitors block the enhanced expression of Intercellular Adhesion Molecule-1 on endothelial cells activated by interleukin-1, lipopolysaccharide and tumor necrosis factor. *Biochem Biophys Res Commun.* 1990;172(3):1273-81.
- LEEM BIOTECH & GENOPOLE Développement & conseils. Bioproduction 2008, Etat des lieux et recommandations pour l'attractivité de la France [Internet]. 2008 [consulté le 23 mars 2020]. Disponible sur:

https://www.genopole.fr/IMG/pdf/Rapport_de_synthA_se-en.pdf

- Lespessailles É, Cotté F-E, Roux C, Fardellone P, Mercier F, Gaudin A-F. Prevalence and features of osteoporosis in the French general population: The Instant study. *Joint Bone Spine*. 2009;76(4):394-400.
- 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. *J Endod*. 2007;33(8):908-16.
- Lin LM, Wang S-L, Wu-Wang C, Chang K-M, Leung C. Detection of epidermal growth factor receptor in inflammatory periapical lesions. *Int Endod J*. 1996;29(3):179-84.
- Linkhart TA, Mohan S, Baylink DJ. Growth factors for bone growth and repair: IGF, TGF β and BMP. *Bone*. 1996;19(1, Supplement 1):S1-12.
- Lipton A, Smith MR, Ellis GK, Goessl C. Treatment-induced bone loss and fractures in cancer patients undergoing hormone ablation therapy: efficacy and safety of denosumab. *Clin Med Insights Oncol*. 2012;6:287-303.
- Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, et al. *Harrison's principles of internal medicine*. New York: McGraw-Hill; 2012.
- Love RM. Invasion of dentinal tubules by root canal bacteria. *Endod Topics*. 2004;9(1):52-65.
- Lukić A, Vasilijić S, Majstorović I, Vučević D, Mojsilović S, Gazivoda D, et al. Characterization of antigen-presenting cells in human apical periodontitis lesions by flow cytometry and immunocytochemistry. *Int Endod J*. 2006;39(8):626-36.
- Marcelli Christian, Claudepierre Pascal, Labous-Dernis Emmanuelle, Fautrel Bruno. *Collège français des enseignants en rhumatologie*. 5^e édition. Issy-les-Moulineaux: Elsevier-Masson; 2015.
- Marending M, Peters OA, Zehnder M. Factors affecting the outcome of orthograde root canal therapy in a general dentistry hospital practice. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2005;99(1):119-24.
- Mayer Y, Balbir-Gurman A, Machtei EE. Anti-tumor necrosis factor-alpha therapy and periodontal parameters in patients with rheumatoid arthritis. *J Periodontol*. 2009;80(9):1414-20.
- Metzger Z. Macrophages in periapical lesions. *Dent Traumatol*. 2000;16(1):1-8.
- Metzger Z, Abramovitz I. Periapical Lesions of Endodontic Origin. In: *Ingle's Endodontics*. 6^e édition. New York: McGraw-Hill ; 2008.
- Metzger Z, Abramowitz I, Bergenholtz G. Apical periodontitis. In: *Textbook of Endodontology*.

2^e édition. Chichester : Wiley-Blackwell ; 2010.

Metzger Z, Huber R, Slavescu D, Dragomirescu D, Tobis I, Better H. Healing Kinetics of Periapical Lesions Enhanced by the Apexum Procedure: A Clinical Trial. *J Endod.* 2009;35(2):153-9.

Metzger Z, Kfir A. Healing of Apical Lesions: How Do They Heal, Why Does the Healing Take So Long, and Why Do Some Lesions Fail to Heal? In: *Disinfection of Root Canal Systems.* Hoboken : John Wiley & Sons ; 2014.

Miniello TG, Araújo JP, Silva MLG, Paulo Kowalski L, Rocha AC, Jaguar GC, et al. Influence of bisphosphonates on clinical features of osteoradionecrosis of the maxilla and mandible. *Oral Dis.* 2019;25(5):1344-51.

Nair PNR. Apical periodontitis: a dynamic encounter between root canal infection and host response. *Periodontol 2000.* 1997;13(1):121-48.

Nair PNR, Schmid-Meier E. An apical granuloma with epithelial integument. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1986;62(6):698-703.

Nair PN. Light and electron microscopic studies of root canal flora and periapical lesions. *J Endod.* 1987;13(1):29-39.

Nair PNR. Pathogenesis of apical periodontitis and the causes of endodontic failures. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2004;15(6):348-81.

Nair PN, Pajarola G, Schroeder HE. Types and incidence of human periapical lesions obtained with extracted teeth. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1996;81(1):93-102.

Nair PNR, Schroeder HE. Epithelial attachment at diseased human tooth-apex. *J Periodontal Res.* 1985;20(3):293-300.

Nair PNR, Sjögren U, Schumacher E, Sundqvist G. Radicular cyst affecting a root-filled human tooth: a long-term post-treatment follow-up. *Int Endod J.* 1993;26(4):225-33.

Naufel AO, Aguiar MCF, Madeira FM, Abreu LG. Treg and Th17 cells in inflammatory periapical disease: a systematic review. *Braz Oral Res.* 2017;31:e103.

Orcel P, Rousière M. *Maladie de Paget, prise en charge thérapeutique.* *Presse Med.* 2005;34(8):612-6.

Ortiz P, Bissada NF, Palomo L, Han YW, Al-Zahrani MS, Panneerselvam A, et al. Periodontal therapy reduces the severity of active rheumatoid arthritis in patients treated with or without tumor necrosis factor inhibitors. *J Periodontol.* avr 2009;80(4):535-40.

Oz HS, Chen T, Ebersole JL. A model for chronic mucosal inflammation in IBD and periodontitis.

- Dig Dis Sci. 2010;55(8):2194-202.
- Paintaud G, Diviné M, Lechat P, Bagot M, Boucot I, d'Andon A, et al. Anticorps monoclonaux à usage thérapeutique : spécificités du développement clinique, évaluation par les agences, suivi de la tolérance à long terme. *Therapies*. 2012;67(4):319-27.
- Pavelka K, Kivitz AJ, Dokoupilova E, Blanco R, Maradiaga M, Tahir H, et al. Secukinumab 150/300 mg Provides Sustained Improvements in the Signs and Symptoms of Active Ankylosing Spondylitis: 3-Year Results from the Phase 3 MEASURE 3 Study. *ACR Open Rheumatol*. 2020;2(2):119-27.
- Peddis N, Musu D, Ideo F, Rossi-Fedele G, Cotti E. Interaction of biologic therapy with apical periodontitis and periodontitis: a systematic review. *Aust Dent J*. 2019;64(2):122-34.
- Penick EC. Periapical repair by dense fibrous connective tissue following conservative endodontic therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1961;14(2):239-42.
- Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol*. 2004;31(2):390-2.
- Piattelli A, Artese L, Rosini S, Quaranta M, Musiani P. Immune cells in periapical granuloma: Morphological and immunohistochemical characterization. *J Endod*. 1991;17(1):26-9.
- Pichler WJ. Adverse side-effects to biological agents. *Allergy*. 2006;61(8):912-20.
- Piras V, Usai P, Mezzena S, Susnik M, Ideo F, Schirru E, et al. Prevalence of Apical Periodontitis in Patients with Inflammatory Bowel Diseases: A Retrospective Clinical Study. *J Endod*. 2017;43(3):389-94.
- Piroth L. Biothérapie et risque infectieux [Internet]. 2019 [consulté le 8 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/desc/2019/seminaire-janvier-2019/lundi-28.01-2019/conference-8-biotherapies-pr-piroth.pdf>
- Poyato-Borrego M, Segura-Sampedro JJ, Martín-González J, Torres-Domínguez Y, Velasco-Ortega E, Segura-Egea JJ. High Prevalence of Apical Periodontitis in Patients With Inflammatory Bowel Disease: An Age- and Gender- matched Case-control Study. *Inflamm Bowel Dis*. 2020;26(2):273-9.
- Pulver WH, Taubman MA, Smith DJ. Immune components in human dental periapical lesions. *Arch Oral Biol*. 1978;23(6):435-43.
- Rao NJ, Wang JY, Yu RQ, Leung YY, Zheng LW. Role of Periapical Diseases in Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws. *Biomed Res Int* [Internet]. 2017 [consulté le 29 avr 2020];2017. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5646299/>

- Ricucci D, Siqueira JF. Biofilms and Apical Periodontitis: Study of Prevalence and Association with Clinical and Histopathologic Findings. *J Endod.* 2010;36(8):1277-88.
- Saroux A, Guillemin F, Guggenbuhl P, Roux CH, Fardellone P, Le Bihan E, et al. Prevalence of spondyloarthropathies in France. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(10):1431-5.
- Savioli C, Ribeiro ACM, Fabri GMC, Calich AL, Carvalho J, Silva CA, et al. Persistent periodontal disease hampers anti-tumor necrosis factor treatment response in rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol.* juin 2012;18(4):180-4.
- Semeraro M. Principe de biothérapies : Classification et mécanismes d'action [Internet]. 2016. Disponible sur: <https://www.recherchecliniquepariscentre.fr/wp-content/uploads/2016/03/Cours-Commun-BIOTHERAPIE-04-03-16-M.-Semeraro.pdf>
- SFCO. Prise en charge des foyers infectieux bucco-dentaires - Argumentaire. *Med Buccale Chir Buccale.* 2012;18(3):251-314.
- Shaker JL. Paget's Disease of Bone: A Review of Epidemiology, Pathophysiology and Management. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2009;1(2):107-25.
- Shin S-J, Lee J-I, Baek S-H, Lim S-S. Tissue levels of matrix metalloproteinases in pulps and periapical lesions. *J Endod.* 2002;28(4):313-5.
- Silva R a. B, Sousa-Pereira AP, Lucisano MP, Romualdo PC, Paula-Silva FWG, Consolaro A, et al. Alendronate inhibits osteocyte apoptosis and inflammation via IL-6, inhibiting bone resorption in periapical lesions of ovariectomized rats. *Int Endod J.* 2020;53(1):84-96.
- 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.
- Simon JHS. Incidence of periapical cysts in relation to the root canal. *J Endod.* 1980;6(11):845-8.
- Singh JA, Wells GA, Christensen R, Tanjong Ghogomu E, Maxwell LJ, MacDonald JK, et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2011 [consulté le 12 mai 2020];2011(2). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7173749/>
- Siqueira JF, Rôças IN. Clinical Implications and Microbiology of Bacterial Persistence after Treatment Procedures. *J Endod* 2008;34(11):1291-1301.e3.
- Siqueira José Freitas, Rôças Isabela N, Lopes Hélio Pereira. Treatment of endodontic infections. Paris : Quintessence Publishing CoLtd ; 2011.
- Siqueira Jr JF, Rôças IN. Bacterial pathogenesis and mediators in apical periodontitis. *Brazilian Dental Journal.* 2007;18(4):267-80.

- Siqueira Jr. JF, Rôças IN. Diversity of Endodontic Microbiota Revisited. *J Dent Res*. 2009;88(11):969-81.
- Smith R, Russell RG, Bishop M. Diphosphonates and Page's disease of bone. *Lancet*. 1971;1(7706):945-7.
- Société Française de Stomatologie, Société Française de Chirurgie Maxillo-Faciale, société Française de Chirurgie Orale. Ostéonecrose des machoires en chirurgie oromaxillofaciale et traitement médicamenteux à risque - Recommandations de bonne pratique [Internet]. 2013 [consulté le 11 févr 2020]. Disponible sur: <http://www.sfscmfco.fr/wp-content/uploads/2012/12/Reco-chirurgie-oromaxillofaciale-et-m%C3%A9dicaments-antir%C3%A9sorbeurs...VF-juillet-2013.pdf>
- Song M, Alshaikh A, Kim T, Kim S, Dang M, Mehrazarin S, et al. Pre-existing Periapical Inflammatory Condition Exacerbates Tooth Extraction–induced BRONJ Lesions in Mice. *J Endod*. 2016;42(11):1641-6.
- Soutome S, Hayashida S, Funahara M, Sakamoto Y, Kojima Y, Yanamoto S, et al. Factors affecting development of medication-related osteonecrosis of the jaw in cancer patients receiving high-dose bisphosphonate or denosumab therapy: Is tooth extraction a risk factor? *PLoS One* [Internet]. 2018 [consulté le 29 avr 2020];13(7). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6062135/>
- Stashenko P, Teles R, D'Souza R. Periapical Inflammatory Responses and Their Modulation. *Crit Rev Oral Biol Med*. 1998;9(4):498-521.
- Stashenko P, Wang C-Y, Tani-Ishii N, Yu SM. Pathogenesis of induced rat periapical lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1994;78(4):494-502.
- Stashenko P, Yu SM. T Helper and T Suppressor Cell Reversal During the Development of Induced Rat Periapical Lesions. *J Dent Res*. 1989;68(5):830-4.
- Stern MH, Dreizen S, Mackler BF, Selbst AG, Levy BM. Quantitative analysis of cellular composition of human periapical granuloma. *J Endod*. 1981;7(3):117-22.
- Stewart PS, William Costerton J. Antibiotic resistance of bacteria in biofilms. *Lancet*. 2001;358(9276):135-8.
- Strindberg LZ. The dependence of the results of pulp therapy on certain factors; an analytic study based on radiographic and clinical follow-up examinations. Stockholm ; 1956.
- Sundqvist G. Associations between microbial species in dental root canal infections. *Oral Microbiol Immunol*. 1992;7(5):257-62.
- Sundqvist G, Carlsson J, Herrmann B, Tärnvik A. Degradation of Human Immunoglobulins G and M and Complement Factors C3 and C5 by Black-Pigmented Bacteroides. *J Med Microbiol*. 1985;19(1):85-94.

- Tani-Ishii N, Kuchiba K, Osada T, Watanabe Y, Umemoto T. Effect of T-cell deficiency on the formation of periapical lesions in mice: Histological comparison between periapical lesion formation in BALB/c and BALB/c nu/nu mice. *J Endod.* 1995;21(4):195-9.
- Tavares PBL, Bonte E, Boukpepsi T, Siqueira JF, Lasfargues J-J. Prevalence of Apical Periodontitis in Root Canal–Treated Teeth From an Urban French Population: Influence of the Quality of Root Canal Fillings and Coronal Restorations. *J Endod.* 2009;35(6):810-3.
- Taylor PC. Pharmacology of TNF blockade in rheumatoid arthritis and other chronic inflammatory diseases. *Curr Opin Pharmacol.* 2010;10(3):308-15.
- Ten Cate AR. The epithelial cell rests of Malassez and the genesis of the dental cyst. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1972;34(6):956-64.
- Terricabras E, Benjamim C, Godessart N. Drug discovery and chemokine receptor antagonists: eppur si muove! *Autoimmun Rev.* 2004;3(7):550-6.
- Tieu J, Smith R, Basu N, Brogan P, D’Cruz D, Dhaun N, et al. Rituximab for maintenance of remission in ANCA-associated vasculitis: expert consensus guidelines. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59(4):e24-32.
- VIDAL. VIDAL - Bévacicumab [Internet]. 2019 [consulté le 6 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/substances/22676/bevacizumab/>
- Vignot S, Tossen G, Solub D, Wilkowsky C. Thérapies moléculaires ciblées. [//www.em-premium.com/data/traites/tm/tm-54109/](http://www.em-premium.com/data/traites/tm/tm-54109/) [Internet]. 2015 [consulté le 6 avr 2020]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.rproxy.sc.univ-paris-diderot.fr/article/995067/resultatrecherche/5>
- Von Baeyer H, Hofmann. *Acetodiphosphoriga sauer.* Ber. 1897;(30):1973.
- Wang C-Y, Stashenko P. Kinetics of Bone-resorbing Activity in Developing Periapical Lesions. *J Dent Res.* 1991;70(10):1362-6.
- Wanvoegbe FA, Turcu A, Bach B, Devilliers H, Muller G, Deschasse C, et al. Recours à la biothérapie dans la prise en charge de la maladie de Behçet dans un service de médecine interne. *Rev Med Int.* 2019;40(9):570-3.
- Watts NB, Harris ST, Genant HK, Wasnich RD, Miller PD, Jackson RD, et al. Intermittent cyclical etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 12 juill 1990;323(2):73-9.
- Wayama MT, Yoshimura H, Ohba S, Yoshida H, Matsuda S, Kobayashi J, et al. Diminished Progression of Periapical Lesions with Zoledronic Acid in Ovariectomized Rats. *J Endod.* 2015;41(12):2002-7.

Wendling D, Claudepierre P, Prati C. Early diagnosis and management are crucial in spondyloarthritis. *Joint Bone Spine*. 2013;80(6):582-5.

Wendling D, Lukas C, Prati C, Claudepierre P, Gossec L, Goupille P, et al. Update of French Society for Rheumatology (SFR) recommendations about the everyday management of patients with spondyloarthritis. *Joint Bone Spine*. 2018;85(3):275-84.

Xiong H, Peng B, Wei L, Zhang X, Wang L. Effect of an Estrogen-deficient State and Alendronate Therapy on Bone Loss Resulting from Experimental Periapical Lesions in Rats. *JJ Endod* 2007 ;33(11) :1304-8.

Yu C, Abbott PV. An overview of the dental pulp: its functions and responses to injury. *Austr Dent J*. 2007;52(s1):S4-6.

Loi n° 2007-248 du 26 février 2007 portant diverses dispositions d'adaptation au droit communautaire dans le domaine du médicament [Internet]. 2007. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000613381>

**Les opinions émises dans les dissertations présentées doivent être
considérées comme propres à leurs auteurs, sans aucune approbation ni
improbation de la Faculté de Chirurgie Dentaire.**

QUINTON Laura. Interaction des biothérapies et anti-résorbeurs osseux avec l'infection endodontique : revue de littérature. 2020. 94 p. : ill., graph., tabl. Réf. Biblio. : 82-94

Sous la direction du Docteur MONTERO Gabriela et du Docteur ZANINI Marjorie

Th : Chir Dent. : Université de Paris : année 2020

RÉSUMÉ : Les biothérapies sont des immuno-modulateurs issues du génie biologique, ayant pour objectif de réduire la réponse inflammatoire exacerbée de l'hôte, en cas de pathologies auto-immunes. De même, les traitements anti-résorbeurs osseux modifient l'homéostasie osseuse dans le traitement de maladies ostéo-fragilisantes et cancéreuses. Étant donné que la parodontite apicale est une pathologie inflammatoire des tissus périapicaux, en réponse à la colonisation du système endodontique par des agents pathogènes, il semble pertinent d'étudier si ces biothérapies ont une incidence sur la pathogénèse et/ou la cicatrisation de la parodontite apicale. Ce travail de thèse a donc pour objectif de réaliser une revue de la littérature afin de recueillir les données scientifiques actuelles. Ainsi, dix publications ont été retenues : 5 concernant les anti-résorbeurs osseux et 4 concernant les biothérapies. Quatre articles étudient l'incidence de ces thérapeutiques sur la pathogénèse de la parodontite apicale et quatre autres sur sa guérison. Les biothérapies et les anti-résorbeurs osseux sembleraient avoir un impact sur l'inflammation périapicale d'origine endodontique et sa guérison suite à un traitement approprié. Cependant, l'hétérogénéité des données et les faibles niveaux de preuve des études impliquent la nécessité de davantage d'études pour confirmer ces résultats.

DISCIPLINE : Endodontie

TITRE en anglais : Interaction of biotherapy and anti bone-resorbers with endodontic infection : a review

Mots clés français : biothérapie (FMeSH) ; diphosphonates (FMeSH) ; parodontite périapicale (FMeSH) ; endodontie (FMeSH) ; anti-résorbeurs osseux.

Mots clés anglais : biological therapy (MeSH) ; diphosphonates (MeSH) ; periapical periodontitis (MeSH) ; endodontics (MeSH) ; anti bone-resorbers.

Université de Paris
UFR d'odontologie
5, rue Garancière
75006 Paris