

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

Année : 2004

N° :

IMMUNOLOGIE DES LESIONS PERIAPICALES :
DONNEES ACTUELLES

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

*Présentée
et soutenue publiquement par*

Mademoiselle **GUIBOUIN Cécilia**, née le 24/05/1978

le 29 /06/2004 devant le jury ci-dessous :

*Président : Professeur Christine Fraysse
Assesseur : Professeur Alain Daniel
Assesseur : Docteur Valérie Armengol (co-directeur)*

Directeur de thèse : Docteur Bénédicte Castelot-Enkel

A Madame le professeur Christine Fraysse

Professeur des universités

Praticien hospitalier des centres de soins d'enseignement et de recherches dentaires

Docteur d'Etat en odontologie

Chef du département de Pédiodontie

Qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence du jury de ma thèse.

Trouvez ici l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A Monsieur le professeur Alain Daniel

Professeur des Universités

Praticien hospitalier des centres de soins d'enseignement et de recherches dentaires

Docteur d'Etat en Odontologie

Chef du service d'Odontologie restauratrice et Chirurgicale

Chef du département de Parodontologie

Qui a accepté de faire partie de mon jury.

A madame le Docteur Valérie Armengol

Maître de conférence des universités

Praticien hospitalier

Docteur de l'université de Nantes

Département d'Odontologie Conservatrice et d'Endodontie

Qui a gentiment accepté de co-diriger ce travail.

Merci pour vos enseignements précieux et la confiance que vous m'avez accordée à maintes reprises.

A Madame le Docteur Bénédicte Castelot-Enkel

Docteur de l'Université de Nantes

**Ancienne Interne Hospitalo-universitaire des centres de soins
d'enseignement et de recherche dentaires**

**Ancienne Assistante Hospitalo-universitaire des centres de soins
d'enseignement et de recherche dentaire**

**Praticien attaché Hospitalo-universitaire des centres de soins
d'enseignement et de recherche dentaires**

Département d'Odontologie Conservatrice-Endodontie.

Qui m'a proposé le sujet de cette thèse et l'a dirigée.

Merci pour tous les conseils avisés, l'écoute et la patience dont vous avez fait
preuve au cours de ces années d'étude.

Par délibération en date du 6 décembre 1972, le conseil de la faculté de Chirurgie Dentaire a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'il n'entend leur donner aucune approbation, ni improbation.

INTRODUCTION.....1

I. Du périapex sain aux lésions périapicales : description histologique.....3

1. L'hôte : apex et périapex.....3

11. Description anatomique.....3

12. Description histologique.....4

121. L'apex.....4

1211. L'espace pulpaire.....4

12111. Contingent cellulaire.....5

12112. La matrice extra-cellulaire.....7

12113. Vascularisation.....7

12114. Innervation.....7

1212. Les dentines apicales.....7

1213. Les ciments apicaux.....9

12131. Généralités.....9

12132. Le contingent cellulaire.....10

12133. La matrice extra-cellulaire.....11

12134. Rôles.....12

122. Le périapex.....12

1221. Le ligament alvéolo-dentaire.....13

12211. Généralités.....13

12212. Le contingent cellulaire.....13

12213. La matrice extra-cellulaire.....14

12214. Vascularisation.....15

12215. Innervation.....15

12216. Rôle.....15

1222. L'os alvéolaire.....16

12221. Généralités.....16

12222. L'os trabéculaire.....16

122221. La matrice extra-cellulaire.....17

122222. Les cellules.....17

12223. La paroi alvéolaire ligamentaire.....19

12224. Vascularisation.....20

12225. Particularité du remodelage osseux.....21

2. Terminologie et classification des lésions périapicales.....25

21. Les lésions aiguës.....25

211. Primaires.....25

2111. Desmodontite apicale.....25

2112. Abscess périapical.....26

212. Secondaires.....26

22. Les lésions chroniques.....27

221. Granulome froid.....	27
222. Kyste radiculaire.....	30
2221. Poche kystique.....	30
2222. Kyste vrai.....	31
223. Résorptions radiculaires.....	33
224. Ostéite condensante.....	34

II. Immunopathogénie des lésions périapicales.....35

1. Réaction inflammatoire primaire : réponse précoce.....35

11. Définition.....35

12. La flore bactérienne endodontique, étiologie des lésions périapicales.....35

121. Caractéristiques de l'infection endodontique.....	36
1211. Origine.....	36
1212. Infection pluribactérienne.....	36
1213. Infection sélectionnée.....	36
12131. Potentiel d'oxydo-réduction.....	37
12132. Type de nutriments disponibles.....	37
1214. Infection évoluant avec le temps.....	38
1215. Infection circonscrite.....	39
122. Les facteurs d'agression bactériens.....	42
1221. Les structures bactériennes.....	42
1222. Les productions bactériennes.....	42

13. Réponse de l'hôte.....45

131. Réception de l'agression bactérienne.....	45
1311. Humorale.....	46
13111. Les anticorps.....	46
131111. Origine.....	46
131112. Description.....	46
13112. Les molécules du complément.....	48
131121. Origine.....	48
131122. Description.....	48
131123. Activation.....	48
1312. Cellulaire.....	51
13121. Les monocytes/macrophages.....	51
131211. Origine.....	51
131212. Description cytologique.....	54
131213. Mécanismes de reconnaissance.....	55
1312131. Reconnaissance directe des bactéries.....	55
1312132. Reconnaissance des bactéries opsonisées.....	56
13121321. Par des anticorps.....	56

13121322. Par le complément.....	56
13122. Les polynucléaires neutrophiles.....	57
131221. Origine.....	57
131222. Description cytologique.....	57
131223. Mécanismes de reconnaissance.....	59
132. Réaction face à cette agression.....	59
1321. Cellulaire.....	59
13211. Les macrophages.....	59
132111. Phagocytose.....	61
1321111. Fixation et internalisation.....	61
1321112. Bactéricidie.....	63
132112. Libération de médiateurs humoraux.....	66
1321121. Médiateurs inflammatoires.....	67
13211211. Le TNF (tumor necrosis factor).....	67
13211212. L'interleukine 1 (IL1).....	68
13211213. L'interleukine 6 (IL6).....	68
13211214. La prostaglandine E2 (PGE2).....	71
13211215. L'interleukine 8 (IL8).....	72
13211216. Régulation.....	72
1321122. Médiateurs chimiotactiques.....	73
13211221. Définition.....	73
13211222. Mécanisme d'action.....	73
13211223. Effets.....	74
1321123. Activation des cellules de l'immunité spécifique.....	75
1321124. Production de facteurs de croissance.....	77
1321125. Stimulation de l'hématopoïèse.....	77
1321126. Production d'enzymes protéolytiques.....	80
13211261. Les protéinases lysosomales.....	80
13211262. Les protéinases actives à pH neutre.....	80
132112621. Les protéinases granulaires.....	80
132112622. Les protéinases à sécrétion immédiate.....	80
1321126221. Les activateurs du plasminogène.....	81
1321126222. les métallo-protéinases de la matrice (MMP).....	81
132112623. Les inhibiteurs.....	83
13212. Les neutrophiles.....	84
13213. Les granulocytes éosinophiles.....	86
13214. Les mastocytes.....	86
1322. Réaction neuronale.....	87
1323. Effets des éléments extracellulaires.....	88
14. Conséquences sur les tissus de l'hôte.....	91
141. Agression et destruction tissulaire.....	91
142. Résorption osseuse.....	94
143. Activation des cellules épithéliales.....	96
15. Conclusions.....	99
2. Les réponses immunitaires spécifiques.....	101

<u>21. Les acteurs des réponses adaptatives</u>	101
211. Les lymphocytes.....	101
2111. Les lymphocytes T.....	101
21111. Origine.....	102
21112. Description cytologique.....	102
21113. Les différents types de lymphocytes T.....	102
21114. Cas particulier des cellules NK.....	104
2112. Les lymphocytes B.....	104
21121. Origine.....	104
21122. Description cytologique.....	105
21123. Mécanisme de défense.....	105
212. Les cellules présentatrices d'antigène.....	105
2121. Définition.....	105
2122. Les différents types cellulaires.....	106
<u>22. Immunité à médiation cellulaire</u>	107
221. Activation des lymphocytes T.....	107
2211. Mécanisme d'activation des lymphocytes T.....	108
2212. Conséquences.....	110
2213. Les lymphocytes T helper : différenciation Th1/ Th2.....	112
22131. La réaction Th1 : réaction immunitaire à médiation cellulaire.....	115
22132. La réaction Th2 : Réaction immunitaire à médiation humorale.....	115
2214. Les lymphocytes T mémoire.....	115
2215. Les lymphocytes T cytotoxiques.....	116
2216. Les cellules NK.....	117
222. Effets.....	117
2221. Mécanisme d'interaction avec les cellules cibles.....	118
2222. Conséquences.....	118
22221. Production lymphocytaire.....	118
22222. Cytotoxicité des LTc.....	120
222221. Principe général.....	121
222222. Mécanisme.....	121
222223. Action des molécules membranaires.....	123
222224. Champ d'action.....	123
222225. Autres mécanismes de défense des LTc.....	123
22223. Activation des macrophages.....	123
22224. Conclusions.....	127
<u>23. Immunité à médiation humorale</u>	128
231. Activation des lymphocytes B.....	128
2311. Mécanisme d'activation des lymphocytes B.....	128
2312. Cas particulier de l'activation directe par les bactéries.....	132
2313. Conséquences.....	132
232. Production plasmocytaire.....	135
2321. Les différents types d'anticorps sécrétés.....	136

2322. Fonction de neutralisation.....	137
2323. Action sur les cellules accessoires.....	138
23231. Les phagocytes.....	138
232311. Opsonisation.....	138
232312. Internalisation.....	139
232313. Production d'éléments toxiques.....	139
23232. Les cellules NK.....	139
23233. Les mastocytes.....	140
2324. Conclusions.....	140
233. Rôle du complément dans la médiation humorale.....	141
2331. Introduction.....	141
2332. Effets.....	142
23321. Libération de médiateurs inflammatoires.....	142
23322. Opsonisation et activation de la phagocytose.....	142
23323. Elimination des complexes immuns.....	143
23324. Activité lytique.....	143
23325. Activité régulatrice.....	143
234. Conclusions.....	144
3. Application aux différentes lésions périapicales.....	147
<u>31. Les lésions périapicales aiguës.....</u>	<u>147</u>
311. Les lésions primaires.....	147
312. Les lésions secondaires.....	148
<u>32. Les lésions périapicales chroniques.....</u>	<u>149</u>
321. Les granulomes.....	149
322. Les Kystes.....	149
3221. Protection des cellules épithéliales.....	150
3222. Croissance épithéliale.....	150
3223. Evolution.....	152
III. Considérations cliniques.....	154
1. Epidémiologie.....	154
2. Modifications immunitaires physiologiques.....	155
<u>21. La grossesse.....</u>	<u>155</u>
<u>22. Le stress.....</u>	<u>155</u>
<u>23. L'âge.....</u>	<u>155</u>

3. Modifications immunitaires pathologiques.....	156
<u>31. Les immunodéficiences primitives.....</u>	156
311. Déficit en molécules du complément.....	156
312. Déficit des fonctions phagocytaires.....	157
313. Déficit en cellules T.....	158
314. Déficit en cellules B.....	158
<u>32. Les immunodéficiences secondaires.....</u>	159
321. Le VIH.....	159
3211. Définition.....	159
3212. Cible.....	159
3213. Effets sur le système immunitaire.....	160
3214. Conséquences sur les lésions périapicales.....	161
322. Le diabète.....	162
323. La trisomie 21.....	162
324. Les autres déficits immunitaires secondaires.....	163
3241. Associés aux hémopathies malignes.....	163
3242. Associés aux troubles métaboliques.....	163
3243. Les déficits d'origine iatrogénique.....	164
32431. Les traitements anti-cancéreux.....	164
32432. Les traitements immunosuppresseurs.....	164
4. Perspectives d'avenir.....	166
<u>41. Flore bactérienne.....</u>	166
<u>42. Réaction immunitaire.....</u>	166
<u>43. Prévention.....</u>	167
CONCLUSION.....	169

INTRODUCTION

Les lésions périapicales font partie des pathologies courantes auxquelles sont confrontés les chirurgiens-dentistes. Malheureusement, le succès des thérapeutiques actuelles sur ces lésions n'est jamais assuré. Une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques aboutissant à leur formation, permettrait l'élaboration de protocoles cliniques plus performants.

Face à un agent pathogène, l'organisme a plusieurs possibilités de réponse, plus ou moins rapides et élaborées. L'immunologie actuelle tend à considérer toute réaction moléculaire ou cellulaire face à un agresseur comme faisant partie intégrante de la réaction immunitaire, c'est-à-dire de la défense de l'individu face au pathogène. On intègre désormais la réaction inflammatoire initiale au processus immunitaire.

On applique l'évolution phylogénétique des mécanismes de défense à la compréhension même de ces mécanismes. Au fur et à mesure de son évolution, l'Homme a été confronté aux microorganismes de son environnement. Il a développé ses capacités de défense en réponse aux stratégies d'évitement adoptées par les germes. C'est ainsi qu'avec le temps sont apparus des mécanismes de plus en plus sophistiqués qui se sont ajoutés aux mécanismes préexistants ; d'ailleurs, la chronologie d'intervention des différents éléments de défense est calquée sur cette évolution. Face à la présence d'un pathogène, ce sont d'abord les éléments déjà sur place qui réagissent. L'organisme ne peut pas se permettre d'avoir à chaque instant, à chaque endroit, l'ensemble des éléments spécifiques nécessaires à une réponse immunitaire rapide et efficace. Il n'en a d'ailleurs pas non plus besoin : nous allons voir que des réactions non spécifiques peuvent être tout à fait suffisantes à la contention et à l'élimination d'un agent pathogène. Aujourd'hui, la réaction immunitaire est considérée comme une succession de lignes de défense, **de la plus primitive**, non spécifique, non adaptative, d'efficacité limitée et parfois détournée, mais rapide et quasi-immédiate, **à la plus élaborée**, spécifique, adaptative, efficace à court, moyen et long terme mais aussi la plus longue à se mettre en place.

Une lésion périapicale est une réponse immunitaire de l'hôte face à l'agression bactérienne de la flore endodontique. Le propos de ce travail est de dresser le bilan des connaissances acquises à ce jour sur l'immunologie des lésions périapicales. Après une description des tissus apicaux et périapicaux sains et pathologiques, nous verrons comment l'organisme réagit à cette agression : il met successivement en place différents niveaux de défense. Tout d'abord entrent en jeu des éléments peu spécifiques existant préalablement à l'agression dans l'organisme: ce sont les macrophages, les anticorps circulants et les molécules du complément. Ils assurent la veille immunitaire de l'individu. Ils organisent immédiatement

une réponse inflammatoire ou réaction immunitaire innée. Ultérieurement, ils activent les réponses immunitaires adaptatives, à médiation cellulaire et humorale, réactions spécifiques des germes en cause. Ainsi, l'ensemble des effecteurs de l'immunité de l'hôte participent à la pathogénèse des lésions périapicales.

I. Du périapex sain aux lésions périapicales : description histologique.

1. L'hôte : apex et périapex.

1.1. Description anatomique.

L'apex désigne l'extrémité de la racine d'une dent : celle-ci est liée à l'os par le ligament alvéolo-dentaire. Il est traversé par le pédicule nourricier via le foramen apical. Ce pédicule nourricier est constitué d'une artériole dentaire, d'une veinule dentaire et de terminaisons nerveuses. Ce « trou » délimite deux régions importantes : la cavité pulpaire et les structures périapicales. Il correspond aussi à la jonction entre deux tissus durs : la dentine et le ciment, deux tissus d'origine embryologique proche mais de constitution différente comme nous le verrons plus loin. Cette jonction cémento-dentinaire constitue la frontière entre l'endodonte et le parodonte. Elle se situe selon Kütler (80) à une distance de 0.5 à 3 mm du dôme apical anatomique créant ainsi le cône cémentaire de Kütler : il s'agit d'un tronc de cône à sommet pulpaire et à base parodontale comme nous le montre le schéma 1.

Le périapex regroupe l'ensemble des structures se trouvant au delà de la limite cémentodentinaire: le ligament alvéolo-dentaire, le pédicule vasculo-nerveux, la paroi alvéolaire et l'os trabéculaire de cette région. C'est une région très vascularisée de par la présence du périoste, irrigué par de nombreux canaux perforants. Le ciment peut être considéré comme faisant partie de l'apex, car il est intimement lié à la dentine, et du périapex de par sa fonction d'ancrage du ligament alvéolo-dentaire.

Mais la pulpe ne communique pas avec le parodonte uniquement par l'apex : les canaux radiculaires peuvent présenter des canaux secondaires et latéraux constituant autant de voies de propagation d'une inflammation pulpaire.

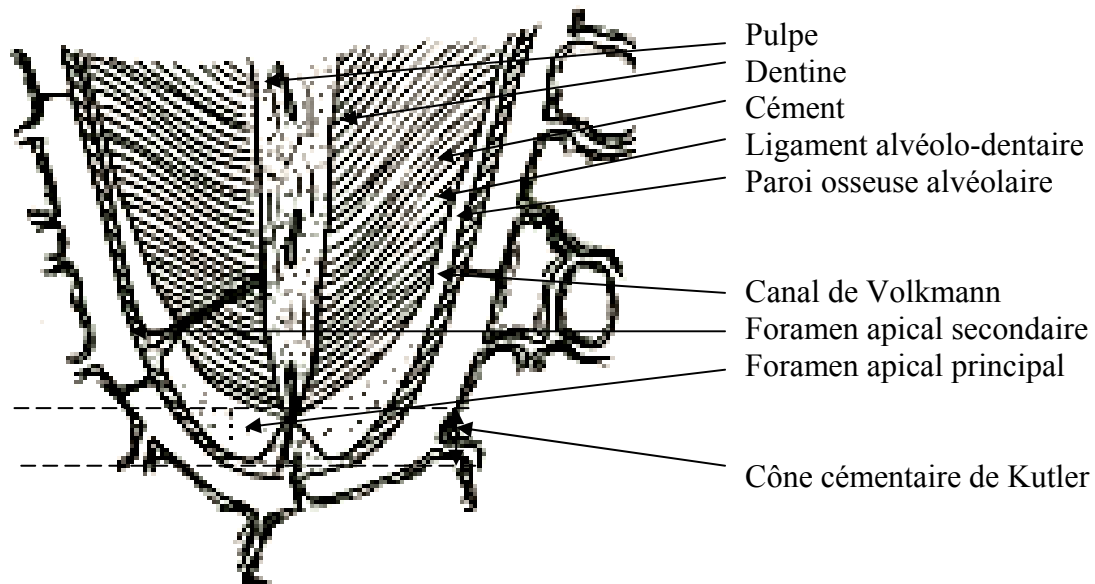


FIGURE 1 : Apex et périapex

Apex et périapex peuvent être en relation très étroite avec les structures anatomiques nobles : les sinus maxillaires, les fosses nasales, le canal dentaire inférieur, le foramen mentonnier. Ces situations aggravent le pronostic et/ou la symptomatologie d'une lésion périapicale.

1.2. Description histologique.

1.2.1. L'apex.

1.2.1.1. L'espace pulpaire.

Physiologiquement cet espace est occupé par la pulpe : un tissu conjonctif spécialisé, d'origine ectomésenchymateuse, assurant les fonctions de défense et de formation de la dent. Cependant, c'est un tissu assez fragile qui a un potentiel de guérison faible face à une agression de grande intensité et/ou prolongée.

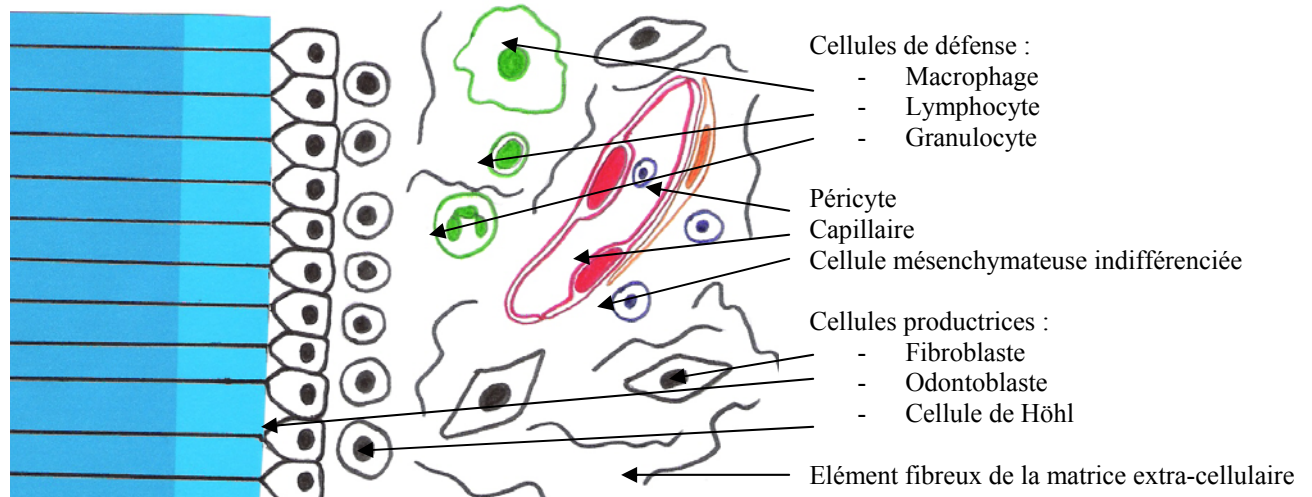


FIGURE 2 : la pulpe.

1.2.1.1.1. Le contingent cellulaire

De la périphérie au centre de la cavité pulpaire se succèdent différents types cellulaires :

- Les odontoblastes.

Il s'agit de cellules qui appartiennent à la fois à la pulpe et à la dentine : ce sont des cellules postmitotiques, hautement spécifiques et responsables de la dentinogénèse, que ce soit au niveau de la synthèse de dentine, de sa sécrétion et de sa minéralisation.

Structurellement, elles présentent un corps regroupant les activités de synthèse et d'un prolongement qui pénètre dans la dentine et qui contient de nombreuses vésicules d'endo- et d'exo-cytose. Elles sont organisées en palissade contre la paroi dentinaire. Leur activité de synthèse est nettement plus développée au niveau coronaire de la cavité pulpaire : au niveau apical, ces cellules sont plus petites, moins nombreuses et ont une moindre activité de synthèse.

Ces notions laissent déjà présager des problèmes posés par une nécrose pulpaire à un âge précoce de la formation de la dent :

- augmentation ou plutôt non réduction du volume de la cavité pulpaire laissant d'autant plus de place à une flore bactérienne infectante,

- susceptibilité peut-être accrue de la dentine résiduelle à une résorption (du fait des tubulis ouverts)

- Les cellules de Höhl

Ce sont les cellules issues de la dernière mitose précédant l'individualisation des odontoblastes. Elles restent à proximité de ceux-ci et ont pour rôle de les remplacer quand des conditions physiologiques ou pathologiques entraînent leur mort. Ceci est valable dans le cas d'agression faible, car il s'agit de cellules fragiles qui ne résisteraient pas à une inflammation trop forte.

- Les fibroblastes

Il s'agit de cellules ubiquitaires de l'organisme que l'on retrouve dans tous les tissus conjonctifs. Elles sont responsables de la synthèse et de la sécrétion de la matrice extracellulaire ainsi que de son entretien : en effet, elles dégradent les fibres abîmées et les remplacent. Dans la pulpe, elles ont peu d'activité d'entretien par rapport à celle qu'elles peuvent avoir dans le ligament alvéolo-dentaire.

A côté de ces rôles, elles peuvent aussi remplacer les odontoblastes dans leur activité dentinogénique en cas d'agression forte aboutissant à la formation de dentine réactionnelle.

- Les cellules indifférenciées

Ces cellules sont situées essentiellement autour des vaisseaux : on les appelle aussi péricytes. Elles aussi peuvent constituer des cellules de remplacement pour les fibroblastes et les odontoblastes.

- Les cellules de défenses.

On les retrouve dans toute la pulpe : il s'agit de lymphocytes T et B, de granulocytes, de macrophages, de cellules dendritiques. Toutes ces cellules seront décrites de façon plus approfondie dans le chapitre consacré au potentiel de défense du périapex.

- Les cellules endothéliales

Ces cellules constituent les vaisseaux sanguins et lymphatiques.

1.2.1.1.2. La matrice extra-cellulaire

Elle est constituée d'éléments collagéniques essentiellement du collagène de type I(56%) , III(41%) , V(3%), des traces de VI et du collagène IV dans la membrane basale des vaisseaux , et d'éléments non collagéniques tels que des glycoprotéines (fibronectine, tenascine, trombospondine), des protéoglycanes (essentiellement chondroïtine 4 et 6 sulfate qui assurent l'hydratation du tissu et le dermatane sulfate impliqué dans la fibrinogénèse du collagène), de l'élastane, des lipides, des métalloprotéinases matricielles (MMPs). Ces dernières sont impliquées dans le turn-over physiologique des éléments fibreux de la matrice extra-cellulaire (114).

Elle contient de l'eau et des électrolytes.

1.2.1.1.3. Vascularisation

C'est un tissu richement vascularisé. Comme nous l'avons déjà précisé, la vascularisation artérielle, veineuse et lymphatique est issue du pédicule vasculo-nerveux pénétrant l'espace pulpaire par le foramen apical.

1.2.1.1.4. Innervation.

Elle est assurée par les nerfs maxillaire et mandibulaire issus du nerf trijumeau, ceux-ci donnent le nerf alvéolaire à l'origine de la branche pulpaire qui nous intéresse et qui appartient au pédicule vasculo-nerveux. Cette innervation a une fonction sensitive et une fonction vasomotrice.

1.2.1.2. Les dentines apicales

Il s'agit de tissu conjonctif minéralisé, d'origine ectomésenchymateuse, avasculaire et innervé. Il est issu de la papille dentaire individualisée à partir du stade embryologique de la cloche (114). Le tissu dentinaire apical est intercalé entre la pulpe et le ciment et est composé de mantle dentine et d'orthodentine.

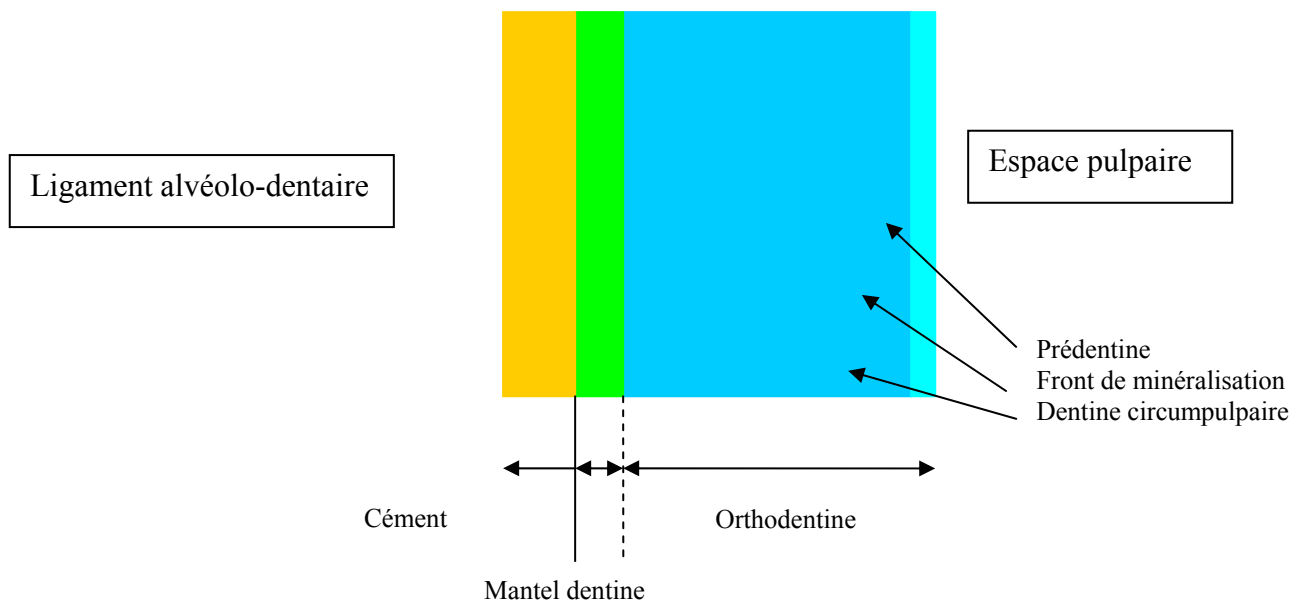


FIGURE 3 : les dentines

La mantle dentine est la partie la plus périphérique : elle constitue en partie la jonction cémentodentinaire. A ce niveau dentine et cément sont très enchevêtrés. Sur le plan histologique ce sont des structures très proches qu'il est donc difficile de séparer. Cette couche de dentine a une épaisseur variable selon les auteurs, de 20 à 150µm (114). Elle est probablement composée de 2 couches dont la portion la plus externe, au contact du cément, est atubulaire et hyper minéralisée.

L'orthodentine est constituée de la prédentine en surface, côté pulpe et de la dentine circumpulpaire.

La prédentine est la dentine fraîchement sécrétée et pas encore minéralisée. Son épaisseur est variable selon la vitesse de synthèse et de sécrétion de dentine : selon Tencate, elle peut aller de 10 à 47 µm (114). Elle est composée de collagène de type I en voie de maturation, de protéoglycanes, de biglycan et de décorine. Le biglycan et la décorine sont deux éléments permettant la maturation du collagène et qui seront résorbés avant minéralisation. Le front de minéralisation constitue l'interface entre cette prédentine et la dentine circumpulpaire. Plus la dentinogénèse est lente, plus ce front de minéralisation est rectiligne.

La dentine circumpulpaire représente donc la dentine intercalée entre la prédentine et la mantle dentine : il s'agit de dentine minéralisée, tubulaire, dont l'épaisseur augmente avec l'âge, au détriment du volume pulpaire, du fait de la formation continue de dentine tout au

long de la vie pulpaire. Au niveau radiculaire, le nombre de tubulis est nettement inférieur à celui du niveau coronaire : 20000/mm² pour 65000/mm².

L'ensemble de ces dentines est composé d'une phase minérale (70% du poids sec, 45% du volume), d'une phase organique (20% du poids sec, 33% du volume) et d'eau (10% du poids sec, 22% du volume).

La phase minérale est constituée en grande majorité de cristaux d'hydroxyapatite associés à quelques impuretés d'apatites carbonatés. La phase organique comprend essentiellement du collagène de type I (92%), des protéines non collagéniques, des phospholipides et des glycoprotéines.

Les prolongements odontoblastiques occupent les tubulis au moins dans leur portion interne. Ils baignent dans le fluide transdentinaire qui remplit l'espace périodontoblastique. Ce fluide est composé d'eau, de tenascine, d'albumine, de protéoglycanes, de glycoprotéines, de collagène de types I et V, de fibronectine et de transférine : autant d'éléments permettant la survie de bactéries au sein de la cavité pulpaire.

1.2.1.3. Les ciments apicaux

1.2.1.3.1. Généralités

C'est un tissu conjonctif minéralisé d'origine ectomésenchymateuse, comme la dentine, mais issu du follicule dentaire individualisé à partir du stade embryologique de la cloche et séparé de la papille dentaire par une membrane basale. Il a une biappartenance : au parodonte de part son origine embryologique identique et sa fonction d'attache du ligament alvéolodentaire à la dent et à l'odonte de part sa structure histologiquement proche de la dentine dans laquelle il est intimement imbriqué. C'est un tissu avasculaire, non innervé et apposé de façon continue tout au long de la vie de l'individu, que la dent soit pulpée ou non contrairement à la dentine (10). Cette apposition se fait de façon prédominante au niveau apical.

On parle ici de ciments au pluriel: en effet, on y retrouve différents types de ciments superposés, essentiellement du ciment cellulaire à fibre intrinsèque (CCFI) et du ciment

acellulaire à fibre intrinsèque (CAFI), le ciment acellulaire à fibres extrinsèques (CAFE) étant surtout présent au niveau cervical.

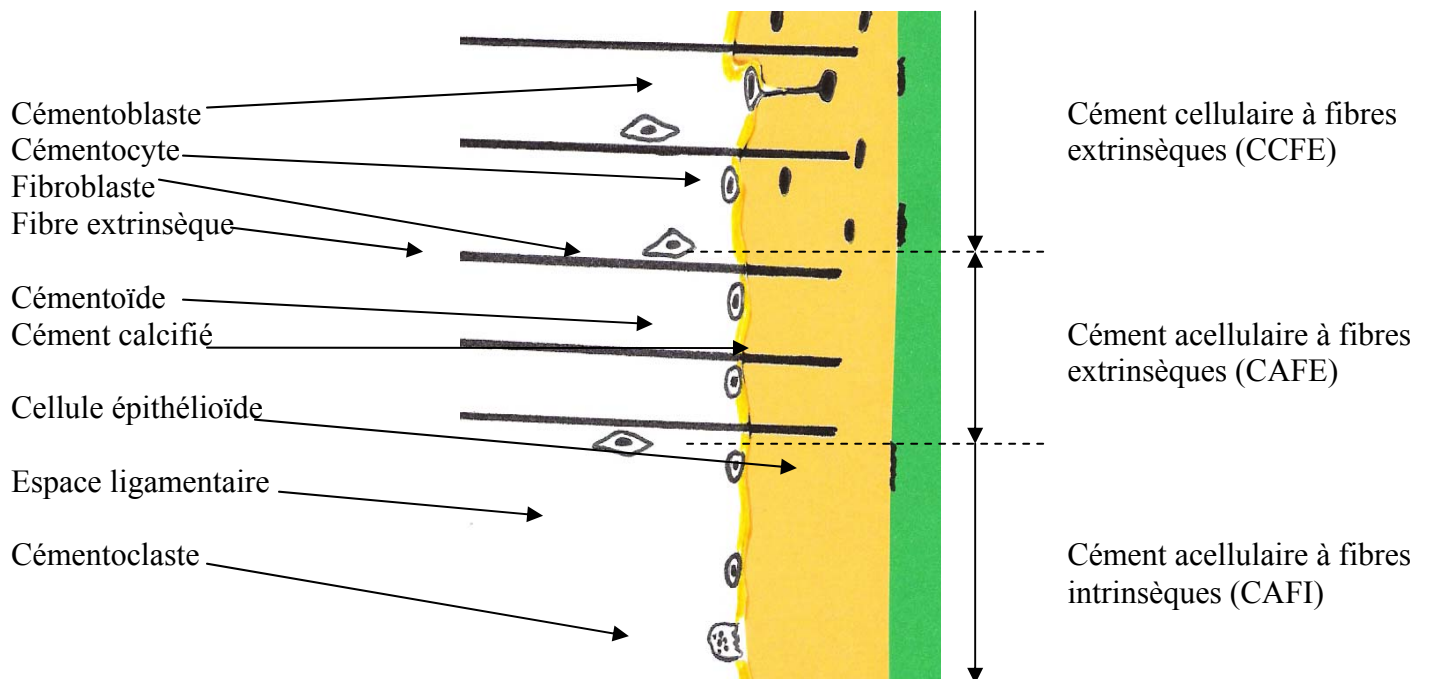


FIGURE 4 : ciment et surface cémentaire.

1.2.1.3.2. Le contingent cellulaire

- Les cémentoblastes

Il s'agit des cellules que l'on retrouve en surface du ciment, entre les fibres de Sharpey. Elles y sont accompagnées de fibroblastes du ligament alvéolodentaire. Elles sont responsables de la synthèse, de la sécrétion et de la minéralisation de la matrice organique constitutive du ciment.

L'activité de ces cellules est soumise à des variations de pression et de tension au niveau des parois dentinaires et alvéolaires qui déterminent la localisation et le rythme de l'apposition cémentaire.

- Les cémentocytes

Il s'agit d'ex-cémentoblastes piégés dans leurs sécrétions et gardant un contact avec la surface par l'intermédiaire de prolongements cytoplasmiques. Ils ont une activité de synthèse réduite par rapport aux cémentoblastes. Ils sont logés dans des cémentoplastes, cavités formées au sein du ciment et constituant un réseau de communication entre les cémentocytes.

Ce sont eux qui permettent de qualifier le ciment de ciment cellulaire.

- Les cellules épithélioïdes

Ces cellules se situent au niveau de la jonction cémento-dentinaire, dans de larges lacunes calcifiées, parfois associés à des cémentocytes. Il s'agirait de débris épithéliaux de Malassez piégés au cours de la formation du ciment.

- Les cémentoclastes

Ce sont des cellules de grande taille, plurinucléées, observées en surface du ciment en absence de substance cémentoïde. Elles ont une origine hématopoïétique et ne présentent pas de différences histologiques avec les ostéoclastes. Ces cellules ont le potentiel de résorber le ciment selon le même modèle que lorsque les ostéoclastes résorbent le tissu osseux. Leur présence n'est pas considérée comme pathologique puisqu'on a pu les observer sur des coupes exemptes de pathologie cémentaire, mais ils n'appartiennent pas à la physiologie du ciment. Il semble que ces cellules puissent être activées lors de réactions inflammatoires périapicales.

Selon Lasfargue et coll., différents facteurs – infectieux, traumatiques et idiopathiques – peuvent induire l'activation et la différenciation d'odontoclastes, pouvant provoquer des résorptions cémento-dentaires (80).

1.2.1.3.3. La matrice extra-cellulaire

Elle est composée d'eau, d'une phase organique et d'une phase minérale sensiblement de même constitution que celles de la dentine. A cela s'ajoutent des éléments fibrillaires : des fibres extrinsèques, appelées fibres de Sharpey (même si à ce niveau elles ne sont pas majoritaires), et surtout des fibres intrinsèques.

Les fibres de Sharpey sont synthétisées par les fibroblastes du ligament alvéolo-dentaire pour constituer les fibres de ce ligament. Ce sont des fibres collagéniques de gros diamètre, orientées perpendiculairement à la surface et qui se minéralisent au fur et à mesure de l'aposition cémentaire.

Les fibres intrinsèques sont sécrétées par les cémentoblastes, parallèlement à la surface. Ce sont des fibres collagéniques de petit diamètre.

1.2.1.3.4. Rôles.

Les ciments assurent plusieurs fonctions :

- l'ancrage de la dent dans son alvéole (CAFE qu'on retrouve en grande majorité coronairement),
- le maintien des relations occlusales au cours de la migration mésio-occlusale physiologique (CCFI et CAFI),
- la protection et la réparation des racines lors de pathologies traumatiques, infectieuses ou inflammatoires (CAFI et CCFI).

Cependant cette possibilité de remaniement est nettement moins développée que celle de la paroi alvéolaire. Les résorptions cémentaires sont moins fréquemment observées que les lésions osseuses mais sont aussi plus difficilement détectables radiologiquement, sauf quand il s'agit de résorptions importantes.

La résorption cémentaire est tout à fait réversible : l'arrêt de stimulus de recrutement de cémentoclastes stoppe leur activité et la lacune de résorption est alors recolonisée par des cémentoblastes, sécrétant une nouvelle cémentoïde qui sera secondairement minéralisée.

1.2.2. Le périapex.

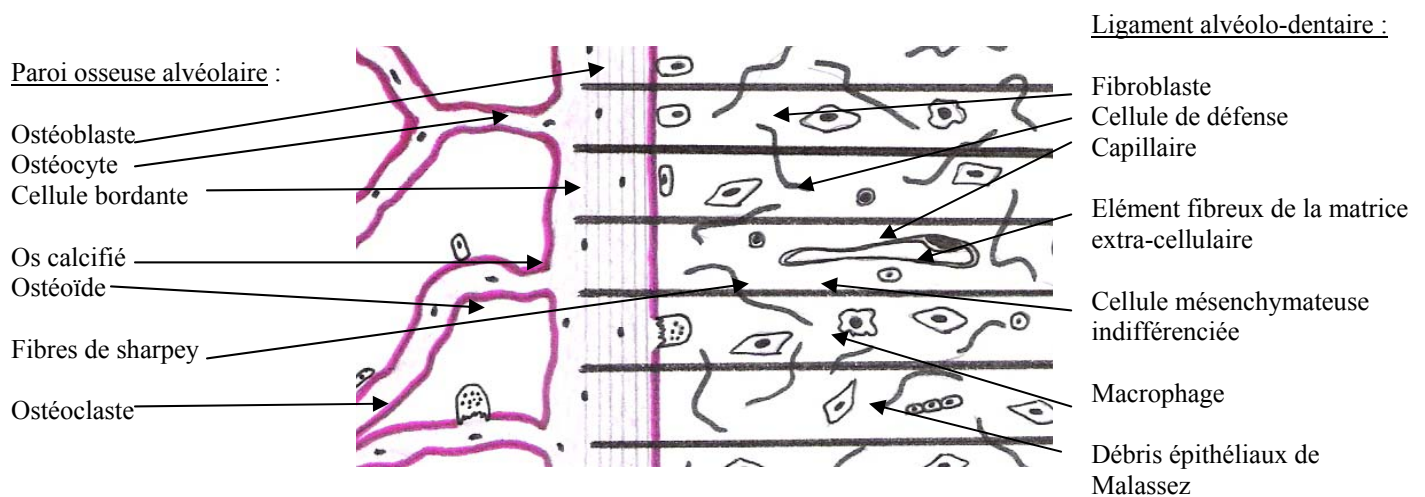


FIGURE 5 : la paroi osseuse alvéolaire et le ligament alvéolodentaire.

1.2.2.1. Le ligament alvéolo-dentaire.

1.2.2.1.1. Généralités.

C'est un tissu conjonctif fibrillaire d'origine ectomésenchymateuse qui occupe l'espace compris entre la surface du cément radiculaire et la paroi alvéolaire. Il est issu, comme le cément, de la couche interne du follicule dentaire.

C'est un tissu richement vascularisé. Il est en communication :

avec les espaces médullaires voisins par les canaux de Volkmann (très nombreux)

avec le tissu conjonctif pulpaire par le foramen apical et les canaux secondaires.

1.2.2.1.2. Le contingent cellulaire.

- Les fibroblastes.

Ce sont les cellules majoritaires du ligament. Leur aspect morphologique microscopique est assez homogène mais ils ont une grande hétérogénéité fonctionnelle. Ils sont impliqués dans le turn-over du ligament. Ils sont responsables de la synthèse et de la dégradation de la matrice extra-cellulaire et donc des phénomènes de cicatrisation et de réparation.

- Les cellules de la surface cémentaire.

Elles ont été répertoriées précédemment.

- Les cellules des surfaces osseuses.

Elles seront décrites dans le chapitre sur la paroi alvéolaire.

- Les cellules de défenses.

On retrouve à ce niveau des granulocytes neutrophiles, des macrophages et des mastocytes : les cellules de la première ligne de défense comme nous le verrons plus loin.

- Les cellules mésenchymateuses indifférenciées.

Ces précurseurs situés dans les régions para-vasculaires ont des potentiels de différenciation multiples. Elles peuvent proliférer et se différencier en fibroblastes, en ostéoblastes ou en cémentoblastes.

- Les cellules épithéliales.

Il s'agit des débris épithéliaux de Malassez, issus de la fragmentation de la gaine épithéliale de Hertwig au cours de la rhizagenèse. Ces débris sont entourés d'une membrane basale et semblent impliqués dans la transformation kystique des granulomes. Ils constituent un réseau tout autour de la racine à une distance constante de la surface cémentaire.

1.2.2.1.3. La matrice extra-cellulaire.

Elle est majoritairement constituée de protéines collagéniques de deux types : fibrillaires et non fibrillaires.

Le contingent fibrillaire regroupe des molécules de collagène I et III synthétisées par les fibroblastes et dont la particularité est d'être de petit diamètre par rapport au même type de collagène d'un autre tissu. Le turn-over de ce tissu est si rapide qu'il ne permet pas une maturation complète du collagène : pour certains auteurs, cela lui donnerait les caractères d'un tissu conjonctif embryonnaire (15). Ces fibres sont organisées en trousseaux et sont

ancrées de part et d'autre sur les parois minéralisées que sont la paroi alvéolaire et la paroi cémentaire, selon une orientation permettant une meilleure résistance mécanique des organes dentaires. Elles sont minéralisées superficiellement des deux côtés.

Le groupe non fibrillaire est constitué :

- de collagènes de type IV constitutifs des membranes basales (donc autour des vaisseaux et des débris épithéliaux de Malassez)
- de collagène de type VI associé aux fibres oxytalanes ayant un rôle dans la modulation de l'adhésion cellulaire
- de collagène de type XII minoritaire aux fonctions mal connues.

Les protéines non collagéniques sont minoritaires. Elles regroupent des glycoprotéines, des protéoglycanes et des glycosaminoglycanes.

1.2.2.1.4. Vascularisation

Comme nous l'avons vu, c'est un tissu richement vascularisé qui constitue un treillis vasculaire tout autour de la racine. La vascularisation provient des artères dentaires supérieures et inférieures qui donnent l'artériole pulpaire pour la pulpe et l'artériole ligamentaire tout autour de la racine. A cela, s'ajoutent les artérioles perforantes des canaux de Volkmann, les vaisseaux périostés, les vaisseaux gingivaux.

1.2.2.1.5. Innervation

Le ligament alvéolo-dentaire présente de nombreuses terminaisons nerveuses qui participent à la nociception (récepteurs de type A δ et C), mais aussi à la proprioception ou mécanoeception, propriété qui permet d'analyser le bol alimentaire, l'intensité de la force masticatoire, de conditionner les mouvements d'ouverture/fermeture et l'ouverture réflexe de la bouche au cours de la mastication. La stimulation des mécano-récepteurs aboutit à la libération transitoire de SP (substance P) et de CGRP (calcitonin gene related peptide) contre le ciment et la paroi alvéolaire en voie de résorption.

Ces mêmes neuropeptides sont aussi relargués lors de réactions inflammatoires et participent à la régulation des phénomènes immunitaires spécifiques et non spécifiques mis en jeu dans les lésions périapicales (97).

Il existe aussi une innervation vasomotrice issue du système nerveux autonome.

1.2.2.1.6. Rôles

Il assure :

- l'attache de la dent et l'amortissement des chocs qui lui sont appliqués
- les rôles sensoriels de proprioception et de nociception
- la vascularisation des ciments et de la pulpe par le pédicule vasculo-nerveux

qu'il contient

- la réparation et l'adaptation : son statut de réservoir cellulaire lui permet de fournir au milieu les éléments nécessaires à la néoformation osseuse, cémentaire, et/ou ligamentaire.

C'est à ce niveau que vont pouvoir se développer les phénomènes inflammatoires responsables des résorptions osseuses et cémentaires susceptibles d'être observées lors des lésions périapicales.

1.2.2.2. L'os alvéolaire

1.2.2.2.1. Généralités

L'os alvéolaire est constitué d'os trabéculaire circonscrit par de l'os compact. Concernant la partie interne de l'alvéole, en regard de la dent, on parle de tissu osseux compact fasciculé : il s'agit du tissu en contact direct avec le ligament alvéolo-dentaire et d'où émergent les fibres de Sharpey, elles-mêmes en continuité avec celles du ligament.

Les procès alvéolaires se modèlent au cours de la formation des dents, par des processus d'apposition/résorption. Ils se forment en même temps que le système d'attache pour former une gomphose, c'est à dire une articulation fibreuse immobile. Les procès alvéolaires ont une fonction mécanique de soutien et de support des dents et une fonction anatomique de liaison entre les dents et l'os basal.

La paroi alvéolaire qui nous intéresse se forme à partir du follicule dentaire. En effet celui-ci est entouré de tissu osseux immature en relation avec le ligament alvéolo-dentaire : on parle de crypte osseuse. Des cellules de la couche externe du follicule vont alors se différencier en ostéoblastes et sécréter du collagène contre la crypte pour former du tissu osseux lamellaire,

lequel va intégrer au cours de sa formation les fibres du ligament qui formeront alors les fibres de Sharpey.

Il est à noter que la paroi alvéolaire ligamentaire ou os alvéolaire proprement dit est radio-opaque : cette particularité n'est pas due à une densité osseuse plus importante que l'os trabéculaire voisin mais à une orientation différente des fibres de collagène. C'est une lame criblée qui permet une partie importante de la vascularisation ligamentaire.

1.2.2.2.2. L'os trabéculaire.

L'os trabéculaire est moins dense que l'os compact puisqu'il contient des travées osseuses constituant un véritable réseau, laissant des espaces importants dans lesquels se loge la moelle hématogène. Le tissu conjonctif qui le recouvre permettant sa vascularisation est appelé endoste.

1.2.2.2.1. La matrice extra-cellulaire

La phase minérale est sensiblement la même que celle du tissu compact. La phase organique comprend du collagène principalement de type I et des protéines non collagéniques telles que :

- l'ostéocalcine : ou BGP (bone Gla protein) sécrétée par les ostéoblastes et qui aurait un rôle dans la minéralisation.
- L'ostéonectine
- La bone sialo-protein (BSP) sécrétée par les ostéoblastes capable de lier calcium et apatites. Elle possède une séquence RGD qui lui permet d'interférer avec des cellules : celles-ci peuvent en effet se fixer au tissu osseux en liant cette partie de la molécule.
- Des protéines d'origines diverses : des protéines sériques, des protéoglycanes tels que la fibronectine, des facteurs de croissance dont certains sont des ostéoinducteurs puissants, tels que la BMP (bone morphogenetic protein), piégés dans la matrice , stockés et pouvant être libérées lors d'un remodelage. Ils « induisent » la formation d'os.

Si les protéines collagéniques sont la structure même du tissu osseux après leur minéralisation, les protéines non collagéniques interviennent dans le processus de production et de minéralisation de l'os. Elles permettent aux ostéoblastes de se fixer à la surface osseuse,

elles favorisent leur production de protéines collagéniques et elles participent à la minéralisation de l'ostéoïde sécrétée.

1.2.2.2.2. Les cellules.

- Les ostéoblastes

Ils sont issus de cellules mésenchymateuses indifférenciées, pouvant donner différents types de cellules sous l'influence de facteurs systémiques (hormones) ou de croissance (BMP -bone morphogenetic protein-, IGF1 -insuline-like growth factor-). Ces cellules cubiques et polarisées sécrètent l'ostéoïde. Cette activité dure 8 à 10 jours et est suivie d'une phase de minéralisation. Leur rôle est multiple : elles assurent donc la sécrétion de la matrice extra-cellulaire non minéralisée, mais aussi le contrôle des flux d'ions et d'électrolytes entre le tissu osseux et la moelle hématogène, le contrôle de l'activité des ostéoclastes et la dégradation de l'ostéoïde nécessaire à cette dernière.

Les ostéoblastes sont soumis à l'action de différentes molécules dont toutes ne sont pas connues. Ainsi l'hormone parathyroïde (PTH) provoque une modification du cytosquelette ostéoblastique lors de sa fixation sur le récepteur exprimé par l'ostéoblaste : elle induit une rétraction de ceux-ci rendant la matrice sous-jacente accessible à d'autres cellules. C'est un médiateur majeur du remodelage osseux, un marqueur essentiel de l'homéostasie minérale et en particulier phosphocalcique. Elle stimule aussi la formation de nouveaux ostéoblastes et leur prolifération. Elle active également de façon indirecte les ostéoclastes en provoquant la sécrétion de prostaglandine E2 (PGE2) par les ostéoblastes. Les PGE2 stimulent en effet la fonction ostéoclastique.

De même, les bone morphogenetic proteins (BMP) dont les plus importantes au niveau de l'os sont les BMP 2, 4 et 7, peuvent stimuler la différenciation des ostéoblastes. Ceux-ci présentent aussi des récepteurs pour les corticoïdes : leur effet est de diminuer leur prolifération et leur fonction.

- Les ostéocytes.

Ce sont des ostéoblastes qui ont terminé leur activité sécrétoire : leur pôle de sécrétion s'inverse et ils s'emmurent de leurs sécrétions. Ces cellules de petite taille, ovoïdes enfermées

dans une lacune périostéocytaire, sont étoilées et présentent de nombreux prolongements cytoplasmiques qui les relient entre elles. Lorsqu'elles deviennent trop éloignées d'une source de nutriment, elles meurent d'apoptose. Si à la naissance 1% des ostéoplastes sont vides, 40% le sont à l'âge de 70 ans.

Ces cellules sont sensibles aux pressions mécaniques et peuvent, sous leur influence, sécréter une petite quantité de matrice extra-cellulaire et/ou induire une petite résorption.

- Les cellules bordantes.

Elles peuvent être considérées comme des ostéoblastes au repos ou comme des ostéocytes de surface (114). Ce sont les cellules les plus nombreuses des surfaces osseuses. Elles forment une barrière physiologique qui contrôle les flux d'ions et d'électrolytes entre le tissu osseux et le tissu adjacent.

- Les ostéoclastes

Ces cellules ont une origine différente des autres cellules osseuses : elles sont issues de la lignée hématopoïétique. Après plusieurs étapes de différenciation, la lignée monocyte-macrophage génère les ostéoclastes et les macrophages.

Ces grosses cellules plurinucléées ont un rôle primordial dans la dégradation du matériel osseux. Elles sont capables de se fixer à la surface osseuse dépourvue de substance ostéoïde pour dissoudre la phase minérale de l'os, puis dégrader la matrice organique. Ce sont les effecteurs de la résorption osseuse et à ce titre, ils sont soumis à de nombreux facteurs régulateurs locaux.

Ils ont un rôle concomittant avec les ostéoblastes dans le cadre du remodelage osseux qui résulte d'une alternance entre résorption et apposition.

1.2.2.2.3. La paroi alvéolaire ligamentaire. (114)

La paroi alvéolaire a une épaisseur de 100 à 200 μm et présente des lignes cimentantes caractéristiques des tissus osseux compacts. Cette paroi présente une grande diversité histologique selon les sites : la paroi alvéolaire est soumise à la migration physiologique des dents. Ainsi, distalement, elle est plus épaisse, régulière et comprend de nombreuses lignes

d'apposition alors que mésialement, elle est fine, irrégulière, et les phénomènes de résorption prédominent.

- La matrice extra-cellulaire

On retrouve deux types de fibres. Les fibres intrinsèques, sécrétées par les ostéoblastes, parallèles à la surface osseuse. Ces fibres ont un diamètre de 1 à 2 μm et sont complètement minéralisées, leurs cristaux étant parallèles à l'axe des fibres.

Les fibres extrinsèques sont sécrétées par les fibroblastes ligamentaires, ce sont les fibres de Sharpey. Elles sont perpendiculaires à la surface osseuse et en continuité avec les fibres ligamentaires. Elles s'arrêtent au niveau de la première ligne cémentante. Certaines de ces fibres forment des structures plus longues et constituent les fibres transalvéolaires reliant deux alvéoles adjacentes.

Entre ces fibres on retrouve des ostéoplastes dont le grand axe est parallèle aux fibres intrinsèques.

La composition biochimique de la matrice extra-cellulaire la rend très dense et très résistante : on distingue la phase organique constituée d'éléments collagéniques (90 à 95%) et de protéines non collagéniques (5 à 10%), de la phase minérale constituée d'apatites carbonatées. La matrice présente aussi une certaine teneur en eau qui diminue au fur et à mesure de l'augmentation des cristaux et de l'âge.

- Les cellules

On retrouve des ostéocytes logés dans les ostéoplastes, anciens ostéoblastes piégés dans leurs sécrétions et communiquant entre eux par des prolongements. Les ostéocytes les plus proches de la surface présentent les caractéristiques de cellules actives du fait de leur relation avec les cellules bordantes. Celles-ci, en surface, sont retrouvées dans les zones ne présentant ni résorption ni apposition. Elles sont dites « quiescentes ». Qu'elles soient des ostéoblastes au repos ou des précurseurs d'ostéoblastes (114) elles sont soumises à une activation par des facteurs systémiques et locaux.

Dans les zones d'apposition, on retrouve des ostéoblastes sécrétant la matrice extra-cellulaire non minéralisée ou ostéoïde. Ce sont des cellules grossièrement cubiques, polarisées, dont le noyau est toujours opposé à la surface osseuse. De temps en temps, il arrive que la cellule se dépolarise et sécrète ainsi tout autour d'elle-même, devenant un ostéocyte ostéoïde puis ostéocyte strict après minéralisation. Dans les zones de résorption, on retrouve des ostéoclastes, grosses cellules pluri-nucléées avec une bordure en brosse générant une lacune de résorption appelée lacune de Howship.

1.2.2.2.4. Vascularisation

Elle est issue de l'artère dentaire inférieure à la mandibule et de l'artère dentaire supérieure au maxillaire. Elles apportent l'oxygène, les facteurs systémiques et les nutriments essentiels au métabolisme de chaque cellule et de tout le tissu osseux.

1.2.2.2.5. Particularités du remodelage osseux.

Ce phénomène est à la base du positionnement des dents dans les maxillaires : il est en effet responsable de leur éruption. Celle-ci est permise par la capacité de la paroi osseuse à se déformer par des phénomènes alternés de résorption et d'apposition. Ce mécanisme d'adaptation est conservé par la suite pour permettre aux dents de rester dans des rapports occlusaux quasi-constants malgré leur attrition ou usure physiologique.

Ainsi des ostéoclastes sont présents physiologiquement à la surface de l'os. Ces cellules sont essentielles mais non exclusives du remodelage osseux. Elles possèdent en effet la capacité de se lier à la surface osseuse minéralisée, ce qui implique une dénudation préalable par élimination de la couche de substance ostéoïde. Cette étape est assurée par les ostéoblastes qui outre leur fonction de production de la matrice osseuse organique, participent à la résorption en sécrétant des enzymes de dégradation de la matrice fraîchement formée.

Les précurseurs ostéoclastiques peuvent alors s'ancrer à l'os. Ils possèdent en effet des intégrines membranaires qui fixent l'ostéopontine et la BSP de la matrice osseuse (115). Ces intégrines sont capables de transduire un signal d'activation cellulaire à travers la membrane quand elles lient leur ligand, signal qui aboutit à la multinucléation de la cellule. De plus, elles sont reliées au cytosquelette de la cellule participant ainsi à la polarisation de l'ostéoclaste. Multinucléation et polarisation sont les clés de la différenciation des macrophages en ostéoclastes.

Celui-ci va en effet acquérir une morphologie particulière. L'ancrage à l'os divise la membrane cytoplasmique en deux parties fonctionnelles. La première en regard de l'os est très riche en pompes Na-K ATPases : elles vont acidifier le microenvironnement isolé par l'ancrage en y relargant des ions H^+ . Cette zone est appelée organe de résorption. Des vésicules acidifiées sont acheminées en permanence vers la surface osseuse. Le reste de la membrane sert à contre-balancer les changements ioniques résultant à l'intérieur du cytoplasme mais aussi à fournir l'organe de résorption en éléments nécessaires à l'acidification. Il existe en effet un mécanisme de transport d'anions à la surface anti-résorptive échangés contre des bases par un mécanisme passif (113). Les ions chlorides notamment ainsi récupérés sont utilisés par la zone résorptive pour libérer de l'acide chlorhydrique sur la surface osseuse.

L'acidité permet la dissolution de la phase minérale de l'os. L'organe de résorption libère aussi des enzymes lysosomales, comme la cathepsine B, qui dégradent la matrice organique devenue accessible.

Quand la destruction osseuse est telle qu'elle ne permet plus une relation forte entre l'ostéoclaste et la surface osseuse, l'ostéoclaste ne reçoit plus son signal d'activation. Il se détache de la surface pour laisser la place à un ostéoblaste producteur d'os.

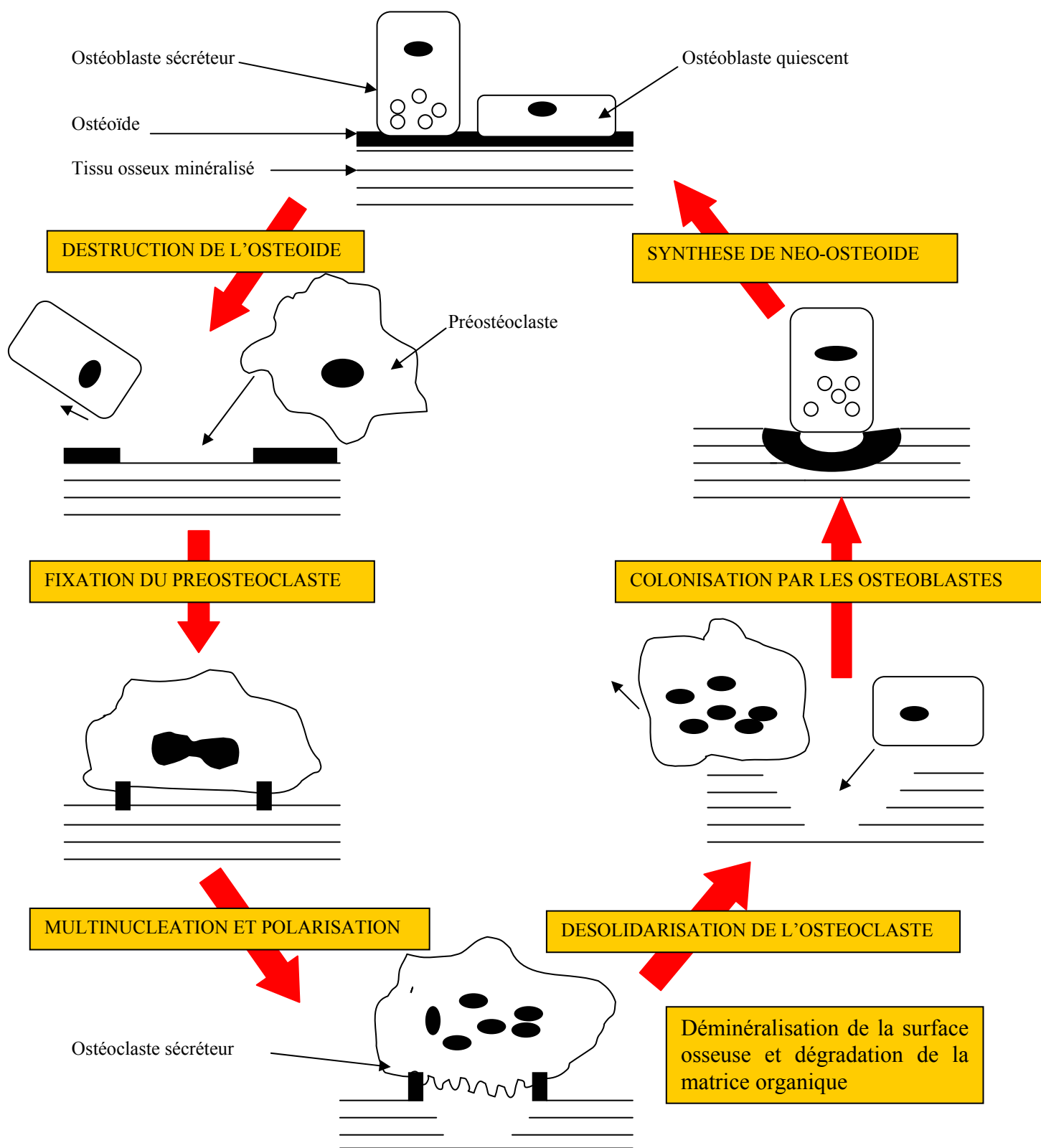


FIGURE 6 : le remodelage osseux.

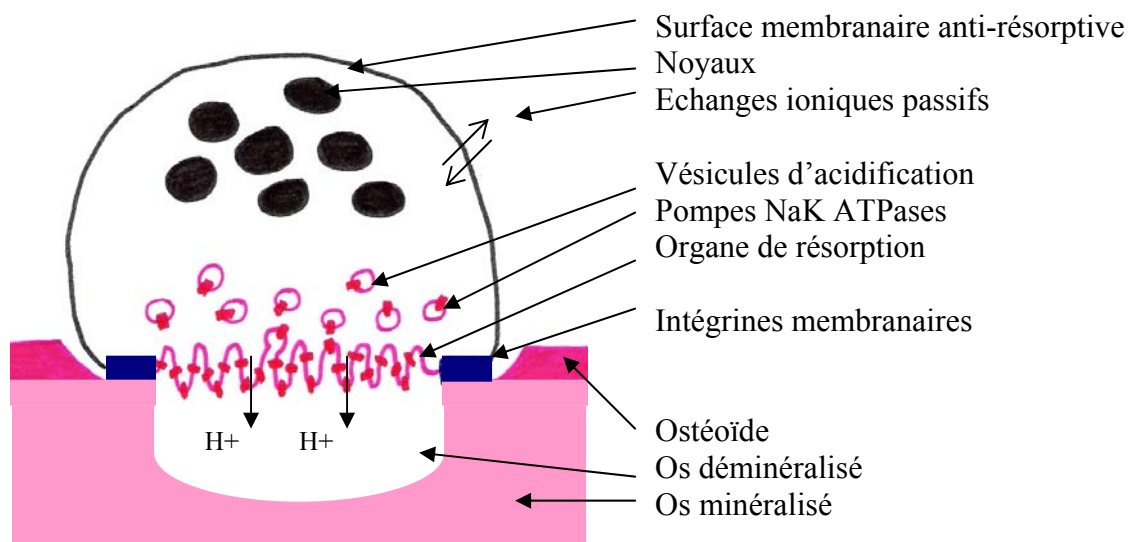


FIGURE 7 : ostéoclaste.

L'ensemble de ces mécanismes est soumis à des régulations locales et générales, qui permettent la compensation de l'attrition occluso-mésiale des dents et participent plus généralement à l'homéostasie calcique. Cette régulation peut concerner différents points du mécanisme. Les ostéoclastes sont ainsi soumis à la stimulation par la 1,25dihydrovitamine D3 et la vitamine A. Les ostéoblastes sont aussi sous l'influence de facteurs de façon physiologique : stimulés par l'hormone parathyroïde (PTH) et la BMP (bone morphogenetic protein), ils sont inhibés par la calcitonine et les corticoïdes et semblent posséder des récepteurs pour la vitamine D3 qui peut les stimuler, plus ou moins, selon leur état de différenciation et leur capacité à recevoir l'information.

En tout état de cause ces mécanismes sont équilibrés au sein des tissus sains et la quantité d'os n'est pas modifiée avec le temps : seule sa morphologie est affectée.

Des conditions pathologiques d'inflammation peuvent déséquilibrer le mécanisme de remodelage en faveur de la résorption et aboutir à la formation d'un élargissement ligamentaire apical, libérant l'espace nécessaire à la mise en place d'une lésion périapicale. Lors de processus inflammatoires, des facteurs puissants comme l'IL1 (interleukine 1), le TNF (tumor necrosis factor) et l'IL6 (interleukine 6) vont exercer une forte activation des ostéoclastes et provoquer une dégradation osseuse importante.

Dans certains cas, les tissus apicaux vont réagir de façon différente et favoriser l'apposition aboutissant à une ankylose ou à une ostéomyélite sclérosante par une réponse osseuse productive.

2. Terminologie et classification.

Lasfargues et coll. définissent la parodontite apicale comme une inflammation d'origine pulpaire initiée dans un périapex sain (80). L'ensemble des réactions inflammatoires concernant la région périapicale se trouvent ici regroupées sous le terme de lésions périapicales : on considère ainsi que la réaction première inflammatoire fait partie intégrante du système de défense immunitaire, comme tendent à le penser les immunologistes ; elle est indissociable de la constitution des lésions proprement dites, c'est-à-dire de la destruction tissulaire. On distingue les lésions dont la manifestation clinique est symptomatique (lésions aiguës) de celles dont la manifestation clinique est très faible et peut passer inaperçue sans un examen plus approfondi (lésions chroniques).

2.1. Les lésions aiguës.

2.1.1. Les lésions primaires.

Ces manifestations cliniques périapicales surviennent d'emblée, sans être précédées par un épisode aigu antérieur qui soit passé ensuite à la chronicité.

2.1.1.1. Desmodontite apicale.

Cette entité clinique fait partie des lésions périapicales, même si elle ne se traduit que par un petit élargissement ligamentaire sans image de destruction osseuse ou dentaire. En effet c'est le premier stade de l'atteinte des structures périapicales: cette région répond déjà à l'agression de bactéries, de leurs dérivés ou de composants libérés par la réponse pulpaire. L'inflammation de ce petit espace, d'extension limitée, produit une surpression qui entraîne une compression des terminaisons nerveuses nociceptives et proprioceptives ligamentaires, responsable des signes fonctionnels, mais aussi du paquet vasculo-nerveux responsable de l'irrigation dentaire.

Description histologique (44)

Les éléments de la matrice extra-cellulaire sont plus relâchés pour laisser place à l'infiltrat inflammatoire d'origine sanguine. Ainsi, dans cette région aux possibilités d'extension limitées, le sérum sanguin apporte avec lui les éléments nécessaires à la première ligne de défense organisée : les monocytes qui se transforment en macrophages dès leur entrée dans

les tissus, et les granulocytes neutrophiles. La proportion de phagocytes, macrophages et polynucléaires neutrophiles, augmente considérablement au sein de la population cellulaire. On retrouve les quatre caractéristiques de l'inflammation : œdème, chaleur, rougeur et douleur résultats de l'hyperhémie, de l'exsudation séreuse, et de la compression des terminaisons nerveuses.

Des ostéoclastes sont déjà observables histologiquement à ce stade dans de nombreux modèles de développement de lésions périapicales induites chez le rat. (104)

Le traitement de l'infection endodontique résout l'inflammation desmodontale apicale et entraîne la cicatrisation du site. La persistance de l'infection peut aboutir aux différentes structures histopathologiques décrites ci-après.

2.1.1.2. Abscès périapical.

Il s'agit d'une infection périapicale. Le stade inflammatoire est alors dépassé : les bactéries ont passé la barrière fatidique de la jonction cémento-dentinaire et investit les structures périapicales. Dès lors, elles ont été encerclées par les lignes de défenses phagocytaires, mais n'ont pas pu être arrêtées dans leur croissance et leur progression. L'inflammation périphérique augmente et provoque une dégradation plus importante des tissus environnants : l'activation des cellules de résorption osseuse est accentuée de façon à laisser plus de place aux mécanismes de défense. C'est le début du cercle vicieux et de l'auto-entretien de la réaction inflammatoire.

Description histologique. (44)

Au sein d'un tissu inflammatoire déjà décrit précédemment va se développer une zone de suppuration active, elle-même divisée en deux régions : l'une centrale dans laquelle on trouve des polymorphonucléaires nécrosés et des résidus bactériens, l'autre, plus périphérique, contenant des polymorphonucléaires actifs, des macrophages et quelques lymphocytes et histiocytes.

2.1.2. Les lésions secondaires.

Dans ce cas, les lésions se sont développées à bas bruit ou à coup de poussées aiguës, donc sont déjà constituées, et vont, soit du fait d'une augmentation de virulence ou de pathogénie

bactérienne, soit d'une diminution des défenses de l'hôte, présenter un développement clinique semblable à une poussée aigüe primaire.

Description histologique (44)

Cette lésion présente les mêmes caractéristiques histologiques qu'un abcès périapical primaire, mais son volume est plus important du fait du délai de croissance. Ainsi, au sein d'une lacune osseuse créée par l'action des cellules de résorption sous l'effet des médiateurs de l'inflammation, on trouve :

- au centre, des germes et des neutrophiles nécrosés, ayant réussi à passer la barrière de défense

- autour, du tissu granulomateux constitué de cellules géantes plurinucléées et d'une matrice organique lâche

- en périphérie, les ostéoclastes sont en action. Dans la mesure où ce genre de lésion résulte d'un développement « ancien », on y retrouve aussi des cellules mononucléées de type lymphocytes, plasmocytes et histiocytes en quantité plus importante.

En absence d'intervention, l'infection peut se propager aux structures alentours, provoquant des complications infectieuses graves : ostéomyélite, cellulites, thrombophlébites, voire septicémie. Elle peut aussi passer à un mode de développement chronique, soit spontanément, soit en cas de traitement insuffisant.

2.2. Les lésions chroniques.

Ces lésions se développent à bas bruit, sans que le patient ne s'en rende compte, et aboutissent à la constitution d'une lacune osseuse périradiculaire, laquelle sera comblée par différents types de tissus, selon les réponses des tissus périphériques à l'inflammation locale.

2.2.1. Granulome froid.

Il se présente comme une lacune osseuse périapicale au sein de laquelle se trouve un tissu de granulation présentant une activité réduite. En effet, l'inflammation des tissus permet d'isoler les germes du milieu interne en les confinant dans le canal radiculaire. Malgré cela, ils continuent à entretenir la structure du granulome. Les tissus sont toujours sous l'influence des dérivés bactériens : protéases, toxines et autres gaz résultant de leur métabolisme.

Description histologique (44).

L'inflammation est le premier phénomène intervenant dans la formation d'un granulome. La vasodilatation des vaisseaux permet l'hyperhémie, l'exsudation sérique formant un œdème, l'extravasation de nombreuses cellules inflammatoires et immunitaires (granulocytes neutrophiles, macrophages, lymphocytes et plasmocytes). L'ensemble de ces éléments provoquent localement une résorption osseuse et parfois radiculaire, laissant d'autant plus de place au développement du tissu inflammatoire, à la formation de néo-capillaires et à la mise en place de fibroblastes, synthétisant des fibres de collagène organisées tout autour de la lésion pour tenter d'en limiter l'extension.

Sur une coupe histologique, on distingue deux zones au sein du granulome :

- la zone périphérique fibreuse et peu vascularisée : elle est constituée d'une capsule fibreuse dense, riche en fibres de collagène, attachée au ciment et délimitant la lésion granulomateuse, empêchant ainsi la diffusion des cellules inflammatoires et de leur production au delà de cette coque. On trouve donc dans cette zone de nombreux fibroblastes, responsables de la synthèse de ces fibres et dont l'orientation spatiale est spécifique : leur grand axe est orienté de façon concentrique à la lésion, et aussi quelques mastocytes (89).

Dans le cas de lésions anciennes, cette région est fortement fibrosée ne laissant plus de place qu'à quelques fibrocytes qui sont des fibroblastes sans activité de synthèse.

- la zone centrale cellulaire et vascularisée : elle est elle-même constituée de différentes structures. Une trame fibreuse sert de support à l'ensemble de ces éléments et un réseau vasculaire très dense permet de maintenir dans cette zone une hyperhémie constante.

C'est une zone très cellularisée : les cellules inflammatoires y sont très nombreuses et à différents stades de dégénérescence. L'infiltrat inflammatoire cellulaire est constitué de cellules inflammatoires et de cellules immunitaires. Les cellules inflammatoires, macrophages, polymorphonucléaires et mastocytes, sont concentrés au centre de la lésion alors que les cellules immunitaires proprement dites, lymphocytes et plasmocytes sont plutôt périphériques. Il existe aussi des zones ostéoclastiques peu actives à ce stade froid. Les plasmocytes sécrètent essentiellement de IgG et des IgA et plus rarement des IgM et IgE (89). Lymphocytes et plasmocytes représentent environ 40% de la population de cellules inflammatoires et seulement 20% d'entre eux sont impliqués dans la synthèse d'immunoglobulines. Les macrophages représentent 2 à 40 % des cellules inflammatoires.

On y trouve aussi des cellules géantes plurinucléées à corps étrangers associées à des cristaux de cholestérol autour de zones d'extravasation de globules rouges qui sont quant à eux chargés de pigments d'hémosidérine. De gros macrophages chargés de lipides sont regroupés en foyers dispersés au sein de la lésion : ce sont les foam cells. Ces cellules sont localisées préférentiellement en regard de l'entrée des canaux.

Des travées de cellules épithéliales créent des arborescences. Pour Schroeder (89), elles ne sont présentes que dans 20 à 40 % des granulomes apicaux. Leur origine peut être multiple : il peut s'agir de résidus de la gaine de Hertwig (les débris épithéliaux de Malassez), ou de l'épithélium de poche si elle existe, ou de l'épithélium sinusien si sa proximité le permet. Progressivement elles vont s'organiser en épithélium stratifié. La présence de ces travées autour de vaisseaux dilatés et de foyers plasmocytaires laisse présager une évolution possible vers une lésion de type kystique, avec une encapsulation du site inflammatoire.

Enfin, des fibres nerveuses myéliniques et amyéliniques sont observées dans cette région.

Tous les granulomes contiennent ces différents éléments, mais les proportions de chacun varient d'un granulome à l'autre selon son âge, son évolution. Ils peuvent être à prédominance exsudative, granulomateuse ou fibreuse. Ainsi, sont trouvés dans certains granulomes, des facteurs du complément C3, témoignant de la présence de complexes antigène-anticorps, et des endotoxines de bactéries Gram- (LPS). Le granulome en état de quiescence peut être stérile avec un front bactérien endocanalair.

Selon Schroeder (89), les surfaces osseuses avoisinantes sont exemptes d'ostéoclastes: l'apex montre souvent des résorptions cémentaires, voire dentinaires, qui peuvent se réparer par apposition de ciment.

Si la dent n'est pas traitée et que la présence de bactéries dans le canal radiculaire n'est pas éradiquée, le granulome se développe progressivement en volume aux dépens de l'os alvéolaire. Celui-ci est refoulé, sous l'action des ostéoclastes, selon le processus de remodelage osseux décrit précédemment. De la même façon, les structures dentaires, cémentaires puis dentinaires peuvent être résorbées, dans certains cas, par les cémentoclastes et des dentinoclastes. Histologiquement la lésion peut rester un granulome ou se transformer en kyste.

2.2.2. Kyste radiculaire.

La constitution d'un kyste se fait au sein d'un granulome par la formation d'une cavité kystique remplie de pus, résultant de la cytolysse des cellules inflammatoires et de la liquéfaction des résidus nécrotiques du tissu de granulation. Cette cavité est délimitée par un épithélium squameux stratifié non kératinisé supporté par une capsule de tissu conjonctif très dense. Dans la plupart des cas, les kystes ont une taille de 5 à 12 mm. Une faible proportion d'entre eux aura un développement supérieur à ces chiffres.

En absence de traitement, le kyste augmente de volume à la suite d'épisodes aigus, épisodes consécutifs à une augmentation de la quantité ou de la virulence bactérienne ou à une altération passagère des défenses de l'hôte. Il peut s'étendre aux dents adjacentes jusqu'à entraîner des pertes osseuses importantes. L'extériorisation de la collection kystique aboutit à la constitution d'une fistule épithéliale qui met en relation la lésion avec la cavité buccale.

2.2.2.1. Poche kystique.

Dans cette configuration, la pellicule épithéliale entourant les débris de dégradation du tissu de granulation est complètement fermée sur elle-même et n'entre pas en communication avec la lumière radiculaire.

Description histologique (44).

On retrouve de la périphérie au centre trois zones distinctes :

- la capsule kystique formée d'un tissu conjonctif très dense, riche en fibroblastes et en fibres de collagène disposées en faisceaux concentriques. En regard de la lame basale épithéliale, se trouve un infiltrat cellulaire inflammatoire polymorphonucléaires, lymphocytes et plasmocytes sécrétant IgG et IgA majoritairement. C'est une zone bien vascularisée. Les lacunes de résorption osseuse à proximité sont occupées par des ostéoclastes.
- L'épithélium squameux stratifié non kératinisé de type Malpighien, d'épaisseur variable et qui tapisse toute la cavité
- La cavité kystique centrale qui contient le liquide purulent où on retrouve les paillettes opalescentes de cholestérol, des pigments d'hemosidérine, des cellules épithéliales desquamées nécrosées, des polynucléaires neutrophiles et des macrophages.

L'os qui entoure le kyste montre fréquemment des signes d'ostéolyse et d'ostéogénèse équilibrés.

2.2.2.2. Kyste vrai.

Ce kyste est dit « vrai » puisqu'il enserre complètement les tissus nécrosés infectés : en effet, la paroi épithéliale qui l'entoure est en continuité avec la lumière du canal radiculaire. Elle résulte probablement de la mise en relation de la coque épithéliale développée autour de la lésion avec les débris épithéliaux présents dans le ligament alvéolo-dentaire adjacent.

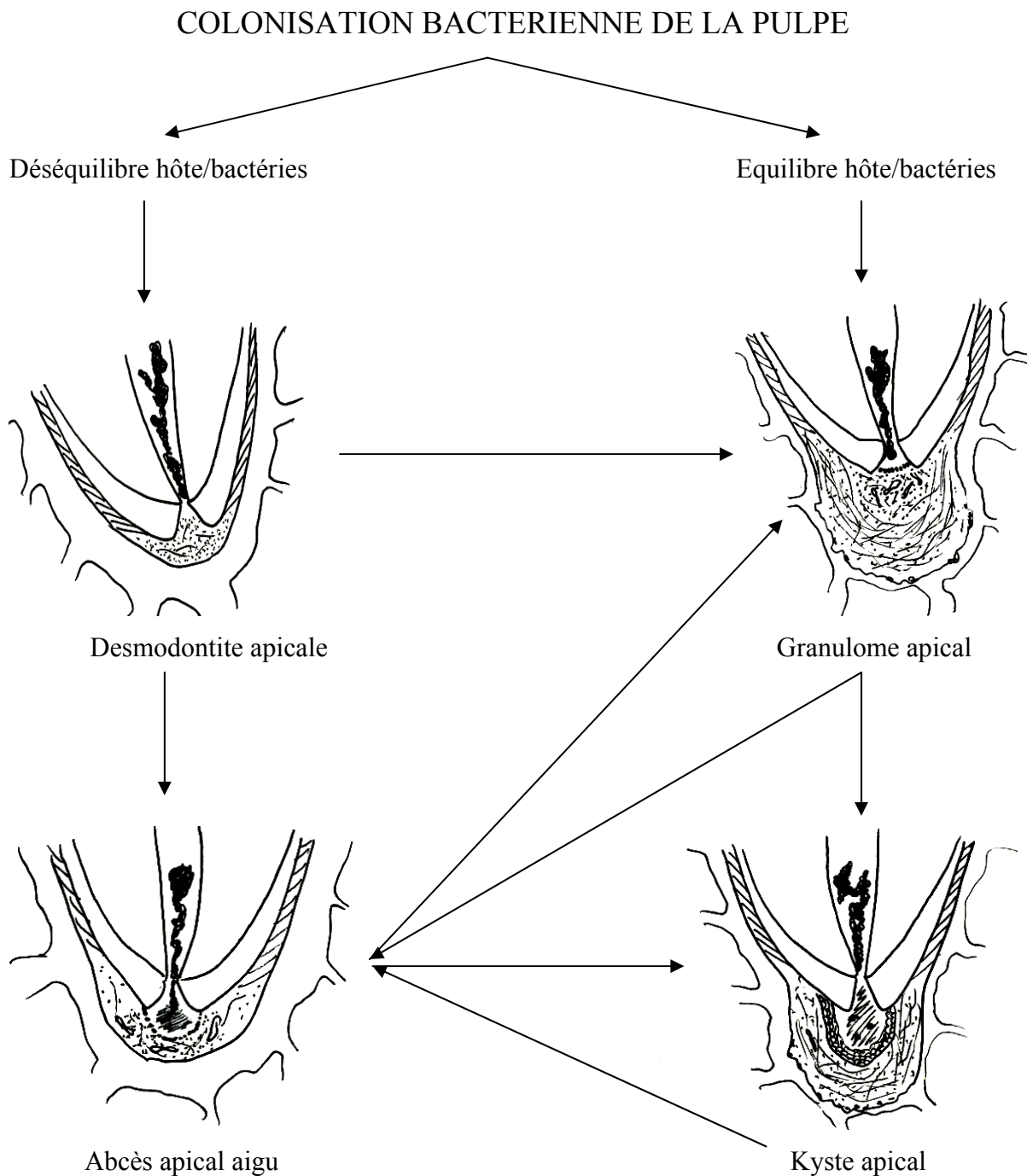


FIGURE 8 : pathogénèse des lésions périapicales.

2.2.3. Résorptions radiculaires.

Les infections chroniques sont les causes les plus fréquentes de résorption externe de la racine dentaire. Les tissus apicaux dentaires sont physiologiquement protégés de la résorption par, d'un côté, le précément et les cémentoblastes et, de l'autre côté, la prédentine et les odontoblastes. Si ces éléments sont détruits au cours de processus pathologiques, les tissus durs minéralisés perdent leur couche de protection et sont soumis à une dégradation clastique par des cellules plurinucléées (120).

Les résorptions externes apicales débutent généralement avec la formation d'un granulome périradicaire ou d'un kyste d'origine endodontique. Delzangles (22) a étudié histologiquement 40 granulomes et 40 kystes humains. Les résorptions associées à un granulome sont systématiques et généralement centrées sur le foramen, l'entourant complètement et peuvent concerner le cément voire la dentine. En revanche, un kyste présente, peu ou pas, de résorption des tissus durs apicaux. Si elles existent, ces zones de résorption sont de différentes tailles, non connectées et non centrées systématiquement sur le foramen.

Histologiquement, on peut distinguer les phases de résorption odontoclastique des phases d'apposition cémentoblastique. Les lacunes de résorption en nid d'abeille, à la surface radiculaire, appelées lacunes de Howship sont remplies de cellules géantes à activité odontoclastique (cémentoclastes puis dentinoclastes). Au-delà, le tissu de granulation occupe l'espace (89).

Des résorptions internes apicales sont observables, autant lors de granulomes que lors de formation kystiques (22).

Cette destruction des tissus dentaires apicaux aboutit à une dégradation de la jonction cémentodentinaire, constriction maximale du canal radiculaire et référence histologique pour les obturations endocanalaire. L'interface bactéries/défenses de l'hôte s'en trouve agrandie et constitue un nouvel enjeu, tant pour les bactéries qui vont pouvoir élargir leur attaque, que pour le système de défense qui voit s'agrandir le front.

Un cas particulier de résorption est la résorption de remplacement (120). Elle est dans la plupart des cas consécutive à une luxation de la dent concernée et résulte d'une nécrose du ligament alvéolo-dentaire sur une certaine étendue. La surface dénudée de la racine est alors intégrée au processus de remodelage physiologique. La dent est progressivement « changée en os » par résorption des tissus dentaires ; ceux-ci sont peu à peu remplacés par du tissu

osseux. L'absence d'amortissement des chocs, consécutif à l'élimination du ligament, rend la couronne dentaire très fragile. A la phase ultime de la résorption, la couronne se casse. Selon Tronstad, cette résorption est réversible si la surface de racine concernée ne dépasse pas les 20% (120).

2.2.4. Ostéite condensante.

Face à l'agression bactérienne et à la réaction inflammatoire qu'elle provoque, les tissus périapicaux peuvent dans certains cas réagir de façon différente. L'équilibre apposition//résorption peut être déséquilibré au profit de l'apposition, aboutissant à la densification de la zone osseuse périapicale.

Ce phénomène est surtout observé chez les sujets jeunes, au potentiel de défense plus important, en réponse à une agression bactérienne faible.

Description histologique (44).

Il est décrit un tissu osseux dense autour de l'apex, laissant peu de place aux espaces médullaires et à une faible population de cellules inflammatoires.

II. Immunopathogénie des lésions périapicales

L'objectif prioritaire de l'organisme est de limiter l'invasion bactérienne, puis de supprimer ces éléments dans la mesure du possible. La cavité pulpaire n'est pas accessible aux défenses immunitaires de l'hôte et constitue un véritable réservoir de bactéries, source continue d'agression plus ou moins puissante. A ce stade, la barrière physique de protection que constituent les tissus durs dentaires est dépassée : les bactéries sont en contact quasi direct avec le milieu interne.

1. La réaction inflammatoire primaire : réponse précoce.

1.1. Définition.

La réaction inflammatoire est la première réponse chimique de l'organisme à une agression. Elle se met en place très rapidement pour limiter la progression de l'agresseur et participe déjà à l'initialisation d'une réponse plus élaborée, spécifique de l'agresseur et capable d'apporter une protection durable. Elle dure quelques jours dans sa forme caractéristique, mais peut se prolonger et présenter des mécanismes modifiés quand le pathogène ne peut pas être éliminé (comme c'est le cas pour les lésions périapicales).

1.2. La flore bactérienne endodontique : étiologie des lésions périapicales.

Il est admis aujourd'hui que la grande majorité des lésions apicales trouvent leur origine dans la réaction des tissus périapicaux face à une agression bactérienne (106).

L'agression bactérienne de la région périapicale débute bien avant la colonisation bactérienne de l'apex dentaire. En effet, ce sont les éléments de l'inflammation pulpaire eux-mêmes qui, en réponse à l'agression bactérienne sus-jacente, provoquent les premières réactions périapicales. Par ailleurs, certains éléments bactériens ont pu migrer à travers la pulpe pour atteindre cette région.

D'autres pathogènes ont pu être isolés dans les lésions périapicales comme des levures et même des virus (106).

1.2.1. Caractéristiques de l'infection endodontique.

1.2.1.1. Origine.

Elle est considérée actuellement comme d'origine exclusivement exogène à partir de la cavité buccale. En effet, la majorité des espèces bactériennes retrouvées dans l'endodonte infecté appartiennent à la flore orale.

1.2.1.2. Infection pluribactérienne.

Le tissu pulpaire nécrotique stérile n'a pas d'activité immunogène nécessaire à la réalisation d'une lésion périapicale durable. En revanche, il constitue un excellent substrat à l'installation d'une flore bactérienne. Les débris cellulaires et la matrice extracellulaire nécrotique fournissent les nutriments nécessaires à la colonisation et à la croissance des bactéries.

Sundquist établit en 1994 la taxonomie de la flore canalaire (102). Selon son recensement, *Fusobacterium nucleatum* semble être l'espèce la plus fréquemment retrouvée. Puis viennent les streptocoques (*anginosus* et *mitis*), le peptostreptococcus, les cocci anaérobies à pigmentation noire (*Prevotella intermedia*), les bacteroides pigmentés asaccharolytiques (*Porphyromonas endodontalis*, *Porphyromonas gingivalis*), les Eubactéries, les Actinomyces, les cocci gram- asaccharolytiques. Jansen (38) et Siqueira (94) reprennent cette même taxonomie en 1996 et 2003 respectivement comme base à de nouvelles recherches.

L'évolution des techniques d'isolation bactérienne a permis la détection de bactéries jusqu'alors non repérées, du fait de leur culture difficile par les techniques classiques. La nested polymerase chain reaction (nPCR) permet en effet de détecter les ARNm produits spécifiquement par une espèce bactérienne après leur amplification génétique : la présence de campilobacter (94), de spirochètes (93) et de tréponèmes (93, 84) a ainsi pu être démontrée dans la flore endodontique.

1.2.1.3. Infection bactérienne sélectionnée.

Cet espace clos ou presque que constitue le canal radiculaire présente des caractéristiques permettant la sélection de certaines espèces bactériennes. Ainsi, par rapport à la flore de la cavité buccale riche de quelques 300 espèces, on ne retrouve dans le canal radiculaire infecté qu'une vingtaine de souches soumises à un environnement spécifique et à une pression

sélective importante. Les canaux fermés présentent une diversité de flore moindre que celle des dents ouvertes à la flore de la cavité buccale (24). Différents facteurs vont favoriser la croissance de certaines espèces et limiter, voire, empêcher celle d'autres espèces.

1.2.1.3.1. Le potentiel d'oxydo-réduction.

C'est un des déterminants écologiques majeurs (51). Au fur et à mesure de la progression des bactéries dans le canal, le niveau d'oxygène diminue du fait de la consommation par les bactéries aérobies (*Streptocoques*) - majoritaires au début de l'infection d'une dent ouverte - et de l'absence de renouvellement de l'oxygène. Ce phénomène favorise la croissance de bactéries anaérobies facultatives et strictes qui n'ont pas besoin d'oxygène pour survivre, telles que *Fusobacterium*, *Peptostreptococcus*, *Bacteroides à pigmentation noire* (BPB), *Prevotella*, *Eubacterium*, *Treponèmes*, *Actinomyces* et *Campylobacter*.

1.2.1.3.2. Le type de nutriments disponibles.

Il constitue le deuxième déterminant écologique. En effet, les bactéries peuvent être divisées en deux groupes : celles qui fermentent les carbohydrates (*Treponema socranskii* notamment) et celles qui fermentent les acides aminés et les peptides (*Bacteroides*, *Prevotella*,...).

La proportion des premières diminue assez rapidement au sein de la flore endodontique du fait de l'absence de ce type de nutriment dans le milieu.

Les bactéries restantes, celles du deuxième groupe, trouvent les nutriments nécessaires à leur croissance dans le milieu environnant : fluides tissulaires et produits de dégradation des tissus de l'hôte. Des **interactions nutritionnelles** entre espèces bactériennes différentes vont survenir dans ce contexte. Les bactéries à activité protéolytique fournissent non seulement les éléments nécessaires à leur survie, mais aussi à celle d'autres espèces qui n'ont pas cette capacité. Les *Porphyromonas gingivalis* (*Bacteroides*) augmentent significativement, en présence d'hémine et de succinates, la croissance de certains types de *Prevotella intermedia* (14). Or, *Campilobacter rectus* produit un facteur de croissance ressemblant à l'hémine et a une grande activité protéolytique (102).

Ces phénomènes aboutissent à la formation **d'association interbactérienne** : c'est ainsi que *Campilobacter rectus* est associé positivement avec *P. gingivalis* et *P. intermedia*. De la

même façon, *F. nucleatum* est associé positivement avec *P. micros*, *P. endodontalis* et *C. rectus* (102).

Enfin des produits issus de la digestion de certaines espèces bactériennes peuvent servir de nutriments à d'autres espèces bactériennes (102).

La flore endodontique est proche de celle des poches parodontales, car elles sont soumises à des conditions de sélection assez proches. Y **dominent les bactéries anaérobies, strictes ou facultatives, Gram -, avec une organisation spatiale** particulière : les anaérobies facultatives sont plus spécifiquement situées dans la partie coronaire, alors que les anaérobies strictes sont majoritairement apicales. Par rapport à la flore d'une poche parodontale, le nombre d'espèces bactériennes présentes dans un endodonte infecté est plus restreint : Stashenko (97) retient des valeurs **de 1 à 7 espèces bactériennes endocanalaire**s pour plusieurs centaines dans les poches. La flore canalaire est donc dominée par des bactéries anaérobies dont certaines sont plus ou moins régulièrement présentes (102). Les aérobies ne sont que très rarement retrouvées et semblent présentes après avoir été introduites lors du traitement (*Pseudomonas aeruginosa*) (102).

1.2.1.4. Infection évoluant avec le temps.

Après la colonisation et l'extension de la flore, les bactéries vont entrer en compétition pour les nutriments qui se raréfient ; les conditions physico-chimiques se modifient du fait de l'activité bactérienne et des caractéristiques anatomiques du milieu. Les germes anaérobies facultatifs utilisent l'oxygène restant, permettant la sélection et la croissance des germes anaérobies stricts spécifiques de l'infection endodontique. La flore jeune de la pulpe nécrosée d'une dent ouverte ressemble encore à la flore orale avec un rapport aéro-anaérobies important. Mais cette tendance s'inverse au cours du temps et au fur et à mesure de la progression du développement bactérien : 6 mois suffisent selon Lasfargue et coll. à ce qu'elle devienne totalement **anaérobie stricte ou facultative** (80).

Parallèlement à la **sélection anaérobie**, la flore montre un rapport Gram +/Gram - qui diminue avec le temps. Les **Gram - deviennent prédominants assez rapidement**, dans les quinze premiers jours sur le modèle animal de rats, chez qui on induit des lésions périapicales par exposition pulpaire (34). Sur ce modèle, **l'augmentation de la diversité de la microflore, de sa taille numérique, de la prédominance des bactéries anaérobies et Gram- se fait au cours de la phase d'expansion active de la lésion.**

De nombreuses **interactions inter-espèces** entrent en jeu :

- des phénomènes actifs d'**adhésion** ou passifs de **réention** entre deux bactéries
- **synergisme** : se dit de bactéries qui exercent une fonction commune avec une économie de moyens. L'effet obtenu est supérieur à celui de l'addition des effets obtenus par chaque espèce prise séparément. Ce phénomène est observé entre *Treponema denticola* et *Porphyromonas gingivalis* ; *Fusobacterium nucleatum* et *Peptostreptococcus micros* ; *Porphyromonas endodontalis* et *Wollinella recta* (14). Il accentue la croissance et la pathogénicité des espèces concernées (102).
- **commensalisme** : se dit de deux espèces qui profitent l'une de l'autre sans se nuire mutuellement. L'ensemble de la flore profite des actions de certaines bactéries : production de facteurs de croissance, fourniture de nutriments à partir de la dégradation des éléments tissulaires, résistance à la phagocytose, destruction du potentiel de défense (complément et immunoglobulines), voire même mort des leucocytes par la leucotoxine, propriété exclusive des *Actinomyces actinomycetemcomitans* (102).
- **antagonisme** : se dit d'espèces dont les actions s'opposent à leur survie ou aux fonctions de l'une ou de l'autre. C'est le cas pour les *Streptocoques*, *Arachnia proprionica*, *Capnocytophaga ochracea* et *Veillonella parvula* qui sont des espèces associées négativement avec les autres bactéries (102). Certaines bactéries peuvent sécréter des bactériocines rendant impossible l'implantation de nouvelles souches.

Globalement, les bactéries tendent à croître en nombre au cours du temps et fatalement à envahir les tissus voisins lors de leur développement. Il existe une corrélation positive entre la capacité des bactéries à détruire les immunoglobulines diffusant à partir du périapex et leur nombre (38). Cette capacité est aussi associée à l'augmentation de la taille de la lésion périapicale. Les protéinases spécifiques des immunoglobulines apportent l'avantage supplémentaire d'éliminer une partie du potentiel de défense de l'hôte, ce qui permet une destruction plus étendue.

1.2.1.5. Infection circonscrite.

La flore des infections endodontiques se situe dans un espace inextensible, le système canalaire ; elle ne possède pas la capacité de dégrader les tissus durs directement. Elle se nourrit des restes de pulpe nécrosée, puis des fluides coronaires, canaliculaires et apicaux.

Elle est constituée de différentes colonies de bactéries adhérentes aux parois radiculaires et pénétrant dans les canalicules avec le temps (67). Les phénomènes d'adhésion et de rétention mettent en relation les différentes colonies.

Ces bactéries sont majoritairement non mobiles, ce qui limite leur extension à l'espace périapical. De plus, à ce niveau, la barrière de défense est préservée et contient les bactéries dans le canal par la formation d'une ceinture fibro-conjonctive, laissant passer les cellules phagocytaires, mobilisées lors de la réaction inflammatoire des structures périapicales. Une barrière de PMNs se constitue en regard du foramen apical. Kronsfield, en 1939, considère le granulome comme un lieu de destruction de bactéries et non comme un lieu de vie. Plus récemment, Walton et Ardjmand n'ont pas trouvé de bactéries dans les 24 lésions périapicales qu'ils ont induites, hormis quelques-unes en cours de phagocytose, à proximité immédiate du foramen (128). Il n'en reste pas moins que des bactéries extra-radiculaires sont retrouvées de façon transitoire :

- lors d'épisodes aigus, d'abcédation et de symptomatologie douloureuse
- ou de façon plus durable, lorsqu'une fistule s'est créée, permettant l'évacuation de l'infection par voie périmaxillaire.

La persistance de germes extra-radiculaires est donc possible mais, de toute façon, limitée dans le temps, sauf pour les espèces bactériennes qui peuvent résister à la phagocytose (65). Il s'agit de germes spécifiques, *Actinomyces israeli* et *Arachnia propionica*, capables de survivre dans la région périapicale, et responsables d'une grande partie des échecs de traitement endodontique. Leur accès à cette zone dépend des conditions apicales : processus d'exacerbation, résorption massive, kyste infecté, contamination périapicale par sur-instrumentation endodontique.

Cas particulier des infections réfractaires aux traitements.

Dans ce cas, il s'agit de dents dont le traitement radiculaire n'a pas abouti à la guérison de la lésion périapicale. L'hypothèse est que la réaction inflammatoire est entretenue par la persistance de bactéries, résultant soit d'une désinfection incorrecte de la totalité de l'endodonte, soit de la survie de certaines espèces aux traitements antiseptiques conventionnels. Wayman a étudié 58 cas de lésions réfractaires au traitement, dont la moitié ne présentaient pas de communication avec la cavité buccale (129). 93 % des lésions ouvertes vers l'extérieur et 83 % des lésions fermées montraient des cultures positives de bactéries

majoritairement anaérobies, le nombre moyen de bactéries étant supérieur dans les lésions ouvertes. Certaines bactéries ont la capacité d'envahir les tubulis dentinaires jusqu'à une profondeur telle qu'elles ne sont plus accessibles au traitement chimio-mécanique du canal infecté. C'est le cas de *F.nucleatum*, *E. alactolyticum*, *E.nodatum*, *L.casei* et *P.micros* qui ont un haut degré d'invasion et une haute infectivité (67).

En 1990, Tronstadt a observé à la surface de racines en rapport avec des lésions réfractaires des structures organisées de bactéries (121). Celles-ci constituent, en effet, une véritable plaque bactérienne constituée d'éléments bactériens et d'une matrice non structurée qui les entoure et que l'auteur appelle « manteau lisse ». Cette matrice est présente dans les dix cas qu'il a étudiés. Le manteau est constitué de polysaccharides extracellulaires. Son rôle est de fournir des nutriments aux bactéries saccharolytiques, de permettre la diffusion des éléments nutritionnels, d'isoler les bactéries des attaques de l'hôte.

Les conditions particulières de la niche écologique permettent alors une nouvelle sélection de flore aboutissant à une association des germes les plus résistants : *Actinomyces israelii* (87), *Arachnia proprionica* (87), *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* (82), *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida*. Ces germes sont à la fois capables de résister aux matériaux utilisés au cours du traitement et de survivre dans un milieu très pauvre en nutriment (comme l'espace entre l'obturation et la paroi radiculaire ou les zones non obturées), puisant les nutriments nécessaires à leur survie au sein des fluides d'origine périapicale ou coronaire.

La cavité pulpaire infectée n'est pas accessible aux mécanismes de défenses du fait de l'absence d'irrigation directe : le pédicule vasculonerveux est « coupé » et s'arrête au niveau des structures périapicales. Ainsi, la dent devient un véritable « vivier » à bactéries : certes elles sont isolées mais elles restent présentes, vivantes, voire croissantes et constituent une irritation continue pour le périapex, que ce soit directement par leur possibilité de migration périapicale, ou par les diverses substances qu'elles peuvent libérer et pour lesquelles la barrière phagocytaire n'est pas imperméable.

Deux cas de figures se présentent : soit la dent infectée est « ouverte », soit elle est « fermée ». Dans le premier cas, la flore endodontique est en rapport direct avec la flore de la cavité buccale : la contamination du système canalaire résulte de l'évolution d'un processus carieux, d'une fracture, d'une fêlure, de la communication avec une poche parodontale ou de l'exposition dentinaire consécutive à une perte d'attache. Dans le second cas, l'endodonte est isolé du milieu extérieur. Des microorganismes ont été trouvés au sein de telles dents (1), ce

qui dément le concept de lésion aseptique. Abou-Rass y trouve une prédominance de *Streptocoques* facultatifs, des *F.nucleatum*, des *Bacteroides*, des *Peptostreptococcus*, des *Staphylocoques* ainsi que des représentants d'*Actinomyces* et d'*Arachnia proprionica* responsables de lésions réfractaires aux traitements. Il estime que ces germes très virulents et invasifs ne peuvent être totalement éliminés du canal par un traitement chimiomécanique local et nécessite l'usage d'antibiotiques et un traitement chirurgical systématique (1).

1.2.2. Les facteurs d'agression.

1.2.2.1. Les structures bactériennes.

Par sa seule présence, une bactérie stimule les cellules de l'immunité innée et adaptative par les molécules antigéniques qu'elle expose en surface. Les anticorps circulants s'y fixent et facilite sa reconnaissance par les phagocytes : c'est l'opsonisation.

Les éléments de surface bactériens participent à la voie d'activation alterne des molécules du complément. A terme, cette activation produit des médiateurs inflammatoires puissants et participe à l'opsonisation.

1.2.2.2. Les productions bactériennes.

La bactérie libère également dans le milieu des éléments d'agression tissulaire : des enzymes protéolytiques et des toxines.

Les enzymes protéolytiques se classent en 3 groupes :

- les **protéases dirigées contre les molécules de défenses** : certaines bactéries sont en effet capables de dégrader les molécules du complément ou les immunoglobulines (*Porphyromonas* et *Prevotella*) (38). Les enzymes que sécrètent ces germes présentent le double avantage de fournir des nutriments aux bactéries et d'échapper au système de défense de l'hôte.
- les **protéases dirigées contre les éléments de la matrice extra-cellulaire** : ce sont les métalloprotéases de la matrice (MMP). Elles désorganisent la matrice pour progresser et se nourrir des nutriments ainsi libérés.
- les **protéases des protéines ferriques** : l'hémolysine est une protéine capable de détruire les molécules d'hémoglobine et éventuellement de récupérer le fer indispensable à la survie de nombreuses bactéries.

Les **toxines** sont des molécules toxiques qui diffusent dans les tissus. Elles agissent donc à distance de leur site de sécrétion. On distingue les exo- des endo-toxines : les premières sont sécrétées par les bactéries vivantes en cours de croissance, les secondes sont libérées lors de la lyse bactérienne.

Les **exotoxines** sont des protéines sécrétées par certaines bactéries vivantes Gram⁺ ou -, toxoïdes et très antigéniques. Leur action sur l'hôte ne nécessite pas la présence de la bactérie sécrétrice. Le plus souvent la cible moléculaire des exotoxines est à l'intérieur des cellules de l'hôte. Le *Staphylococcus aureus* est un producteur important d'exotoxines (83).

Les **endotoxines** n'existent que dans les bactéries Gram-, insérées dans leur membrane externe. Il s'agit de molécules complexes lipopolysacharidiques (LPS). Leur action n'est pas directement dirigée sur les cellules de l'hôte, mais elles les obligent à sécréter des médiateurs qui agissent localement ou à distance (75). Cette molécule est un amplificateur des réactions inflammatoires (24).

Le LPS participe à la pathogénèse des lésions périapicales (132). Son action est importante dans les premiers stades de formation des lésions : l'expansion active. Sa présence dans les lésions est hautement corrélée à la présence d'inflammation (88). Si les lésions périapicales sont pour la plupart aseptiques, les produits bactériens diffusibles y stimulent les éléments de défense cellulaires et moléculaires et sont directement toxiques pour de nombreuses cellules.

Les constituants de la paroi des bactéries Gram + (peptidoglycane, acide lipoteïchoïque) ont aussi des propriétés inflammatoires (24). Par rapport au LPS, le peptidoglycane semble néanmoins avoir une efficacité moindre quant à la stimulation de la production de cytokines (42).

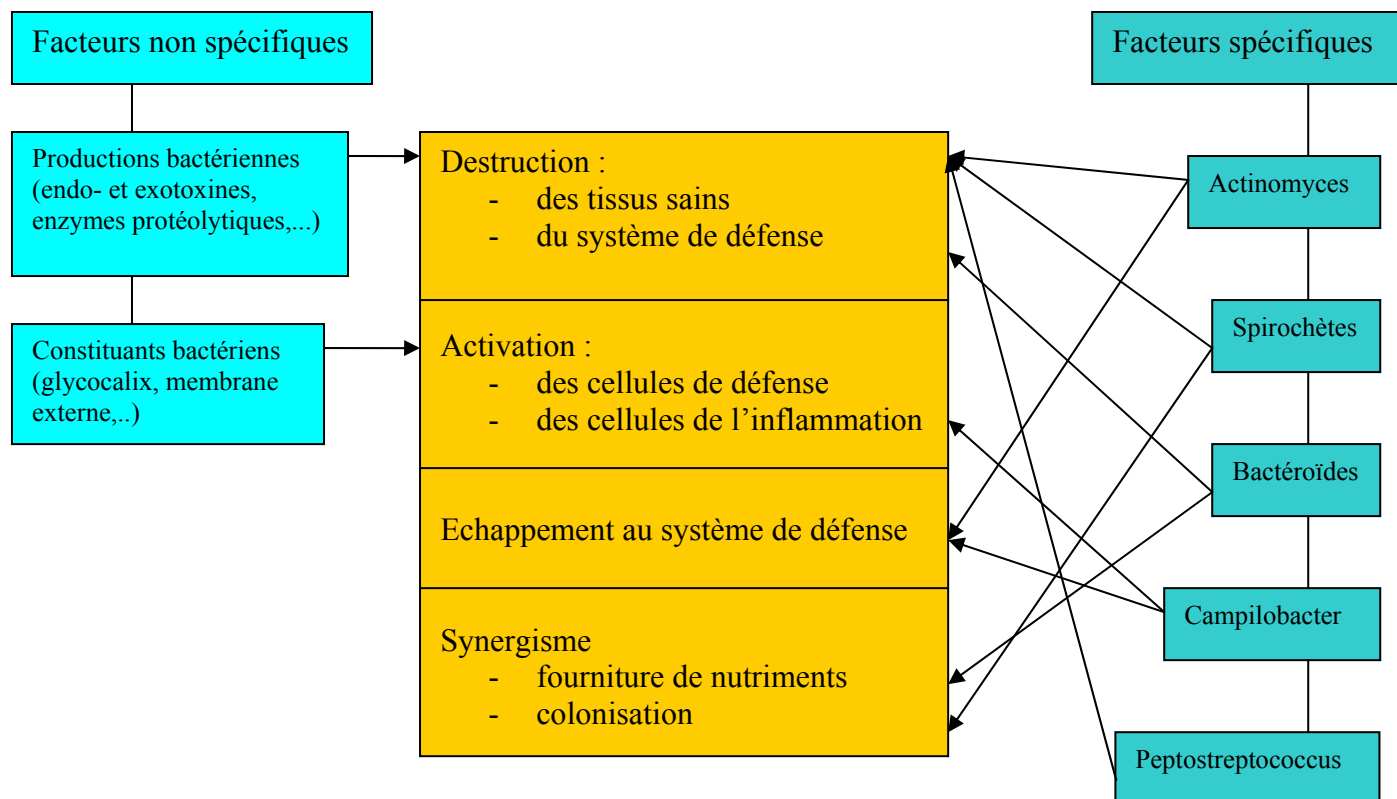


FIGURE 9 : les facteurs d'agression bactériens.

Ainsi le périapex reçoit d'une part les médiateurs inter-cellulaires élaborés par les cellules de défense pulpaire (cytokines, médiateurs lipidiques, ...) et les éléments de dégradation cellulaire (protéases lysosomales, radicaux libres oxydants) et, d'autre part, les éléments bactériens, exotoxines, endotoxines et enzymes protéolytiques d'origine bactérienne (65).

1.3. Réponse de l'hôte.

Face à cette attaque, l'organisme déploie différentes stratégies pour contenir les agents agressifs, puis les détruire. Les lésions périapicales sont des lésions secondaires à une infection endodontique, elle-même constituée progressivement. Ainsi la pulpe, avant de se nécroser et de s'infecter, a réagi et enclenché une réponse défensive qui n'a pas été suffisante pour empêcher la progression bactérienne. C'est ainsi qu'au niveau apical, la réaction inflammatoire est déjà en place lors de l'arrivée des bactéries aux portes du périapex. Les divers médiateurs de l'inflammation sont présents dans la matrice extra-cellulaire ainsi que des débris cellulaires et bactériens.

Tous ces éléments exercent leur fonction dans le tissu périapical.

1.3.1. Réception de l'agression.

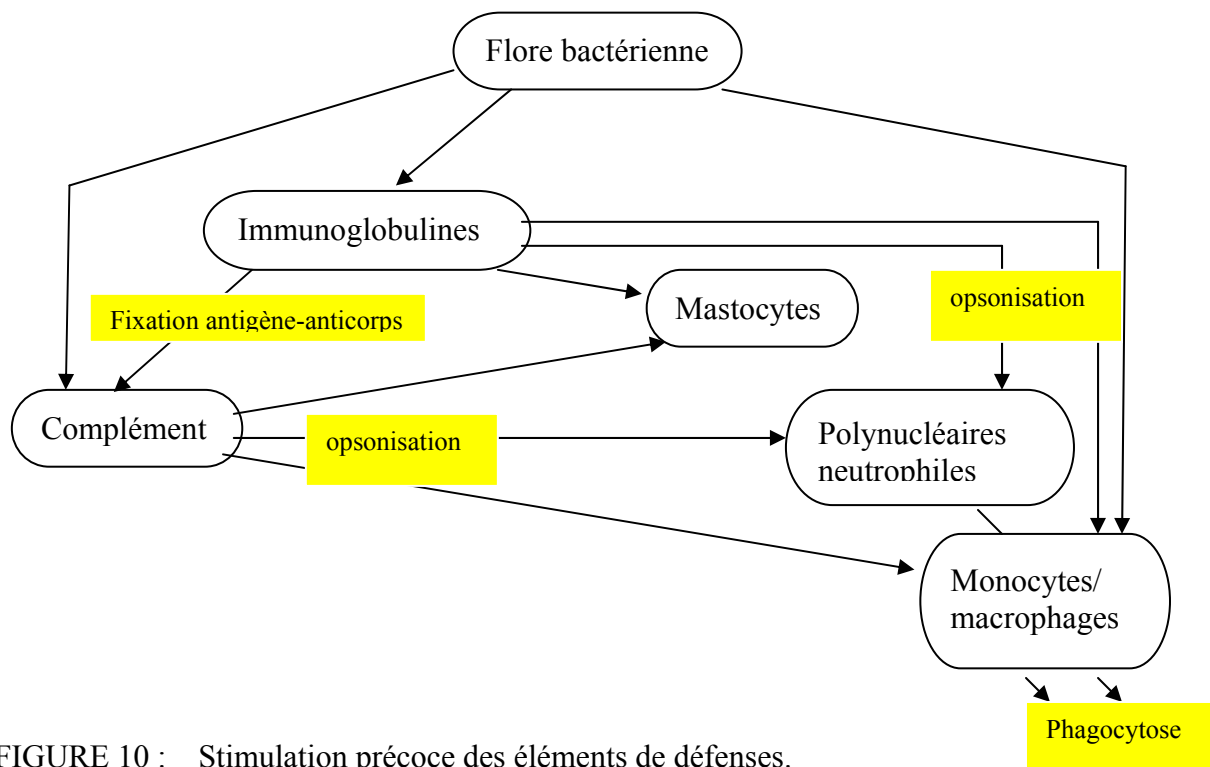


FIGURE 10 : Stimulation précoce des éléments de défenses.

1.3.1.1. Humorale.

Les premiers éléments de l'hôte à intervenir sont les protéines du complément et les anticorps circulants (39).

1.3.1.1.1. Les anticorps.

Au sein de l'immunité spécifique, les anticorps circulants appartiennent à la superfamille des immunoglobulines. Celles-ci existent soit sous forme soluble, ce sont les anticorps circulants, soit sous forme de récepteurs membranaires, les BCR (B cell receptor) sur les lymphocytes B. Ces molécules présentent une très grande diversité. Elles sont capables de reconnaître de façon spécifique un très grand nombre d'antigènes. Cette particularité est rendue possible par plusieurs mécanismes génétiques intervenant lors de leur synthèse.

1.3.1.1.1.1. Origine.

Ces anticorps sont synthétisés et sécrétés par les lymphocytes B et les plasmocytes de façon plus abondante.

1.3.1.1.1.2. Description.

Les immunoglobulines sont constituées de deux chaînes légères (L pour light) et de deux chaînes lourdes (H pour heavy). Il existe 9 types de chaînes lourdes, qui vont définir la classe (IgA, IgD, IgE, IgD et IgM) et la sous-classe de l'immunoglobuline (IgG1, IgG2, IgG3).

Les chaînes H sont plus grandes et comportent trois domaines constants pour un domaine variable, alors que les chaînes L ont un domaine constant et un domaine variable.

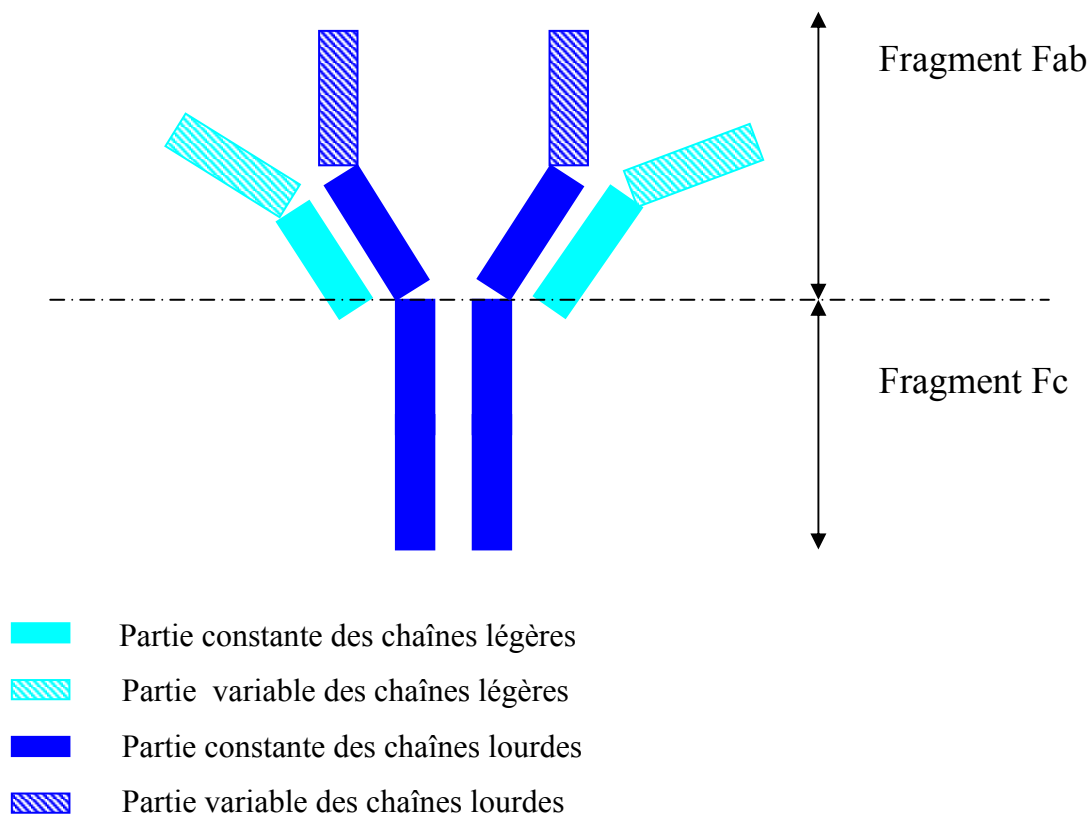


FIGURE 11 : Structure moléculaire des immunoglobulines.

La partie reconnaissant l'antigène est appelée fragment Fab (ab=antigen binding), la structure restante constitue le fragment Fc (c=constant), constitué de chaînes lourdes uniquement.

Au sein des domaines variables, des zones d'hypervariabilité au nombre de trois par chaîne sont observées : ce sont les déterminants de la complémentarité. On appelle épitope la partie de l'antigène qui est reconnue par l'anticorps, et le paratope la partie de l'anticorps qui reconnaît cet épitope. Ce paratope est constitué de l'association des zones hypervariables.

Les anticorps produits par les plasmocytes pulpaire, avant complète nécrose septique, reconnaissent l'antigène spécifique. Ils participent ainsi à **l'opsonisation** des molécules qu'ils lient, les rendant accessibles aux phagocytes préalablement attirés dans cette zone sous l'action de chimiokines pulpaire. De plus, cette fixation antigène-anticorps participe à **l'activation de la voie classique du complément** qui aboutit à la libération de médiateurs inflammatoires puissants : **le C3a et le C5a**.

1.3.1.1.2. Les molécules du complément.

Il s'agit d'une famille d'une trentaine de protéines réparties en protéines plasmatiques, récepteurs et protéines régulatrices. Elles interagissent entre elles en une cascade de réactions chimiques aboutissant à de nombreux effets biologiques : de l'opsonisation à la régulation de la réponse immunitaire, en passant par le déclenchement de la réaction inflammatoire. La plupart des molécules du complément se fragmentent et l'interaction des fragments de scission avec des récepteurs membranaires cellulaires est à l'origine de différents effets biologiques.

1.3.1.1.2.1. Origine.

Ces molécules sont principalement synthétisées par les cellules du foie, les cellules épithéliales intestinales et les monocytes-macrophages.

1.3.1.1.2.2. Description.

La demi-vie de ces molécules est de l'ordre de 24 heures : elles sont synthétisées rapidement et renouvelées constamment.

Les protéines des **voies classique et terminale** sont classiquement désignées de C1 à C9, chacune étant composée de plusieurs sous-unités ($C1 = C1q + C1r + C1s$). Une fois clivées, les fragments résiduels gardent le même code auquel on ajoute une lettre minuscule (C3 devient C3a et C3b). Si elles sont inactives, elles sont signalées par un i minuscule supplémentaire.

Les molécules de la **voie alterne** sont désignées par des lettres majuscules : P (properdine), facteur B (C3 proactivateur), facteur D (C3 proactivateur convertase).

Spontanément ces protéines vont s'assembler en présence de certains éléments. Ainsi les sous-unités C1q, C1r et C1s en présence d'ions calcium, le C2 et le C4 en présence de magnésium.

1.3.1.1.2.3. Activation du complément.

L'activation de ces protéines est rapide et locale

Elle se fait par une cascade de réactions : un premier composé se lie à une autre protéine et acquiert ainsi une activité protéolytique, lui permettant de cliver un deuxième composé. Un

des fragments obtenus va acquérir à son tour une activité protéolytique pour cliver un troisième élément et ainsi de suite.

L'initiation de l'activation peut se faire par trois voies :

- **la voie classique d'activation** qui nécessite la présence d'immunoglobuline associée à la molécule C1
- **la voie des lectines** est enclenchée par la fixation de lectines plasmatiques à des résidus osidiques des surfaces cellulaires ou bactériennes
- **la voie alterne** est déclenchée par les endotoxines bactériennes comme le LPS des bactéries Gram-. Dans cette voie, les anticorps ne sont pas obligatoires : elle peut être activée quasi-instantanément après l'introduction d'un agent pathogène, l'apparition des premières immunoglobulines étant décalée de 5 à 7 jours (57).

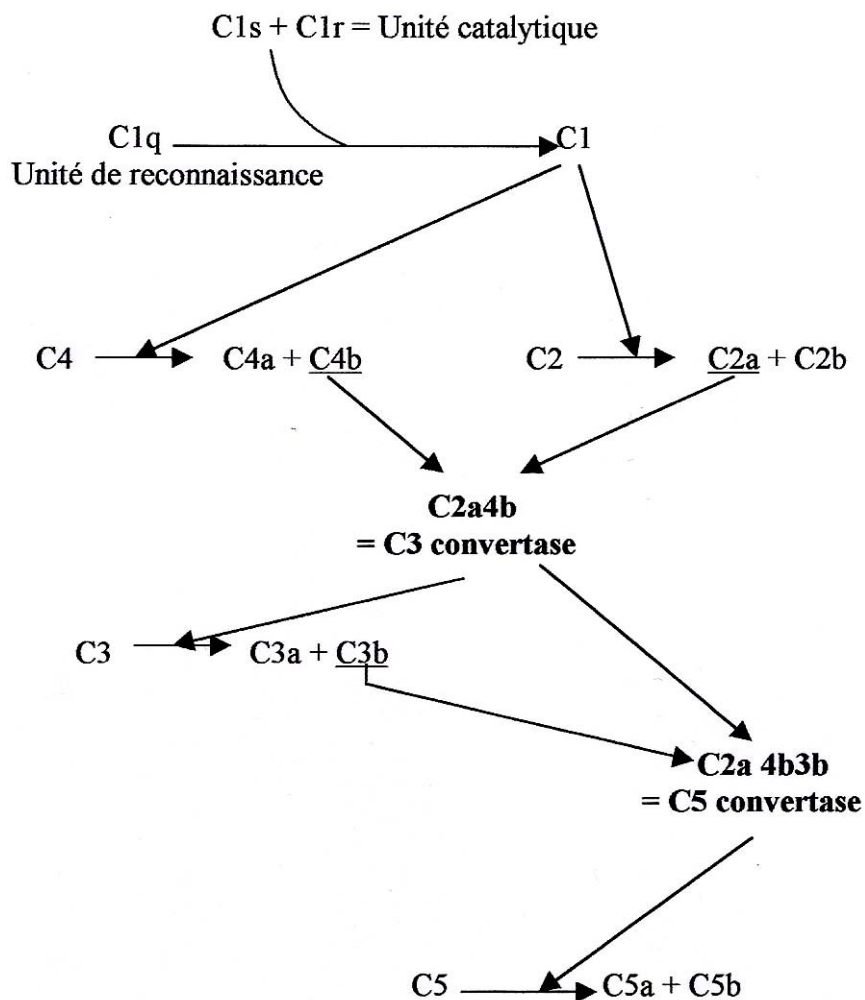


FIGURE 12 : voie classique d'activation du complément.

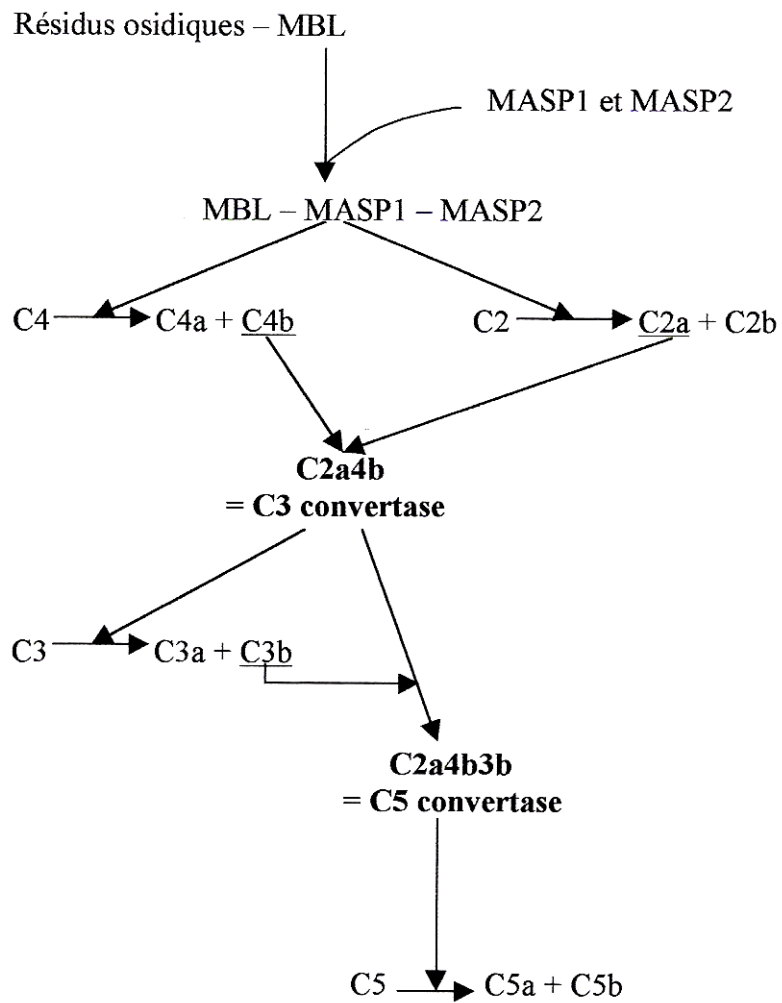


FIGURE 13 : voie des lectines.

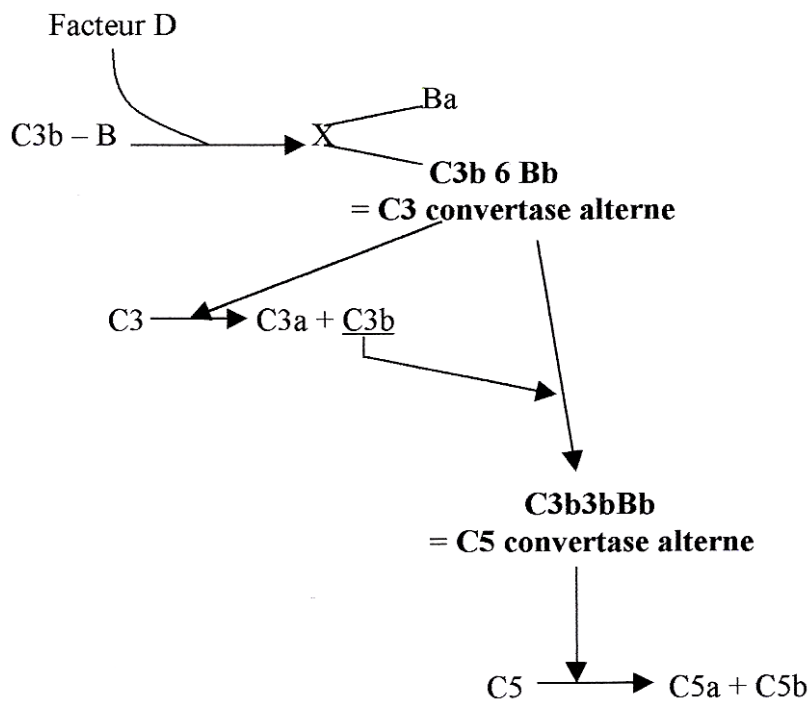


FIGURE 14 : voie alterne d'activation du complément.

Toutes les surfaces bactériennes ne déclenchent pas la voie alterne. A ce jour, on en ignore les causes. Différents hypothèses sont avancées : certaines surfaces bactériennes riches en acide sialique résisteraient mieux, d'autres bactéries favoriseraient la liaison du facteur H au C3b ce qui le rend sensible à l'inactivation par le facteur I (37). Il semblerait donc que certaines bactéries aient développé des stratégies de résistance.

Face à une agression bactérienne plurispécifique, les trois voies d'activation du complément sont retrouvées. Si une espèce présente une résistance à une des trois, il reste les deux autres. La composition de la paroi bactérienne conditionne le type de voie activée et la façon dont le complément neutralise le germe : **bactériolyse** ou **opsonisation et phagocytose**. Le LPS des bactéries Gram- active la voie classique par leur lipide A et la voie alterne par leur chaîne polyosidique. Les bactéries Gram+ ont développé un système de défense face au complément : leur capsule riche en acide sialique limite l'action de la voie alterne. Ils peuvent néanmoins être phagocytés après opsonisation par la voie classique faisant intervenir des anticorps mais avec un délai de 5 à 7 jours.

1.3.1.2. Cellulaire.

A ce stade de formation d'une lésion périapicale, toutes les cellules de l'immunité sont présentes sur le site, **attirées par chimiotactisme lors de la réaction inflammatoire pulpaire**. Cependant, les phagocytes (les macrophages et les neutrophiles) sont toujours en première ligne pour la reconnaissance d'une agression.

1.3.1.2.1. Les monocytes-macrophages (100 ; 83).

1.3.1.2.1.1. Origine.

Les macrophages appartiennent à la famille des phagocytes mononucléés. Ces cellules tissulaires peuvent avoir différents types morphologiques et se différencieront en 3 types de cellules spécialisées : **cellules purement phagocytaires, cellules présentatrices de l'antigène ou cellules régulatrices de la réponse immunitaire.**

Cette lignée trouve son origine dans la moelle hématogène. A partir d'une cellule souche pluripotente deux voies se dessinent : la voie lymphoïde qui donnera les lymphocytes et la voie myéloïde à l'origine de toutes les autres lignées sanguines. La lignée monocytes-

macrophages ou GM CFU (granulocytes-monocytes clony forming unit) se différencie à partir d'une cellule souche pluripotente sous l'action du facteur de croissance GM-CSF (Colony Stimulating Factor pour les Granulocytes et les Monocytes), puis du MCSF (monocytes colony stimulating factor) pour aboutir aux monocytes.

Une fois individualisés, ils sortent de la moelle hématogène pour rejoindre le compartiment sanguin où ils resteront avant d'être appelés à pénétrer dans les tissus. Ce nouveau changement de compartiment les fait passer de monocytes à macrophages, et, se produit de façon physiologique pour constituer la population des quelques macrophages résidents, ou lors de mécanismes pathologiques liés à la présence dans un tissu de substances nécrotiques, de micro-organismes ou d'inflammation, et dans ce cas leur infiltration est massive.

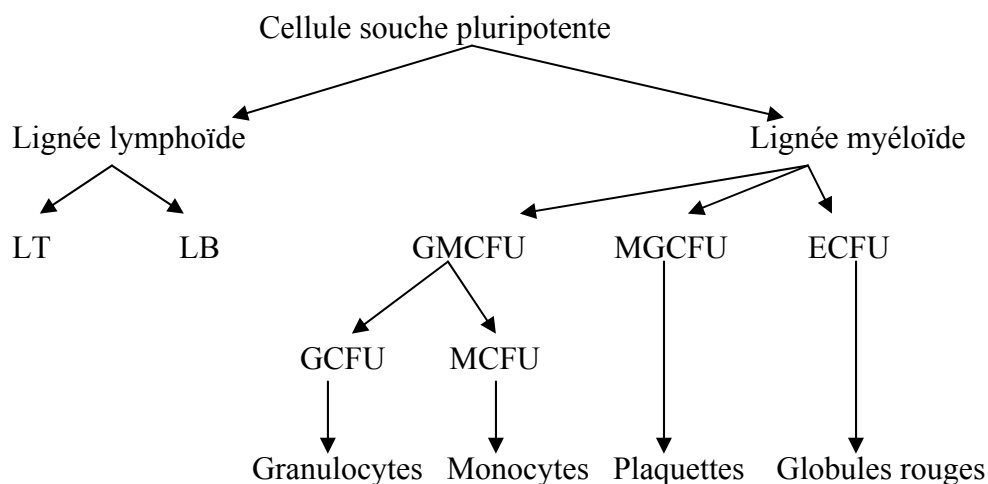


FIGURE 15 : hématopoïèse.

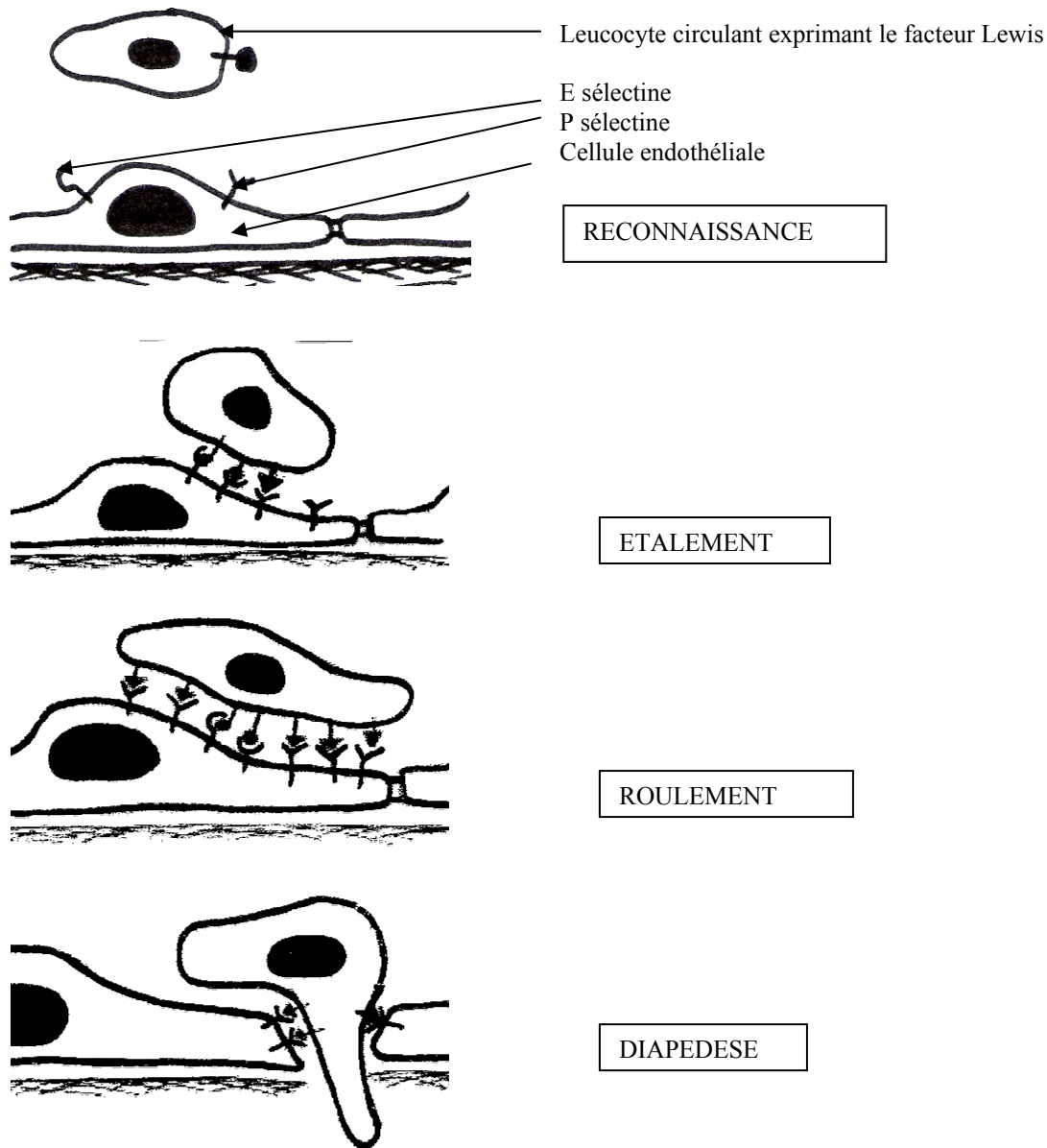


FIGURE 16 : la diapédèse.

Le changement de compartiment des phagocytes et de l'ensemble des leucocytes répond à un mécanisme faisant intervenir des molécules membranaires : la **diapédèse**. Les leucocytes exposent à leur surface une molécule spécifique de la diapédèse : le **facteur Lewis**. Cette molécule est reconnue par des lectines des cellules endothéliales. La fixation de ces lectines à leur ligand « fixe » le leucocyte à la paroi endothéliale. Ce dernier roule sur lui-même et pénètre dans le tissu sous-jacent grâce à un écartement des cellules endothéliales.

1.3.1.2.1.2. Description cytologique.

- Structure.

Les macrophages phagocytaires sont de grandes cellules mononucléées, arrondies, mobiles. Leur taille varie de 15 à 25 μm . Elles présentent une surface membranaire irrégulière avec de nombreux petits pseudopodes témoignant de leur activité phagocytaire. Les monocytes ont une durée de vie assez longue, de 2 mois à deux ans.

Les macrophages de type sécréteur impliqués dans la régulation de la réponse immunitaire sont de grandes cellules. Elles sont rares dans un tissu normal, mais elles jouent un rôle important dans les **réactions immunitaires à médiation cellulaire T**.

Les macrophages présentant l'antigène disposent de longs prolongements cytoplasmiques ramifiés et contiennent peu d'organites de synthèse. Ces cellules exercent cette action soit localement, soit au sein du ganglion lymphatique drainant la zone concernée et prennent le nom de cellules dendritiques.

- Ultrastructure.

Ces cellules présentent un noyau encoché et des organites de synthèse en nombre variable selon le type de macrophage, mettant en évidence leur activité synthétique.

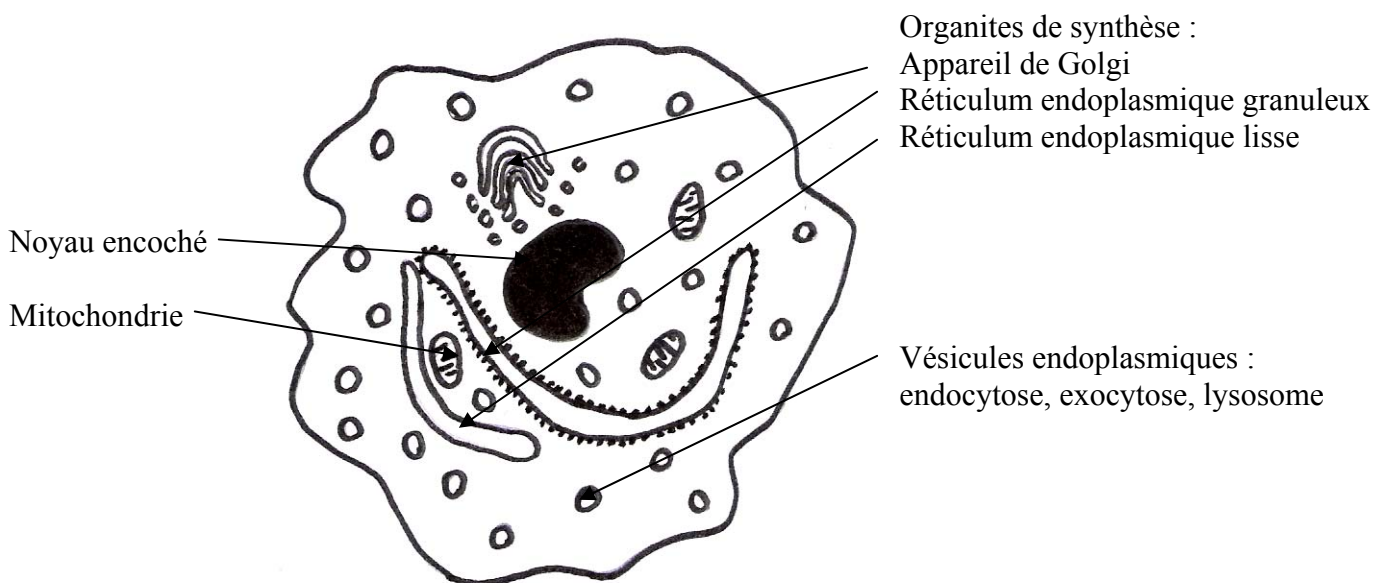


FIGURE 17 : macrophage de type phagocytaire.

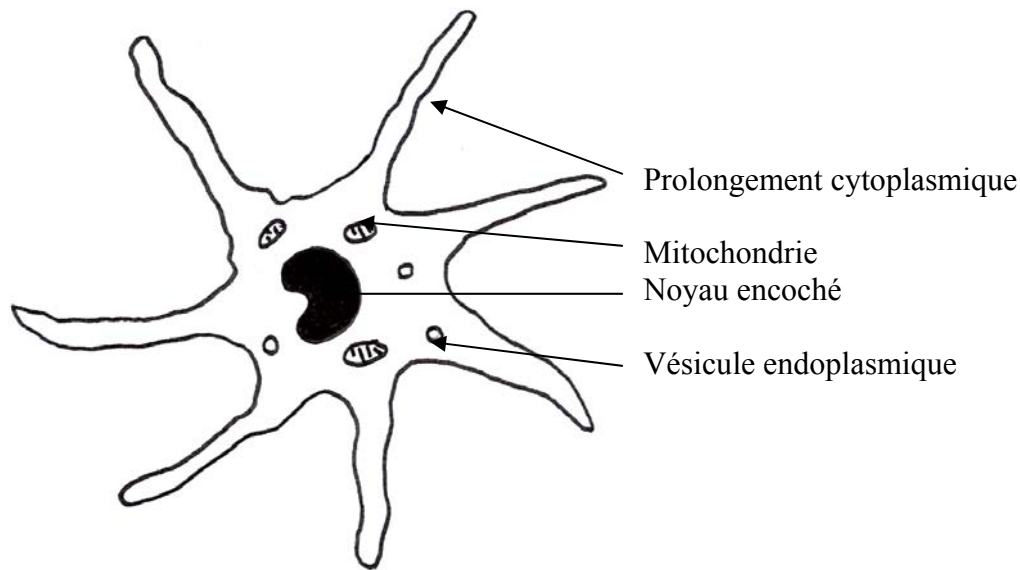


FIGURE 18 : macrophage de type dendritique.

1.3.1.2.1.3. Mécanismes de reconnaissance.

1.3.1.2.1.3.1. Reconnaissance directe des bactéries.

Les cellules de la lignée monocytes-macrophages, attirées par les signaux envoyés dès le début de l'atteinte pulpaire, exercent au sein du périapex leurs actions de **phagocytose**, de **signalisation** auprès d'autres cellules et de **chimiotactisme**. Ils reconnaissent directement certaines structures bactériennes, notamment le LPS, endotoxine des bactéries gram -, mais aussi des structures de la paroi des gram+, l'acide lipoteïchoïque, et des produits d'origine bactérienne à l'aide de récepteurs exprimés en surface :

- des **protéines à 7 domaines transmembranaires**, capables de lier les tripeptides formylés produits par les bactéries.
- des **lectines de type C** : parmi ces lectines on peut citer le récepteur au mannose, qui active la phagocytose du micro-organisme. Des récepteurs d'autres sucres permettent aussi l'activation des macrophages.
- des **protéines riches en leucines** dont la CD14 qui lie le lipide A du LPS (104), la TLR 2/4 reconnaissant l'acide lipoteïchoïque du LPS, la TLR2 liant le peptidoglycane
- des **transférases de lipides** dont la BPI (bacterial permeability increasing protein) qui fixe le LPS

- les **scavengers receptors** qui reconnaissent les lipides bactériens et l'acide lipoteïchoïque.
- les **intégrines** CD11b/CD18 et CD11c/CD18 qui fixent le LPS (104).

L'ensemble de ces récepteurs sont présents à l'état normal à la surface des cellules mais leur expression peut être amplifiée par leur fixation au ligand et donc lors du développement d'une agression.

La fixation du ligand au récepteur entraîne l'activation cellulaire et, selon son orientation fonctionnelle, la phagocytose, la libération de cytokines, la présentation antigénique après traitement des éléments phagocytés.

1.3.1.2.1.3.2. Reconnaissance de bactéries opsonisées.

1.3.1.2.1.3.2.1. Par les anticorps tissulaires.

L'action des phagocytes est facilitée par l'opsonisation. Celle-ci est assurée par les anticorps produits préalablement par les cellules B et les plasmocytes pulpaire, qui avaient reconnu des antigènes de bactéries ou de cellules détruites, présentes de façon anormale dans les tissus. En effet, ces cellules portent à leur surface des éléments de reconnaissance que sont les récepteurs au fragment Fc des immunoglobulines notamment des IgG :

- RFc γ I ou CD64 liant les IgG liées à la surface des bactéries,
- RFc γ II ou CD32 liant des complexes immuns (IgG-antigène),
- RFc γ III ou CD16 liant des complexes immuns multimériques (IgA- ou IgM-antigène).

1.3.1.2.1.3.2.2. Par le complément.

L'opsonisation par les molécules du complément a aussi un rôle non négligeable dans l'activation des phagocytes. De la même façon que pour les anticorps, ces cellules exposent en surface des récepteurs aux protéines du complément, elles-mêmes activées par voie classique, alterne ou des lectines. Ainsi, il existe en surface des macrophages des récepteurs à 7 domaines transmembranaires au C3a et au C5a, mais aussi des intégrines de type $\beta 2$ comme la CR3 (CD11b/CD18) et la CR4 (CD11c/CD18) qui fixent les fragments C3b et C4b.

1.3.1.2.2. Les polynucléaires neutrophiles (100).

1.3.1.2.2.1. Origine.

Ils ont une origine commune avec les monocytes/macrophages : les histiocytes de la lignée GM-CFU (granulocytes-monocytes colony forming unit). Leur différenciation résulte de l'action du G-CSF (granulocytes colony stimulating factor) qui isole la lignée granulocytaire. Tout comme les macrophages, ces cellules sont capables de traverser la barrière endothéliale pour aller exercer leur fonction au sein des tissus.

Les granulocytes ou polynucléaires sont divisés en trois types :

- les **polynucléaires neutrophiles**, les plus nombreux, représentent 97 à 99 % des polynucléaires. Ils mesurent une dizaine de μm .
- les **polynucléaires éosinophiles**, de la même taille, ne représentent que 1 à 3 % des granulocytes
- les **polynucléaires basophiles**, les 0 à 1 % restant.

Les deux derniers types sont essentiellement rencontrés face à des agents parasitaires et leurs particularités ne seront donc pas développées ici. Néanmoins, un éclairage particulier concernant les granulocytes basophiles sera apporté dans la mesure où ils semblent être les précurseurs des mastocytes, qui eux, sont retrouvés au sein des lésions périapicales.

1.3.1.2.2.2. Description cytologique des polynucléaires neutrophiles.

Ce sont les plus nombreux des leucocytes circulants. Ils sont quiescents dans la circulation sanguine et, sous l'influence de facteurs d'agression, peuvent passer dans les tissus et y assurer une fonction de phagocytose. Ces facteurs d'agression peuvent être des cytokines sécrétées localement, qui provoquent l'expression sur les cellules endothéliales et les granulocytes des molécules d'adhésion nécessaires à la diapédèse. Ces cellules sont grossièrement arrondies de 12 à 14 μm de diamètre et ont des contours irréguliers avec quelques prolongements cytoplasmiques.

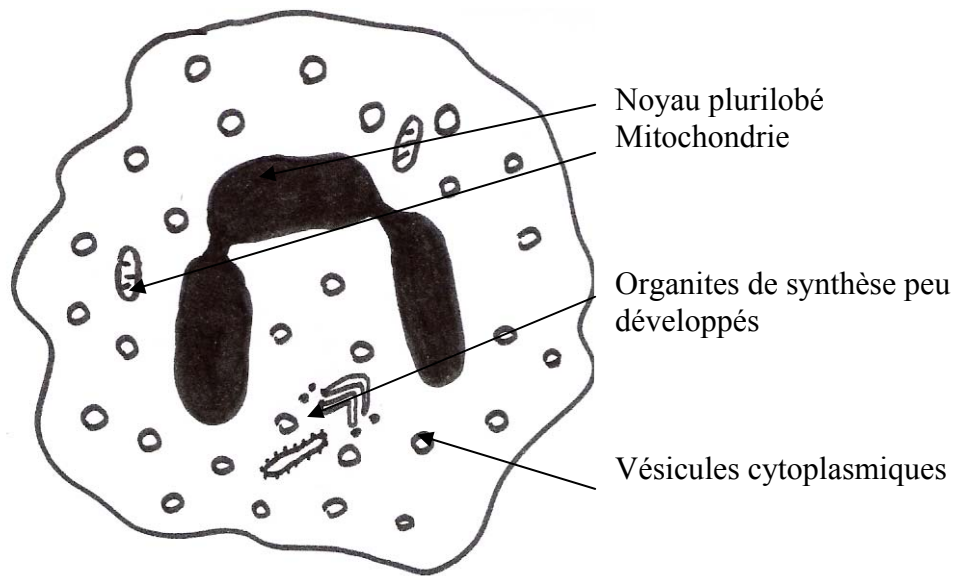


FIGURE 19 : granulocyte.

Ces cellules présentent un noyau plurilobé caractéristique qui leur vaut leur dénomination de polynucléaires. Les 2 à 5 lobes qui le constituent sont reliés par de fins filaments de substance nucléaire et leur nombre augmente avec la maturation de la cellule. La chromatine est très condensée ce qui montre une faible activité de synthèse protéique.

Le cytoplasme est rempli de nombreuses granulations. Il contient en outre quelques organites de synthèse disséminés : réticulum endoplasmique granuleux, appareil de Golgi.

Les mitochondries sont peu nombreuses mais fournissent 50% des besoins énergétiques. Les polynucléaires neutrophiles peuvent exercer leur rôle de phagocytose dans des tissus dévascularisés, donc en milieu pauvre en oxygène et en glucose. Aussi contiennent-ils une grosse réserve de glycogène pour assurer leur métabolisme anaérobie grâce à la glycolyse. Ce métabolisme leur sert également à former des oxydants microbiens.

Les granulocytes basophiles sont les moins nombreux des granulocytes circulants. Ils semblent être les précurseurs des mastocytes de par leurs nombreuses similitudes structurelles et fonctionnelles. Il est admis aujourd'hui que les mastocytes sont des polynucléaires basophiles qui ont quitté le compartiment sanguin et pénétré dans les tissus.

Ces cellules présentent des récepteurs membranaires au fragment Fc des immunoglobulines E (IgE), produites en réponse à des allergènes.

Les mastocytes sont localisés dans les tissus de soutien sous-épithéliaux, autour des vaisseaux sanguins. Leur durée de vie est longue et ils peuvent proliférer au sein d'un tissu.

1.3.1.2.2.3. Mécanisme de reconnaissance.

Appartenant à la famille des phagocytes, les polynucléaires neutrophiles présentent en surface de nombreux récepteurs : **lectines, récepteurs au fragment Fc des immunoglobulines, récepteurs du complément**. Ils peuvent donc fixer les corps étrangers directement ou suite à une opsonisation selon des mécanismes similaires à ceux qu'utilisent les macrophages.

1.3.2. Réactions face à cette agression.

La fixation du ligand à son récepteur entraîne l'activation cellulaire :

- soit par **transduction du signal jusqu'au noyau**,
- soit par déclenchement de la **libération de vésicules** préformées contenant différents médiateurs,
- soit par déclenchement d'une **endocytose** du récepteur lié à son ligand aboutissant à leur phagocytose.

1.3.2.1. Cellulaires.

1.3.2.1.1. Les macrophages.

Appartenant à l'immunité innée, l'action des macrophages n'est pas spécifique d'un type de pathogène. Son rôle est central au sein de toute réaction immunitaire : c'est le **découvreur de l'agent pathogène, le déclencheur de la réaction immunitaire adaptative et l'agent d'entretien de cette réaction ainsi que de la modulation de la destruction et de la réparation tissulaire (65).**

Ce sont les **cellules immunocompétentes dominantes des lésions périapicales (45)**. Ces cellules sont trouvées sans différence statistiquement significative quant à leur nombre dans les granulomes et les kystes périapicaux (85). Ils y exercent différentes fonctions : **phagocytose, déclenchement et entretien de la réaction inflammatoire, déclenchement et entretien de la réponse immunitaire spécifique, régulation de la destruction et de la réparation des tissus conjonctifs (71).**

Recrutés très tôt en réponse à l'agression bactérienne endodontique, ils font partie des premières cellules avec les neutrophiles à pénétrer de façon massive dans le ligament

alvéolaire périapical. Ils surpassent très rapidement en nombre les macrophages résidents, puis leur nombre reste stable pendant les périodes de latence (71).

Sur place, ils sécrètent des prostaglandines et de nombreuses cytokines proinflammatoires qui accélèrent l'organisation d'une réponse primaire. Ils constituent la principale source d'IL1 α et β et de TNF α et β (71). Ces molécules ont plusieurs axes d'action :

- Elles **attirent les polymorphonucléaires** neutrophiles, cellules spécialisées dans la phagocytose, et les cellules immunocompétentes, lymphocytes T et B.
- Elles **stimulent la résorption osseuse**, provoquent la libération de protéases qui digèrent les tissus de l'hôte et libèrent des prostaglandines et des métalloprotéases (71).
- Elles **stimulent les cellules de réparation** : fibroblastes,...

Les macrophages activés sécrètent des enzymes et des dérivés oxygénés (autant d'éléments toxiques pour les tissus), ainsi que des molécules stimulant la résorption osseuse. Ces cellules sont donc au centre de la dégradation tissulaire nécessaire à la constitution d'une lésion périapicale. Cette activité productrice concerne à la fois les cellules spécialisées dans la phagocytose et celles qui déclenchent les réponses spécifiques.

Chronologiquement, les macrophages sont d'abord peu différenciés. Au début de l'agression, ils sont retrouvés massivement autour des vaisseaux et se dirigent vers l'agresseur pour exercer un rôle de défense immédiate : **la phagocytose**. Par la suite ce type de macrophages se concentre, toujours autour des vaisseaux sanguins, et à proximité de l'épithélium kystique dans la zone centrale de la lésion, c'est-à-dire à proximité de l'effraction bactérienne.

Au cours du temps la population des macrophages fraîchement arrivés se divise en plusieurs sous-populations d'activité différente. Tous les macrophages présents n'expriment pas toutes les fonctions à la fois (71) :

- **dans la partie la plus interne de la lésion**, en regard de l'infection endodontique, les macrophages phagocytaires sont prédominants. Ils ingèrent les éléments étrangers opsonisés par la présence de molécules du complément et/ou d'anticorps à leur surface (71). Cette fonction permet **d'éviter une dissémination** de l'infection dans les tissus sains.
- **En périphérie**, les macrophages se spécialisent dans la présentation antigénique aux cellules T, en associant les antigènes phagocytés à une molécule du CMH

de classe II (71). Ils permettent ainsi la **mise en place de réactions immunitaires spécifiques**.

Ces deux sous-populations sont productrices des cytokines inflammatoires communes précédemment citées et produisent, l'une et l'autre, des molécules plus spécifiques de leurs fonctions respectives (104).

Ces deux populations sont représentées dans des proportions différentes selon l'état d'activité des lésions périapicales : les phases d'expansion montrent une prédominance des macrophages phagocytaires, alors que les phases chroniques montrent la présence de cellules « dendritic-like ». Ces dernières ont en effet un rôle gâchette des phases expansives par l'activation des lymphocytes (43).

Les macrophages résidents, présents avant le processus inflammatoire, ne constituent qu'une petite proportion de l'ensemble de la population présente sur le site et participent peu à la pathogénèse des lésions périapicales (104 ; 45).

1.3.2.1.1.1. Phagocytose.

Les macrophages spécialisés dans la **phagocytose** se concentrent **au centre des lésions**, au plus près des éléments à phagocyter : les bactéries (43 ; 104 ; 45).

1.3.2.1.1.1.1. Fixation et internalisation.

La **fixation** de fragments bactériens ou d'éléments de bactérie encore vivante à la membrane macrophagique provoque un regroupement de différents éléments membranaires. En effet, la phagocytose n'est enclenchée que s'il existe des liens suffisants entre le phagocyte et l'élément à phagocyter. C'est ainsi qu'elle nécessite de nombreuses interactions sucres/lectines et l'intervention des autres interactions ligand/récepteur précédemment citées.

En outre, elle est favorisée par **l'opsonisation** qui permet des interactions supplémentaires entre les éléments à phagocyter et les récepteurs correspondants. Des molécules appelées opsonines améliorent ces contacts. Les opsonines les plus efficaces sont les fragments **C3b** fixés par le CR3 et les **IgG** reconnues par les récepteurs de Fcγ de faible affinité (CD32 et CD64).

Les IgG participent, par une autre voie, à la facilitation de la phagocytose. En effet, elles permettent l'activation de la voie classique du complément débutant par la libération de C1q.

Ainsi, est observée une synergie entre les récepteurs de Fc, de C1q et de C3 qui facilite l'internalisation de la bactérie.

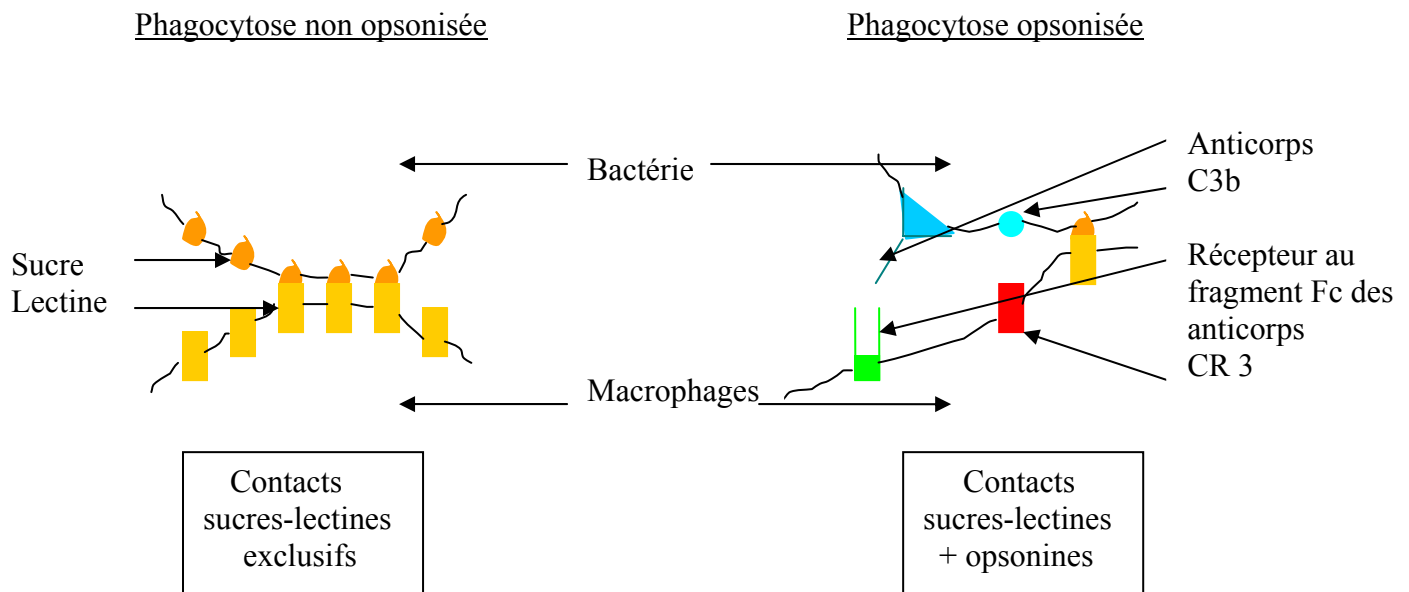


FIGURE 20 : fixation du pathogène au macrophage.

L'ensemble de ces interactions conduit à un changement de conformation du cytosquelette. Les microtubules et les microfilaments qui le constituent se réorganisent pour former des pseudopodes autour de la particule à ingérer. Ils finissent par se rejoindre et délimitent ainsi une vésicule de phagocytose contenant l'élément étranger. On parle de phagosome cytoplasmique, entouré d'une bicouche lipidique d'origine membranaire. Ce phagosome migre au sein de la cellule pour rejoindre et fusionner avec un lysosome constituant ainsi un phagolysosome. Au cours de cette migration, la production cellulaire d'acide lactique est augmentée. Le lysosome contient des enzymes de destruction actives en milieu acide qui s'attaquent aux bactéries phagocytées.

1.3.2.1.1.1.2. Bactéricidie.

La **destruction** des bactéries phagocytées fait intervenir différents éléments, selon que le milieu est oxygéné ou non.

- Les mécanismes de lyse dépendants de l'oxygène.

Ils sont au nombre de trois : la **NADPH oxydase**, la **myéloperoxydase** et la **NO synthase**. La NADPH oxydase et la NO synthase sont mises en place dès la formation du phagosome, alors que la myéloperoxydase n'agit qu'après fusion de celui-ci avec le lysosome.

Ces trois systèmes enzymatiques aboutissent à la formation de dérivés oxygénés toxiques pour les bactéries. Ainsi, la NADPH oxydase libère de l'eau oxygénée H_2O_2 , la myéloperoxydase de l'acide hypochloreux et la NO synthase du monoxyde d'azote (NO). Il semble que cette dernière soit plus utilisée au sein des macrophages, alors que les autres concernent plutôt les neutrophiles ou les monocytes circulants.

Il existe deux types de NO synthase : la cNOS, constitutive, et la **iNOS**, **induite** lors de processus inflammatoires (11). L'iNOS est induite par les médiateurs pro-inflammatoires (LPS, $IFN\gamma$, $TNF\alpha$, IL1, 10, 12, le PAF, le NF- κ B) (11). De la même façon, l'hypoxie stimule cette protéine. iNOS est inhibée par TGF β , IL4, 6, 8 et 10, mais aussi par les traitements immunosuppresseurs, les glucocorticoïdes, la cyclosporine (11).

La fonction de lyse bactérienne par production de dérivés oxygénés est réservée à la sous-population des macrophages phagocytaires qui sont les seuls à pouvoir exprimer iNOS (104). A un faible taux, le NO protège les tissus en participant à l'élimination des éléments pathogènes. Quand ce taux devient élevé, ses effets ne se limitent plus aux pathogènes mais s'exercent aussi sur les tissus de l'hôte (105). D'ailleurs, au cours des phases d'expansion actives, l'expression d'iNOS est accentuée dans les macrophages phagocytaires (104). Cette enzyme est inhibée par le TGF β et le NO par un rétrocontrôle négatif. Il existe une synergie d'action entre IL1 β et $IFN\gamma$ dans la stimulation d'iNOS (109).

Le NO **module l'inflammation, les dommages tissulaires et les dysfonctions métaboliques cellulaires** (110). Ses effets locaux sont de diminuer la chimiotaxie des neutrophiles, d'inhiber l'adhésion des neutrophiles et des cellules endothéliales, d'induire une dysfonction du relargage d'enzymes lysosomales (109 ; 110). Le NO est responsables de l'activité immunosuppressive des macrophages activés (inhibition de la prolifération lymphocytaire). Ils induisent la mort cellulaire par apoptose, diminuent la respiration mitochondriale et la synthèse d'ADN (110).

Ils ont donc un effet contradictoire sur la réponse inflammatoire. D'une part, ils inhibent les fonctions neutrophiliques, d'autre part ils stimulent les sécrétions pro-inflammatoires des macrophages. Ils sont surtout impliqués dans la destruction tissulaire.

Différents produits sont issus de la réaction de NO avec le superoxyde, l'oxygène et les groupements thiols : peroxynitrites, nitrites et nitrosothiols. Le peroxynitrite est très toxique pour les cellules et notamment pour l'ADN et les enzymes de réparation de l'ADN (11). Tous ces produits réagissent avec les métaux et les groupements thiols contenus dans différentes protéines et enzymes (11).

- Les mécanismes indépendants de l'oxygène :

Des **granules de sécrétions ou lysosomes** se déversent dans le phagosome et y apportent leur lot d'enzymes destructrices. Le lysozyme, formé de l'ensemble des ces enzymes, coupe les liaisons glycosidiques de la paroi de certaines bactéries Gram+. Le phagolysosome contient un grand nombre de protéines microbicides :

- la **BPI** (bacterial permeability increasing protein) fixe le LPS de Gram- et aboutit à l'éclatement de la bactérie,
- les **défensines**, antibiotiques naturels, s'insèrent dans la bicouche lipidique bactérienne pour créer un pore et produire le même effet,
- les **serprocidines** sont des analogues des sérine-protéases et comprennent l'élastase, la cathepsine G, la protéinase-3 (PR-3) et l'azurocidine, toutes antibiotiques.

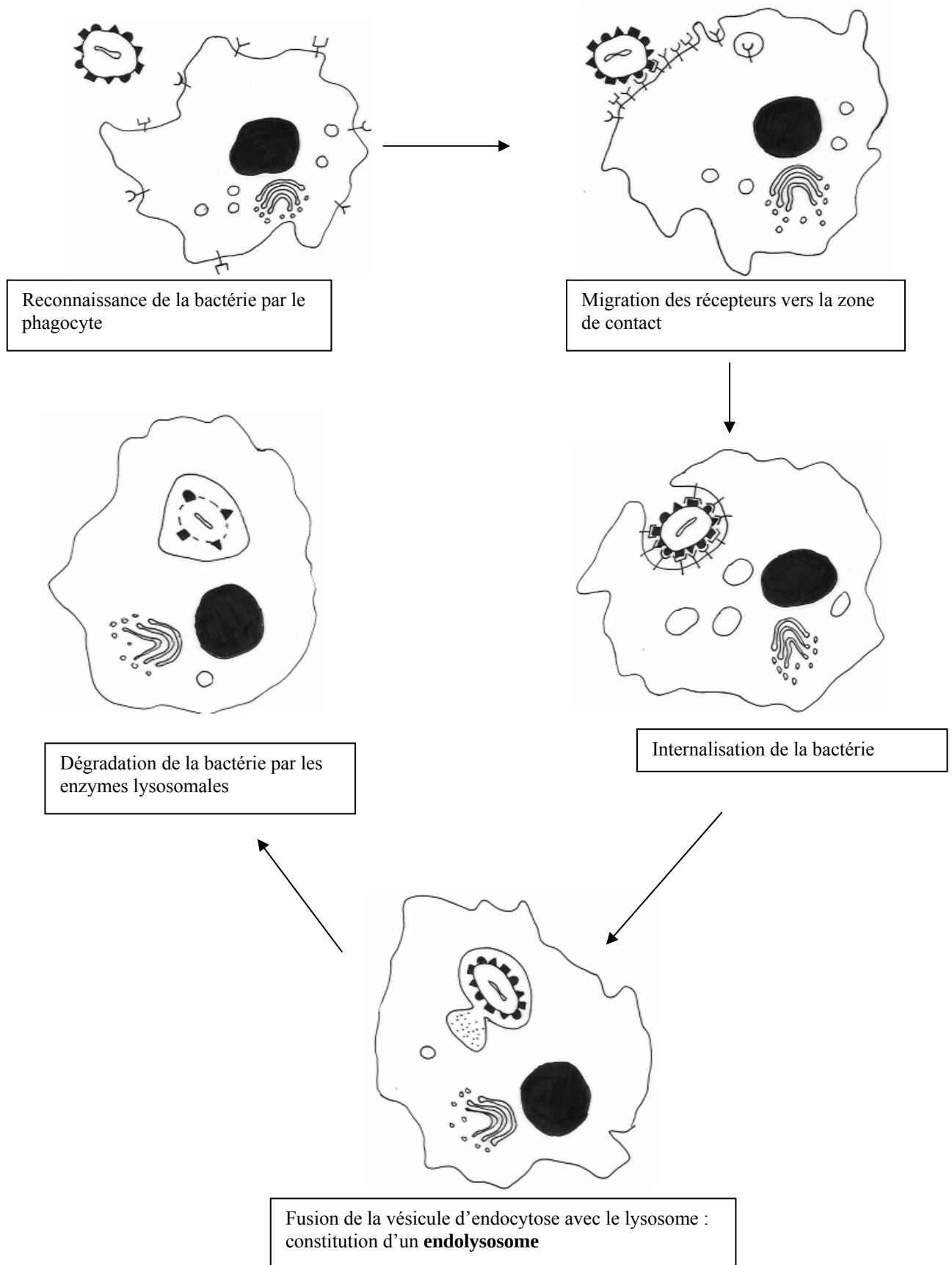


FIGURE 21 : la phagocytose.

L'activation de la microbicidie macrophagique est sous la dépendance de signaux, notamment bactériens (LPS, peptidoglycane). La cytotoxicité bactérienne des macrophages est régulée positivement par l'IFN γ et le TNF, et négativement par le TGF β . La bactériolyse macrophagique est plus lente que celle des neutrophiles, du fait de ces facteurs régulateurs indispensables à son activation.

1.3.2.1.1.2. Libération de médiateurs humoraux.

L'activation des macrophages par fixation des ligands sur leurs récepteurs conduit à la libération dans le milieu extra-cellulaire de différents médiateurs dont l'action peut être multiple.

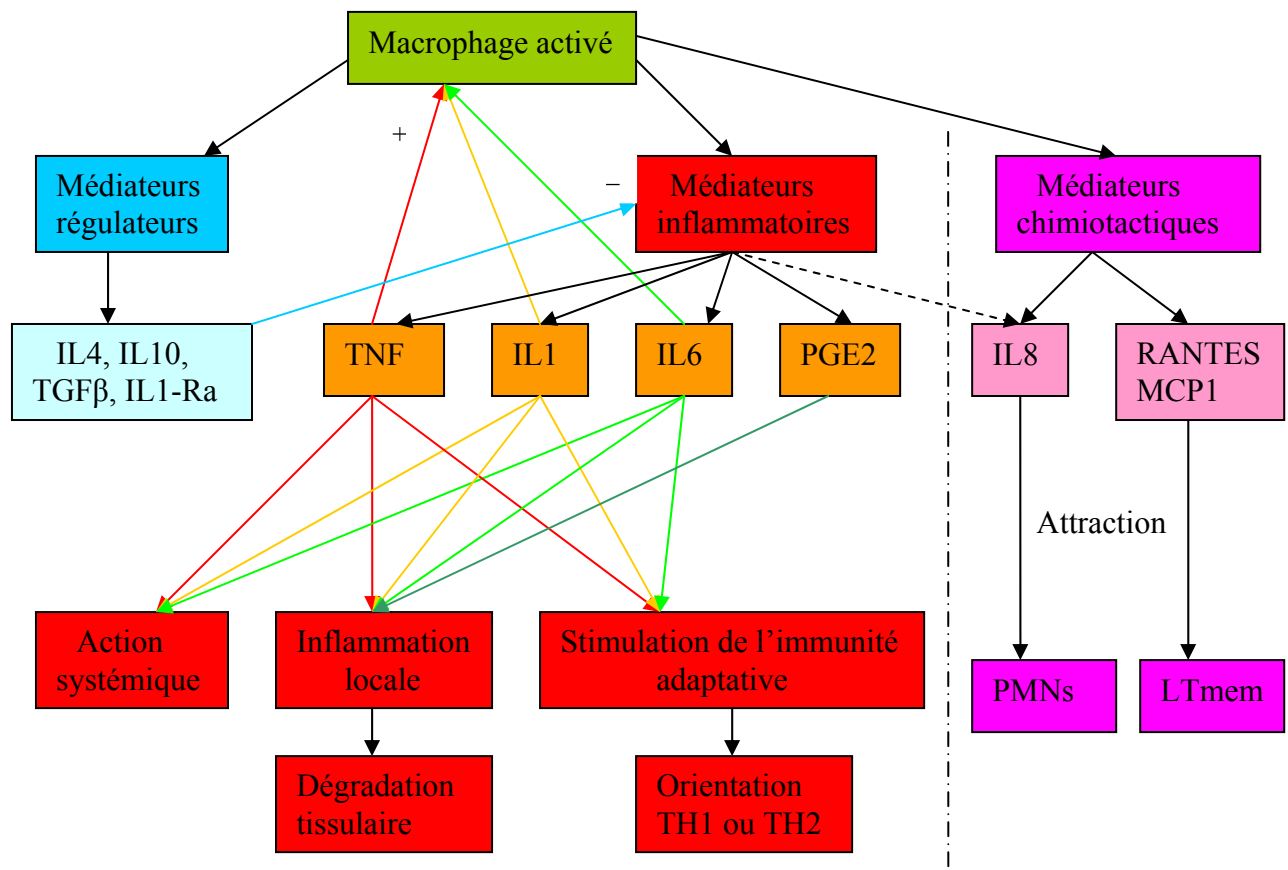


FIGURE 22 : sécrétions du macrophage activé.

1.3.2.1.1.2.1. Médiateurs inflammatoires.

Un macrophage activé libère différentes **cytokines**. Il s'agit d'un ensemble de protéines dont le poids moléculaire varie de 8 à 50 kDa. Ces protéines sont la plupart du temps glycosylées. Elles constituent un ensemble hétérogène de molécules :

- les interleukines : agissant entre les leucocytes.
- les lymphokines.
- les interférons α , β et γ .
- les facteurs stimulant les colonies (CSF).
- les facteurs de nécrose de tumeurs (TNF α et β)
- les facteurs transformants de croissance (TGF α et β)
- les facteurs de croissance : dérivé des plaquettes (PDGF), des fibroblastes (FGF), des cellules endothéliales (EGF), ...

Ces molécules sont impliquées dans l'immunité innée, la réaction inflammatoire, l'hématopoïèse stimulée par une agression infectieuse, l'immunité spécifique et les mécanismes de régulation de l'ensemble de ces phénomènes.

Le TNF α et l'IL12 sont sécrétés dans un premier temps, puis, l'IL1 α et β , l'IL6 et l'IL8 dans un second temps. Les macrophages sont la source majoritaire d'IL1 α et de TNF α chez le rat (104). Chez l'Homme, IL1 β est plus exprimé qu'IL1 α (104).

1.3.2.1.1.2.1.1. Le TNF.

Sécrété par les macrophages activés, le **TNF** est présent dans les lésions périapicales surtout dans les premières étapes de la constitution de la lésion (21). Il a des effets biologiques multiples. Outre son activité antitumorale, antiparasitaire et antivirale qui ne nous intéressent pas ici, le TNF participe amplement à la formation de la réaction inflammatoire primitive : c'est en effet la **première cytokine à être sécrétée suite à l'action du LPS**.

Le **TNF est responsable d'effets locaux et/ou systémiques** selon l'ampleur de l'infection à l'origine de sa sécrétion. C'est une molécule pyrogène qui stimule la lipolyse, la glycogénolyse musculaire et la sécrétion d'IL1, elle-même pyrogène. De plus, il a une action coagulante et induit la sécrétion de médiateurs de l'inflammation comme les leucotriènes et le

PAF acéther (facteur d'activation des plaquettes). Cette fonction est intéressante pour circonscrire une lésion infectieuse locale en shuntant la vascularisation qui la nourrit et en libérant l'énergie nécessaire à l'action des cellules de l'inflammation ; elle laisse présager des dégâts d'une expression systémique.

Localement, il **amplifie la réaction inflammatoire** en facilitant l'adhérence des monocytes sur l'endothélium par la stimulation de l'expression des molécules de surface nécessaires. Nous avons déjà citée son action sur la sécrétion d'IL1, il stimule également l'expression d'IL6 et de prostaglandines.

Il participe aussi à la **dégradation tissulaire locale** en activant le plasminogen activator qui clive le plasminogène en plasmine (13). Celle-ci a la propriété de dégrader la fibrine, ainsi que d'autres molécules de la matrice extra-cellulaire, en activant des procollagénases. Il stimule aussi les métalloprotéinases.

Son action sur le métabolisme osseux est d'**inhiber la néoformation osseuse** : il inhibe la formation de protéines de la matrice osseuse par les ostéoblastes, mais ne stimule pas à proprement parler la résorption (125).

L'action du TNF se porte d'abord seule sur le phagocyte, puis en synergie avec l'INF γ sécrété par les cellules NK, sous l'action de l'IL12 ou des produits bactériens. Il active la cellule et provoque l'augmentation de sa production de cytokines, dont IL1 et IL6, mais aussi la formation d'autres médiateurs de l'inflammation comme les leucotriènes et la PGE2.

1.3.2.1.1.2.1.2. L'interleukine 1 (IL1).

L'IL1 est détectée à des concentrations variables dans les lésions périapicales mais de façon constante (5). Il n'a pas été prouvé que sa présence en grande quantité soit corrélée avec l'existence de symptômes, cependant des présomptions existent (57).

L'IL1 a un rôle central dans le développement de la réaction inflammatoire et la mise en action de la réaction immunitaire spécifique. Comme le TNF, elle a des actions systémiques à haute dose sur le système nerveux central (fièvre, somnolence, anorexie,...) sur les hépatocytes qui sécrètent plus de protéine C-réactive.

Localement, elle a une action sur les polynucléaires neutrophiles en facilitant leur margination et leur migration tissulaire. L'IL1 β augmente les réactions immunitaires contre

les organismes étrangers : elle **augmente la concentration locale des cellules de défenses et contient l'invasion pathologique par la production d'un tissu de granulation**. Ce tissu de granulation constitue alors une zone tampon entre les pathogènes et le reste de l'organisme (57), d'où son **action stimulatrice de la résorption osseuse** qui libère de la place pour ce tissu. Son absence dans le sérum confirme sa production locale, caractéristique des lésions périapicales. Elle protège le sujet des conséquences potentiellement dangereuses d'une bactériémie (57).

Elle induit la sécrétion d'autres cytokines : IL6, IFN β et GM-CSF par les fibroblastes, G-CSF, M-CSF et GM-CSF par les cellules endothéliales et TNF, IL1, IL6, G-CSF et M-CSF par les macrophages. Ainsi, elle **stimule indirectement l'hématopoïèse**.

La **dégradation tissulaire** est sous l'influence de l'IL1. Elle stimule les ostéoclastes favorisant ainsi la résorption osseuse. Les cellules des tissus conjonctifs, donc du ligament alvéolodentaire sont aussi sous son influence pour sécréter des métalloprotéinases, des protéoglycanes et de la prostaglandine E2 (PGE2). L'IL1 stimule enfin le PA (plasminogen activator) libérant la plasmine qui participe à la dégradation tissulaire (13).

Pour ce qui est de la **mise en place de l'immunité spécifique**, l'IL1 est un coactivateur de LT en contrôlant l'induction des récepteurs à IL2.

L'IL1 fonctionne en rétro-contrôle positif sur sa production. Elle stimule sa propre synthèse et celle d'éléments qui favorisent le recrutement et l'activation des macrophages. Elle participe ainsi à l'élargissement de la lésion.

1.3.2.1.1.2.1.3. L'interleukine 6.

L'IL6 constitue le troisième pilier de la réaction inflammatoire primaire. Des niveaux significatifs ont été retrouvés dans les lésions périapicales (6).

C'est une molécule pleiotropique : elle stimule la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes, l'hématopoïèse, l'activité cytotoxique des PMNs et induit la résorption osseuse, seule ou en synergie avec IL1 et LPS (81 ; 35). L'interleukine 6 est responsable de la plus grande partie des sécrétions de protéines inflammatoires hépatiques (protéine c-réactive,...). Les ostéoblastes sécrétant l'IL6 sont stimulés dans cette synthèse par différents éléments : IL1, LPS, TNF et PDGF entre autres (35).

L'IL6 est une cytokine **pyrogène** comme TNF et l'IL1.

Localement, Elle a un rôle chimiotactique sur les neutrophiles (23).

Concernant la **dégradation tissulaire**, elle provoque l'apoptose des neutrophiles. Les neutrophiles possèdent un récepteur à IL6 en surface. La fixation d'IL6 sur ce récepteur provoque l'éclatement oxydatif de la cellule qui participe à la dégradation tissulaire locale (23). Dans la plupart des cas, les macrophages présents à proximité se chargent de phagocyter ces neutrophiles, de façon à limiter les dégâts causés par le relargage du contenu lysosomal. Cette cytokine inhibe aussi l'activité phosphatase alcaline et la synthèse collagénique : elle a donc pour effet d'**augmenter la dégradation osseuse** (35).

En bref, c'est un marqueur précoce de l'infection, utilisé pour un recrutement rapide des neutrophiles, une augmentation de la sécrétion d'ions superoxydes, de l'activité phagocytaire, de la dégradation tissulaire (23).

Outre leurs actions pro-inflammatoires décrites ci-dessus, ces trois cytokines : TNF, IL1 et IL6 sont impliquées dans la **stimulation de l'immunité adaptative** et dans sa modulation.

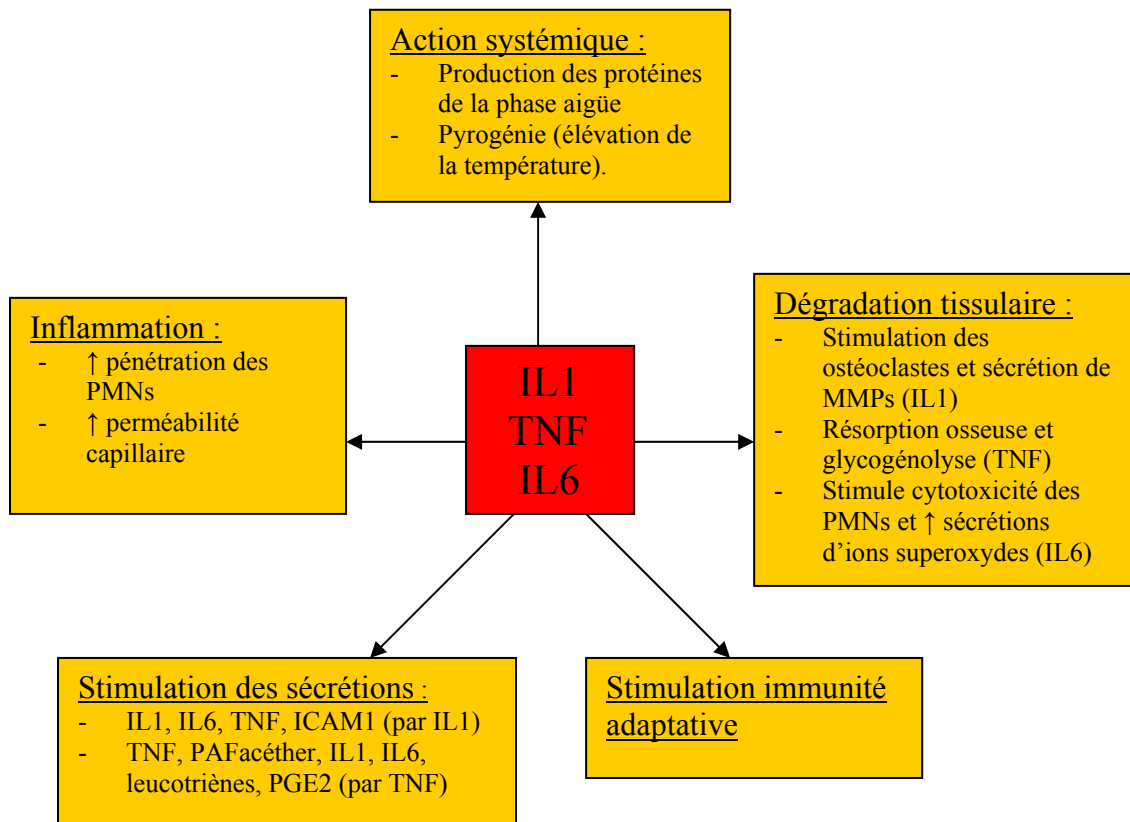


FIGURE 23 : les cytokines piliers de l'inflammation.

1.3.2.1.1.2.1.4. La prostaglandine E2 (PGE2) (60).

La **PGE2** n'est pas une cytokine, mais elle est impliquée dans la plupart des mécanismes inflammatoires et destructeurs des lésions périapicales (108). Elle est issue de l'action de la cycloxygénase sur l'acide arachidonique. Elle est retrouvée en grande quantité dans ces lésions (70 ; 18). Selon le stade de développement pathologique, la PGE2 est exprimée de façon plus ou moins importante et montre des fonctions **tantôt immuno-suppressive et anti-inflammatoire, tantôt immuno-activatrice et pro-inflammatoire**. Globalement, PGE2 **favorise la réaction immunitaire à médiation humorale, stimule l'hématopoïèse** en favorisant les sécrétions d'IL6 et d'IL3.

Les PGEs, et en particulier la PGE2, sont responsables d'une activation des ostéoclastes et participent donc à **la destruction osseuse**, lors d'une réaction inflammatoire locale en rapport avec le tissu osseux, comme c'est le cas pour les lésions périapicales (106). Par ailleurs, cette molécule est aussi présente au cours du métabolisme osseux physiologique : c'est à la fois la

génératrice des cellules osseuses au stade embryonnaire et le facteur limitant à l'âge adulte de la production osseuse.

Par son activité sur différents éléments de la réponse immunitaire, la PGE2 est considérée comme un modulateur de cette réponse. Sa concentration plus élevée semble associée à des lésions symptomatiques pour certains auteurs (108), mais n'a pas montré de corrélation statistiquement significative pour d'autres (70). Elle peut être produite par de nombreuses cellules de l'immunité : les lymphocytes T et B, mais surtout par les macrophages. Elle est impliquée dans la plupart des changements destructifs et inflammatoires des lésions périapicales : vasodilatation, augmentation de la perméabilité vasculaire, dégradation du collagène et résorption osseuse (108). Elle agit en synergie avec la bradykinine sur la douleur, et avec IL1 β et TNF α sur la résorption osseuse (108).

Concernant l'immunité spécifique, elle inhibe la cytotoxicité cellulaire et donc la réaction immunitaire à médiation cellulaire.

1.3.2.1.1.2.1.5. L'interleukine 8.

L'IL8 est une chimiokine dont l'action est décrite dans le chapitre consacré au chimiotactisme. Elle participe cependant à l'inflammation par son action sur l'attraction des neutrophiles vers les sites d'agression, et donc à la formation de l'infiltrat inflammatoire.

1.3.2.1.1.2.1.6. Régulation.

La production de ces cytokines pro-inflammatoires est accompagnée de la sécrétion d'éléments régulateurs, dont les cytokines antiinflammatoires IL4, IL10, TGF β , IL1-Ra. Ces productions contradictoires trouvent un équilibre selon lequel la réponse spécifique va pouvoir s'orienter :

- soit vers une **réponse immunitaire à médiation cellulaire**, de type Th1, favorisée par l'IL12 et l'IFN γ
- soit vers une **réponse immunitaire à médiation humorale**, de type Th2, favorisée par l'IL4 et l'IL10 et PGE2.

Cet équilibre dépend de la nature du pathogène, son mode d'entrée et la susceptibilité de l'hôte.

1.3.2.1.1.2.2. Médiateurs chimiotactiques.

1.3.2.1.1.2.2.1. Définition

Ce sont des cytokines dont la fonction est d'attirer des cellules par chimiotactisme au sein d'une zone tissulaire inflammatoire. Elles permettent la migration de cellules de défense qui ne sont pas présentes au temps zéro de l'infection. Ce sont de petites protéines réparties en quatre familles structurales dont la nomenclature est assez complexe et ne sera pas développée ici : on parlera de la molécule RANTES, de l'IL8 et de MCP1. Elles sont sécrétées entre autres par les cellules endothéliales et peuvent s'intégrer à leur glycocalix pour augmenter la durée de leur effet biologique. Elles **gèrent la migration cellulaire** lors de réactions inflammatoires, mais aussi dans des conditions physiologiques. Elles ont un rôle supplémentaire dans **l'angiogénèse en la stimulant**.

1.3.2.1.1.2.2.2. Mécanisme d'action

Après leur passage transendothélial, les leucocytes migrent dans les tissus, selon le gradient de concentration des chimiokines.

Les récepteurs de ces chimiokines présentent 7 domaines transmembranaires et sont associés à une protéine Gi. La fixation du ligand aboutit à la **mobilisation du cytosquelette et donc à la migration cellulaire**.

Celle-ci nécessite la présence d'autres récepteurs membranaires, notamment aux éléments de la matrice extra-cellulaire pour la migration intra-tissulaire (récepteurs à fibronectine). Le déplacement met en jeu le cytosquelette car il nécessite une déformation de la cellule. Celle-ci se polarise et acquiert une forme particulière. Le noyau devient excentré à l'opposé du site attractant alors que la cellule émet un prolongement appelé lamellipode vers ce site. La progression est de type amiboïde, la cellule effectuant un roulement sur une base matricielle en direction du site producteur de chimiokines.

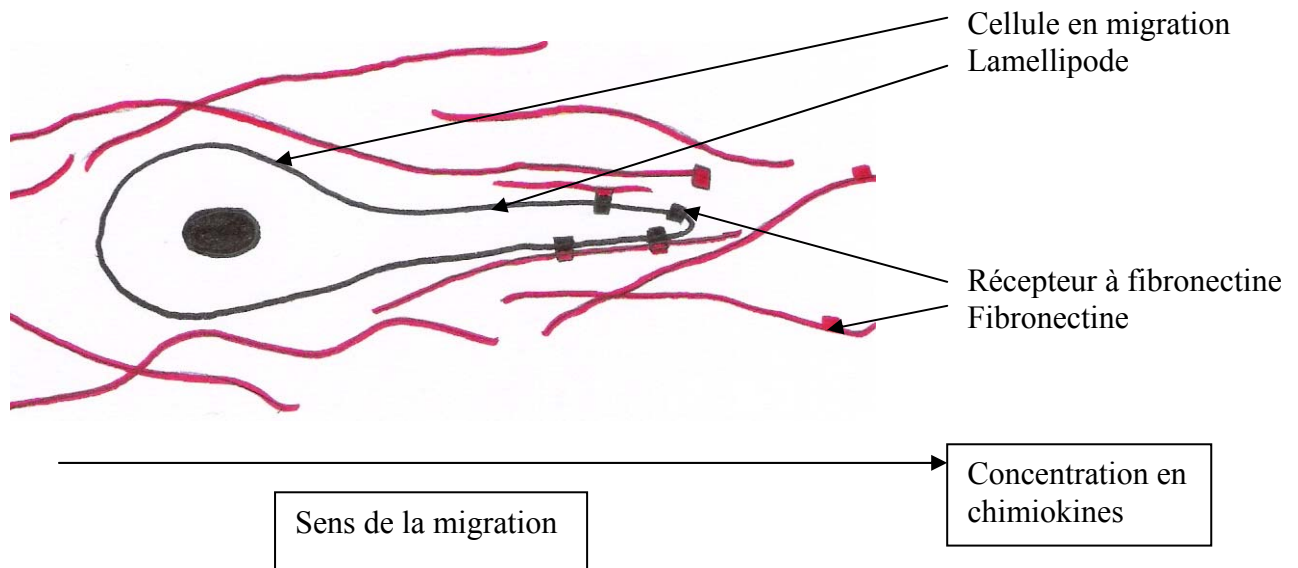


FIGURE 24 : migration cellulaire intra-tissulaire sous l'effet des chimiokines.

1.3.2.1.1.2.2.3. Effets.

Les substances chimiotactiques ou chimiokines produites par les macrophages activés vont accompagner les éléments bactériens chimioattractants (peptides formylés) et les anaphylatoxines dans leur action d'alerte et d'attraction des éléments de la réponse immunitaire. Les cellules épithéliales et endothéliales participent aussi amplement à la sécrétion de molécules chimiotactiques sous l'effet du LPS (65).

L'IL8 est plus particulièrement spécialisée dans l'attraction des PMNs, alors que le facteur RANTES attire les lymphocytes T mémoire (65).

La migration leucocytaire nécessite aussi l'expression de molécules d'adhésion (ICAM,...), expression régulée par différentes cytokines (IL1, TNF, IFN γ) et induite par la présence d'un stimulus nociceptif qui tant qu'il persiste la maintient (41).

IL8, RANTES et MCP-1 sont retrouvés dans les granulomes périapicaux (64) (79). L'IL8 y est retrouvée en rapport avec les débris épithéliaux de Malassez : elle est responsable de la migration des neutrophiles vers les tissus infectés et de la prolifération épithéliale et endothéliale. Elle provoque donc le recrutement des neutrophiles, l'expansion des débris épithéliaux de Malassez et le développement de l'angiogenèse.

MCP-1 est retrouvée associée aux cellules endothéliales et RANTES à la matrice extra-cellulaire. Ce sont ces chimiokines qui sont impliquées dans le recrutement des monocytes, des éosinophiles et des cellules T mémoire. Il semble que seule MCP-1 soit impliquée dans le recrutement continu des leucocytes dans les lésions granulomateuses de la région périapicale.

IL8 et RANTES, quant à eux, sont plutôt associés à l'augmentation des vaisseaux et au recrutement des leucocytes.

L'IL8 est sécrétée très tôt dans le processus inflammatoire. Elle est impliquée dans l'initiation et la progression des lésions périapicales (91). Elle est exprimée avec un gradient de concentration, qui permet de diriger les cellules attirées. Sa quantité augmente dans les lésions à expression aiguë (symptômes et suppuration).

Ces molécules sont aussi impliquées dans les **mécanismes régulateurs de l'angiogénèse**. Ainsi certaines sont capables d'activer la formation de **néo-vaisseaux**.

Toutes les cellules immunitaires n'expriment pas les mêmes récepteurs et ne sont donc pas sensibles aux mêmes chimiokines. Ces dernières participent ainsi à l'orientation de la réponse immunitaire. En effet, le récepteur du facteur RANTES est exprimé par les cellules Th2, les éosinophiles et les basophiles que l'on retrouve dans les mêmes infiltrats inflammatoires. En revanche, les récepteurs CCR5 liant les CCL 3 et 4, autres chimiokines, est porté par les cellules Th1, les monocytes et les cellules T cytotoxiques.

1.3.2.1.1.2.3. Activation des cellules de l'immunité spécifique.

Les **macrophages « dendritic-like »** ont la capacité de présenter l'antigène aux cellules spécifiques de l'immunité adaptative. Suite à la phagocytose et à la digestion des bactéries ingérées, ces cellules peuvent associer les fragments antigéniques à une molécule du CMH et exposer le tout en surface.

Retrouvés en **périphérie des lésions périapicales**, ils sélectionnent les lymphocytes T (LT) CD4⁺ (43 ; 104 ; 45). Leur fonction est sous l'influence de l'IFN γ (interféron γ) sécrété par ces cellules T (104). Une augmentation des LT CD4⁺ est associée à une phase d'expansion de la lésion (104 ; 45 ; 77). **La fonction de cellule présentatrice d'antigène (CPA) permet de réactiver ces cellules T en cas de réveil infectieux.**

Une partie de ces macrophages migrent à partir de cette région vers le ganglion de drainage pour y présenter l'antigène aux lymphocytes T naïfs.

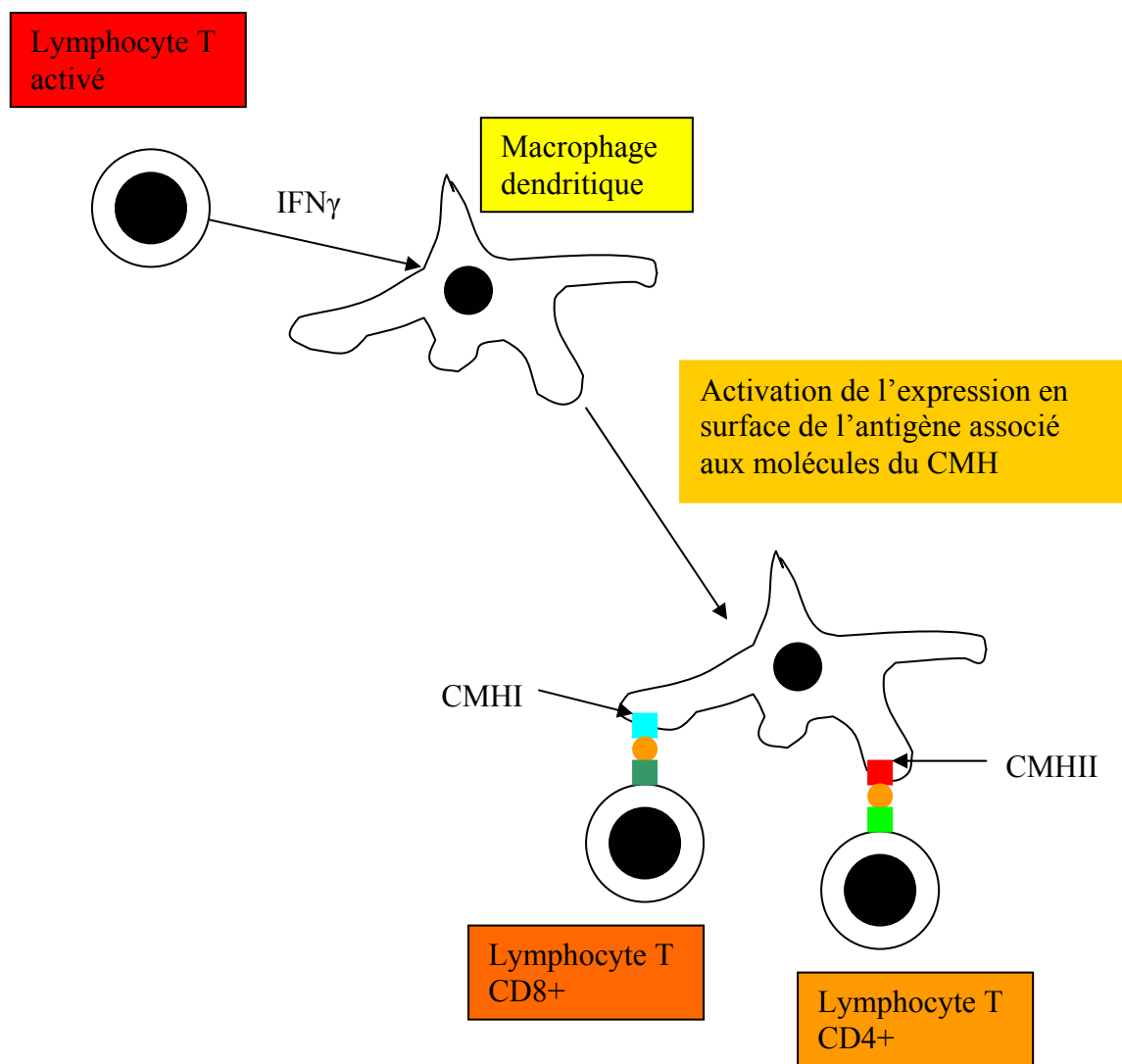


FIGURE 25 : fonction CPA des macrophages activés.

Ce complexe antigène-CMH est donc reconnu par les TCR des lymphocytes T. Selon le type de molécule du CMH présentée, différentes voies lymphocytaires T sont activées. Les CMH de classe I se lient aux cellules T CD8^+ , alors que les molécules de classe II seront liées par les cellules T CD4^+ .

Les macrophages « dendritic-like » participent aussi à la prolifération épithéliale des kystes radiculaires (79).

1.3.2.1.1.2.4. Production de facteurs de croissance.

Dès les premiers stades de la réaction inflammatoire, différents facteurs de croissance sont sécrétés en même temps que les éléments de destruction précédemment cités. L'organisme prévoit déjà la mise en place d'éléments de protection supplémentaires face à l'agression.

Le **PDGF** (facteur de croissance dérivé des plaquettes) est produit par les cellules endothéliales, les plaquettes, les fibroblastes et les monocytes/macrophages. Il a une activité **chimioattractante et activatrice des neutrophiles et monocytes** notamment, et il stimule la **synthèse de collagène**.

Le **TGFβ** (transforming growth factor), synthétisé par les fibroblastes, cellules T et endothéliales et les monocytes, est un **inhibiteur de la réaction immunitaire**. Il inhibe en effet la production de cellules T cytotoxiques, l'activité des NK et l'expression des molécules du CMH de classe II. De plus, il inhibe la croissance de la plupart des cellules, hormis les ostéoblastes, et favorise la **sécrétion des éléments de la matrice extracellulaire** ; ce phénomène est très intéressant pour la **cicatrisation apicale**, après traitement de la dent infectée.

Cette cytokine possède aussi des **propriétés anti-inflammatoires** en inhibant la synthèse des protéinases, d'IL4 et d'IL10 et en stimulant celle des inhibiteurs de protéinases comme l'IL6 et l'IL10. Il semble donc que le TGFβ participe à la **régulation de la réaction immunitaire globale**.

Les **FGFs** tirent leur nom de leur première action connue sur les fibroblastes. Ils ont une influence **mitogène et angiogène** sur de nombreux tissus.

Le **VEGF** (vascular endothelial growth factor) est impliqué dans les processus de **cicatrisation et la néovascularisation**.

1.3.2.1.1.2.5. Stimulation de l'hématopoïèse.

L'hématopoïèse est un processus physiologique spontané. Toute réaction immunitaire implique la consommation accrue de certains de ses éléments, d'où la nécessité de disposer de facteurs stimulants permettant d'augmenter la production de ces cellules à faible durée de vie que sont les monocytes/macrophages et les polynucléaires.

Ainsi l'**IL3** va stimuler les stades initiaux de la différenciation des lignées **érythrocytaires, mégacaryocytaires et myéломonocytaires**, à partir de la cellule souche pluripotente, en synergie avec IL1 et IL6. Elle stimule aussi la différenciation des monocytes et des basophiles.

Enfin des facteurs de stimulation des colonies, **GM-CSF, M-CSF et G-CSF**, agissent à ce niveau pour stimuler respectivement la lignée monocyte-macrophage, les monocytes et les macrophages.

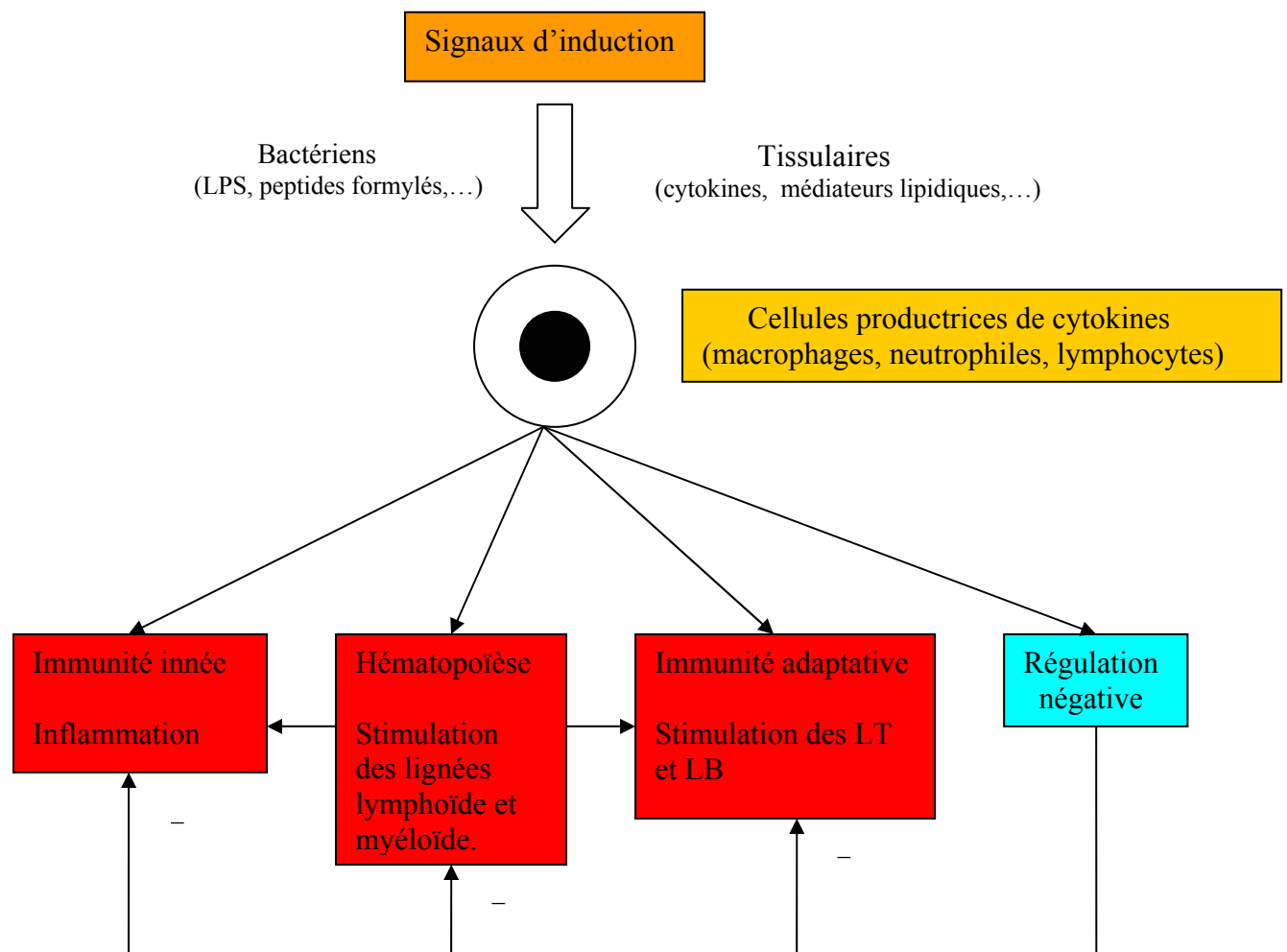


FIGURE 26 : effets des signaux d'induction.

	Immunité innée			Hématopoïèse	Immunité adaptative	Régulation
	Inflammation	Métabolisme osseux	Angiogénèse			
TNF	+	inhibe apposition				IL10
IL1	+	stimule résorption		+	Stimule Th1	Glucocorticoïdes IL1 Ra Cytokines Th2
IL6	+	stimule résorption		+	Stimule LB	IL10
IFN γ	+	stimule ou inhibe résorption selon concentration				IL10

PDGF	+					
PDEGF			+			
TGF β	–	stimule apposition inhibe résorption			–	
FGF			+			
VEGF			Stimule Prolifération Epithéliale			

IL3				+ lignées M et L		
IL7				+ cellules préT et préB		
IL5				+ éosinophiles		
IL4				+ mastocytes et basophiles		

GMCSF				+		
MCSF				+		
GCSF				+		

IL2					+ voie Th1 cellulaire	Cytokines Th2
IL10	–				+ voie Th2 humorale	Cytokines Th1

Tableau 1 : actions des cytokines.

1.3.2.1.1.2.6. Production d'enzymes protéolytiques.

Les macrophages activés libèrent dans le milieu extra-cellulaire de nombreuses protéases. On en distingue deux groupes : les protéinases lysosomales et les protéinases actives à pH neutre qui pourront, soit être directement sécrétées, soit être stockées dans des granules.

1.3.2.1.1.2.6.1. Les protéinases lysosomales.

Il s'agit d'enzymes dont la vocation est d'agir dans la cellule et de participer à la digestion des éléments qui ont été phagocytés par cette cellule. Leur action nécessite un pH acide, permis par l'isolation compartimental que constitue le lysosome.

Physiologiquement, elles sont ainsi isolées du reste de la cellule et ne peuvent pas y exercer d'activité pathogène. Lors de processus pathologiques aboutissant à l'éclatement de la cellule, ces enzymes peuvent se retrouver dans le milieu extracellulaire et y exercer une **activité dévastatrice**.

1.3.2.1.1.2.6.2. Les protéases actives à pH neutre.

1.3.2.1.1.2.6.2.1. Les protéinases granulaires.

Sécrétées massivement au cours de dégranulation en réponse à une activation immunogène, elles ont **trois orientations d'activité** :

- clivage des protéines matricielles
- catalyse d'autres réactions enzymatiques en qualité de co-enzymes (C3, angiotensine, kininogène)
- inactivation de médiateurs (bradykinine,...)

1.3.2.1.1.2.6.2.2. Les protéinases à sécrétion immédiate en réponse à une activation inflammatoire.

Elles se répartissent en deux groupes selon leur fonction : les activateurs du plasminogène et les métalloprotéinases matricielles (MMP).

- Les activateurs du plasminogène.

Parmi les activateurs du plasminogène, on peut citer la kallikréine, l'activateur tissulaire t-PA retrouvé à la surface des cellules endothéliales et responsable de la fibrinolyse, et l'urokinase activatrice du plasminogène (u-PA) qui permet la migration des phagocytes dans les tissus.

Outre leur action de **clivage du plasminogène** libérant la plasmine qui lyse le caillot, ils participent **au « nettoyage » des foyers inflammatoires et indirectement à leur fibrose cicatricielle** par la libération de TGF β et d'autres facteurs de croissance (FGF –Fibroblast Growth Factor- et IGF –Insuline Growth Factor-).

Ces PAs sont sous la dépendance d'inhibiteurs des PAs (PAI). Leur production (PA et PAI) est sous la dépendance d'IL1, de TNF α et d'IFN γ (125). TGF β et les glucocorticoïdes inhibent l'expression des PA (69).

La **plasmine dégrade la fibrine et détruit la matrice extracellulaire** directement et indirectement en activant les procollagénases. IL1 α et TNF α induisent la production de PAs (13).

Cette molécule participe à la pathogenèse des lésions périapicales (13).

- Les métalloprotéinases.

Les métalloprotéinases matricielles libérées lors d'une inflammation tissulaire regroupent un grand nombre de protéases. Ce sont des molécules hautement conservées dans l'évolution des espèces (69). Elles sont sécrétées sous forme de zymogène : elles doivent être clivées pour être activées. Celles-ci se ressemblent beaucoup structurellement et sont capables de **détruire l'ensemble des composants des matrices extracellulaires conjonctives**: le collagène, les protéoglycanes, l'élastine, la laminine, la fibronectine, etc (65). Leur activité est sous la dépendance d'ions Ca $^{2+}$ et Zn $^{2+}$.

Elles sont synthétisées par les leucocytes, les cellules endothéliales et les cellules conjonctives dont les phagocytes (65). Cette synthèse est stimulée par des cytokines pro-inflammatoires dont nous avons déjà parlé : le TNF α , l'IL1, l'IL6, mais aussi par des prostanoïdes (PGs et thromboxane) et des facteurs de croissance. Cette production d'enzymes de destruction est une seconde cible des glucocorticoïdes qui l'inhibent.

Elles sont classées en trois grands groupes selon les protéines matricielles qu'elles détruisent (9):

- Les **collagénases intersticielles**, dont la MMP1 et la MMP8 font partie. Elles dégradent les collagènes fibrillaires I, II et III (69). La MMP1 est impliquée dans l'initiation de la résorption osseuse en participant à la dégradation de l'ostéoïde.
- Les **stromélysines** dont la MMP3 ou stromélysine 1 et la MMP10 ou stromélysine 2. Elles dégradent les autres molécules de la matrice extra-cellulaire : protéoglycanes, fibronectine, laminine, gélatine, collagène IV, V IX. (69)
- Les **gélatinases** dont la MMP2 et la MMP9. Ces deux MMPs clivent la gélatine, les collagènes IV, V, VII et X et l'élastine, la laminine, la fibronectine et inhibent la serpine (sérine protéinase) (115; 69). MMP2 et MMP9 font partie des gélatinases de type IV. Leur rôle est important dans la dégradation de la matrice extra cellulaire osseuse, après l'action des MMP1 et 8 qui dégradent le collagène de type I (116). Les PMNs et les cellules épithéliales des murs kystiques sont leur source cellulaire. Ces molécules sont moins spécifiques à leur substrat que les collagénases interstitielles, ce qui leur permet d'agir très rapidement.

L'ensemble de ces enzymes sont sécrétées par les cellules présentes sur place : fibroblastes, kératinocytes, cellules endothéliales, monocytes, macrophages et ostéoblastes. Elles sont régulées par les cytokines proinflammatoires et les facteurs de croissance.

Les microorganismes induisent la production de MMPs par différentes voies : par les produits bactériens (LPS, toxines, enzymes), par la réaction immunitaire (cytokines proinflammatoires par les macrophages).

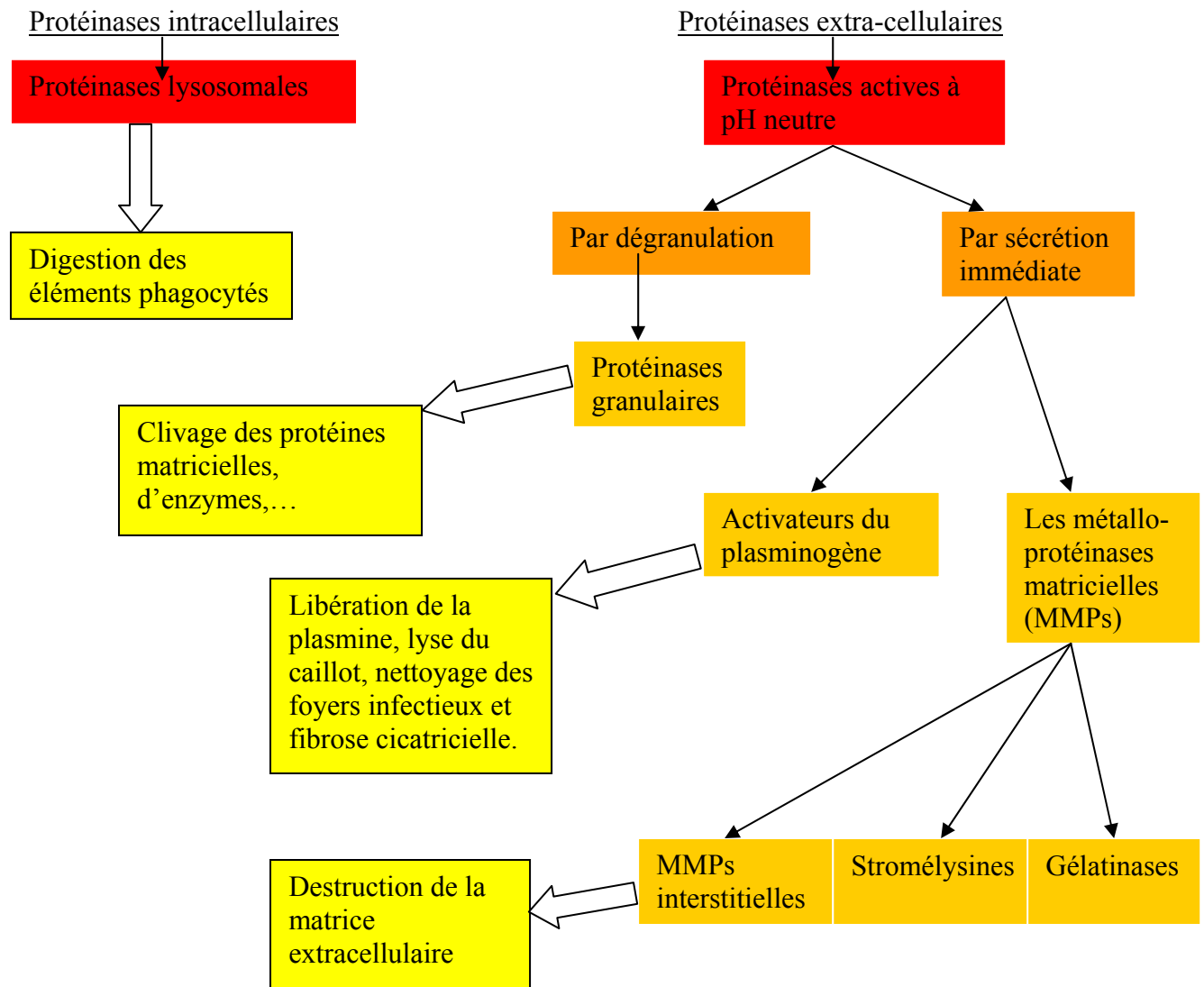


FIGURE 27 : les protéinases.

1.3.2.1.1.2.6.2.3. Les inhibiteurs.

Comme tout système d'action au sein de l'organisme, la synthèse des protéases est régulée par des mécanismes inhibiteurs. Dans ce cas, il s'agit pour la plupart de protéines plasmatiques, qui attirées par les sites inflammatoires, quittent le compartiment sanguin pour rejoindre le tissulaire et y exercer leur activité. Elles sont aidées dans leur action par des inhibiteurs tissulaires sécrétés sur place.

Les métalloprotéases sont notamment régulées par un inhibiteur tissulaire de la métalloprotéinase (TIMP). Un déséquilibre entre les proportions de MMP et de TIMP conditionne la croissance des lésions périapicales (59).

Le mécanisme d'inhibition des protéines plasmatiques consiste souvent à remplacer le substrat des enzymes à inhiber. C'est le cas de l' α 2-macroglobuline capable d'inactiver plusieurs protéases différentes en servant de substrat à leurs enzymes activatrices.

La régulation de l'activité des MMPs s'exerce à différents niveaux. Au niveau de la transcription génétique, de l'activation des précurseurs, de la spécificité du substrat, des molécules inhibitrices (9) :

- les collagénases interstitielles sont aussi stimulées par la PTH et la vitamine D3 et sont inhibées par les glucocorticoïdes et les rétinoïques (vitamine A) (69; 9)
- les procollagénases sont maintenues en état de latence par un résidu cystéine. La plasmine dépend ainsi des plasminogène activators (Pas) qui clivent ce résidu et sont eux-même sous contrôle (69).
- la spécificité de substrat sélectionne l'enzyme à activer.
- l'inhibition enzymatique est assurée par deux groupes fonctionnels : l' α macroglobuline et les TIMPs. Ces deux molécules dégradent les MMPs et les empêchent ainsi de fonctionner (9). La régulation des TIMPs dépend des MMPs (69). IL1, TNF α et les phorbols esters augmentent aussi l'expression des TIMPs, ainsi que TGF β et l'acide rétinoïque (vit A) (69).

Le rôle des MMPs est de produire une réponse rapide et soutenue qui sera ensuite relayée par le recrutement cellulaire et pas par une augmentation de la quantité d'enzymes par cellule. (9).

1.3.2.1.2. Les neutrophiles.

Comme les macrophages, ces cellules appartiennent à la famille des phagocytes. Elles sont en première ligne pour ingérer et digérer les éléments bactériens par une panoplie de récepteurs moins fournie que celle des macrophages. Leur action n'est possible qu'après opsonisation. Une fois la bactérie digérée, les résidus sont rejetés à l'extérieur de la cellule par un mécanisme d'exocytose qui permet de réexposer les récepteurs.

Attirées par les messages chimiotactiques, chimiokines, anaphylatoxines et dérivés bactériens, elles sont de plus en plus nombreuses sur le site d'inflammation. Elles vont se placer contre les bactéries et constituer une sorte **de barrière cellulaire limitant l'invasion.**

Ces cellules ont une demi-vie courte, ce qui donne toute son importance à leur renouvellement et à la chimiotaxie supplémentaire apportée par les chimiokines. Les mécanismes de phagocytose consomment une très grande quantité de leur énergie : c'est pour cette raison que lors d'une infection très agressive, leur fonction peut aboutir à leur apoptose, libérant dans le milieu extracellulaire les nombreuses et très efficaces enzymes de destruction participant à la dégradation tissulaire.

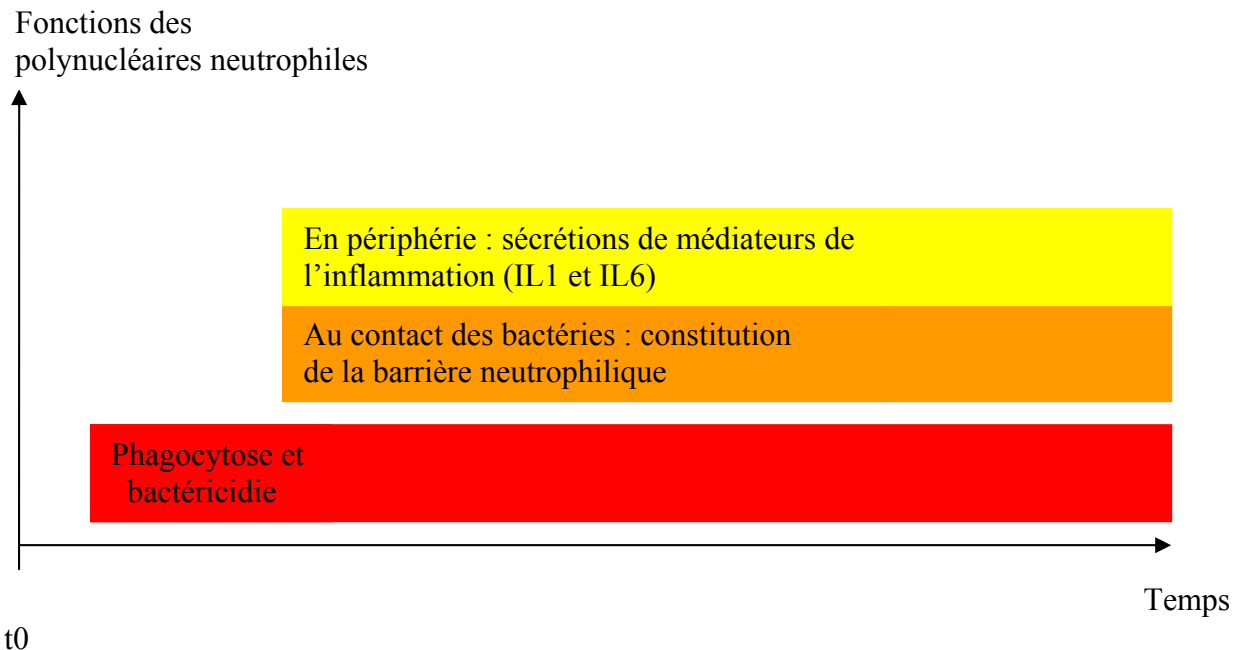


FIGURE 28 : chronologie d'intervention des neutrophiles dans la pathogénèse des lésions périapicales.

Les granulocytes agissent de façon décalée, un peu plus tardivement que les macrophages. Ils sont plus dépendants que ces derniers des signaux locaux d'agression pour effectuer la diapédèse (124).

Une fois la lésion établie, ils sont en première ligne face à la flore bactérienne endocanalaire (65). Leur rôle est d'empêcher l'invasion des bactéries dans le périapex. On les retrouve aussi au sein même de la zone granulomateuse, mais en quantité moindre par rapport aux autres cellules de l'infiltrat inflammatoire. Leur fonction effectrice y est moins importante dans la mesure où la présence de bactéries à ce niveau est considérée comme peu probable dans une lésion chronique. Les PMNs (polymorphonucléaires neutrophiles) utilisent leur capacité de phagocytose contre les bactéries, mais aussi contre une partie des différents éléments dérivés de ces bactéries : morceaux de membrane, antigènes, toxines et enzymes.

La phagocytose est, certes, leur fonction principale mais les granulocytes possèdent aussi une faible activité de synthèse. Cette fonction est restreinte à une sous-population de neutrophiles.

Ces cellules sécrètent des médiateurs, IL1 et IL6, de façon constitutive ou induite par le lipopolysaccharide (73). De cette façon, elles peuvent réguler la réaction inflammatoire sous-jacente, stimuler leur propre dégradation oxydative et leur cytotoxicité, agir sur l'expression de récepteurs de molécules d'adhésion pour améliorer la migration de l'infiltrat inflammatoire, permettre le recrutement et la maturation des ostéoclastes.

1.3.2.1.3. Les granulocytes éosinophiles.

Ces cellules sont retrouvées au sein de granulomes et de kystes périapicaux, essentiellement autour des vaisseaux. Elles sont en général associées à d'autres cellules et notamment des fibroblastes (122). Elles semblent être plus nombreuses dans les kystes que dans les granulomes. Elles sont responsables d'une partie de la synthèse de TGF α et β . Elles sont donc impliquées dans les phénomènes de **réparation tissulaire** : elles induisent la néovascularisation, la prolifération des cellules endothéliales et des fibroblastes et la synthèse de collagène. On leur reconnaît aussi un rôle dans le développement épithélial des kystes, ce qui peut expliquer la plus grande présence d'éosinophiles dans ceux-ci. Ces cytokines ont aussi la particularité de favoriser la réparation osseuse (122).

1.3.2.1.4. Les mastocytes.

Leur activation consécutive à la fixation des éléments d'agression sur leurs récepteurs membranaires, notamment les anaphylatoxines et les IgEs, aboutit à une dégranulation de ces cellules, libérant dans le milieu extra-cellulaire une quantité importante d'amines vaso-actives, de PAF (facteur d'activation des plaquettes) et de leucotriènes responsables d'une augmentation de l'expression des molécules **d'adhésion inter-cellulaire, de la perméabilité vasculaire et l'activation de la coagulation.**

La participation à une réaction d'hypersensibilité immédiate à la pathogénèse des lésions périapicales a été évoquée en raison de la présence de mastocytes et d'IgE au sein des lésions périapicales. Néanmoins cette théorie n'a pas été retenue du fait de la faible proportion d'IgE retrouvées et, surtout, face à la disposition spatiale des deux types cellulaires impliqués dans cette réaction (65 ; 45 ; 2). En effet, les mastocytes des lésions périapicales se concentrent en

périphérie, alors que les plasmocytes producteurs d'IgE sont centraux (116 ; 61). La dégranulation massive ne peut être obtenue que par une activation massive par les IgEs.

Les mastocytes participent néanmoins à la mise en place de la **réponse inflammatoire** en sécrétant des cytokines proinflammatoires : IL1, IL6 et TNF (116) et un dérivé de l'acide arachidonique : le leucotriène C4 (17). Ils participent plus directement à la **dégradation tissulaire** en libérant des enzymes de dégradation matricielles comme la tryptase qui active les MMPs (116).

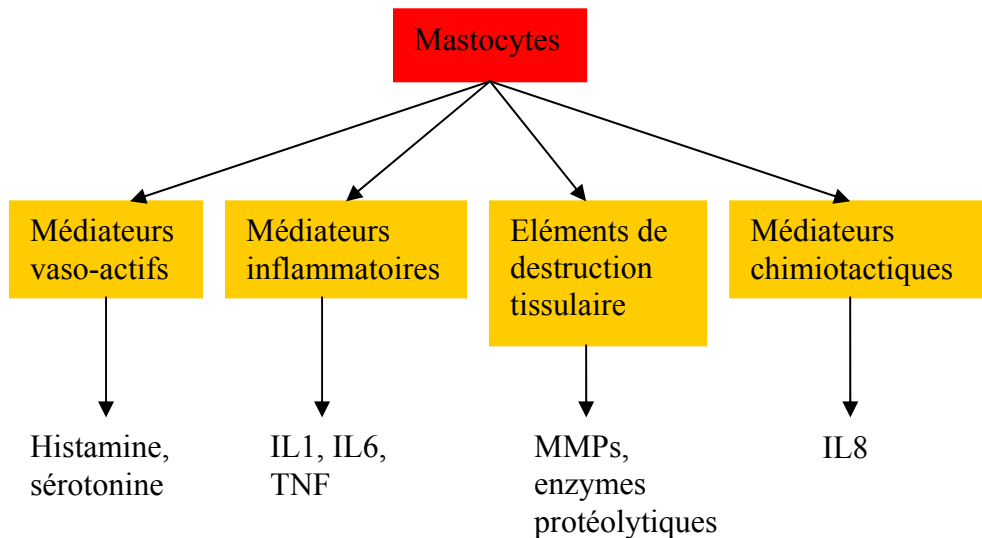


FIGURE 29 : actions des mastocytes dans les lésions périapicales.

Ces cellules sont observées dans les granulomes et les kystes périapicaux (116 ; 61 ; 66). Cependant leur activité semble moins importante dans les granulomes que dans les kystes (116). Leur localisation au sein des lésions périapicales est plutôt périphérique (116 ; 61), dans la zone juxta-osseuse où leur activité de stimulation des MMPs permet la dégradation de l'os et l'expansion de la lésion. Une plus grande activité de ces cellules est observée dans les kystes à dégradation osseuse importante (kystes inflammatoires et kératokystes) (116).

1.3.2.2. Réaction neuronale.

Les terminaisons nerveuses locales réagissent à l'agression bactérienne par la **libération de neuropeptides**.

P. Stashenko et coll. ont récapitulé le rôle des neuropeptides : ils sont non seulement neurosensoriels mais aussi inflammatoires (97). En effet, ces molécules neurogènes ont une

action sur le système vasculaire : elles **augmentent le flux sanguin, la mobilisation des leucocytes dans le compartiment sanguin et leur diapédèse**. L'ensemble de ces processus participent à la préservation des tissus en augmentant la perfusion des tissus et en permettant le passage de cellules phagocytaires. Parmi ces molécules, on peut citer le CGRP (calcitonin gene related peptid), la substance P (SP), la neurokinine A, le neuropeptide Y. La substance P et le CGRP (calcitonin gene-related peptide) sont des neuropeptides sensoriels libérés suite à un stimulus nocif par les terminaisons nerveuses nociceptives. Elles sont retrouvées dans les lésions périapicales à proximité des vaisseaux dans les terminaisons nerveuses (41). Associées au PGE2, ces deux molécules augmentent la perméabilité vasculaire. La CGRP a aussi un effet angiogénique (97).

Outre leurs effets vasculaires, certaines de ces substances exercent une **action sur les cellules inflammatoires**.

- La substance P stimule le relargage d'histamine par les mastocytes ce qui augmente la production de bradykinines.
- La chimiotaxie des PMNs et des monocytes est améliorée par la CGRP et la SP. De plus, la SP accentue leur métabolisme oxydatif et la phagocytose.
- La SP stimule aussi la sécrétion de cytokines proinflammatoires : IL1, IL4, IL6 et TNF α par les cellules immunitaires que sont les mastocytes, les lymphocytes et les macrophages, mais aussi par les cellules endothéliales (41).

Ces molécules maintiennent l'expression de l'E-sélectine et de l'ICAM1, le temps que le stimulus nociceptif persiste sur le site inflammatoire, notamment sur la zone périapicale (41).

Les neuropeptides participent à la destruction tissulaire. La bradykinine potentialise l'effet des prostaglandines sur la résorption osseuse.

L'ensemble de ces mécanismes est régulé par le système opioïde endogène qui inhibe l'inflammation neurogène (97). En effet, la bradykinine produite induit la sécrétion de peptides opioïdes, comme la β endorphine, par les macrophages et les lymphocytes présents. Ces peptides opioïdes inhibent la réaction inflammatoire.

1.3.2.3. Effets des éléments extracellulaires (98).

Les radicaux libres libérés par la destruction tissulaire pulpaire provoquent directement une **altération des différents constituants tissulaires** : glycanes, acides nucléiques, protéines et

la peroxydation des lipides. De plus, ils ont une **action indirecte sur le développement de l'inflammation**, en favorisant la production de médiateurs lipidiques au sein des membranes cellulaires, mais aussi celle d'IL1 et de TNF par les macrophages.

Les protéinases libérées lors de la nécrose cellulaire exercent leur activité sur les tissus environnants. Elles augmentent encore la **destruction**, ce qui libère plus d'éléments d'agression.

Des systèmes d'activation plasmatiques interviennent dans le **développement de la réaction inflammatoire** :

- Le « **système contact** » active la bradykinine. Cette molécule a la capacité de provoquer une vasodilatation, une augmentation de la perméabilité capillaire et la margination des leucocytes. Elle fait donc partie des facteurs responsables de l'œdème inflammatoire et de la douleur due à la compression des terminaisons nerveuses. Ce système comprend quatre facteurs : le facteur XII ou de Hageman, le kininogène de haut poids moléculaire, le facteur XI et la prékallicréine.
- Le **complément** activé par les voies classique, alterne ou des lectines produit des médiateurs inflammatoires puissants C3a et C5a.
- Le **système du plasminogène** libère quant à lui la plasmine qui active les protéines du complément, les migrations cellulaires et la libération de métalloprotéinases notamment.
- Enfin les **autres facteurs de coagulation** comme la thrombine sont inactivés et sont responsables d'un phénomène d'anti-coagulation.

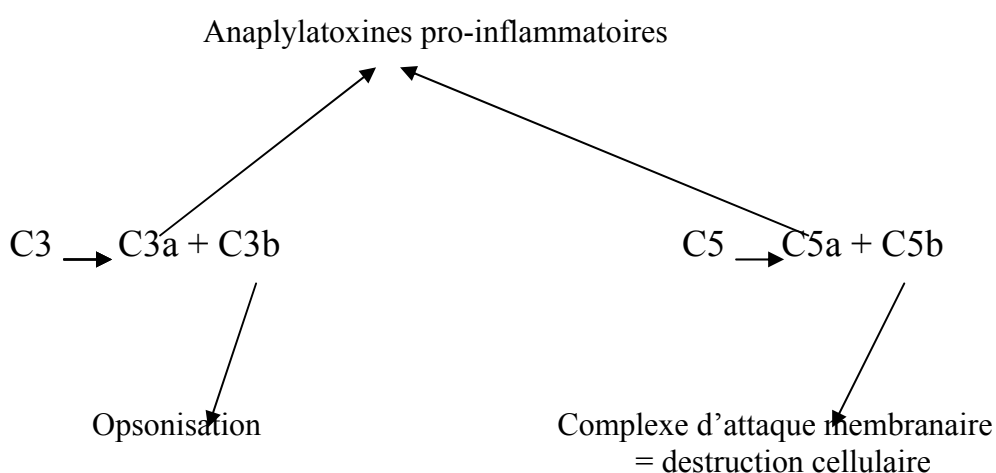


FIGURE 30 : les molécules activées du complément.

Le système du complément est au point de départ de la réaction immunitaire par la voie alterne d'activation. C'est un ensemble de réactions chimiques qui appartiennent à l'immunité innée et qui participent à la mise en place de la réponse adaptative et à son contrôle. Les conséquences biologiques directement imputables au complément sont les suivantes :

- **déclenchement de la réaction inflammatoire par les anaphylatoxines C3a et C5a** principalement et par l'action du complexe d'attaque membranaire sur les leucocytes et les cellules endothéliales.
- **opsonisation** des germes ou des cellules étrangères permettant leur phagocytose par les macrophages et les polynuncléaires neutrophiles. Les C3a, C3ai et C4b fixés sur les microorganismes sont reconnus par les récepteurs CR1 et CR3 des phagocytes.
- **destruction de certains germes par perforation de leur membrane.**
- **présentation de l'antigène aux lymphocytes T** par les cellules dendritiques tissulaires qui possèdent aussi les récepteurs CR1 et CR3. Le complément présente également l'antigène aux cellules dendritiques folliculaires qui activent la prolifération et la différenciation des lymphocytes B.
- **élimination des cellules apoptotiques** qui fixent le C1q.
- **attraction des PMNs**

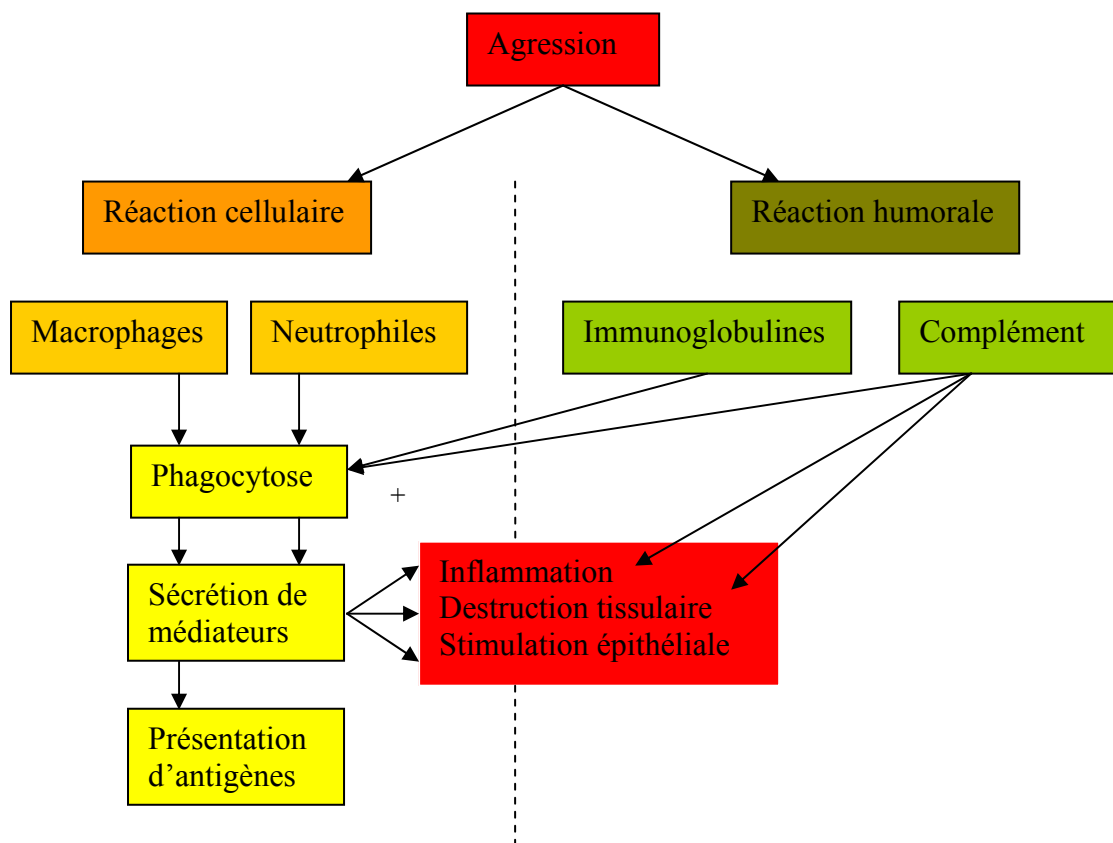


FIGURE 31 : la réponse innée à l'agression bactérienne.

1.4. Conséquences sur les tissus de l'hôte.

1.4.1. Agression et destruction tissulaire

Toute réaction inflammatoire a des effets destructeurs sur les tissus de l'hôte au niveau cellulaire et matriciel.

- La **mort cellulaire** a un rôle majeur dans l'organisation spatiale des tissus. Deux mécanismes entrent en jeu : la **nécrose et l'apoptose**. La nécrose cellulaire est la conséquence d'une altération de la membrane plasmique qui aboutit à une interruption des gradients ioniques. L'apoptose, quant à elle, correspond à un suicide cellulaire : la cellule provoque sa propre mort par condensation des organites cytoplasmiques et fragmentation de son ADN.

Les cellules des tissus inflammés subissent les modifications du milieu : la présence de bactéries à proximité les soumet à leurs toxines, les cellules de l'infiltrat inflammatoire libèrent des enzymes et des radicaux libres oxygénés nocifs pour la santé cellulaire. Ces derniers sécrétés par les macrophages et les lymphocytes participent d'ailleurs à l'expansion des lésions périapicales (105). On observe ainsi une raréfaction des cellules indigènes au sein d'un foyer inflammatoire, raréfaction consécutive à la destruction d'une partie d'entre elles. La constitution de l'infiltrat inflammatoire distend le tissu préexistant et renouvelle largement la population cellulaire par la diapédèse massive des leucocytes.

Les nouvelles cellules ne sont pas épargnées et subissent les effets de leurs propres sécrétions. Une production excessive d'éléments de destruction bactérienne, comme le NO, peut aboutir à la destruction de la cellule elle-même. Les PMNs sont les leucocytes qui ont la durée de vie la plus courte. Ils n'expriment pas en surface de molécules inhibitrices de l'apoptose (comme bcl-2 ou bclx). En revanche, ils peuvent relarguer la molécule FasL qui provoquera l'apoptose des cellules porteuses de Fas (PMNs, cellules épithéliales).

- Les éléments de la matrice extra-cellulaire sont la principale cible des éléments de destruction produits lors de la réaction inflammatoire, que ce soit ceux du tissu conjonctif spécialisé qu'est le ligament alvéolo-dentaire périapical ou ceux de la matrice déminéralisée du tissu osseux périradiculaire.

La **destruction matricielle** peut se faire par quatre voies parallèles (9):

- les métallo-protéinases de la matrice (MMPs)
- la plasmine
- la phagocytose
- l'ostéoclasie

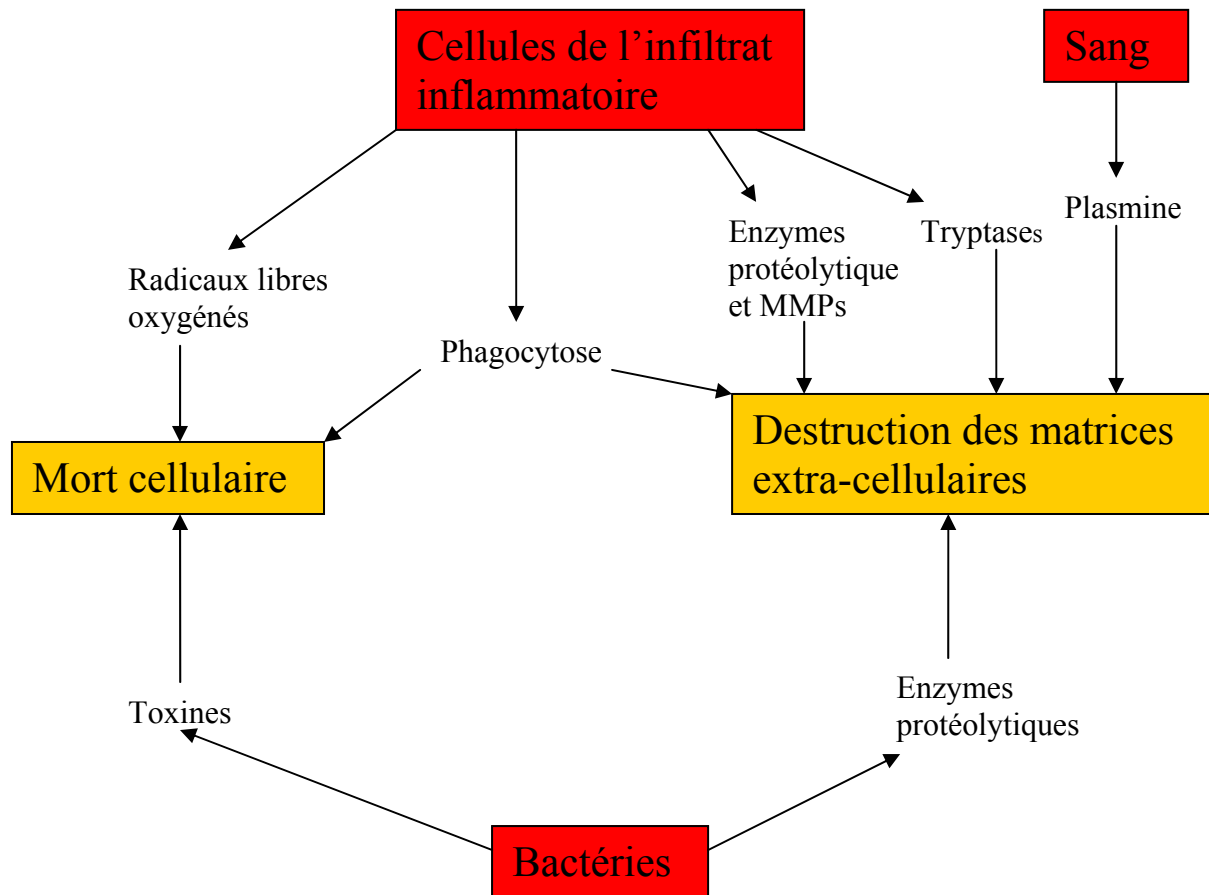


FIGURE 32 : destruction tissulaire.

Les **MMPs** sont capables de dégrader l'ensemble des éléments de la matrice extra-cellulaire. Leur sécrétion rapide est intense, provoquée par une stimulation d'origine extérieure. Elle est ensuite soutenue par le recrutement cellulaire (9).

Les MMPs interstitielles, MMP1 et MMP8, agissent en premier pour dégrader les collagènes I, II et III. Leur action est prolongée par celle des MMPs 2 et 9 qui entrent en jeu dans un deuxième temps pour dégrader la gélatine et les collagènes IV, V, VII, X, l'élastine, la laminine et la fibronectine (115). Su Jung et coll. ont étudié l'incidence des différentes MMPs dans les différentes pathologies pulpaires et noté une prédominance des MMP3 dans

les lésions périapicales par rapport aux MMPs 1 et 2 (101). La famille des MMPs stomélysine semble donc participer à la dégradation tissulaire périapicale.

Les gélatinases sont impliquées dans l'expansion des lésions kystiques. Les MMPs9 sont les gélatinases majoritaires des murs kystiques. Ces enzymes résistent à l'inactivation oxydative à laquelle ne résistent pas les autres MMPs (115). Ce microenvironnement oxydatif est généré par les macrophages activés au cours du processus inflammatoire. Les autres MMPs semblent plutôt impliquées dans le remodelage tissulaire physiologique que dans la destruction tissulaire massive.

Ces enzymes sont régulées à différents niveaux : transcriptionnel, activation des précurseurs, inhibiteurs spécifiques. La résultante de ces effets définit la quantité de tissu dégradé et la vitesse de dégradation. Ces modulateurs entrent en jeu un certain temps après le déclenchement de l'activité enzymatique. L'intensité de la réaction primaire conditionne aussi la quantité de tissu dégradé.

La **plasmine** dégrade directement les éléments de la matrice extra-cellulaire par son activité enzymatique, mais participe aussi à cette dégradation de façon indirecte : elle est en effet capable d'activer les proMMPs.

Dans les lésions périapicales, les **dérivés oxygénés** sont libérés par les phagocytes sous l'action de l'invasion microbienne, d'antigènes solubles, d'oligopeptides Nformylés bactériens, du fragment C5a du complément, des complexes immuns, des leucotriènes et des cytokines (91; 65; 109). Le monoxyde d'azote peut réagir avec l'ion superoxyde pour former le peroxynitrite dont le dérivé, le radical hydroxyde est considéré comme l'oxydant le plus fort des systèmes biologiques (111). Sa durée de vie est très courte, le NO ne peut pas diffuser très loin de son site de production ; il s'agit donc d'une sécrétion locale impliquée dans la pathogenèse des lésions périapicales (111).

Les **tryptases mastocytaires** ont été étudiées au sein des lésions périapicales et notamment dans les kystes odontogènes (116). Les tryptases sont des sérine-protéinases trypsine like. Elles dégradent le collagène de type I et les protéoglycanes et activent la cascade des MMPs (matrix metallo-protéinases) (116). Cette production est plutôt associée à l'élargissement des kystes radiculaires qu'à celui des granulomes (116). Les tryptases mastocytaires participent à la dégradation osseuse nécessaire à l'élargissement des lésions, et sont retrouvées essentiellement en périphérie de ces lésions (116).

La **phagocytose** permet la digestion des éléments dégradés, qu'ils soient cellulaires ou matriciels.

La destruction des tissus périapicaux s'accompagne d'une dégradation apicale. En effet, Delzangles a montré une résorption dentaire systématique dans les granulomes, alors qu'elle semble peu ou pas présente en regard de kystes (22). Cette destruction est engendrée par des cellules à activité clastique non spécifiques appelées ostéoclastes pour l'os, odontoclastes quand elles concernent les tissus dentaires.

Les macrophages activés ont une action paradoxale sur les fibroblastes : soit ils empêchent leur prolifération et leur incorporation de nutriments, soit ils les stimulent. Les macrophages sont ainsi capables de générer la fibrose des tissus inflammatoires et leur destruction selon le phénotype majoritaire de leur population (72). Cet **effet productif permet la constitution de la barrière fibreuse observée en périphérie des lésions chroniques.**

1.4.2. Résorption osseuse.

La destruction osseuse périapicale résulte d'un **déséquilibre du remodelage osseux** en faveur de la résorption. Deux niveaux d'action peuvent induire ce déséquilibre : stimulation de la résorption ou inhibition de l'apposition. La résorption peut être stimulée par augmentation du recrutement des ostéoclastes et/ou stimulation de leur activité.

Les **cytokines**-clés de la résorption sont IL1, TNF (4 ; 106 ; 55 ; 125) et l'IL6 (134 ; 26 ; 4 ; 55 ; 35). D'autres éléments participent à la résorption osseuse :

- les prostaglandines et notamment PGE2
- les MMPs permettent la dégradation de l'ostéoïde, préalable indispensable à l'action des ostéoclastes sur la matrice osseuse minéralisée
- la thrombine et le système kallikréine/kinine (55)
- la 1,25 dihydrovitamine D3 et la vitamine A (113)
- l'haptoglobine, réactif de la phase aigüe, stimule la résorption osseuse, augmente la biosynthèse de PGE2 par les ostéoblastes et potentialise les autres molécules pro-résorptives.

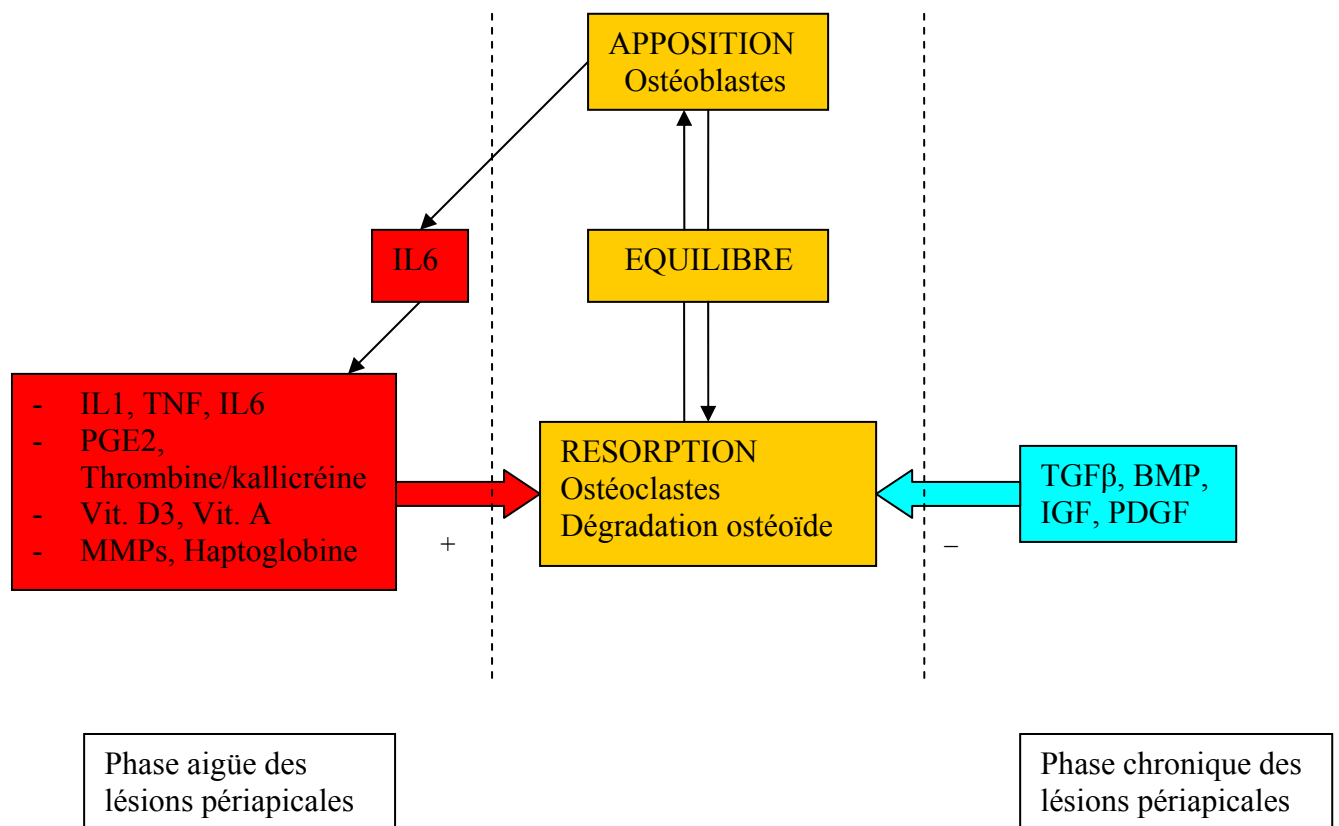


FIGURE 33 : effets des réponses innées sur la résorption osseuse.

Chronologiquement, ce sont les **MMPs** qui sont les premières à entrer en jeu. Elles exposent la matrice osseuse minéralisée aux ostéoclastes recrutés par **l'IL1, le TNF et l'IL6** et différenciés sur place par le microenvironnement moléculaire local. L'activité ostéoclasique est stimulée par **l'IL6 (26), la PGE2, l'IL1 (4 ; 125) et les kinines (55)**. La thrombine stimule la mobilisation minérale de l'os et augmente le nombre d'ostéoclastes (55).

Ces différentes molécules agissent en synergie pour potentialiser leurs effets. C'est ainsi que l'action des kinines dépend des prostaglandines dont elles stimulent la production (55). De la même façon, IL1 et TNF agissent de façon synergique avec la bradykinine sur la résorption osseuse (55). L'IL6 agit en coopération avec IL1 pour augmenter le nombre d'ostéoclastes.

L'action de TNF dans la résorption consiste à stimuler les MMPs, la synthèse de prostaglandines et à inhiber la néoformation osseuse en limitant la production de protéines de la matrice osseuse par les ostéoblastes. Il n'a pas d'action propre sur les ostéoclastes (125).

L'IL6 permet la différenciation des cellules myéloïdes en monocytes/macrophages. Elle stimule ainsi la formation de cellules multinucléées de phénotype ostéoclastique (35).

Les **ostéoblastes participent à la résorption**. En effet, ils sécrètent de l'IL6 en réponse aux agents de résorption locaux (35). Ils sécrètent différents facteurs solubles à diffusion courte qui activent les ostéoclastes quiescents et stimulent les précurseurs : c'est le cas de l'OAF (osteoclast activating factor) (26).

Cette dégradation est équilibrée avec le temps par différents facteurs : le TGFβ, la BMP (bone morphogenetic protein), le PDGF (platelet derived growth factor) et l'IGF (insuline growth factor). Le TGFβ inhibe les ostéoclastes. Ce modulateur du remodelage osseux est induit par les cytokines proostéoclastiques. Il est sécrété par les ostéoblastes et les ostéoclastes dans les réactions inflammatoires lors d'une infection.

Une résorption accentuée est caractéristique de la phase aigüe de la pathogénèse des lésions périapicales. Une fois constituées, les lésions présentent une activité résorptive moindre, signe de son passage à la chronicité (126), ce qui n'exclue pas une possible réactivation de la résorption lors de poussées aigües.

1.4.3. Activation des cellules épithéliales.

Au cours de la pathogénèse des lésions périapicales, il se produit **une prolifération des cellules épithéliales des débris épithéliaux de Malassez** ; ce qui semble corroborer la théorie de la transformation kystique des granulomes périapicaux à partir des vestiges embryologiques épithéliaux.

Ces cellules possèdent des systèmes de protection qui leur permettent de survivre au milieu agressif produit par la réaction inflammatoire. En effet, elles possèdent des heat shock protein (HSP). Ce sont des protéines hautement conservées au cours de l'évolution, dont la synthèse est augmentée en réponse à différentes situations de stress physique ou chimique.

La **HSP 27** bloque l'apoptose et protège la cellule de la cytotoxicité des médiateurs de l'inflammation (53 ; 105). Par ailleurs, elle régule la différenciation des cellules épithéliales et la migration des kératinocytes. Cette molécule est très présente dans les murs kystiques des lésions périapicales et encore plus dans les cellules épithéliales en prolifération dans les granulomes (53). Cette surexpression de HSP 27 n'est observée qu'en présence de cellules immunitaires intra- ou sub-épithéliales. C'est ainsi que les débris épithéliaux de Malassez ne prolifèrent qu'en cas de réaction immunitaire. En revanche, l'élimination de l'environnement de stress annule la stimulation d'HSP 27 et provoque la mort de la cellule épithéliale (53).

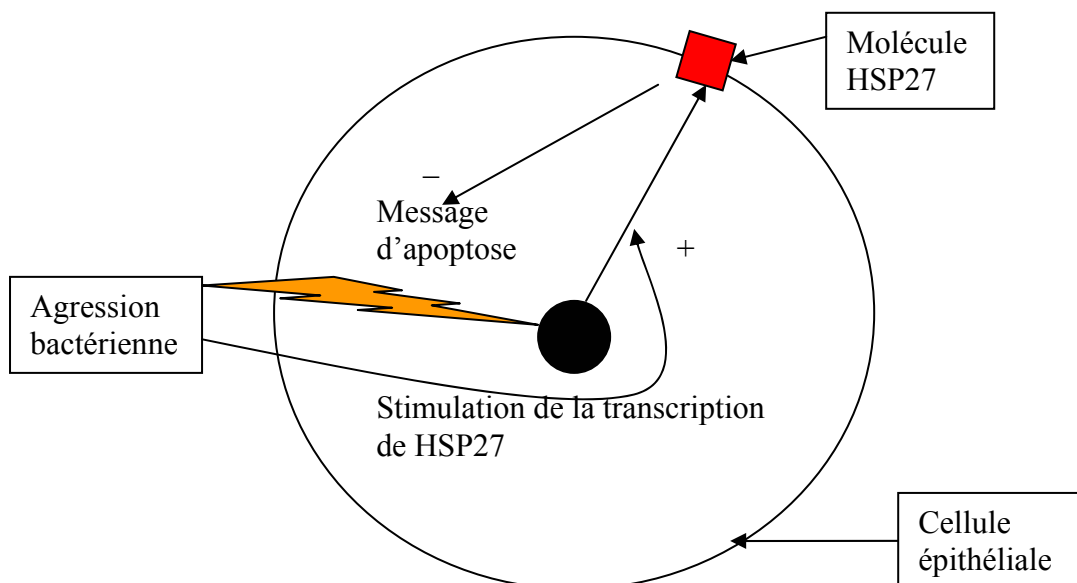


FIGURE 34 : protection épithéliale par la molécule HSP27.

Différents éléments libérés au cours de la réaction inflammatoire périapicale ont une influence sur les cellules épithéliales. **L'IL1** et **l'IL6** stimulent leur prolifération (4 ; 58). Le NO participe aussi à cette prolifération (105), ainsi que la **PGE2** et **TNF** (58). IL1, IL6, PGE2 et TNF diminuent l'affinité du récepteur à EGF (EGFr) à son ligand et stimulent la phosphorylation de ce récepteur.

L'EGF est deux fois plus exprimé dans les kystes que dans les granulomes (58). Son récepteur n'est présent que sur les cellules épithéliales et les fibroblastes et est absent des cellules inflammatoires. L'EGF n'est pas le seul ligand du récepteur EGFr : **TGF** peut transduire le même message chimioattractif et prolifératif. L'EGF est produit par les macrophages activés. Cette sécrétion apparaît dans les premiers temps de la réponse de l'hôte à l'agression bactérienne (31). **TGF** et **EGF** provoquent aussi des effets angiogéniques par stimulation des EGFr portés par les cellules endothéliales (31).

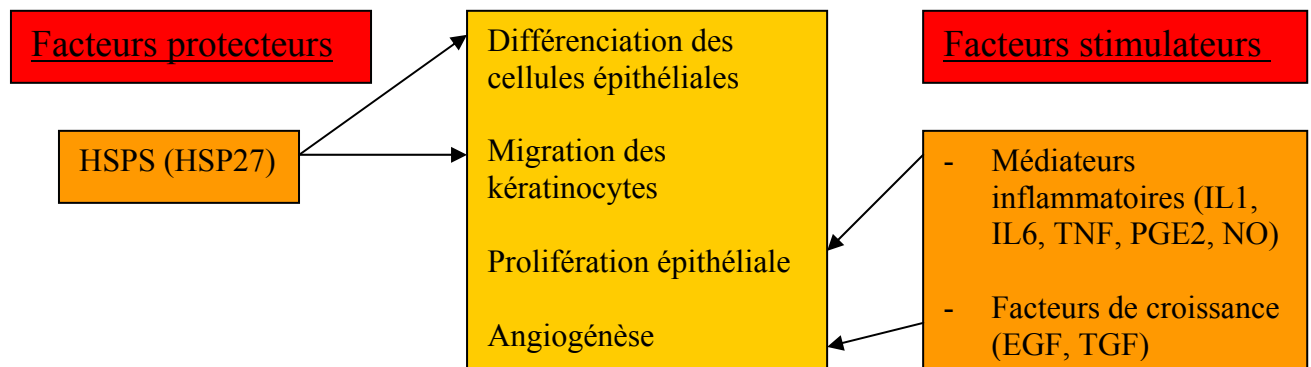


FIGURE 35 : activation des cellules épithéliales.

La **prolifération épithéliale** permet la constitution de kystes périapicaux par création d'un mur épithélial qui entoure la destruction tissulaire centrale, créant ainsi une barrière physique contre le risque d'invasion bactérienne.

Les médiateurs de la prolifération épithéliale ne sont pas synthétisés uniquement par les cellules inflammatoires (PMNs, plasmocytes, lymphocytes, macrophages), mais aussi par les cellules épithéliales elle-mêmes. Ces cellules participent donc à l'expansion de la lésion kystique par leur sécrétion d'IL1 et d'IL6, qui entraînent, d'une part la dégradation osseuse et, d'autre part, la prolifération épithéliale.

1.5. Conclusions.

Cette réaction inflammatoire primitive s'exprime de façon plus ou moins violente selon le type de bactéries rencontrées, leur virulence, leur nombre et leur activité de prolifération. En effet, le système peut s'emballer et aboutir à une réaction inflammatoire très importante d'emblée, si l'ensemble de ces mécanismes est soumis à une flore bactérienne conséquente, ce qui nécessite la mise en place d'une quantité plus importante d'éléments de défense. Ce phénomène explique les lésions périapicales aiguës primitives. Des bactéries moins agressives, et/ou qui ne seraient pas en période de croissance, peuvent entraîner une réponse moins brutale de l'organisme, permettant une organisation spatiale des éléments de défense, et, notamment la mise en place de la barrière neutrophilique qui limite la progression bactérienne et la mise en jeu de la réponse immunitaire adaptative et spécifique. Un **phénomène inflammatoire particulier, progressif et destructeur s'installe alors : le granulome périapical**. L'organisme cherche à s'isoler de la flore infectante en composant une sorte de zone tampon entre les tissus sains et les tissus infectés (57). Cette zone tampon doit être d'autant plus large que la virulence ou la progression bactérienne est importante : ce qui explique l'élargissement inéluctable des lésions face à une agression continue.

Dans le cas des lésions périapicales, ces phénomènes peuvent éventuellement suffire à contenir l'infection, mais pas à l'éliminer, puisque celle-ci se trouve dans une niche écologique inaccessible aux éléments de défenses de l'organisme, en raison de l'absence de vascularisation. Le milieu se trouve donc en permanence sous l'influence de facteurs microbiens susceptibles d'engendrer l'ensemble des réactions explicitées ci-avant, réactions qui ne sont pas arrêtées par le front des polynucléaires neutrophiles.

Ainsi, sans élimination de la flore endocanalaire, les systèmes de défense de l'organisme sont, non seulement, incapables d'éradiquer l'infection, mais ils ne peuvent pas non plus limiter leurs propres effets sur les tissus environnants puisqu'ils sont toujours activés.

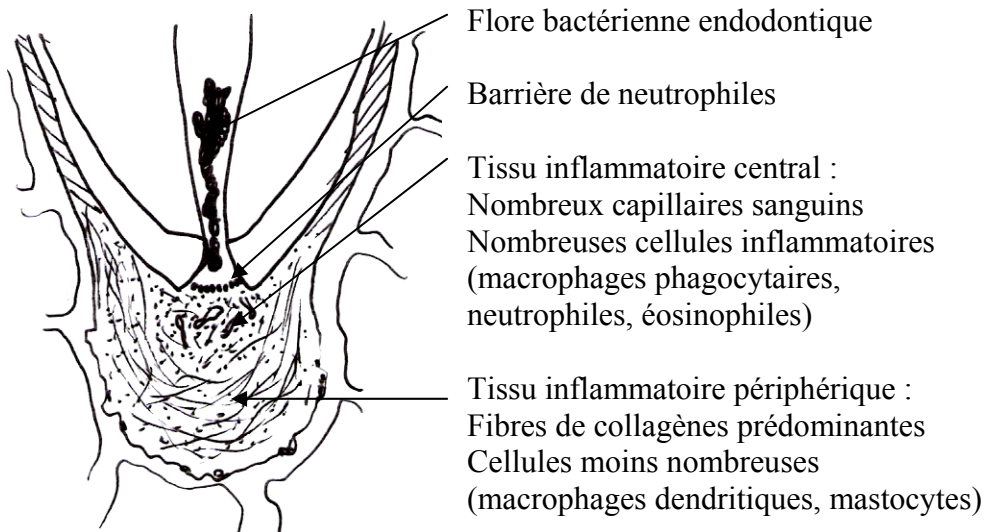


FIGURE 36 : constitution de la zone tampon par la réponse innée.

2. Les réponses immunitaires spécifiques.

2.1. Les acteurs des réponses adaptatives.

Deux types cellulaires participent aux réponses spécifiques : les **lymphocytes** et les **cellules présentatrices d'antigène**.

2.1.1. Les lymphocytes.

Les lymphocytes sont composés de deux grandes familles, les lymphocytes T et les lymphocytes B, d'origine commune mais de fonction différente. Leur origine commune se trouve dans la lignée lymphoïde de la moelle hématopoïétique : à partir d'une cellule souche pluri-potente cette lignée se distingue des autres sous l'effet des interleukines 1 et 6 (IL1 et IL6). Une partie de ces cellules migrent dans le thymus où elles deviennent matures : ce sont les cellules T. Les autres lymphocytes restent dans le compartiment sanguin et arrivent à maturité dans les organes lymphoïdes secondaires, ganglions lymphatiques, rate et tube digestif : ce sont les lymphocytes B.

2.1.1.1. Les lymphocytes T

Ce type de lymphocyte tire son nom de sa maturation dans le thymus mais il se distingue des lymphocytes B par d'autres éléments. Il possède en surface différentes molécules dont des récepteurs dits T reconnaissant un antigène spécifique. Ces protéines constituent un complexe avec les protéines du CD3, le TCR (T complex receptor). Leur activation découle de la liaison de ce complexe au composant bactérien antigénique associé à une protéine du CMH.

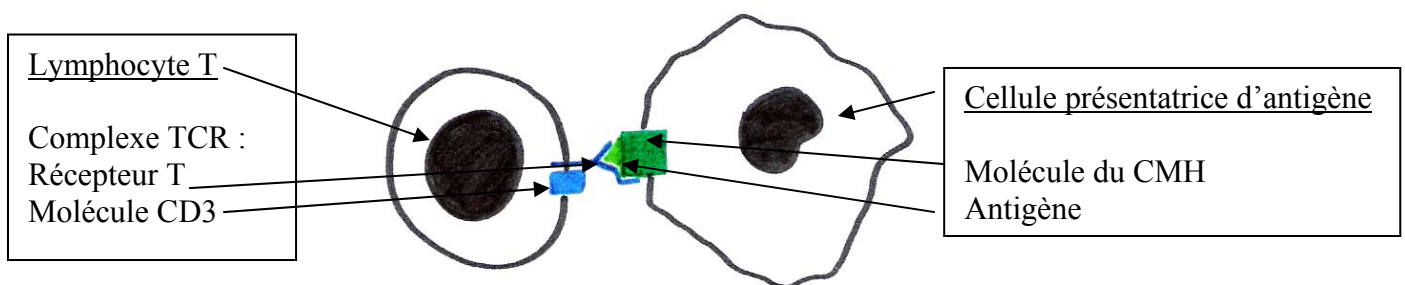


FIGURE 37: activation des lymphocytes T.

2.1.1.1.1. Origine.

Après maturation dans le thymus, organe qui régresse après la naissance de l'individu, les lymphocytes T repassent dans la circulation sanguine pour rejoindre les organes lymphoïdes secondaires. Une petite partie d'entre eux reste dans le sang périphérique et circule jusque dans les tissus.

On distingue deux groupes de lymphocytes T selon la composition de leur récepteur à antigène. En effet, celui-ci est composé de deux chaînes polypeptidiques :

- **soit α et β** constitutives des **cellules T dites TCR2** (90% des lymphocytes T sanguins),
- **soit γ et δ** pour les **cellules T dites TCR1** (10% des lymphocytes T circulants) retrouvées essentiellement dans les muqueuses.

2.1.1.1.2. Description cytologique.

Leur aspect cytologique dépend de leur activité. Les lymphocytes au repos sont de petites cellules avec un rapport nucléocytoplasmique important.

Les cellules T activées par la liaison de leur complexe récepteur à antigène à l'agent pathogène augmentent de volume. Elles ont un cytoplasme nettement basophile et plus abondant. Le noyau grossit et prend un aspect convoluté avec un réseau chromatinien et un nucléole bien visible, signe d'une intense activité transcriptionnelle. Lors de la phase de sécrétion qui lui succède immédiatement, les lymphocytes présentent de nombreux réticulum endoplasmiques granuleux et un gros noyau à contour irrégulier.

2.1.1.1.3. Les différents types de lymphocytes T.

Les lymphocytes TCR2 présentent trois sous-types fonctionnels selon l'expression de marqueurs de surface spécifiques et leurs actions différentes :

- **les lymphocytes T helper (LTh)** : ces cellules **expriment en surface le marqueur CD4**. Elles soutiennent l'action des autres cellules de défenses : elles stimulent la sécrétion d'immunoglobulines par les plasmocytes et activent les fonctions macrophagiques. Autre particularité, elles reconnaissent l'antigène s'il est associé au complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de type II. Elles sont classées en plusieurs catégories en fonction de leurs sécrétions. On distingue:

- les LTh1 : ils produisent IL2, IL3, GMCSF et de l'IFN γ . ils sont aussi appelés lymphocytes T inflammatoires (71).
 - des LTh2 : ils sécrètent de l'IL3, de l'IL4, de l'IL10 et du GMCSF. Ils peuvent aussi se présenter sous le terme de lymphocyte T auxiliaire.
- **les lymphocytes T cytotoxiques (LTc) expriment le marqueur CD8** en surface et ont la propriété de détruire les cellules cibles, cellules lui ayant présenté l'antigène associé à une molécule du CMH de classe I.
- **les lymphocytes T suppresseurs (LTs).** Ces derniers **expriment soit le CD4 soit le CD8 et sont des modulateurs de la réponse immunitaire**. Ils sont en effet capables de limiter l'action des lymphocytes T auxiliaires. Selon Marton et Kiss, les LTs expriment obligatoirement le CD8 (1) ; c'est ainsi que dans de nombreuses études, les LTc et les LTs ne forment qu'une famille (98 ; 50)

Les TCR1 peuvent parfois exprimer CD8, mais la plupart du temps, ils n'expriment ni CD4 ni CD8. On les retrouve essentiellement dans les formations lymphoïdes associées aux muqueuses (Mucosa- Associated Lymphoid Tissues, MALT).

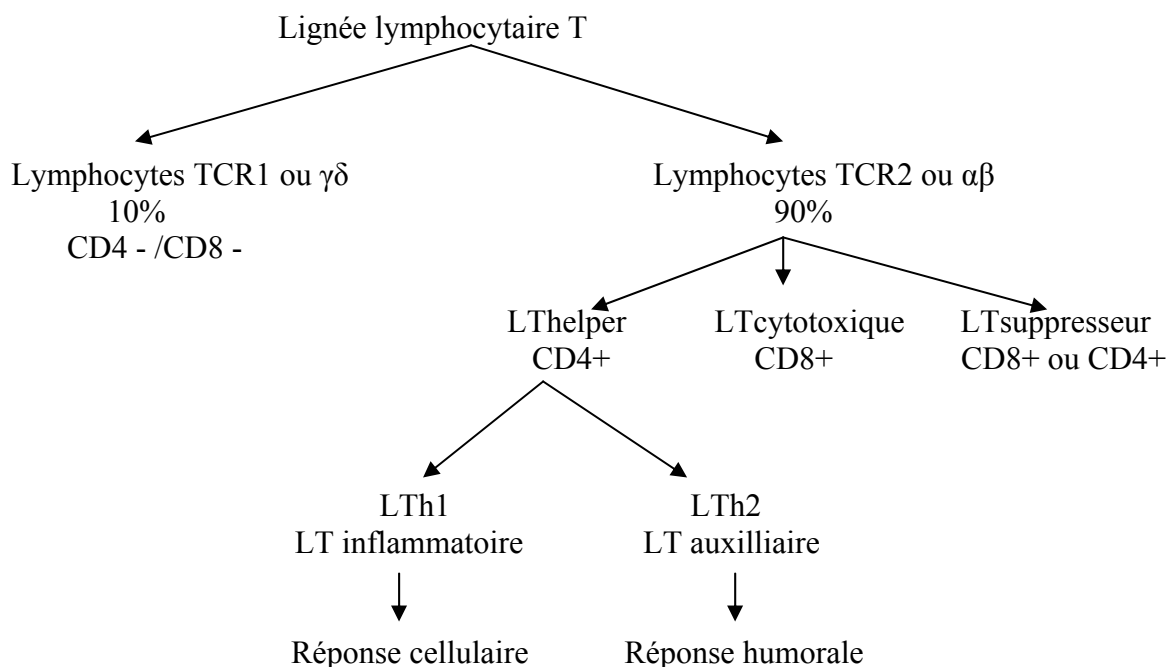


FIGURE 38 : les différents lymphocytes T.

2.1.1.1.4. Cas particulier des cellules NK.

Ces cellules à cytotoxicité non spécifique appartiennent au système de surveillance immunitaire. Elles sont capables de reconnaître et de dégrader des cellules infectées par des virus et des cellules néoplasiques, en reconnaissant les fragments Fc des Ig qui sont associées à ces cellules.

2.1.1.2. Les lymphocytes B.

Ils se situent principalement dans les organes lymphoïdes secondaires. Une partie d'entre eux vont passer dans le sang circulant (10 à 15 % des lymphocytes circulants) et éventuellement migrer dans les tissus périphériques. Ils sont toujours en mouvement, ce qui leur permet d'être disponibles sans être trop nombreux à circuler.

2.1.1.2.1. Origine.

Ils appartiennent à la lignée lymphoïde des cellules hématopoïétiques. Ils se différencient des lymphocytes T par le lieu de leur maturation : les organes lymphoïdes secondaires.

2.1.1.2.2. Description cytologique.

Les LB sont de petites cellules de 6 à 8 µm de diamètre avec très peu de cytoplasme. Le noyau est très volumineux et présente une chromatine compacte donc exempte de transcription d'ADN.

Lorsqu'ils sont activés, ils augmentent de volume. Le cytoplasme devient plus important et basophile. Le noyau est plus gros : le nucléole est bien individualisé et la chromatine présente un aspect spécifique d'une transcription d'ADN, preuve de l'activité de synthèse de la cellule.

Les LB les plus différenciés deviennent des plasmocytes aux caractéristiques cytologiques suivantes : leur cytoplasme basophile présente de nombreuses granulations dues à la présence importante de réticulum endoplasmique granuleux et un appareil de Golgi développé, responsables de la partie traductionnelle de la synthèse protéique. La chromatine nucléaire est disposée en rayon de roue et le nucléole central est volumineux. La cellule est complètement tournée vers la synthèse d'immunoglobulines.

Comme pour les LT, il existe des cellules B activées qui restent dans un état quiescent et constituent une réserve de cellules productrices : les **cellules mémoires**.

2.1.1.2.3. Mécanisme de Défense.

Les LB stimulés prolifèrent et se transforment en plasmocytes sécrétant des immunoglobulines. Ils participent ainsi à la réponse immunitaire à médiation humorale.

2.1.2. Les cellules présentatrices d'antigènes (CPA).

2.1.2.1. Définition.

Ces cellules sont capables de présenter l'antigène associé à une molécule du CMH, élément spécifique de l'activation de la lignée T, et de délivrer suite à cette interaction un signal de co-activation indispensable au déclenchement de l'immunité spécifique.

La présentation des antigènes aux lymphocytes T a lieu dans les organes lymphoïdes périphériques ou secondaires. Les cellules T naïves circulent en permanence du système sanguin au système lymphatique et inversement. Grâce à ce passage, elles entrent en contact avec les CPA dans les organes lymphoïdes secondaires (dont les ganglions font partie).

Cette présentation peut aussi avoir lieu au sein des lésions périapicales par les macrophages différenciés en cellules « dendritic-like ».

2.1.2.2. Les différents types cellulaires.

Les **cellules dendritiques ou cellules interdigitées réticulées** ont pour fonction essentielle la présentation des antigènes aux lymphocytes T. Elles ne se trouvent que dans les zones à cellules T des ganglions lymphatiques où elles exercent leurs fonctions. Elles sont plus particulièrement spécialisées dans la présentation d'antigènes viraux.

Les **macrophages** sont présents dans toutes les zones d'un ganglion. Ils ingèrent activement toutes les particules antigéniques qui circulent dans la lymphe, les traitent et les associent à une molécule du CMH pour les exposer en surface et entrer en contact avec les lymphocytes T reconnaissant ces antigènes.

Les **cellules B ont aussi une activité présentatrice d'antigène** : elles captent dans le milieu qui les entoure des antigènes solubles grâce à leurs immunoglobulines membranaires. Après retraitement, elles peuvent les exposer en surface, associés à une molécule du CMH de

classe II. Les macrophages tissulaires différenciés en cellule « dendritic –like » peuvent aussi exercer cette fonction.

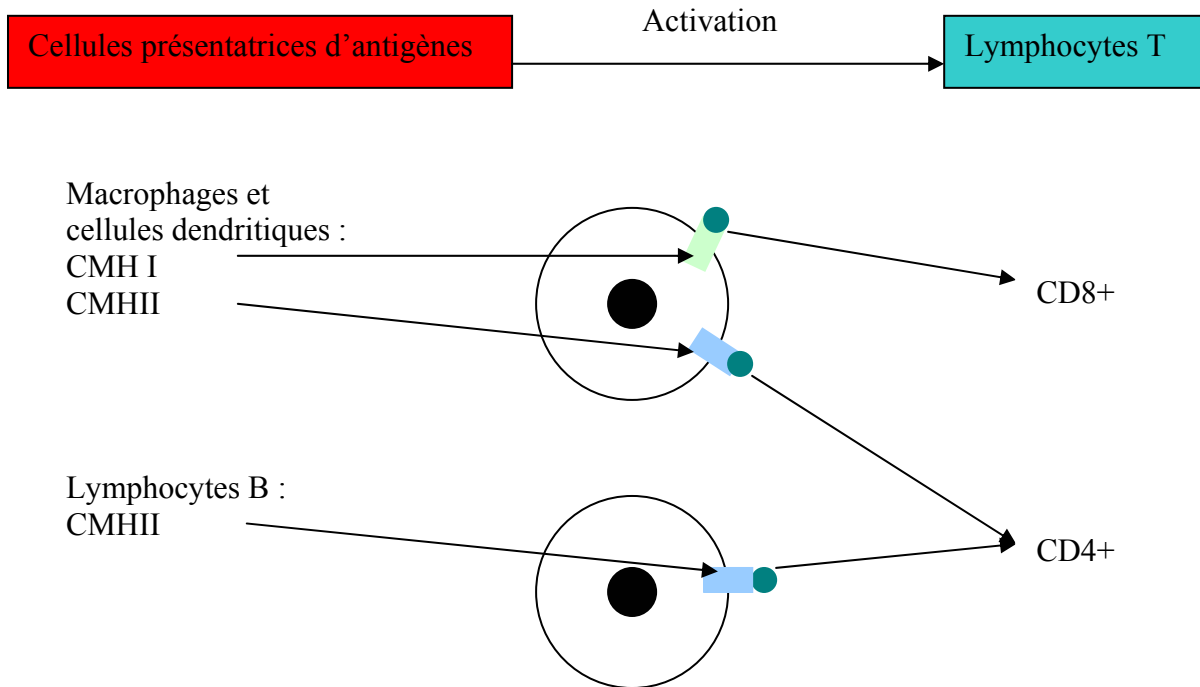


FIGURE 39 : rôle des cellules présentatrices d'antigènes (CPAs).

2.2. Immunité à médiation cellulaire T.

Parallèlement à leur activité immédiate inflammatoire, les macrophages préviennent les éléments de l'immunité spécifique. Ceux-ci n'entrent en jeu localement qu'après un certain délai. Ce sont d'abord les cellules T qui arrivent, et qui organisent la réponse adaptative. Elles s'orientent vers deux voies d'action : **la médiation cellulaire Th1, qui est dominante dans les phases d'expansion active, et la médiation humorale Th2, prédominante au cours des phases chroniques (106).**

Cependant les lymphocytes T ne semblent pas indispensables à la constitution de lésions périapicales puisqu'elles ont pu être étudiées chez des rats athymiques et donc dépourvus de lymphocytes T (124).

2.2.1. Activation des lymphocytes T.

Après leur formation au niveau du thymus, les lymphocytes T migrent dans les ganglions lymphatiques pour y attendre leur signal d'activation. Une petite partie d'entre eux restent

dans le compartiment sanguin et peuvent même migrer dans les tissus, en réponse à des signaux d'attraction.

Comme nous l'avons vu précédemment, les macrophages présentateurs d'antigènes peuvent récupérer leur capacité de migration pour rejoindre le compartiment lymphatique et atteindre le ganglion responsable du drainage de la zone infectée. C'est à ce niveau que se fait la majorité des activations lymphocytaires T et B.

Les lymphocytes T et B circulants et ceux qui ont pu atteindre les tissus ne sont pas forcément capables de reconnaître l'antigène présenté par la cellule présentatrice d'antigènes (CPA) : leur spécificité ne correspond pas obligatoirement à celle des épitopes antigéniques exposés. Le répertoire TCR ainsi obtenu est limité, ce qui laisse supposer **d'autres voies de stimulation des cellules T (106) :**

- **l'expansion clonale** permettant d'obtenir un grand nombre de cellules à partir d'une activation
- **la migration de cellules T spécifiques** d'un antigène qui lui donne plus de chances de rencontrer de message activateur
- **l'activation par un superantigène sur le site inflammatoire** qui ne nécessite pas une coordination parfaite avec le TCR. Or les macrophages « dendritic-like » des lésions périapicales expriment le superantigène Ia (64 ; 79).

Les **cellules dendritiques** ont la capacité de produire des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe I et II : elles sont donc aptes à stimuler les cellules CD4⁺ et les cellules CD8⁺. Elles sont spécialisées dans les infections virales. Ce sont de pures cellules spécialisées qui expriment les signaux co-activateurs de façon constitutive.

Les **macrophages dendritic-like** au sein des lésions périapicales sont aptes à stimuler les lymphocytes T.

Les lymphocytes B (LB) sont une des cibles des CD4⁺ activés, mais participent aussi à leur activation. Grâce à leurs immunoglobulines membranaires (BCRs), ils sont capables de capter les peptides antigéniques solubles. Quelques-uns d'entre eux internalisent l'ensemble antigène-BCR et le réexpriment en surface.

Pour ces deux types cellulaires, LB et macrophages, l'expression des signaux de co-activation est induite par une activation bactérienne et n'existe pas de façon constitutive.

2.2.1.1. Mécanisme d'activation des lymphocytes T.

Les cellules présentatrices d'antigène (CPA) associent donc les épitopes antigéniques issus de la dégradation des éléments phagocytés à une molécule du Complexe Majeur d'Histocompatibilité. Selon la classe de molécule impliquée, différentes lignées lymphocytaires T sont activées. C'est ainsi que les lymphocytes T CD4⁺ reconnaissent par leur TCR l'antigène associé à une molécule du CMH de classe II, alors que les CD8⁺ reconnaissent les molécules de classe I.

L'interaction entre l'épitope et son TCR est accompagnée d'une interaction TCR/CMH et d'interactions entre de nombreuses autres molécules d'adhésion intercellulaire. Les molécules CD4 et CD8 participent en tant que co-récepteurs des TCR. La liaison peptide antigénique-récepteur entraîne un changement de conformation de la molécule LFA-1, ce qui augmente son affinité pour ses ligands (ICAM-1, -2 et -3). La liaison entre la cellule T naïve et la CPA est ainsi stabilisée et permet la constitution de la **synapse immunologique**. En effet, la relation celluleT-CPA est assimilée à une synapse neuronale.

Les TCR et le CMH sont de toutes petites molécules par rapport aux nombreux récepteurs présentés en surface des membranes lymphocytaires (CD45 et ICAM1 entre autres), ce qui rend l'accès à cette interaction et son action sur la cellule moins efficace. C'est ainsi que l'interaction d'un petit nombre de TCR avec leur ligand provoque un rapprochement des autres TCR de façon à constituer une véritable synapse, **système de communication inter-cellulaire organisé et efficace**.

Au bout de 30 minutes cette zone présente en son centre une région riche en TCR, entourée d'un cercle riche en intégrines. Ce système est reproductible sur les CPA, dont les CMH sont entourées d'un anneau d'ICAMs.

En périphérie, on trouve des récepteurs CD43 et CD45. Cette organisation nécessite l'intervention du cytosquelette dont l'actine se polymérise sous l'action de la protéine ZAP-70. Aux TCR, s'ajoutent au début dans la zone centrale des molécules CD4 qui sont ensuite remplacées par des CD28, récepteurs des glycoprotéines B7.1 et B7.2 des CPA.

Ces dernières fixent alors avec une plus grande affinité le CTLA-4 exprimé en surface après activation lymphocytaire. Les LFA3 des CPAs reconnaissent les CD2 lymphocytaires. D'autres molécules d'adhésion participent à l'interaction entre les lymphocytes T et les CPA : les premiers exposent LFA-1 qui fixent les ICAM-1, -2 et -3 portées par les CPA.

L'ensemble de ces molécules émettent des cosignaux, grâce à leurs interactions respectives, **co-sigaux indispensables au déclenchement de la prolifération clonale de la lignée T engagée dans la synapse.**

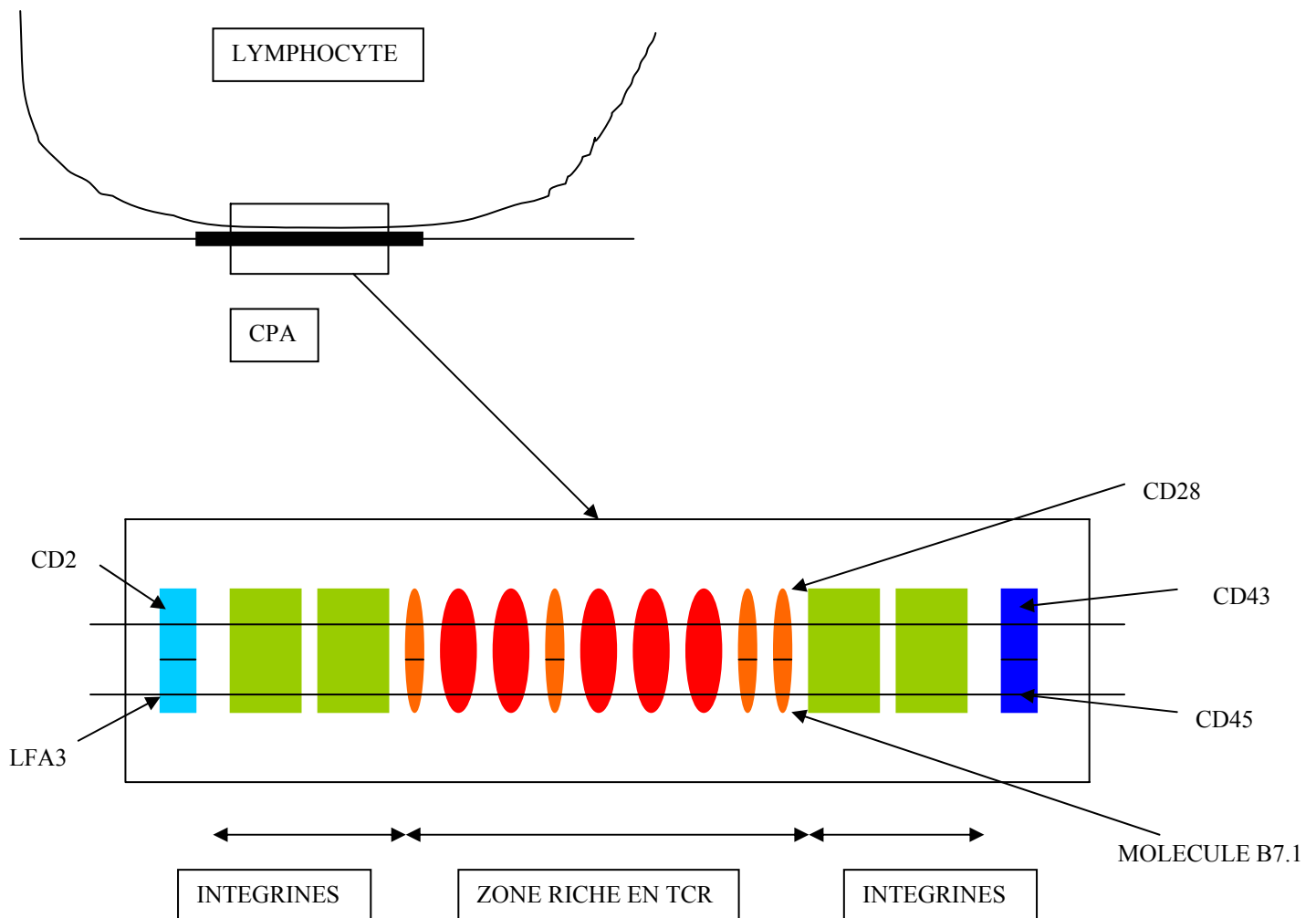


FIGURE 40 : La synapse immunologique

2.2.1.2. Conséquences.

Le premier signal transduit est celui de l'activation de l'expression par le lymphocyte de cytokines (dont l'IL2) en même temps que des récepteurs leur correspondant. Cette interleukine 2 est en fait un facteur de croissance spécialiste des cellules T. La fixation de l'IL2 à son récepteur entraîne le passage de la cellule de sa phase G1 à sa phase S du cycle mitotique. La prolifération cellulaire est alors enclenchée. La phase précoce à l'origine de la libération d'IL2 permet déjà à la cellule de passer de la phase G0 à G1. Les cellules activées de cette façon peuvent se diviser deux à trois fois par jour pendant plusieurs jours. L'IL2 est aussi à l'origine de la différenciation de ces cellules filles et ce, après 4 à 5 jours de

prolifération active. Le lymphocyte T subit donc des modifications morphologiques : augmentation de sa taille, décondensation de la chromatine, augmentation de la quantité d'ARN et de protéines du fait de l'enclenchement de la synthèse.

De nouvelles protéines sont donc exprimées en surface. C'est ainsi que la molécule CD40L apparaît quelques heures après l'activation de lymphocytes CD4⁺ naïfs. Elle permet de lier la molécule CD40 des cellules B CD40⁺ qui peuvent suite à cette interaction, produire les molécules B7.1 et B7.2, impliquées dans la **cosignalisation des cellules B présentatrices d'antigène**.

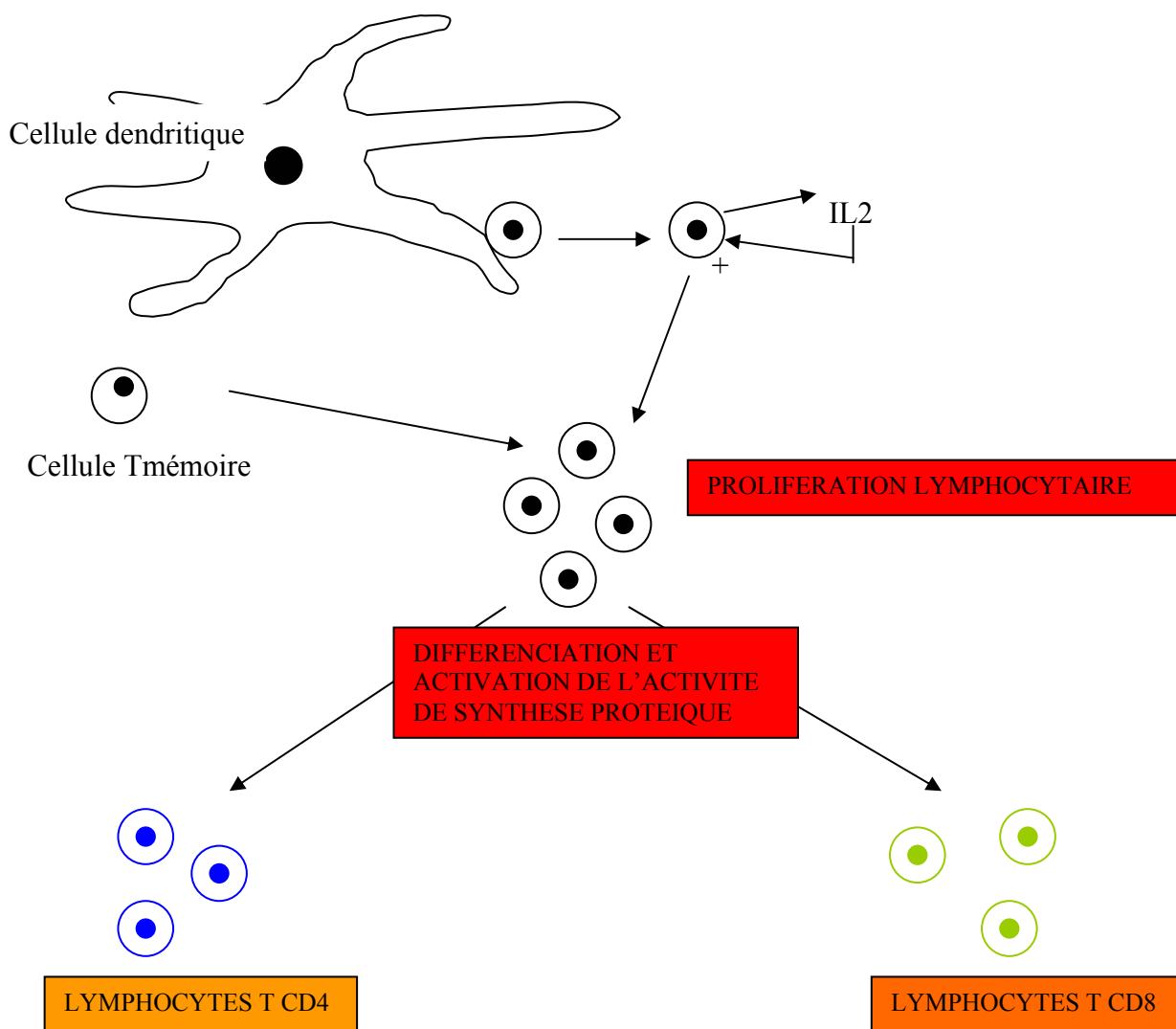


FIGURE 41 : Différenciation des lymphocytes T.

Les cellules TCD4⁺ à mémoire n'ont besoin que de quelques minutes puisqu'elles shuntent la phase productive : les molécules sont déjà synthétisées et stockées dans des vésicules cytoplasmiques. Un fois l'activation enclenchée, elle s'amplifie, de part et d'autre de la

synapse immunologique, par l'expression progressive de molécules de surface et de leurs récepteurs ou ligands respectifs : CD40L et CD40 (CPA) ; CD80 et CD28, indispensables au passage à la phase de prolifération.

Des mécanismes inhibiteurs se mettent également en place pour éviter que la réaction ne s'emballe : ainsi la CTLA-4, protéine transmembranaire lymphocytaire, est présentée en surface après l'exposition de CD28 et provoque des signaux inhibiteurs de l'activation et de la prolifération lymphocytaire.

Les **cellules T naïves** sont à l'origine de plusieurs types de cellules T actives : les lymphocytes T cytotoxiques (LTc) CD8+ et les lymphocytes T CD4+, inflammatoires (LTh1) et auxiliaires (LTh2).

La régulation immune CD4/CD8 participe à la pathogénèse des lésions périapicales (62). Le **ratio CD4/CD8** est en effet souvent évoqué au sein de telles lésions en rapport avec le stade d'évolution de la lésion. La phase active d'expansion est associée à un rapport CD4/CD8 élevé (6). L'augmentation des CD8 est associée à l'évolution chronique (64 ; 45). Ces derniers sont en effet responsables d'une immunosuppression (123) : ce sont les lymphocytes suppresseurs (LTs). En revanche les CD4+ sont les lymphocytes de l'activation et du développement de l'immunité innée, que ce soit par médiation cellulaire (Th1) ou humorale (Th2).

Les CD8 regroupent les lymphocytes T suppresseurs et les lymphocytes T cytotoxiques (LTc) qui appartiennent à la médiation cellulaire de l'immunité. Les CD8 de la phase chronique sont essentiellement les suppresseurs qui exercent, à ce stade d'évolution, un rétrocontrôle négatif sur la réaction immunitaire en place. Ils sont deux fois plus nombreux dans les kystes que dans les granulomes (85).

Les LTc sont responsables de l'immunité contre les parasites intracellulaires et sont plus actifs sur les anaérobies que sur les autres bactéries (33).

Les CD8 peuvent redevenir minoritaires au sein d'une lésion périapicale au cours d'un réveil infectieux qui réactive la réaction immunitaire quiescente (98).

2.2.1.3. Les lymphocytes T helper : différenciation Th1/Th2.

Une cellule CD4+ naïve va, sous l'effet de son activation, s'orienter vers **une polarité de type 1 productrice d'IFN γ , de TNF et d'IL2, ou vers une polarité de type 2 productrice**

d'IL4, IL5 et IL13. Le choix de la voie de réaction se fait très tôt, au cours de l'activation de la lignée T.

Les mécanismes de cette orientation sont mal connus. La production lymphocytaire primitive influencerait le choix. En effet, les IL4 de la voie Th2 ne provoquent la stimulation que des cellules Th2. Par un mécanisme différent, l'IL12 et l'IFN γ empêchent la polarisation Th2. Au cours de ce processus de différenciation, la cellule passe par un stade Th0 qui peut exprimer certaines fonctions auxiliaires ou inflammatoires.

La différenciation lymphocytaire se traduit par l'expression d'un **récepteur caractéristique de la voie activée:**

- celui de l'IL4, appelé STAT-6, pour la lignée 2
- celui de l'IL12 et de l'IL18 ou STAT-4 pour la lignée 1.

De la même façon, chaque voie exprime un **facteur de transcription qui lui est propre** et qui permet l'expression coordonnée de ses cytokines. C'est grâce au GATA-3 que ces cellules Th2 expriment IL13, IL4 et IL5 : sa surexpression peut d'ailleurs entraîner cette expression chez les Th1. Son action est inhibée par l'effet du TNF β . La lignée Th1 utilise un facteur de transcription découvert plus récemment : le T-bet.

Les cellules engagées dans une de ces voies vont conserver ce statut lors de leur prolifération : les cytokines produites par les cellules filles seront donc les mêmes.

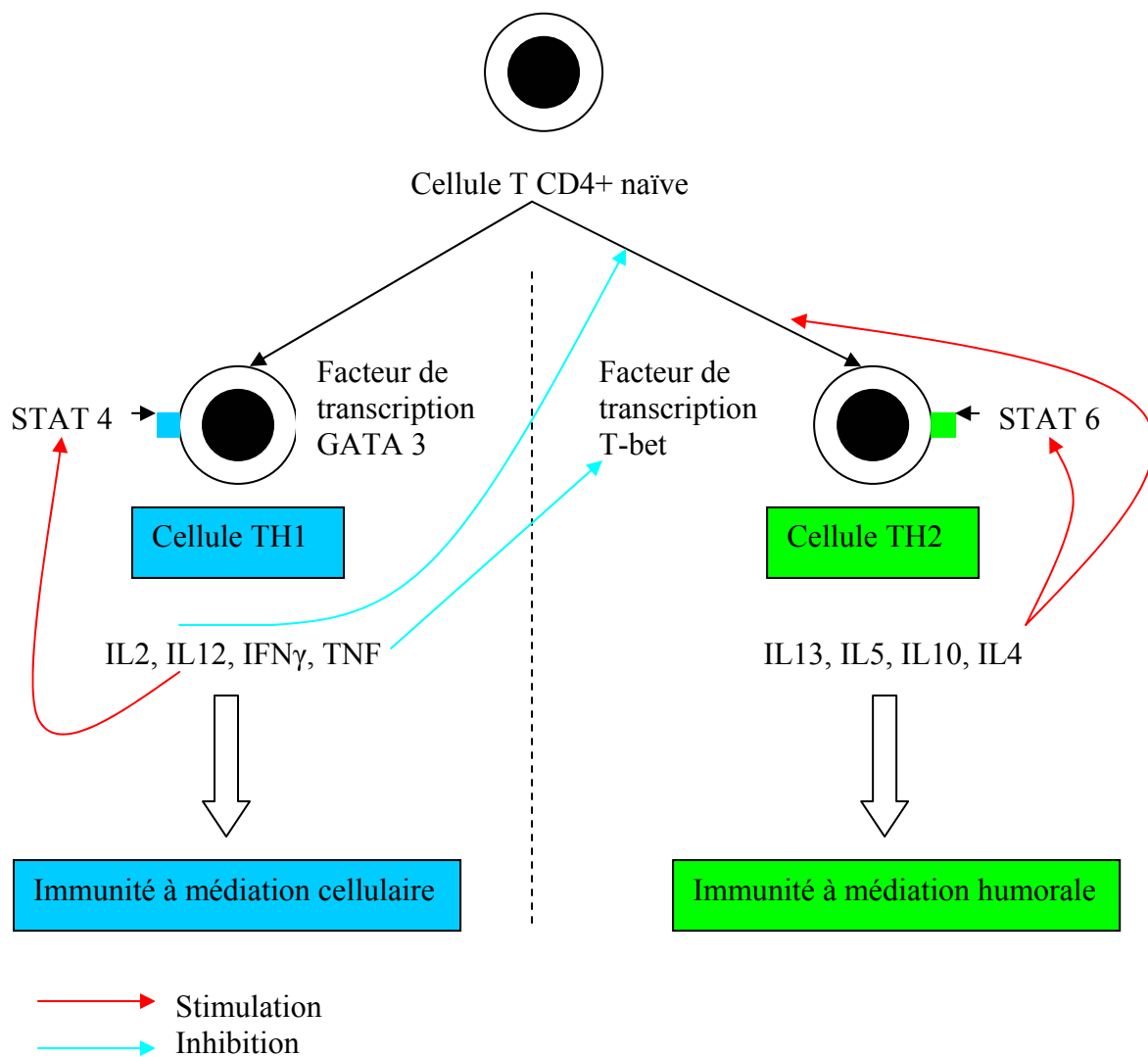


FIGURE 42 : différenciation des cellules T CD4+ naïves.

Ces deux voies conditionnent l'orientation de la réponse immunitaire vers une réaction à médiation humorale, Th2, ou à médiation cellulaire, Th1.

Les lésions périapicales présentent les deux types de réaction, mais à des concentrations différentes selon le stade d'évolution. Il semble que la réponse dominante des lésions chroniques soit humorale Th2 (123) ; ce qui peut s'expliquer par le fait que les micro-organismes contre lesquels l'hôte doit se battre sont des bactéries à croissance extra-cellulaire, cible prioritaire des molécules de la réponse humorale. La médiation cellulaire est cependant déclenchée quand les bactéries échappent à la médiation humorale, comme cela peut être le cas lors d'un réveil infectieux. Elle est aussi indispensable au bon fonctionnement de la réponse humorale. Celle-ci fournit des anticorps qui neutralisent les pathogènes mais ne les

éliminent pas. Ce rôle est dévolu aux phagocytes appartenant à la médiation cellulaire. Même **dans les lésions chroniques, des zones de médiation cellulaire, minoritaires, existent parmi les zones de médiation humorale (123).**

Par ailleurs, les deux phénotypes cellulaires présentent **des sécrétions communes : celle d'IL3 et de GM-CSF**. La première active la croissance et la différenciation des précurseurs hématopoïétiques, la seconde stimule la lignée granulocytes-monocytes au niveau hématopoïétique.

2.2.1.3.1. La réaction Th1, réaction immunitaire à médiation cellulaire

Elle a une **fonction microbicide** (123) : elle tue les germes agresseurs. Elle a une influence sur l'expression d'iNOS que n'a pas la réaction Th2, humorale (109). La réaction cellulaire vise à éliminer les éléments étrangers qui ont pénétré la cellule en lysant celle-ci. Elle stimule pour cela les phagocytes et les cellules cytotoxiques (LTc et NK).

La réaction Th1 entre en jeu quand les microorganismes ont échappé à la médiation humorale et ont envahi les cellules de l'hôte (123).

2.2.1.3.2. La réaction Th2, réaction immunitaire à médiation humorale

L'effet global des cytokines Th2 est de **stimuler la lignée B et la différenciation des cellules B en plasmocytes producteurs d'immunoglobulines**, d'où son qualificatif de réaction humorale. Son action se porte sur les microorganismes extracellulaires.

2.2.1.4. Les lymphocytes T mémoire.

Sous l'effet de signaux de différenciation, une partie des cellules Thelper ayant reconnu l'antigène présenté, et donc activées, entrent dans une phase de latence dans laquelle les sécrétions ne sont pas enclenchées : ce sont les lymphocytes T mémoire.

Ces cellules T mémoires se répartissent en deux groupes selon leur migration. Une partie d'entre elles exprimant le CCR7, récepteur de la chimiokine CCL21, circulent de façon continue dans les tissus lymphoïdes périphériques. Elles constituent la mémoire centrale T. Les autres cellules constitutives de la mémoire effectrice n'expriment pas le CCR7 et migrent directement vers les sites inflammatoires, en réponse à la pénétration d'antigènes.

2.2.1.5. Lymphocytes T cytotoxiques (LTc).

L'action d'une molécule sur une cellule peut ne pas avoir un pouvoir inducteur suffisant pour orienter cette cellule vers la différenciation. Une coordination de plusieurs éléments, moléculaires et/ou cellulaires, peut être nécessaire : on parle de **costimulation**. La différenciation des cellules CD8⁺ naïves nécessite une costimulation beaucoup plus importante que celle des CD4⁺.

Elles peuvent être activées par contact avec les CPA, essentiellement les cellules dendritiques qui possèdent un pouvoir costimulateur constitutif et suffisant. Cette interaction conduit à la synthèse par les cellules TCD8⁺ d'IL2 qui déclenche leur prolifération et leur différenciation.

L'intervention des CD4⁺ dans leur activation n'est observée que dans certains cas d'infections virales ou de mécanisme de rejet de greffe, où les CD4⁺ ont pour rôle d'accentuer le cosignal insuffisant des cellules présentatrices d'antigènes autres que les cellules dendritiques.

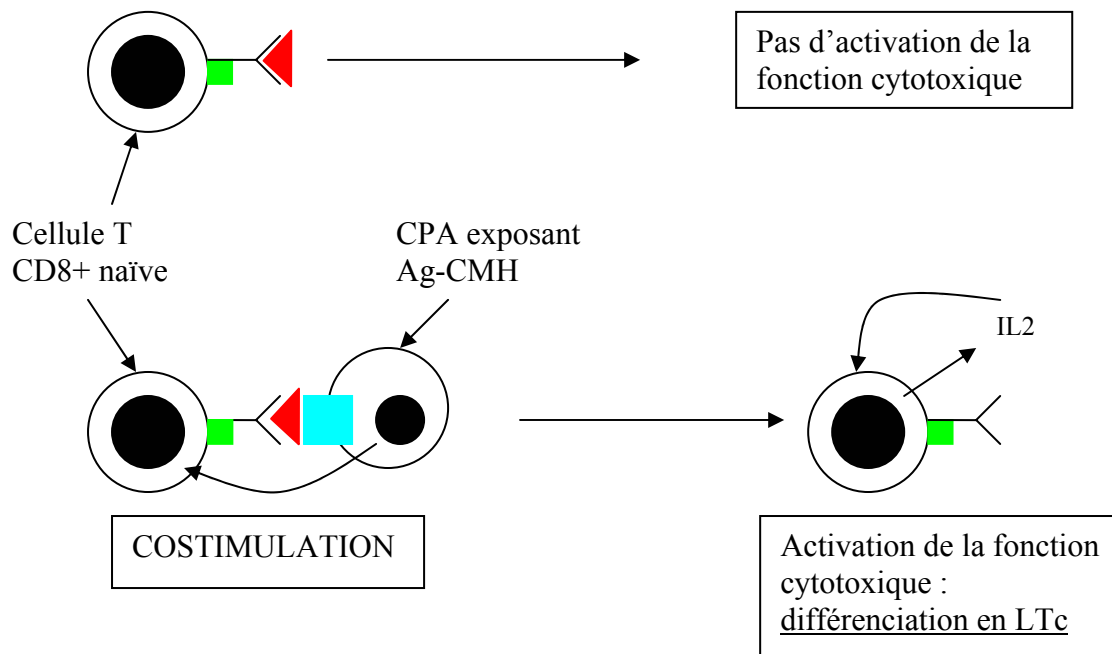


FIGURE 43 : co-stimulation nécessaire à l'activation des lymphocytes Tc.

2.2.1.6. Cellules NK

Elles sont **absentes des tissus cicatriciels périapicaux**, mais sont retrouvées en quantité variable dans toutes les **lésions périapicales** et dans les ganglions de drainage de ces lésions (47). Elles exercent une **cytotoxicité non spécifique** contre le contenu canalaire (47).

2.2.2. Effets.

Nous traiterons, dans ce chapitre, de l'immunité à médiation cellulaire T impliquant les LTh1 (inflammatoires) qui activent les macrophages tissulaires, et les LTc. Les LTh2, auxiliaires appartiennent à la réponse à médiation humorale en activant les lymphocytes B.

Leur effet s'exerce à distance des organes lymphoïdes secondaires. Une fois activés, les lymphocytes recirculent et se dirigent vers le site infecté, sous l'influence de molécules chimioattractantes comme l'IL8. Ils traversent la barrière endothéliale par le même mécanisme que les premiers leucocytes attirés par l'infection. Ils migrent ensuite à travers le tissu vers leur cellule-cible.

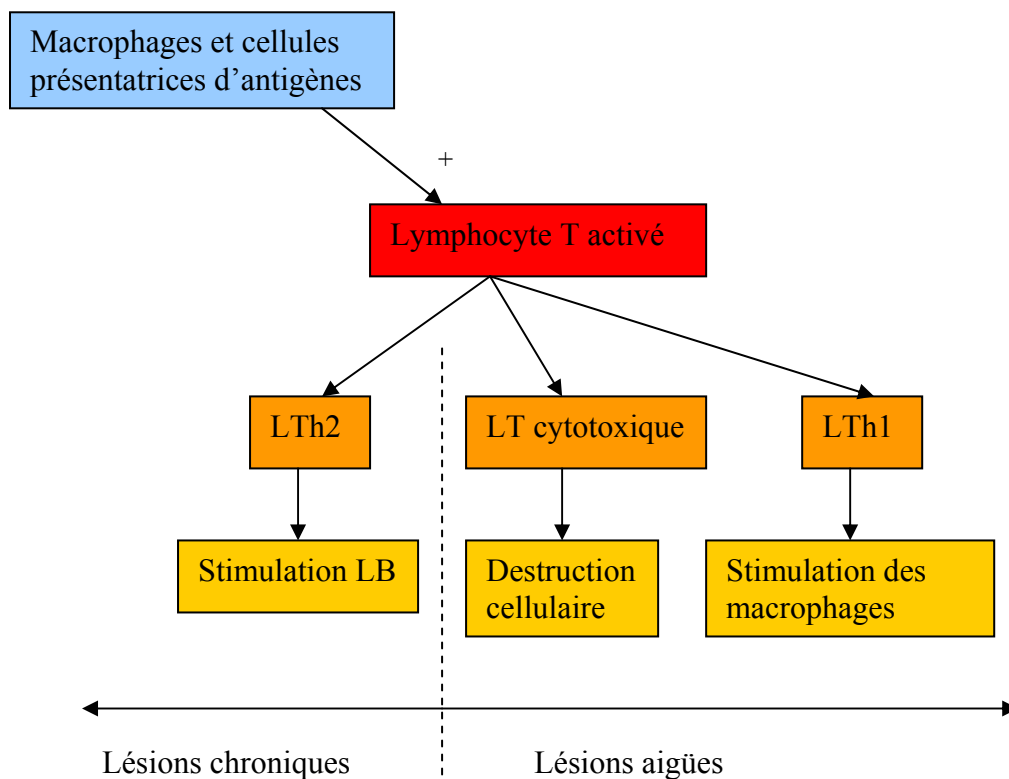


FIGURE 44 : effets de l'activation des lymphocytes T.

2.2.2.1. Mécanisme d'interaction avec les cellules cibles.

Les mêmes éléments de reconnaissance sont impliqués dans l'interaction des trois types cellulaires T activés avec leur cellule cible. Elle débute par l'intervention de mécanismes non spécifiques.

L'opération commence par l'intervention de **molécules d'adhésion non spécifiques**, telle que LFA-1 et CD2. Ces molécules étant exprimées de façon très importante, elles peuvent interagir avec leurs ligands respectifs (ICAMs et LFA-3), même si ceux-ci ne sont que peu exprimés en surface des cellules-cibles.

Cette première rencontre ne suffit pas à produire un effet sur la cellule-cible. C'est à ce moment que la spécificité antigénique entre en jeu. Le TCR reconnaît l'antigène porté par la cellule cible associé à une molécule du CMH.

Cette interaction dure plus ou moins longtemps, selon le type de cellule T activée en présence. Les CD4⁺ interagissent avec leurs cellules-cibles plus longtemps que les CD8⁺. En effet, les lymphocytes T inflammatoires, CD4⁺, doivent induire dans les macrophages, l'expression de gènes, alors que les LTc, CD8⁺, après avoir détruit leur cible s'en détachent assez rapidement pour se diriger vers une nouvelle cible.

Les mécanismes de désengagement de la liaison sont mal déterminés.

2.2.2.2. Conséquences.

2.2.2.2.1. Production lymphocytaire.

L'interaction du TCR avec l'antigène présenté par la cellule cible induit, au sein du lymphocyte T, une modification du cytosquelette qui conduit à la libération des médiateurs dans la zone de liaison, de façon à ce que ceux-ci agissent plus spécifiquement sur la cellule cible. L'action des LT est ainsi très sélective et ne concerne que les cellules présentant l'antigène.

Les éléments actifs des cellules T sont, soit des molécules sécrétées en regard de la cellule-cible, soit des molécules membranaires qui trouvent leur récepteur sur la membrane des cellules cibles.

C'est ainsi que **deux types de molécules sont libérées** : des cytotoxines, essentiellement produites par les LTc et quelques LTh1, et des cytokines responsables de la plupart des actions des LT CD4+ (Th1). Les cytotoxines ne sont pas spécifiques de la cellule cible et peuvent être fixées par des cellules voisines.

Le lymphocyte T activé par sa liaison à sa cellule cible présente également, en surface, des molécules effectrices, reconnues par un récepteur de la cellule cible. Certaines cellules T exposent des molécules apparentées au TNF et des récepteurs correspondants en face. Les cellules Tc exposent quant à elles le ligand de la molécule Fas portée par la cellule cible. Les quelques CD4+ cytotoxiques expriment ce même ligand. Son interaction avec le récepteur induit un signal d'apoptose vers la cellule cible.

Les cytokines libérées sont différentes selon le type de lymphocyte T activé. Les cellules T CD8+ sécrètent principalement de l'IFN γ . Quant aux cellules Th1 (inflammatoires), elles produisent de l'IFN γ , du TNF α et la lymphotoxine (TNF β). L'IFN γ et le TNF α ont un effet activateur direct sur les macrophages ainsi que sur leur expression d'iNOS (40 ; 110). Le TNF β a un effet cytotoxique immédiat sur certaines cellules.

Les cytokines sus-citées ont une **action strictement locale**, sauf le TNF α . Comme les cellules Th2, les Th1 produisent de l'IL3 et du GM-CSF qui stimulent dans la moelle osseuse les lignées monocytaires et granulocytaires. Ces deux lignées sont aussi indispensables dans la médiation cellulaire que dans la médiation humorale.

La réponse Th1 est majoritaire au cours des phases actives d'expansion des lésions (39).

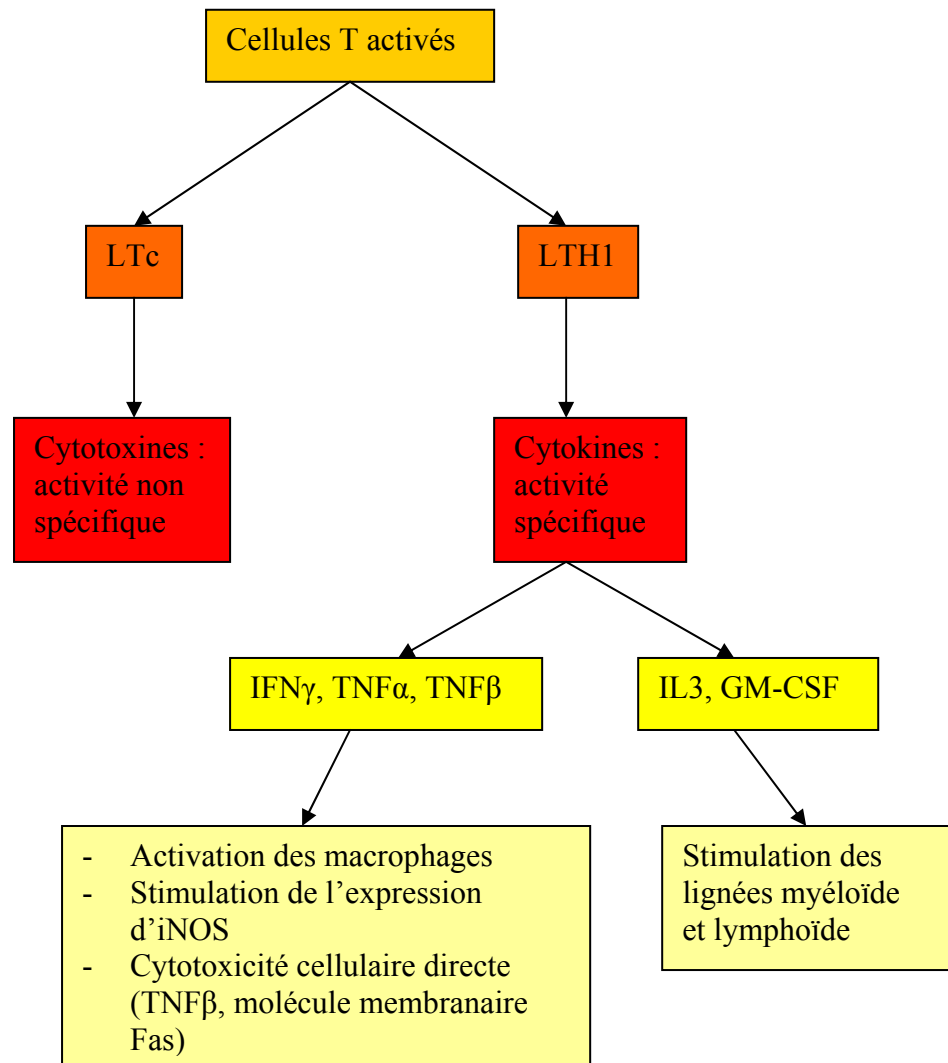


FIGURE 45 : les cellules T dans la réaction immunitaire cellulaire.

2.2.2.2.2. Cytotoxicité des LTc.

Elle est principalement assurée par les lymphocytes Tc, CD8+. Elle nécessite des mécanismes assez puissants pour aboutir à la **destruction de la cellule cible**, mais suffisamment ciblés pour éviter la destruction de cellules saines.

Ces cellules sont surtout impliquées dans la défense contre les infections virales et les bactéries à développement intra cellulaire ; les cellules infectées par ces micro-organismes constituant les cellules cibles de l'activité cytotoxique.

2.2.2.2.1. Principe général.

Une cellule peut mourir de deux façons : soit **par nécrose**, consécutive à un manque d'oxygène ou à des altérations membranaires, soit **par apoptose**, c'est-à-dire mort programmée génétiquement. Les cellules T cytotoxiques ont la capacité de produire chez la cellule cible un signal de déclenchement de l'apoptose.

2.2.2.2.2. Mécanismes.

Il existe deux mécanismes de cytotoxicité concernant les LTc : la dégranulation de perforine et les molécules membranaires envoyant un signal d'apoptose.

Les **cellules T CD8+** présentent dans leur cytoplasme un stock de molécules cytotoxiques enfermées dans des vésicules. Suite à la reconnaissance de la cellule cible, ces vésicules subissent un processus d'**exocytose** et libèrent dans l'espace extra-cellulaire leur contenu. Cette **réponse est très rapide**, car elle ne nécessite pas de mise en jeu de la synthèse protéique.

Il existe **deux grands groupes de molécules cytotoxiques** dans ces vésicules. La **perforine** constitue le premier. Cette molécule est capable de pénétrer la membrane cytoplasmique de la cellule cible et de s'y polymériser de façon à constituer des pores. Ces pores permettent un passage d'eau et d'électrolytes important, perturbant l'équilibre osmotique de la cellule. Cette molécule, à elle seule, n'entraîne pas l'apoptose cellulaire mais peut, si elle est en très grande concentration, provoquer sa **nécrose**.

Les secondes molécules contenues dans les granules sont des protéases regroupées sous le nom de **granzymes**. Ces molécules semblent impliquer dans le déclenchement de l'**apoptose** cellulaire. Elles agissent en partenariat avec les perforines qui leur permettent de pénétrer à l'intérieur de la cellule et d'y exercer leur activité protéasique.

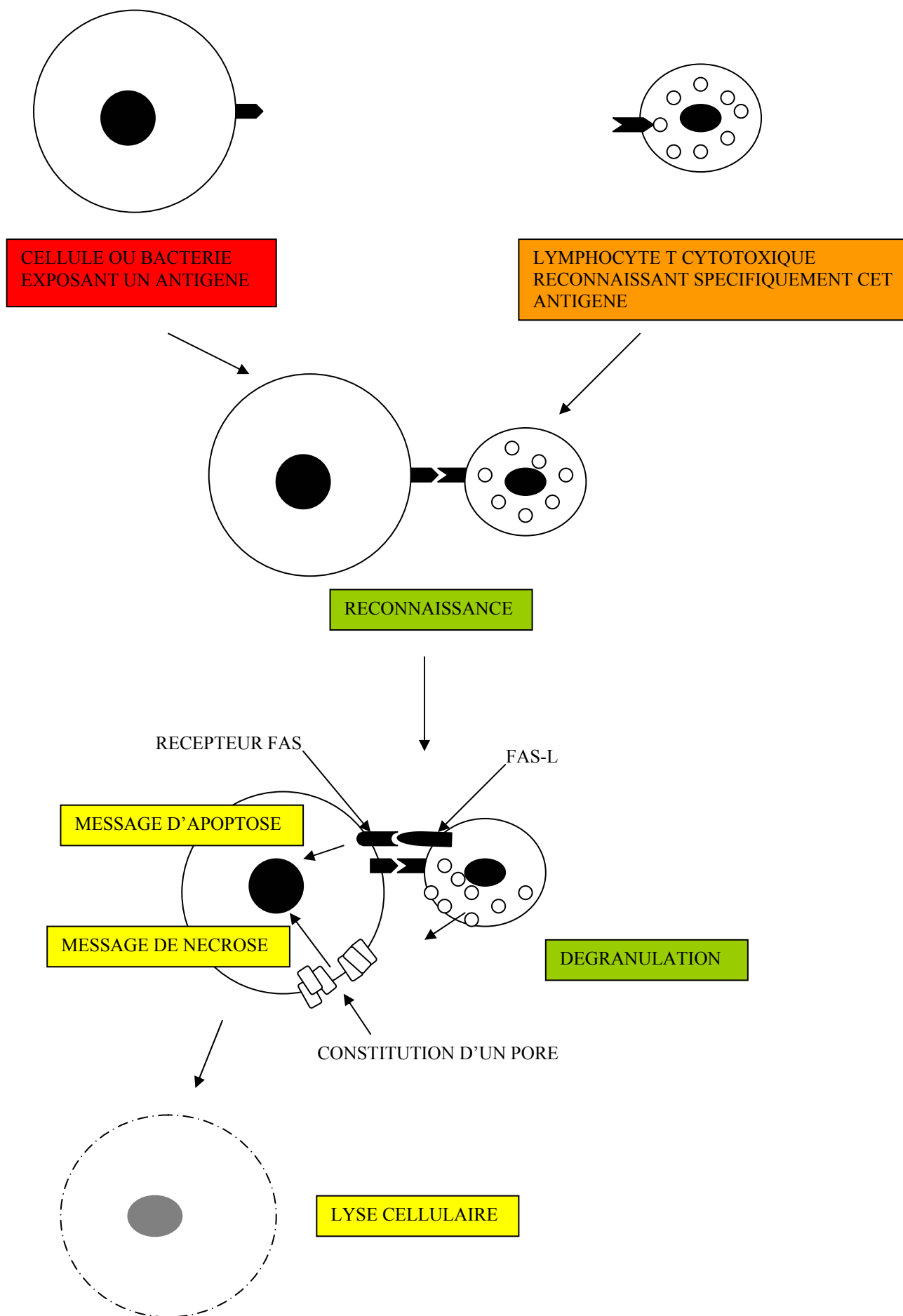


FIGURE 46 : Mécanisme d'action des lymphocytes T cytotoxiques

2.2.2.2.3. Action de molécules membranaires.

L'ensemble des activités des protéines granulaires sont dépendantes du calcium. Il a pourtant été observé une certaine activité cytotoxique en l'absence de calcium, ce qui a fait évoquer un second mécanisme.

Le ligand FasL, que nous avons précédemment évoqué, est apparenté à la famille du TNF et participe à l'activation de l'apoptose par son interaction avec son récepteur Fas, porté par la cellule cible. C'est ce mécanisme de cytotoxicité qui existerait chez les quelques cellules T CD4⁺ à activité cytotoxique.

2.2.2.2.4. Champ d'action.

Les mécanismes sus-cités n'ont pas de spécificité pour l'antigène. Ils entrent en jeu après reconnaissance du LTc par la cellule cible porteuse de l'antigène spécifique. Ils ne peuvent être efficaces que :

- par un contact étroit entre les deux cellules
- par la dégranulation et l'expression des molécules membranaires focalisées sur la zone de contact.

Cet aspect est primordial pour éviter une destruction massive de cellules voisines qui pourraient, dans le cas contraire, subir les mêmes effets que la cellule cible.

2.2.2.2.5. Autres mécanismes de défense des LTc.

Outre leur activité cytotoxique, les LTc disposent d'autres moyens pour limiter l'expansion de l'infection. Leur sécrétion de cytokines en fait partie.

L'IFN γ inhibe de façon directe la réplication virale, il augmente l'expression de molécules du CMH de classe I et active les macrophages.

Les TNF α et β agissent en synergie avec l'IFN γ pour tuer certaines cellules cibles et activer les macrophages.

2.2.2.3. Activation des macrophages par les LTh1.

Cette fonction est principalement mise en jeu dans le cadre d'une élimination d'agents microbiens à développement intracellulaire, où ils sont à l'abri des anticorps et des LTc. Les

macrophages, ayant ingéré ces micro-organismes, voient leur activité de destruction diminuée par le fait que ces derniers empêchent la fusion du lysosome avec le phagosome. La principale fonction des LTh1 consiste à activer ces macrophages infectés pour augmenter leur capacité à tuer les bactéries ingérées : on parle de **coopération cellulaire**.

Cette activation nécessite la réception de deux signaux par le macrophage, le premier permettant au macrophage de répondre au second. **L'IFN γ est le premier élément** de cette activation (3). C'est la principale cytokine produite par les LT inflammatoires mais elle peut aussi être issue d'une production des LTc et de NK. **Le deuxième signal est membranaire** : le LTh1 activé expose en surface une molécule associée à la famille du TNF, reconnue par un récepteur sur la membrane macrophagique. Cependant, de fortes concentrations de TNF α solubles permettraient l'activation des macrophages. Le **second signal d'activation** serait également délivré par de **petites quantités de LPS bactériens**.

L'action des LTh1 nécessite l'intervention de **cytokines** qui ne sont pas encore synthétisées au moment de sa rencontre avec le macrophage. Le contact entre les deux protagonistes est donc plus long (quelques heures), pour permettre au LTh1 de synthétiser les cytokines nécessaires et de les sécréter en regard de la cellule cible. Les macrophages activés sont en effet, très destructeurs pour les structures qui les entourent : le message se doit donc d'être ciblé pour éviter une activation massive des macrophages environnants.

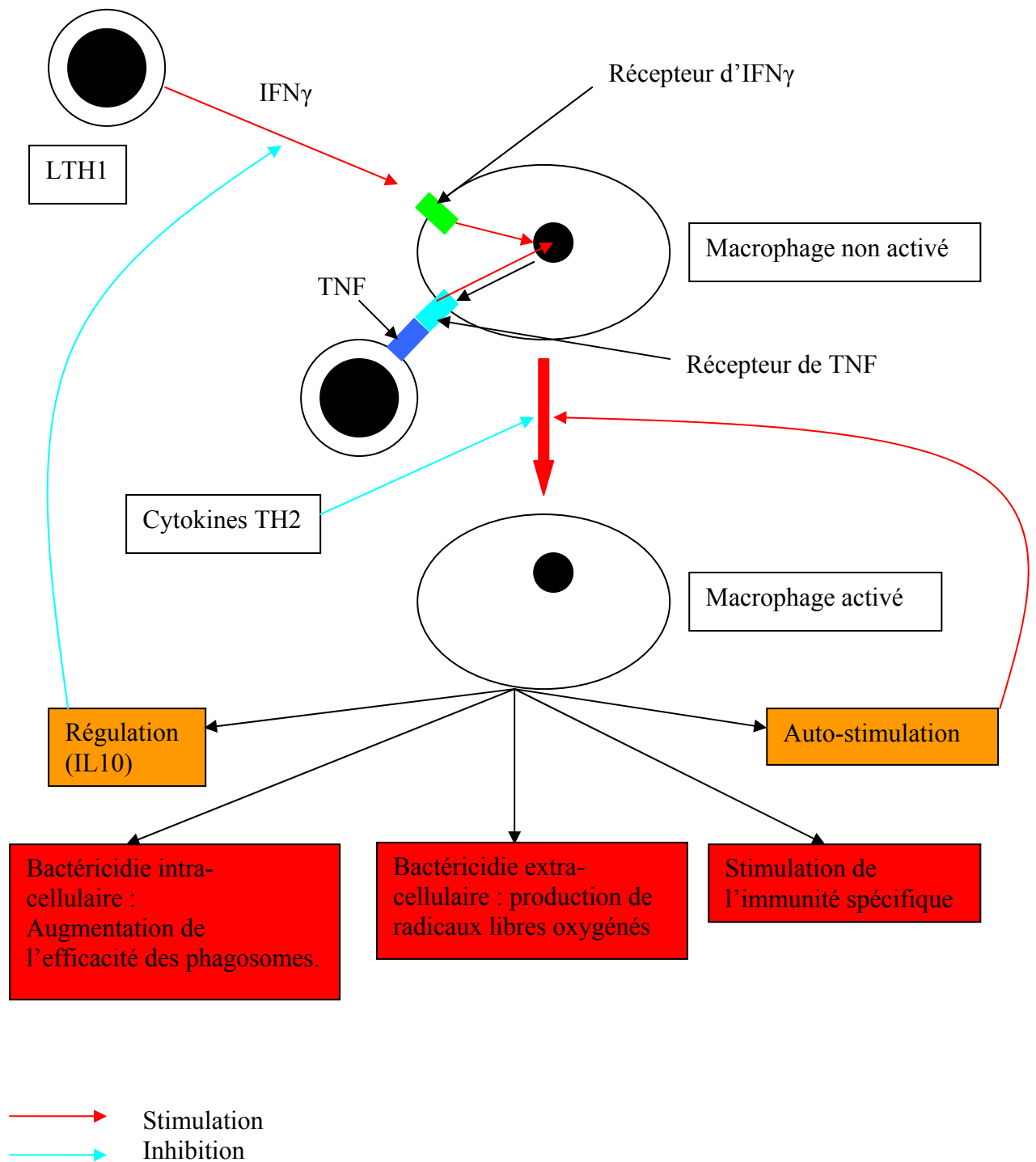


FIGURE 47 : activation des macrophages par les lymphocytes T.

Les macrophages, ainsi activés, possèdent dès lors une puissante **efficacité anti-bactérienne** :

- **intra-cellulaire** par une fusion plus efficace des lysosomes avec les phagosomes

- **extra-cellulaire** par la production de radicaux libres et de dérivés oxygénés comme le monoxyde d'azote.

Le problème est que ces éléments libérés dans le milieu extracellulaire vont être destructeur d'éléments physiologiques de l'hôte.

Un autre effet de leur activation consiste en une **amplification de la réponse immune** par une **augmentation de la production de molécules du CMH de classe II et des récepteurs de TNF α** . Il en résulte un recrutement de nouveaux lymphocytes spécifiques de l'antigène issus de la prolifération clonale ganglionnaire et une meilleure interaction avec les macrophages. Ce processus entraîne une auto-amplification de l'activation macrophagique, ou rétrocontrôle positif.

Les macrophages activés vont enfin sécréter des cytokines telles que l'IL12 qui oriente la différenciation des L naïfs vers la voie Th1.

Les effets de ces macrophages activés sont si dangereux qu'ils nécessitent d'être contrôlés. L'IL10 sécrétée par ces cellules inhibe la production d'IFN γ . L'activation même des macrophages est **inhibée par le TGF β , l'IL4, l'IL10 et l'IL13**, cytokines sécrétées par les LTh2.

Les cellules Th1 participent aussi au recrutement des cellules phagocytaires. Elles sécrètent, en effet, de l'IL3 et du GM-CSF qui stimulent la lignée myéloïde de la moelle osseuse ; et des TNF α et β qui modifient les propriétés de surface des cellules endothéliales permettant la diapédèse des phagocytes vers le site infecté.

Lorsque des microbes résistent aux macrophages activés, une infection **chronique** se met en place : c'est le granulome qui constitue une méthode alternative à l'échec de l'éradication des agents infectieux. Les macrophages centraux ont fusionné pour essayer de contenir l'infection. Ils sont entourés des LTh1, accompagnés de LTh2 présents, pour réguler la destruction tissulaire occasionnée par les productions macrophagiques.

Les lymphocytes T ne sont pas obligatoires pour la formation d'une lésion périapicale (71) mais sont les constituants majoritaires des cellules lymphocytaires quand elles sont présentes (65 ; 96). En effet, des lésions périapicales ont été observées chez des rats athymiques, c'est-à-dire ne possédant pas la capacité de produire des cellules T matures (124). Il semble donc exister des voies **d'activation alternes des PMNs et des cellules B**.

2.2.2.2.4. Conclusions.

Ces cellules interviennent après la première vague cellulaire inflammatoire, attirées par l'ensemble des éléments chimiotactiques présents sur les sites inflammatoires (chimiokines, produits de dégradation tissulaire).

Les LTh sont retrouvés prédominants au début de la constitution d'une lésion périapicale par rapport aux LTs qui sont majoritaires dans les lésions devenues chroniques (71 ; 98). Au sein des kystes le ratio CD4+/CD8+ est le plus élevé (96). Cependant les données quant à la proportion de CD4 sur CD8 sont contradictoires. En effet, Barkhordar ne constate pas de différences numériques significatives entre les deux sous-populations de cellules T (7). Néanmoins, ce ratio dépendrait du moment où l'observation est faite. En effet, le rapport CD4/CD8 est évolutif. Au cours de la phase primaire d'expansion active de la lésion, les CD4 sont prédominants, alors que les CD8 le deviennent quand la lésion entre dans sa phase chronique (45).

En fait, il existe un équilibre entre l'activité stimulatrice des CD4 et l'activité suppressive des CD8 qui constitue une **balance de régulation de l'activité des lésions périapicales** (98). L'activation des cellules Th aboutit à la libération de lymphokines dont les cibles spécifiques sont les macrophages et les PMNs (50). La régulation des Th par les Ts limite cette activité et permet le passage à la chronicité. Dans les kystes, les Ts semblent plus nombreux (50) et sont observés au sein de la formation épithéliale : **l'épithélium favoriserait la réaction immunitaire Tdépendante.**

Les cellules T $\gamma\delta$ sont minoritaires parmi les autres cellules T, mais sont retrouvées majoritairement dans certains tissus épithéliaux. Leur récepteur $\gamma\delta$ TCR ont un répertoire plus limité que les $\alpha\beta$ TCR : ils reconnaissent un nombre limité d'antigènes non polymorphiques conservés au cours de l'évolution des espèces. Son incidence a été remarquée au cours de maladies parodontales ou leur nombre est significativement plus élevé et corrélé avec une augmentation de la taille de l'infiltrat inflammatoire (28). Des investigations plus poussées permettraient de déterminer leur rôle dans la pathogénèse des lésions périapicales.

Les **cellules NK** ont été détectées dans les lésions périapicales (47) mais à un faible pourcentage, et, semblent associées à **l'initiation de la réponse immunitaire antibactérienne** (96). Elles dérivent de lymphocytes granulaires et constituent 5% des cellules lymphoïdes circulantes. Leur rôle n'est pas défini dans la pathogénèse des lésions périapicales, mais il semble que leur potentiel de dégradation tissulaire soit impliqué. Leur

présence est consécutive à une réaction non spécifique face au contenu canalaire présentant des antigènes contre lesquels l'organisme n'a pas de réponse spécifique (47).

2.3. Immunité à médiation humorale.

L'immunité à médiation humorale a pour **vocation de s'attaquer aux micro-organismes extra-cellulaires**. Elle fait participer deux grands groupes de molécules : les **anticorps ou immunoglobulines** sécrétées par les lymphocytes B activés et différenciés en plasmocytes, et **les molécules du complément**.

Des éléments cellulaires participent à cette réponse : ce sont les producteurs des éléments humoraux qui définissent ce type de réponse, les lymphocytes B et les cellules qui les activent, les lymphocytes Th2.

La **médiation humorale serait majoritaire dans les lésions périapicales chroniques**. Elle entre en jeu un peu après la phase d'expansion active primaire (45). Cette réponse permet la perpétuation des lésions périapicales et leur aspect chronique (45). Outre leur prédominance dans les phases chroniques, les lymphocytes B sont plus nombreux dans les kystes que dans les granulomes (96).

La **réponse humorale participe à la réparation tissulaire** plutôt qu'à l'initiation et la propagation des lésions : la production locale prévient les résorptions osseuses excessives (142 ; 126).

2.3.1. Activation des LB.

Comme pour les cellules T , elle a lieu dans les **ganglions de drainage** de la zone infectée, sous l'effet d'une interaction chimique et physique avec les lymphocytes T activés, mais elle peut aussi se produire **au sein même du tissu infecté**, au contact des éléments bactériens reconnus par ses BCR.

Des structures folliculaires ne sont pas retrouvées dans les granulomes, mais de nombreux plasmocytes présentent une activité dans les ganglions de drainage (112 ; 107).

2.3.1.1. Mécanisme d'activation des lymphocytes B.

Comme les autres éléments cellulaires de l'immunité adaptative, l'activation cellulaire B nécessite l'intervention de cosignaux, provenant des LTh2 activés ou directement des polysaccharides bactériens.

On distingue ainsi les antigènes qui ne peuvent induire de réponse adaptative sans l'intervention de cellules Th2 activées, les antigènes thymo-dépendants (TD), des antigènes thymo-indépendants (TI) qui peuvent activer des cellules B naïves seuls.

Dans le cas des antigènes TI, les anticorps produits après activation présentent des structures moins variables et des fonctions moins diversifiées que ceux produits par une interaction avec les LTh2. En effet, ces cellules permettent la commutation isotypique et l'hypermutation somatique : deux mécanismes génétiques par lesquels la cellule B peut produire des anticorps très spécifiques et très efficaces contre l'antigène rencontré. La **commutation isotypique** ou switch isotypique est le mécanisme par lequel les domaines variables s'associent avec n'importe quel domaine variable. Ce mécanisme conditionne le type d'immunoglobuline produite (IgG, IgM,...). L'**hypermutation somatique** est le mécanisme par lequel les différents exons codant pour les domaines variables s'associent. Ce mécanisme détermine la spécificité de l'immunoglobuline produite.

Une réponse immunitaire à médiation humorale semi-spécifique est ainsi obtenue, assurée par les cellules B, activées par les seuls éléments bactériens ; ces cellules assurent une défense en attendant la mise en place des réponses B plus spécifiques.

Les cellules B naïves ganglionnaires sont mises en relation avec les cellules dendritiques présentatrices d'antigènes et les lymphocytes T CD4+ activés, les Th2. Les cellules B matures présentes participent à l'envoi d'un signal activateur de la lignée B. Cette première réaction est dite extra-folliculaire, car elle se produit dans la partie périphérique du ganglion. Par la suite, a lieu la réaction folliculaire d'activation lymphocytaire B qui, par la commutation de classe des anticorps et les mutations somatiques des BCR, permet l'expression de multiples éléments de reconnaissance et la présentation d'antigène, favorisant ainsi la sélection des lymphocytes B produisant des anticorps de haute affinité et très spécifiques de l'antigène présenté.

Les cellules Th2 activées interagissent avec les cellules B porteuses du même antigène, à l'origine de leur propre activation : on parle de reconnaissance couplée. La formation de cellules B professionnelles et performantes nécessite la sélection et l'activation préalable de la lignée T. Les lymphocytes B ayant reconnu des éléments antigéniques par leur BCR les internalisent, les traitent et les réexposent associés à une molécule du CMH de classe II. Le **complexe peptide-CMH II est indispensable à l'interaction Th2/B.**

De nombreuses interactions membranaires participent aux relations entre les cellules B, les CPA et les cellules T. Le complexe CMH-peptide interagit avec le complexe TCR-CD3-CD4, provoquant l'amplification de l'activation et de la prolifération des cellules B. Mais il n'est pas indispensable à l'augmentation de la production d'anticorps. L'intégrine CD11a/CD18 et son ligand CD54 participent aussi à cette activation.

Cette reconnaissance provoque la synthèse par le lymphocyte T de molécules membranaires et de molécules à vocation extra-cellulaire, qui agissent de façon synergique afin d'activer la prolifération, puis la différenciation, des lymphocytes B sélectionnés.

On retrouve ainsi une molécule de la famille du TNF, le ligand du CD40 (CD40L) à la surface des cellules T qui est reconnue par son récepteur, le CD40 de la cellule B. Dans le même temps, la cellule T libère de l'IL4 dans le milieu extra-cellulaire en regard de la cellule B. Ces deux éléments, **CD40L et IL4**, les premiers chronologiquement, sont responsables du message de prolifération de la cellule B.

Une deuxième vague d'effecteurs est sécrétée par la suite. Elle comprend **l'IL5 et l'IL6** toutes deux activatrices de la différenciation cellulaire des lymphocytes B en plasmocytes sécréteurs d'anticorps.

L'activation cellulaire fait intervenir plusieurs mécanismes à partir de l'interaction ligand récepteur :

- le regroupement de BCR au sein d'un nano-domaine enclenche les tyrosines kinases et aboutit aux mêmes effets que pour les cellules T.
- les cellules B peuvent aussi être activées par ces récepteurs sans que ceux-ci soient réunis : des éléments du complément associés à l'antigène sont reconnus par leurs récepteurs membranaires et enclenchent eux-mêmes l'activation cellulaire.
- Enfin, les cellules B présentent en surface des récepteurs inhibiteurs, dont le plus important, le RFcγIIB, permet un rétro-contrôle négatif de leur activation.

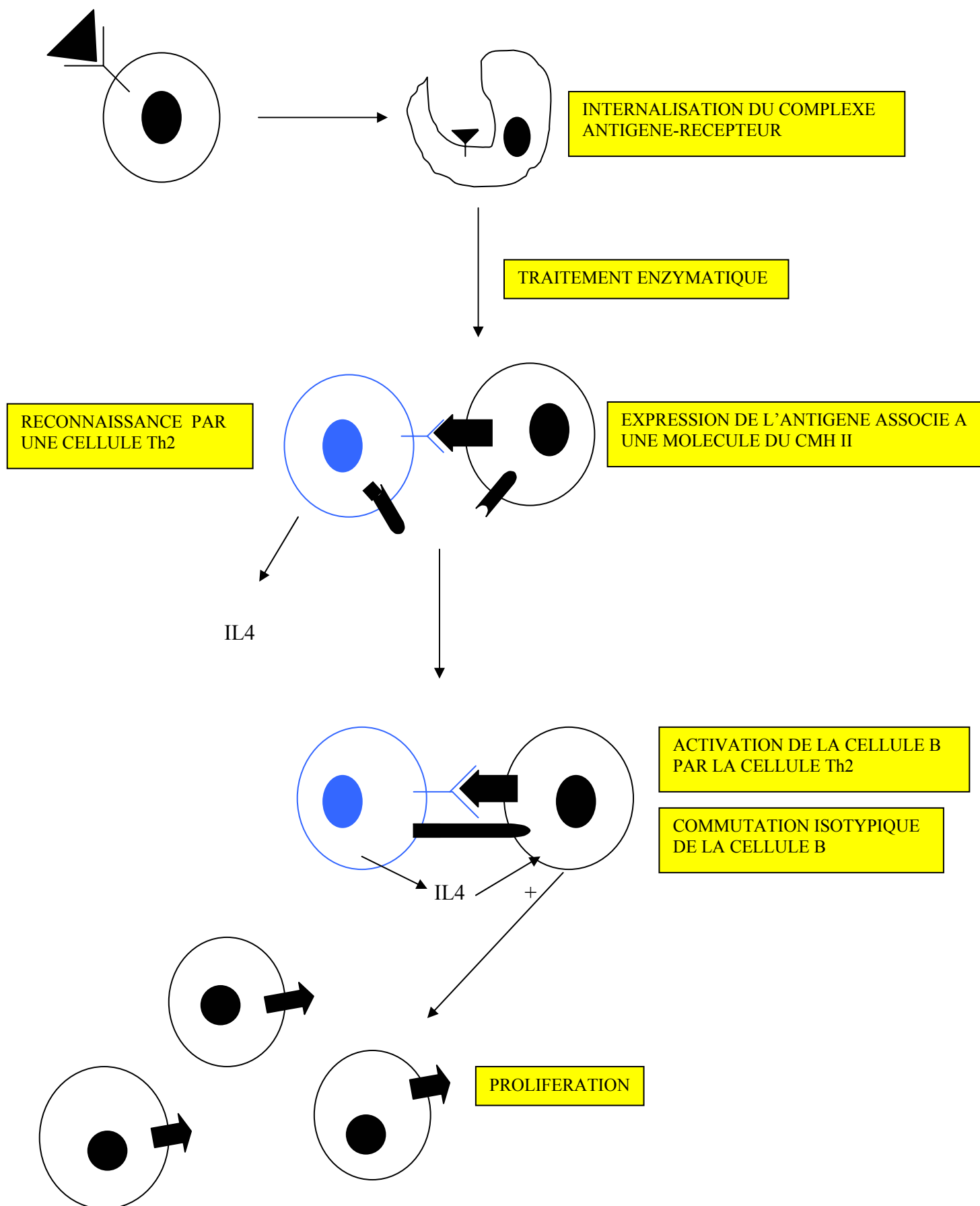


FIGURE 48 : Activation de la lignée lymphocytaire B.

2.3.1.2. Cas particulier de l'activation directe par les bactéries.

Certaines structures bactériennes peuvent **induire une réponse de type B** de façon directe. En effet, certains polysaccharides bactériens, certaines protéines polymériques et certains lipopolysaccharides appartiennent au groupe des **antigènes thymo-indépendants (TI)**. Ceux-ci se répartissent en deux groupes : les antigènes TI-1 et les antigènes TI-2.

Les **TI-1** ont une propriété intrinsèque **d'activation polyclonale des cellules B**. Celles-ci prolifèrent et se différencient même en présence d'une faible concentration d'antigènes. La réponse est donc **très rapide mais peu spécifique** et n'entraîne pas de mémorisation de l'agression.

Les **TI-2** ne peuvent activer que les **cellules B matures**, contrairement aux autres TI qui agissent sur toutes les cellules B. Ce sont essentiellement des polysaccharides des parois bactériennes. Un certain type de cellules B serait particulièrement sensible à ce type d'activation : ce sont les cellules B CD5+, largement minoritaires au sein de la population B. Leur action est très encadrée puisqu'une concentration trop forte ou trop faible inhibe leur effet. Les cellules T contribueraient aux réponses aux TI-2. Cette contribution concernerait les lymphocytes T double positifs CD4+/CD8+ qui reconnaîtraient cet antigène lié au CD1. Cette réponse au TI-2 permet de contrer une des stratégies d'évitement des pathogènes aux éléments de défense de l'hôte : **l'encapsulation**. En effet, celle-ci empêche l'ingestion par les phagocytes et la présentation antigénique de ceux-ci aux cellules T.

L'activation polyclonale des cellules B (PBA), vestige de l'immunité primitive, pallie la faible probabilité pour un BCR de rencontrer l'antigène qui lui correspond (106 ; 117).

2.3.1.3. Conséquences.

Le premier message que les cellules B reçoivent est un **signal de prolifération**. Elles constituent les **follicules** des ganglions des centres germinatifs. Il s'agit d'un micro-environnement spécialisé qui les met en contact avec des cellules dendritiques folliculaires et des cellules Th2. Ces structures se forment environ une semaine après le début de la stimulation antigénique. Celle-ci aboutit à l'activation des cellules B par les LTh2 et répartit les cellules B en deux groupes : les **plasmocytes** sécrétant des IgM et des IgG circulants et les **centroblastes et centrocytes** constitutifs des centres germinatifs.

Les **centroblastes** sont des cellules B au repos. Elles reconnaissent l'antigène qui a provoqué l'activation des cellules Th2. Elles sont situées au centre de la structure à proximité

des cellules dendritiques folliculaires. Elles sont dans une phase de prolifération intense à l'origine de la constitution de ce centre germinatif. Ce système permet d'exercer une sélection de type darwinienne des cellules B produisant les anticorps ayant la plus grande affinité pour l'antigène présenté par les cellules dendritiques. C'est à ce stade que se produit l'hypermutation somatique. La prolifération intense amplifie l'impact des phénomènes de mutation génétique sur les régions variables du génome des cellules B. Ainsi, un grand nombre d'anticorps de spécificité différente est obtenu. Le choix des plus affins se fait ensuite grâce aux interactions avec les cellules dendritiques exposant l'antigène à reconnaître.

Les **centrocytes** sont les descendants des centroblastes. Ces cellules sont sorties de leur cycle mitotique. Elles sont au contact des cellules dendritiques, laissant en périphérie les centroblastes encore en division. Certains d'entre eux, ayant une affinité suffisante pour l'antigène, interagissent avec les cellules dendritiques, ce qui leur donne un signal de survie et de différenciation :

- d'une part, en proplasmocytes qui rejoignent la circulation sanguine et, pour la plupart d'entre eux, la moelle osseuse
- d'autre part, en lymphocytes B mémoires qui restent dans le compartiment lymphatique.

Les centrocytes ne présentant pas une affinité suffisante, ne trouvent pas leur place parmi les plus affins qui ont pu interagir avec l'antigène. Ils ne reçoivent donc pas le signal de survie et déclenchent une apoptose. Les centrocytes ont une durée de vie limitée en absence d'interaction avec leur antigène.

La différenciation des cellules B en plasmocytes sécréteurs ou en cellules B mémoire est déterminée par des signaux provenant des cellules dendritiques et des cellules Th2. Le CD23 exprimé à la surface des cellules dendritiques serait responsable de la différenciation en plasmocytes. Le CD40L des TCD4+, quant à lui, orienterait les cellules B vers un pool de cellules B mémoire après leur sélection folliculaire.

Les **plasmocytes** ont une durée de vie de 4 semaines dans la moelle osseuse après leur différenciation.

La plupart des cellules B naïves exposent en surface des IgM et des IgD. Pourtant la majorité des Ig plasmatiques sont des IgG : ils ont été produits par des cellules B ayant subi cette **mutation isotypique**. Au stade précoce de l'activation des cellules B, c'est l'IgM qui est

prédominante. Puis ce sont les IgG et les IgA qui sont produits. L'IL4 induit la commutation vers les isotypes IgG1 et IgE. Le TGF β oriente plutôt vers les isotypes IgG2b et IgA. Les cellules Th1 participent un peu à ce choix par leur sécrétion d'IFN γ qui oriente vers les isotypes IgG2a et IgG3.

Les cellules mémoires sont activées secondairement, directement par l'antigène, lors d'une seconde réintroduction, par leur BCR hautement spécifique. En réponse à cette fixation, les cellules B se différencient en plasmocytes sécréteurs d'anticorps spécialisés, ces mêmes anticorps participent à l'amplification de la réponse immunitaire et inflammatoire par leur fonction d'opsonisation et d'activation du complément.

Les plasmocytes des lésions périapicales ont deux origines possibles : les cellules B spécifiques de la région, et la prolifération clonale et la différenciation des cellules B sanguines (106). Ils arrivent tardivement par rapport aux autres cellules dans les lésions périapicales (2). Ils deviennent prédominants pendant la phase chronique (45) et produisent localement des immunoglobulines (107).

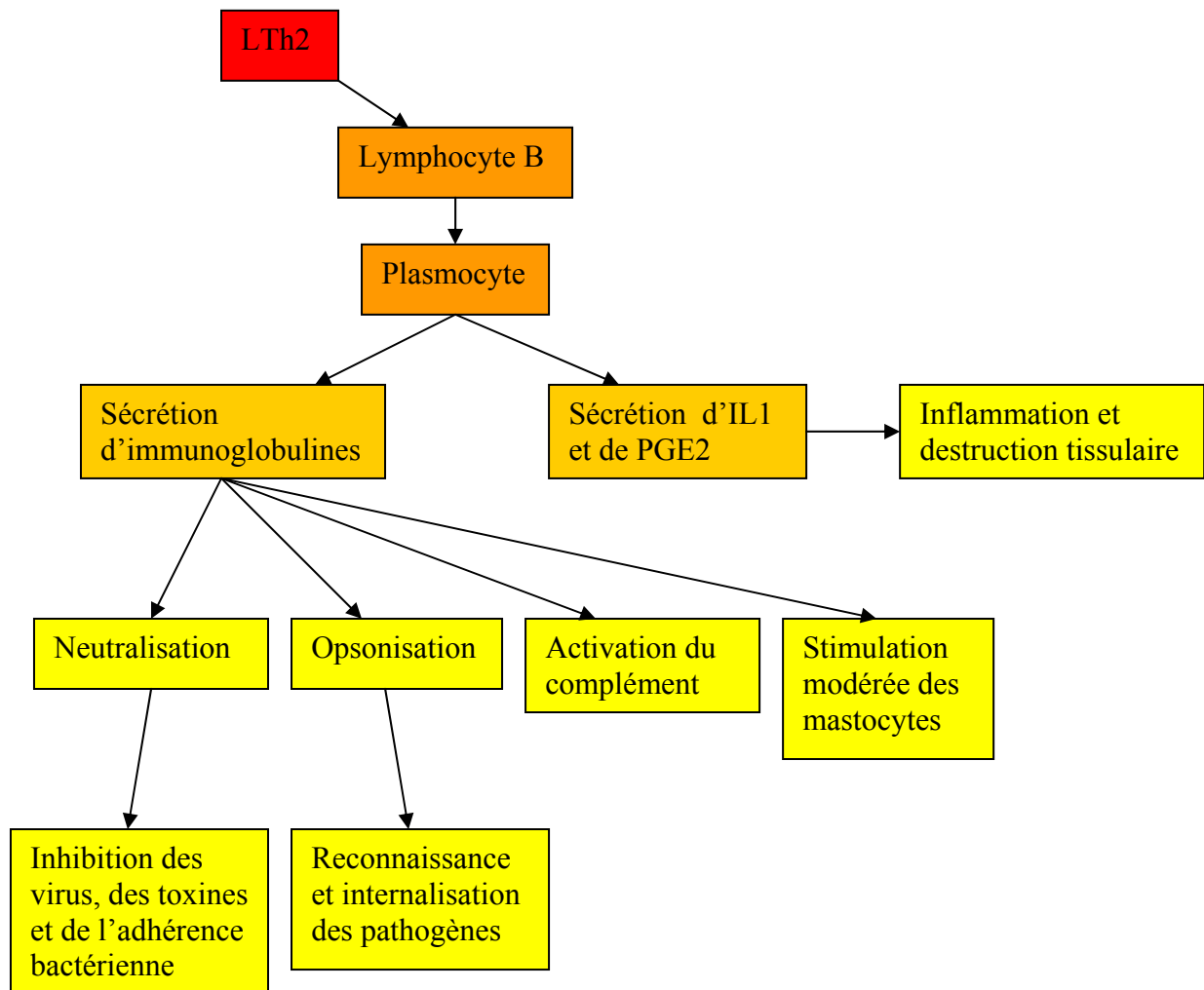


FIGURE 49 : effets de l'activation des lymphocytes B.

2.3.2. La production plasmocytaire.

Les pathogènes ont de multiples façons de pénétrer et d'agresser les tissus. En réponse, les anticorps doivent pouvoir se distribuer le plus largement possible pour couvrir un maximum de portes d'entrée potentielles.

Les anticorps produits par les plasmocytes ont trois fonctions principales :

- la **neutralisation** des pathogènes qui concerne essentiellement les toxines
- l'**opsonisation** des agents pathogènes vis-à-vis des phagocytes
- l'**activation du complément**

La production plasmocytaire des lésions périapicales dépend

- du type de réaction immunitaire majoritaire,
- de la virulence des micro-organismes envahissant
- de la forme de l'apex et du système canalaire (20).

Les plasmocytes sécrètent aussi des **cytokines** comme l'IL1 et **d'autres facteurs inflammatoires** comme la PGE2 (106 ; 117). Ils participent donc à la **résorption osseuse**.

2.3.2.1. Les différents types d'anticorps sécrétés.

Il existe cinq isotypes d'immunoglobuline qui ont des propriétés et des fonctions différentes. Leur production augmente fortement jusqu'à l'installation de la phase chronique des lésions périapicales, puis stagne (2).

Les **IgM** sont essentiellement plasmatiques, alors que les IgG et IgA se répartissent entre le compartiment vasculaire et le compartiment tissulaire. Dans les lésions périapicales, les IgM sont les premières immunoglobulines à être prédominantes grâce à la PBA (activation polyclonale des cellules B). Elles sont déjà en surface de ces cellules avant leur activation : leur affinité est donc, dans l'ensemble, assez faible car elles ne profitent pas des mécanismes d'hypermutation somatique et de commutation isotypique. Ce désavantage est compensé par leur structure pentamérique qui leur permet de fixer plusieurs antigènes en même temps, et notamment les polysaccharides bactériens.

Elles sont de grande taille ce qui nécessite des mécanismes de transport particulier pour leur passage intra-tissulaire. La majorité des IgM reste confinée dans le compartiment où elles sont sécrétées. Elles y exercent leur puissante fonction d'activation du complément. Elles sont cependant retrouvées au sein des lésions périapicales au début de la formation de la lésion et lors de phases aiguës, les facteurs de PBA bactériens favorisant la production d'IgM par les plasmocytes (2).

Par la suite, les cellules B activées plus spécifiquement vont libérer des **IgG en majorité** (30 ; 99 ; 2).

Les anticorps spécifiques lient l'antigène qu'ils reconnaissent, et empêchent ainsi cette même reconnaissance par les cellules T. **Ces anticorps participent donc à la suppression de la réactivité immunologique dans les lésions périapicales (99) ce qui explique leur prédominance en phase chronique. Les anticorps peu spécifiques, quant à eux, semblent au contraire perpétuer la formation granulomateuse.**

Les **IgA** ont été observés dans les lésions périapicales, mais en quantité inférieure aux IgG (46 ; 119). Elles sont le plus souvent à proximité des vaisseaux sanguins (2). Leur présence a aussi été associée à des lésions sur dents ouvertes et à des lésions kystiques (119).

Il existe néanmoins une grande variabilité des réponses apicales, selon les patients et la flore endocanalaire (46). En général, dans les lésions constituées, les IgG sont prédominantes, suivies des IgA puis des IgM (46).

Les IgE sont rarement présentes dans les lésions périapicales, ce qui est un argument supplémentaire pour la réfutation de la participation de réactions d'hypersensibilité immédiate à la pathogénèse de telles lésions (2).

2.3.2.2. Fonction de neutralisation.

Elle regroupe trois actions : la neutralisation des toxines bactériennes, l'inhibition du pouvoir infectieux des virus et l'inhibition de l'adhérence des bactéries aux cellules de l'hôte. La deuxième action ne participe pas à la physiopathologie des lésions périapicales.

Une toxine bactérienne est une molécule qui présente plusieurs sites d'activité : l'un est consacré à la toxicité, le deuxième lui permet de se fixer à la cellule cible, le troisième peut réguler les deux premiers... Pour agir sur cette cellule, la toxine :

- doit se fixer sur son récepteur spécifique par son domaine de reconnaissance du récepteur
- puis, son domaine toxique doit entrer en action.

Les IgG se lient à ce domaine de reconnaissance, empêchant la toxine d'exercer son effet sur la cellule cible.

Certaines bactéries doivent adhérer aux cellules de l'hôte, soit avant d'y pénétrer pour les pathogènes intra-cellulaires, soit pour rester à proximité pour les pathogènes extra-cellulaires. Cette **adhésion** se fait grâce à des molécules bactériennes, les **adhésines cibles** des anticorps neutralisants.

2.3.2.3. Action sur les cellules accessoires.

La neutralisation, décrite ci-dessus, évite les effets néfastes d'une infection, mais ne participe pas à l'élimination des agents infectieux. Les anticorps provoquent indirectement cette élimination en utilisant des cellules accessoires. En effet, certaines cellules présentent en surface des récepteurs au fragment Fc des immunoglobulines : les phagocytes (macrophages et polynucléaires neutrophiles), les cellules NK, les polynucléaires éosinophiles et les mastocytes. Chacune de ces cellules reconnaît plus particulièrement un isotype d'immunoglobuline et exerce une fonction différente des autres cellules.

2.3.2.3.1. Les phagocytes.

2.3.2.3.1.1. Opsonisation.

Ces cellules sont capables de reconnaître certains pathogènes et de les phagocyter, mais la plupart d'entre eux ont élaboré des mécanismes de résistance, et notamment la constitution d'une capsule polysaccharidique qui les protège de la phagocytose. Les anticorps qui peuvent se fixer sur ces résidus polysidiques ont la possibilité de rendre accessibles ces pathogènes aux phagocytes : cette fonction est appelée opsonisation.

Les **sucres de la capsule bactérienne** constituent des antigènes Thymo-Indépendants de classe 2 (TI-2). Les anticorps produits en réponse à ces agresseurs arrivent précocément, et participent très tôt à l'opsonisation, qui sera amplifiée ensuite par la voie d'activation lymphocytaire B thymo-dépendante.

Les macrophages et les neutrophiles possèdent des récepteurs pour le fragment Fc des IgG, plus particulièrement les IgG1 et IgG2. Ces immunoglobulines sont les plus nombreuses des Ig circulantes mais leur spécificité est très variée. Les phagocytes doivent être capables de reconnaître et de fixer les anticorps liés au pathogène parmi la grande quantité d'anticorps circulants. Ceci est permis par le fait que leurs récepteurs au fragment Fc des immunoglobulines sont de faible affinité : une interaction efficace nécessite donc une grande quantité d'anticorps présents sur le même site cellulaire. Ainsi, la cellule concentre les récepteurs du fragment Fc et augmente l'affinité de la liaison et l'interaction phagocyte/pathogène.

2.3.2.3.1.2. Internalisation

Les anticorps participent au mécanisme d'internalisation du pathogène. Fixés tout autour de celui-ci, les récepteurs membranaires des phagocytes vont « suivre » en formant des liaisons de proche en proche. La membrane phagocytaire se déforme pour entourer littéralement le pathogène et constituer le phagosome.

2.3.2.3.1.3. Production d'éléments toxiques.

L'interaction ligand / récepteur induit un signal trans-cellulaire de production de substances toxiques, dont les plus importantes sont le peroxyde d'hydrogène H_2O_2 , l'anion superoxyde O_2^- et le monoxyde d'azote NO . Ces produits sont de puissants bactéricides, mais leur effet peut se retourner vers les cellules de l'hôte. Des mécanismes régulateurs sont donc engagés en même temps que la production de ces dérivés : la synthèse de catalase et de superoxydismutase évite leur diffusion à travers les membranes et la destruction des tissus sains environnants.

2.3.2.3.2. Les cellules NK

Elles sont surtout impliquées dans la **destruction de cellules infectées par un virus**. Ce sont de grandes cellules lymphoïdes qui ne portent pas de récepteurs à spécificité antigénique. Elles sont cependant capables de détruire certaines cellules anormales par des mécanismes analogues à ceux des lymphocytes T cytotoxiques. Leur action s'exerce sur des cellules dont les molécules anormales de surface ont été reconnues par des anticorps des isotypes $IgG1$ et $IgG3$. Elles possèdent, en effet, en surface des récepteurs de type $FC\gamma RIII$.

Ce mécanisme de destruction cellulaire par les cellules NK est appelé ADCC (« antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity »). L'importance de son implication dans la défense anti-bactérienne et anti-virale n'est pas encore déterminée.

Ces cellules sont retrouvées à des taux assez faibles dans les lésions périapicales (47 ; 96). Leur participation à la pathogenèse ne semble pas primordiale.

2.3.2.3.3. Les mastocytes.

Pour réagir à une agression bactérienne, l'organisme doit en être informé et permettre à l'ensemble des éléments qu'il déploie d'arriver au bon endroit. Les mastocytes participent au passage de ces éléments du compartiment sanguin au compartiment tissulaire. Ils sont notamment présents autour des vaisseaux sanguins des tissus conjonctifs dans les structures les plus proches du milieu extérieur, susceptibles d'être touchées par une effraction tissulaire d'agents pathogènes. On les retrouve donc au sein du ligament périapical.

Ils reconnaissent spécifiquement les IgE par des récepteurs de haute affinité, et ne sont activés que lorsque cette IgE est fixée à un pathogène. Cette fixation entraîne la **dégranulation de ces cellules**. Le mastocyte synthétise, en effet, des **amines vasoactives** qu'il stocke dans des granules cytoplasmiques. La libération de ces médiateurs vasoactifs, histamine et sérotonine, provoque une augmentation du flux sanguin local et la sortie de liquide dans les tissus environnants, accompagné des cellules de défense. Les mastocytes provoquent l'inflammation locale en réponse à leur fixation d'IgE liées à leur antigène. Cette fonction, responsable par ailleurs des réactions d'hypersensibilité immédiate ne participerait pas à la pathogénèse des lésions périapicales.

Outre cette dégranulation, le mastocyte est activé et produit de nouveaux médiateurs qui entretiennent l'inflammation primaire due aux amines vasoactives. La formation de leucotriènes est induite par l'activation des lipoxygénases : ils accentuent les effets vasculaires. Certaines cytokines sont sécrétées par les mastocytes, comme l'IL4 et le TNF α .

2.3.2.4. Conclusions.

Les **LB** sont des acteurs importants de la réaction immunitaire à **médiation humorale**. Ils interagissent par l'intermédiaire de leurs sécrétions avec les agents pathogènes et pas directement de cellule à germe.

Ces cellules sont retrouvées au sein des **lésions périapicales** (65 ; 96), ainsi que leurs dérivés, les **plasmocytes**. Les cellules B pourraient être activées de façon classique par les lymphocytes T activés, mais aussi par certains composants bactériens (LPS, dipeptide muramyl), en association ou non avec cette activation T (117). **L'activation polyclonale des cellules B (PBA)** par les antigènes TI-2 est un vestige de l'immunité primitive. En effet les

anticorps obtenus, par ce biais, sont moins spécifiques que ceux issus de cellules B activées par la voie classique, mais sont plus rapidement disponibles.

Les plasmocytes se mettent en place dans les lésions périapicales plus tardivement que les LT (2). Leurs produits sont d'abord dominés par les IgM, puis ce sont les IgG qui deviennent majoritaires (2). Les cellules B soumises à PBA se différencient en plasmocytes, qui sécrètent essentiellement des IgM (2) : ceci explique que ce type d'Ig soit d'abord prédominant du fait de la rapidité de l'activation PBA par rapport à l'activation classique. Les cellules Th semblent ici jouer un rôle très important dans l'acquisition de la spécificité et l'expression d'IgG, immunoglobuline plus efficace, à la place des IgM (2).

La réponse immunitaire à médiation humorale semble plutôt participer à la **réparation tissulaire** qu'à l'initiation et au développement des lésions périapicales (2). Néanmoins, les cellules B sécrètent également de l'IL1 impliquée dans la **résorption osseuse** (106).

2.3.3. Rôle du complément dans la médiation humorale.

2.3.3.1. Introduction.

La réponse immune humorale émet des anticorps, dont les IgM et la plupart des IgG, qui participent à la voie classique d'activation du complément. Cet ensemble de protéines plasmatiques peut diffuser dans les tissus (dont les tissus périapicaux) pour y exercer leur fonction. Les IgG locales, liés aux antigènes qu'elles reconnaissent spécifiquement, fixent le fragment C1q à l'origine de la voie d'activation classique.

Le système du complément se met en place par **trois voies d'activation différentes** mais aboutit **aux mêmes produits terminaux** : la C3 convertase et la C5 convertase. Ces enzymes libèrent les anaphylatoxines C3a et C5a, puissants médiateurs inflammatoires, le C3b, opsonine, et le C5b à l'origine du complexe d'attaque membranaire.

Il est important que ces éléments agissent sur les pathogènes et pas sur les cellules saines. Dans la voie classique, c'est la présence d'anticorps lié à l'antigène qui permet la fixation du complément par une liaison covalente du fragment C4b sur le pathogène ou la cellule anormale, la molécule C2 n'étant scissible qu'en présence de C4b. Dans les voies alternes et des lectines, ce sont les éléments bactériens eux-mêmes qui assurent cette liaison.

La voie classique d'activation amplifie la voie alterne par la formation importante de C3b.

2.3.3.2. Effets.

2.3.3.2.1. Libération de médiateurs inflammatoires.

Les fragments C4a, C3a et C5a sont de puissants médiateurs de l'inflammation : les **anaphylatoxines** : l'anaphylaxie étant une réponse inflammatoire aigüe systémique. Le C5a, par sa stabilité plus prononcée, est le plus puissant. Il provoque une contraction des fibres musculaires lisses vasculaires, permettant une augmentation de la perméabilité vasculaire et le passage trans-endothéliale d'une quantité importante de liquide et de cellules phagocytaires. Ce passage de liquide intratissulaire favorise le passage des pathogènes vers les ganglions lymphatiques, améliorant l'initiation de la réponse immune adaptative. De plus, le C5 a une action directe sur le passage des monocytes et neutrophiles vers le tissu infecté, en augmentant l'expression endothéliale de molécules d'adhésion, en facilitant leur migration à travers les tissus infectés et en augmentant leur capacité à ingérer les pathogènes.

2.3.3.2.2. Opsonisation et activation des phagocytes.

Les phagocytes possèdent des récepteurs spécifiques des molécules du complément (CR). Parmi eux, le CR1 liant le C3b est porté plus spécifiquement par les macrophages et les polynucléaires. Cette interaction facilite l'action de la liaison des IgG sur les récepteurs Fcγ : la **phagocytose est améliorée** ainsi que l'activité bactéricide de ces cellules.

Le récepteur du C5a, porté par les macrophages, reconnaît les structures recouvertes de C5a et provoque leur phagocytose. C'est un récepteur à 7 domaines transmembranaires, donc associé à une protéine G qui transmet à la cellule un signal d'activation.

Trois autres récepteurs du complément interviennent dans la fonction d'opsonisation. Les CR2, CR3 et CR4 reconnaissent les fragments C3b inactivés (iC3b) qui restent cependant attachés à la membrane des pathogènes. Le iC3b est donc une véritable opsonine : sa fixation seule peut entraîner la phagocytose, contrairement à C3b reconnu par le CR1.

Le CR2 fait aussi partie des corécepteurs des cellules B. Quant aux CR3 et CR4, ils appartiennent à la famille des intégrines leucocytaires CD11/CD18, comme le LFA1 (antigène associé à la fonction lymphocytaire).

2.3.3.2.3. Elimination des complexes immuns.

Les antigènes solubles reconnus par les anticorps correspondant à leur spécificité forment avec eux des complexes immuns qui sont trop petits pour activer une phagocytose. Or, ces éléments sont dangereux, car ils ont tendance à se déposer dans les membranes basales des petits vaisseaux, notamment au niveau des glomérules rénaux, et d'y provoquer des dégradations importantes. Le **complément participe à la récupération de ces complexes** par les composants C4b et C3b, liés de façon covalente à eux. En effet, les érythrocytes possèdent des CR1 qui captent ces complexes et les emmènent dans le foie et la rate, où ils sont dégradés.

2.3.3.2.4. Activité lytique.

Le complexe d'attaque membranaire, engendré par la formation de la C5convertase, est un ensemble de molécules qui se complexent pour former un pore dans la membrane du pathogène. La fixation du C5b au C6 puis au C7 permet le positionnement de ce complexe au sein de la membrane par un site hydrophobe de C7. Ces molécules peuvent alors se joindre à la molécule C8 qui va s'insérer dans la bicouche lipidique. Cette complexation se termine par l'adjonction de 10 à 16 molécules de C9 pour former une structure en anneau : un pore. Cette ouverture de la membrane est responsable d'un déséquilibre osmotique, de la rupture du gradient de proton, d'une perturbation de l'homéostasie, du passage d'enzymes telles que le lysosyme et aboutit à la destruction du pathogène.

2.3.3.2.5. Activité régulatrice.

Les molécules du complément sont donc très efficaces et nécessitent une régulation pour qu'elles n'exercent pas leurs effets sur les cellules saines. C'est ainsi qu'il existe un **inhibiteur du C1, C1inh**, protéine plasmatique, qui fixe les parties douées d'une activité enzymatique, le C1s et le C1r, limitant ainsi dans le temps l'effet de la molécule C1.

2.3.4. Conclusions.

Tous les mécanismes de défense de l'hôte participent à la pathogénèse des lésions périapicales.

La première réaction est de limiter l'invasion bactérienne. La réaction inflammatoire précoce permet un recrutement massif de cellules phagocytaires qui constituent le front de l'action. **Macrophages**, puis **neutrophiles**, sont au premier rang pour stopper l'infection : elles phagocytent les éléments pathogènes. Elles sont aidées dans cette tâche par l'opsonisation générée par les **molécules du complément et les immunoglobulines** que l'organisme prend soin de sécréter en permanence, en faible quantité, réalisant ainsi un état de **veille immunitaire**.

Ces cellules préparent aussi le terrain pour la suite des événements. Leurs sécrétions accentuent l'exsudat inflammatoire et participent à l'organisation spatiale du système défensif. La **destruction tissulaire générée permet la création d'une zone tampon** séparant la flore endocanalaire du reste de l'organisme. Ce microenvironnement hautement hostile aux bactéries limite leur progression.

Les **phénomènes destructifs interviennent dans un premier temps. Viennent secondairement des phénomènes productifs** : constitution d'une zone fibreuse périphérique (stimulation des fibroblastes par les macrophages), voire d'une barrière épithéliale (formation kystique).

Parallèlement à ces réponses non spécifiques, les macrophages permettent le **recrutement d'effecteurs spécifiques**, plus sophistiqués, qui nécessitent plus de temps pour leur mise en place. Les **LTCD4+** sont d'abord prédominants : ils organisent en partie la réponse spécifique pendant les premiers temps de la pathogénèse, la période d'**expansion active de la lésion**. Les **LTCD8+** deviennent majoritaires par la suite, lors de la **phase chronique** du fait de leur activité immunosuppressive, régulatrice de la réaction spécifique aiguë. Les **CD4+ n'en restent pas moins présents et orientent la réponse apicale vers une réaction à médiation cellulaire Th1 ou une réaction à médiation humorale Th2**.

Les **deux types de réactions co-existent dans les lésions périapicales** avec une prédominance de Th2 dans les phases chroniques (123). La persistance de zones **Th1** permet leur participation lors de **réveils infectieux des lésions**, où les défenses humorales sont dépassées. Cette dernière est en effet orientée vers les germes extra-cellulaires et est donc moins efficace contre les bactéries confinées dans leur canal. Si ces bactéries présentent une augmentation de leur virulence, ou que le système de défense est altéré, elles s'engouffrent

dans la brèche. Les zones Th1 sont alors activées pour stimuler une réponse cellulaire, c'est-à-dire phagocytaire et cytotoxique. La présence de ces **îlots Th1** est d'autant plus importante dans les **granulomes**, où ils sont d'ailleurs plus nombreux (123), que dans les kystes qui possèdent une barrière physique supplémentaire.

Les phénomènes locaux de la pathogénèse des lésions périapicales ont des **effets à distance**. Outre la participation du ganglion de drainage au recrutement des lymphocytes, de la moelle hématopoïétique au recrutement des cellules inflammatoires, du foie à la synthèse des molécules du complément ou des réactifs de la phase active, des événements inflammatoires peuvent être observés à distance du foyer initial (65) :

- bactériémie
- antigènes circulants
- cytokines à action systémiques (IL1, IL6 et TNF) qui sont susceptibles de provoquer fièvre, anorexie, augmentation de la sédimentation des érythrocytes,...

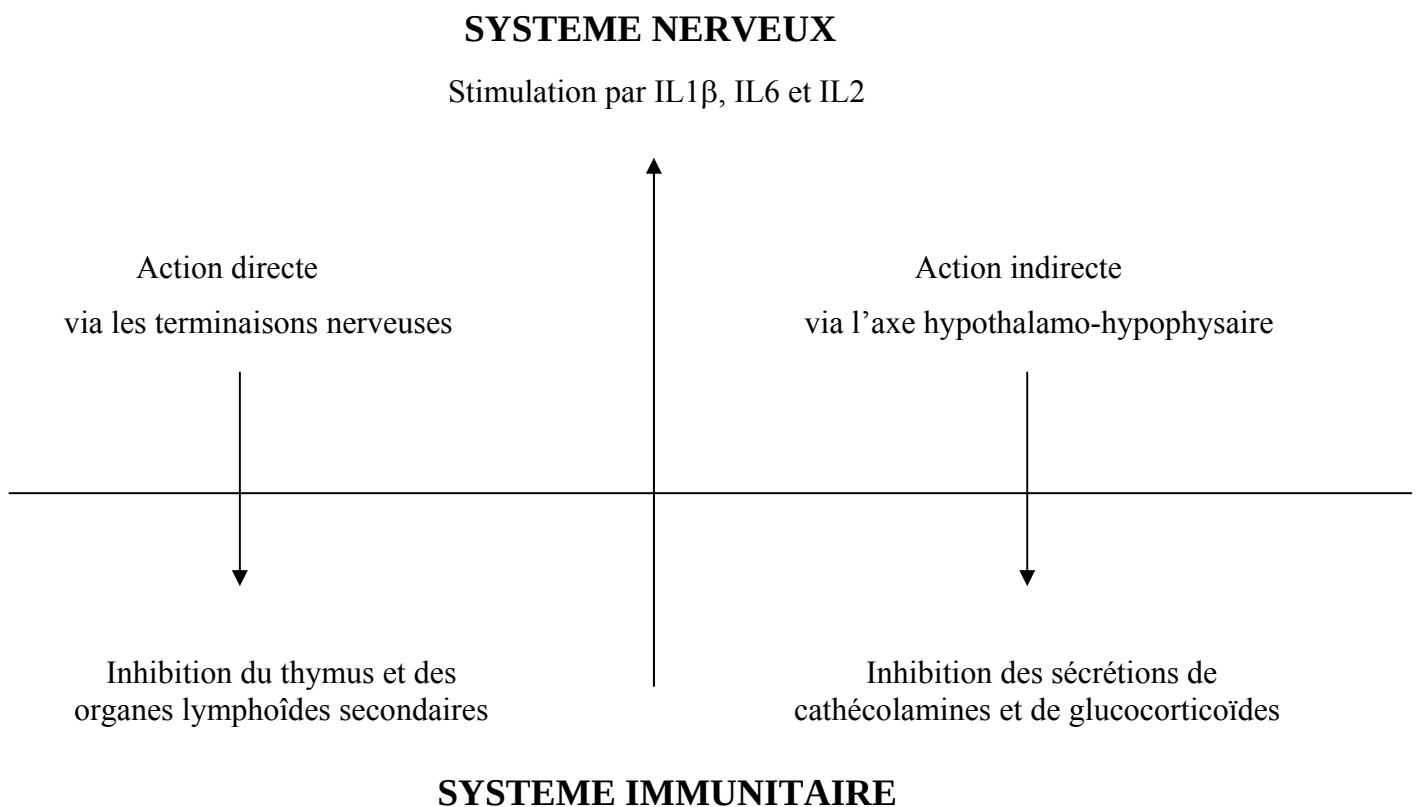


FIGURE 50 : interaction entre le système nerveux et le système immunitaire.

Le système immunitaire est étroitement interconnecté avec le système neuro-endocrinien qui participe à sa régulation. Les différentes cellules des lésions périapicales possèdent des

récepteurs des neuropeptides. Les hormones de croissance, thyroïdiennes et sexuelles participent aussi à la régulation du système immunitaire.

Une expérience de conditionnement psychique de type Pavlovien a permis d'obtenir la dégranulation de mastocytes, en réponse à des stimuli uniquement sensoriels (83). L'hydrocortisone stimule la sécrétion d'IL6 par les monocytes, l'ACTH celle de TNF. Les nerfs sensitifs fonctionnent comme une alarme. Leur stimulation provoque la libération de SP qui active les mastocytes tissulaires et déclenche la réaction inflammatoire, tout en favorisant une réponse de type Th2 par la sécrétion d'IL4.

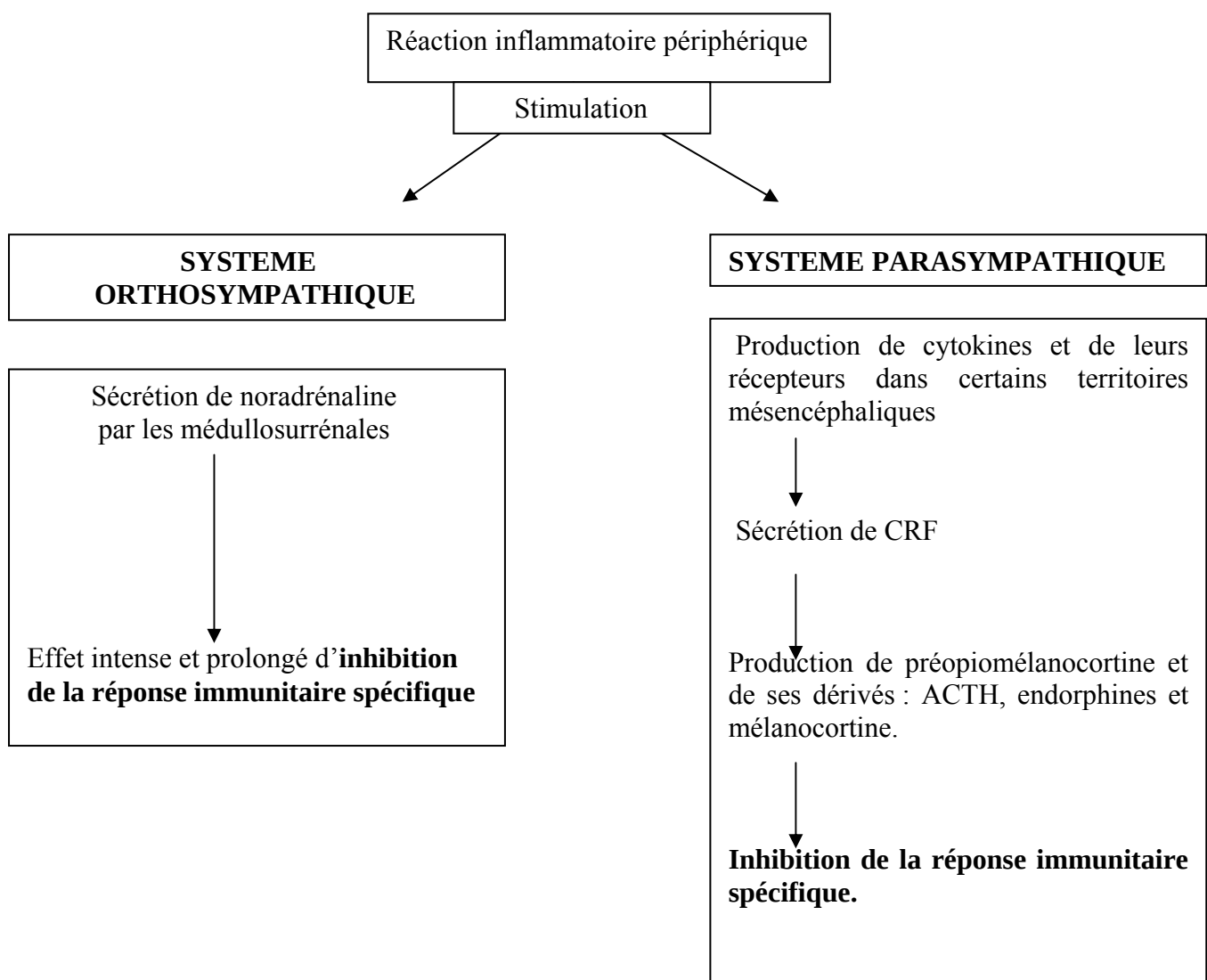


FIGURE 51 : interaction de la réaction inflammatoire avec les systèmes ortho- et para-sympathique.

3. Application aux différentes lésions périapicales.

Le type de réponse immunitaire prédominante dépend de l'état immunitaire de l'hôte, de la virulence des microorganismes, de la forme de l'apex et du système canalaire, de l'aire de contact. Ces facteurs conditionnent le développement et la sévérité des lésions (20).

3.1. Lésions périapicales aiguës

L'expression aiguë des lésions périapicales se traduit par une **douleur spontanée, intense, exacerbée à la percussion**, accompagnées ou non d'une collection purulente.

La présence de certains éléments, en corrélation avec l'existence de symptômes, a été recherchée. Il a été ainsi déterminé qu'un taux significatif **d'IL8 (91), d'IL6, d'IL1, de TNF (81) et de leucotriène B4 (118)** est enregistré et associé positivement avec l'expression douloureuse de la lésion. Ce sont les médiateurs de la **phase aiguë**. Ils sont responsables d'effets systémiques : fièvre, augmentation de la sédimentation des érythrocytes, augmentation de la production de protéines sériques par le foie (81).

Certaines **bactéries** sont aussi retrouvées plus spécifiquement dans les lésions aiguës : *B. melaninogenicus*, *Bacteroides*, *P. magnus* et les flores avec une prédominance anaérobie (133). En fait, l'expression clinique dépend de la virulence de la flore et de sa capacité à dégrader et à utiliser les tissus de l'hôte et notamment les protéines (38). **La formation d'abcès dépend de trois bactéries protéolytiques : Porphyromonas, Prevotella, Actinomyces** qui fournissent des nutriments à l'ensemble de la flore et qui dégradent une partie du système de défense (38). La formation d'abcès, la douleur et la dissémination sanguine sont plus fréquentes quand le nombre de bactéries viables est élevé (38 ; 133).

3.1.1. Les lésions primaires.

En réponse à une agression importante, la région périapicale réagit de façon brutale et intense. Lorsque les bactéries sont très agressives par leur sécrétion, les éléments qu'elles exposent en surface ou leur multiplication, les tissus pulpaire et périapicaux sont submergés par ces signaux activateurs, et la production des médiateurs secondaires en est accentuée. La réaction inflammatoire est d'emblée importante et ne laisse pas le temps aux éléments régulateurs d'entrer en jeu.

Dans le cas des lésions primaires, l'immunité spécifique n'est pas mise en jeu. Son délai d'action de quelques jours s'explique par la nécessité de migration des cellules présentatrices d'antigène vers les centres de sélection lymphocytaires que sont les ganglions, puis l'activation de ces lymphocytes, leur prolifération clonale et leur migration vers la zone infectée.

3.1.2. Les lésions secondaires.

Dans ce cas, la réaction inflammatoire primaire a pu passer inaperçue si la virulence bactérienne ou sa prolifération n'étaient pas telles qu'elles dépassent les mécanismes de régulation de l'inflammation. Ces lésions secondaires se rencontrent également sur des dents non traitées ou traitées suite à une expression aigüe primaire, mais dont la désinfection endocanalaire n'a pas été complète, dont l'obturation radiculaire n'est pas tridimensionnellement étanche et stable ou dont l'obturation coronaire n'est pas hermétique et ne restaure pas la couronne dentaire dans sa forme et sa fonction physiologique.

Le délai entre le début de l'agression et l'expression inflammatoire, parfois de plusieurs années, permet aisément la mise en place d'une réponse spécifique et adaptée aux bactéries impliquées dans le processus infectieux. C'est ainsi qu'on retrouve au sein des lésions périapicales des éléments lymphocytaires dont certains participent à la cytotoxicité.

En effet, les exacerbations inflammatoires sont consécutives à l'acquisition par les bactéries d'un potentiel de virulence plus important et d'un **redéclenchement** de leur prolifération, activant ainsi les mécanismes inflammatoires qui, comme pour les expressions primaires, sont hyperstimulés rapidement avant que les mécanismes régulateurs n'entrent en jeu. Par exemple, les PMNs voient leur expression d'iNOS augmentée (109). *Bacteroides* et *Peptococcus* favorisent les exacerbations aigües des lésions chroniques (133).

La frontière neutrophilique constituée lors de l'installation de l'inflammation chronique est dépassée. Les bactéries envahissent les tissus sous-jacents, réactivent les macrophages et la libération de tous les médiateurs de l'inflammation décrits précédemment.

3.2. Lésions périapicales chroniques.

Elles peuvent se constituer d'emblée, en réponse à une **agression bactérienne de faible intensité**, ou être évolutives d'une lésion aigue non traitée ou traitée de façon insuffisante.

3.2.1. Les granulomes.

Les granulomes sont des tissus inflammatoires particuliers. Les différents éléments de la réponse inflammatoire sont en place, et actifs pour certains d'entre eux. La caractéristique d'un granulome est son organisation : dans les lésions chroniques, la barrière neutrophile est constituée en regard de la lumière canalaire. Elle est en première ligne face aux bactéries.

Les cellules majoritaires sont les **macrophages** et les **CD4+** (112 ; 85 ; 40), les **réponses de type Th1** sont fréquentes (40). Les molécules d'adhésion permettant la **diapédèse** sont encore très présentes (40). Ces lésions chroniques sont donc assez **facilement réactivables**. Les mécanismes des premières réponses sont encore très présents. A la moindre tentative de réactivation de la lésion, ils sont aptes à réagir quasi-instantanément, soit vers une expression aigüe si la stimulation est suffisante, soit vers une expression sub-aigüe.

Certains granulomes présentent des **cellules épithéliales en prolifération**, signe d'une **évolution possible vers un processus kystique**. Quand la chronicité est installée, les fonctions suppressives CD8+ participent, mais de façon moins importante, que dans les kystes.

La **médiation humorale Th2 est prédominante** avec quelques îlots Th1 cellulaires (45).

3.2.2. Les kystes.

Ils possèdent une **barrière de défense supplémentaire** par rapport aux granulomes : **le mur épithélial**. L'origine de ces cellules épithéliales serait les **débris épithéliaux de Malassez** issus de la dégradation de la gaine épithéliale de Hertwig. Cette théorie est largement admise (80,114) : les kystes sont issus de l'évolution de granulomes. Delzangles émet une réserve sur cette hypothèse (22). Il a observé, en microscopie électronique, le taux de résorption des tissus durs apicaux de 40 kystes et de 40 granulomes, et a constaté que les granulomes présentaient systématiquement une résorption dentaire, alors que les kystes en présentaient peu ou pas. Il suggère que, soit les granulomes se transforment très vite en kyste,

soit ils ne deviennent jamais kystiques. Ainsi tous les kystes sont issus de granulomes, mais tous les granulomes ne se transforment pas en kyste.

3.2.2.1. Protection des cellules épithéliales.

Le passage de la chronicité à la phase aiguë des lésions serait associé à l'augmentation du taux de NO (109). Un faible taux de production de NO protège les tissus, alors qu'un taux élevé provoque leur destruction (105). Sous l'action de NO, les cellules développent des systèmes de protection dont les **heat shock protein** (HSP) (105 ; 53). Ce sont des molécules chaperones qui gèrent les mouvements des protéines au cours de leur processus de maturation (105). Les HSP 27, 60 et 70 ont été retrouvées dans les cellules épithéliales des débris épithéliaux de Malassez (105). Ce processus leur permettrait de survivre à l'inflammation et de fournir les éléments nécessaires à la **transformation kystique** (105).

3.2.2.2. Croissance épithéliale.

Les cellules épithéliales vont croître sous l'influence de l'environnement moléculaire local.

Les cellules inflammatoires sécrètent, en effet, différents facteurs de croissance :

Les **TGFs**, produits par les éosinophiles, sont les médiateurs majeurs de la réparation des plaies orales. Ils ont été retrouvés dans les **lésions périapicales** (122 ; 21). Ils sont plus nombreux dans les kystes que dans les granulomes et sont, soit à proximité des vaisseaux, soit organisés en clusters (122).

Dans les granulomes, seul le **TGFβ** est détecté, sécrété par la majorité des éosinophiles et par des lymphocytes, des fibroblastes et des monocytes (122). Dans les kystes, le **TGFα** n'est retrouvé que dans les éosinophiles, et le TGFβ en périphérie dans des cellules éosinophiles et non éosinophiles (122).

La densité des granulocytes éosinophiles est supérieure dans les kystes par rapport aux granulomes (122). Ces cellules sont responsables, par leurs sécrétions (TGFα et β), de la **réparation osseuse** périapicale, en stimulant respectivement la néovascularisation, la prolifération des fibroblastes et des cellules endothéliales, l'induction de la synthèse de collagène et la stimulation des productions de fibronectine, de collagène et l'incorporation des protéines dans la matrice osseuse. Les quelques éosinophiles des granulomes, quant à eux, ne

sécrètent que le TGF β et induisent moins de phénomènes de réparation. Ceci expliquerait que l'évolution des kystes soit plus lente.

Le TGF α fixe l'EGF-R et active les cellules porteuses de ce récepteur (122), donc les cellules de l'épithélium kystique : il stimule la **prolifération épithéliale**.

Le TGF β est, quant à lui, plutôt associé à la **réparation osseuse et le remodelage des tissus mous et durs**. Il stimule la production de fibronectine et de collagène, augmente l'incorporation de ces protéines dans la matrice osseuse et inhibe la résorption osseuse. Tyler et coll. (122) proposent que le TGF β promotionne la guérison osseuse par la stimulation de la synthèse de collagène, de la néovascularisation et de la prolifération fibroblastique. Il inhibe les ostéoclastes (21) et module ainsi le remodelage osseux, induit par les cytokines proinflammatoires. Il est sécrété par les ostéoblastes et les ostéoclastes et n'est pas détecté dans les tissus cicatriciels (21).

- EGF, TGF α et FGF sont un ensemble de **molécules angiogéniques**, mais agissent à des niveaux biologiques différents. EGF et TGF α induisent la réponse chimiotactique, FGF la prolifération des cellules endothéliales (31).

Les **récepteurs d'EGF** ont été retrouvés dans 10 **granulomes périapicaux** (58). Ces lésions présentent, dans cette étude, une expansion des cellules épithéliales en rapport avec le degré d'inflammation. Le marquage positif des récepteurs à EGF est enregistré sur ces cellules épithéliales ainsi que sur les fibroblastes. Dans les 5 kystes observés, un marquage très important est noté dans le cordon épithélial kystique aux niveaux membranaire et cytoplasmique. Le marquage est nettement supérieur dans les kystes que dans les granulomes. Le TGF α agit sur le même récepteur que EGF, et a la même activité biologique sur lui (58). Le récepteur à EGF peut aussi être activé par des médiateurs inflammatoires comme l'IL1, l'IL6, TNF et PGE2. Il stimule ainsi les débris épithéliaux de Malassez et est donc impliqué dans la **transformation kystique des granulomes apicaux**.

- Les **FGFs**, tirant leur nom de leur première action connue sur les fibroblastes, possèdent plusieurs autres effets. FGF1 et FGF2, ainsi que leurs récepteurs respectifs FGFR2 et FGFR3, ont été étudiées dans les kystes odontogènes. Ils sont présents dans les **kystes périapicaux** avec une prévalence de FGF2 et FGFR2 par rapport à FGF1 et FGFR3 (95). Les FGFs ont une influence **mitogène et angiogène** sur de nombreux tissus. Ils se fixent faiblement aux héparane sulfates, protéoglycanes qui les stabilisent et les protègent d'une dégradation protéolytique.

Le **VEGF** (vascular endothelial growth factor) est retrouvé dans les **granulomes et les kystes apicaux** (52). Son marquage diffère cependant de l'un à l'autre. En effet, dans les granulomes, ces molécules se situent dans toutes les cellules inflammatoires. Au fur et à mesure du développement épithélial, le marquage devient de moins en moins intense dans les cellules inflammatoires et s'intensifie dans les cellules épithéliales, jusqu'à ne devenir qu'épithélial au **sein des kystes** (52). Par ailleurs, le VEGF est impliqué dans les processus de cicatrisation, ce qui explique cette progression.

Les cellules inflammatoires constituent un **lit à la réparation** et les **cellules épithéliales ferment la lésion**. Une sur-expression de cette molécule provoque la croissance du tissu de granulation et le développement kystique de la lésion. Le **VEGF** semble donc participer à la pathogenèse et à **l'élargissement des kystes radiculaires**.

3.2.2.3. Evolution.

La croissance kystique nécessite à la fois une prolifération épithéliale et une destruction des tissus périphériques.

Classiquement, les kystes présentent une alternance de prolifération épithéliale et de non prolifération épithéliale imprévisible. Les périodes de quiescence sans prolifération ni résorption osseuse seraient liées à la présence d'immunosuppresseurs (74).

La croissance des kystes est associée à une réaction Th2 dominante (74 ; 78 ; 18), libérant IL6 et PGE2 qui stimulent la résorption osseuse et la prolifération épithéliale. D'autres cytokines participent à l'expansion kystique : les facteurs de recrutement ostéoclastiques, l'IL1 notamment (78 ; 4), induisent la résorption osseuse mais aussi la migration des cellules épithéliales. Ces cytokines sont sécrétées par les cellules épithéliales du mur kystique et exercent leur effet de façon auto- et para-crine (78).

Dans la phase d'expansion, les cellules de Langerhans sont observées au sein de l'épithélium kystique (79 ; 16). Ces cellules présentatrices d'antigène peuvent être réactivées lors de réveil infectieux. Les LTh1 peuvent induire l'expression d'iNOS et pas les LTh2 (111 ; 109).

Les cellules épithéliales participent directement à la destruction tissulaire périradiculaire par la libération de MMPs :

- MMP1 et TIMP1 (59), dont l'équilibre permet une expansion lente, reste cependant fragile. La MMP1 a une action indispensable : la dégradation de l'ostéoïde nécessaire à l'action ostéoclastique.
- les gélatinases MMP2 et 9 (115).

De plus, dans les kystes radiculaires, les cellules épithéliales et endothéliales, comme les cellules inflammatoires (fibroblastes, PMNs et macrophages), expriment l'iNOS, NO synthase induite lors des processus inflammatoires (111 ; 109 ; 110) et facteur de dégradation tissulaire. Ces cellules restent proches des vaisseaux.

La molécule CD44 est largement exprimée dans les lésions périapicales (54). C'est une glycoprotéine de surface cellulaire multifonctionnelle. Elle entraîne les interactions entre lymphocytes et fibroblastes, l'activation des lymphocytes T, la libération de cytokines par les monocytes, la migration des fibroblastes, l'adhésion des lymphocytes aux cellules endothéliales et la mitose des cellules épithéliales (54). Elle est notamment **présente dans la couche basale des épithéliums kystiques, les débris épithéliaux de Malassez, les cellules endothéliales**, les cellules inflammatoires et les cellules du tissu conjonctif fibreux **autour des granulomes**. Elle permet la migration des cellules épithéliales et leur prolifération. Au niveau des cellules endothéliales, elle induit l'immobilisation des cellules sanguines, leur migration et leur invasion matricielle. Suite à cette interaction, les cellules inflammatoires pénètrent le site d'inflammation et y migrent. CD44 est aussi impliquée dans la sécrétion de cytokines inflammatoires notamment à proximité de l'os.

En résumé, cette molécule est impliquée dans la dégradation osseuse (cytokines), dans la transformation kystique des granulomes (migration et prolifération épithéliale) et la cicatrisation des lésions (migration des fibroblastes) (54).

III. Considérations cliniques.

1. Epidémiologie.

La susceptibilité individuelle d'un sujet aux lésions périapicales dépend de l'état de ses défenses et de son état de santé buccodentaire. Kirkevang et Wenzel ont déterminé en 2003 les indicateurs de risque de développer une lésion périapicale (48). Ils ont étudié l'incidence de variables socio-économiques et dentaires dans l'apparition de telles lésions. Ils ont ainsi déterminé que les sujets âgés, fumeurs, n'allant pas chez le dentiste ou au contraire y allant très souvent présentaient plus de lésions que le reste de la population testée. Concernant les variables dentaires, les sujets à risque sont ceux qui ont de nombreuses caries secondaires, des canaux obturés, des obturations coronaires défailantes.

Face à ces résultats, les auteurs ont réalisé une régression statistique pour évaluer l'effet des différents facteurs sur l'apparition des lésions périapicales. Il semble que seules les visites chez le dentiste soit représentatives parmi les variables socio-économiques. Les nombres d'obturation coronaires défailantes, de canaux obturés et de caries secondaires sont confirmés en tant que facteurs de risque.

Ils définissent ainsi le profil des sujets à risque : fumeur avec au moins deux caries secondaires, au moins trois obturations coronaires défailantes, des obturations radiculaires et ne visitant pas le dentiste régulièrement. Les patients n'ayant pas eu de traitement radiculaire mais étant âgés, présentant au moins deux caries secondaires, trois obturations coronaires défailantes et ne visitant pas régulièrement le dentiste sont aussi des sujets à risque.

La prévention s'applique chez les patients présentant plusieurs de ces éléments. Elle passe par la réalisation de radiographies rétroalvéolaires des dents présentant des soins antérieurs. Il est aussi important de noter que les traitements radiculaires entrent dans les facteurs de risque, ce qui fait prendre conscience de la difficulté de désinfecter tout l'endodonte et du soin qui doit être apporté au respect d'un protocole opératoire rigoureux (ANDEM 1996).

A l'inverse ces mêmes auteurs ont démontré des facteurs qui minimisent le risque : le fait d'avoir toutes ses dents, de ne pas avoir de traitement radiculaire et/ou de visiter régulièrement son dentiste.

2. Modifications immunitaires physiologiques.

Au cours de la vie des modifications physiologiques peuvent altérer le potentiel de défense de l'individu.

2.1. La grossesse (51).

Les déficits immunitaires associés à la gestation se font surtout ressentir au cours du troisième trimestre. A ce stade de la grossesse, une altération de la fonction phagocytaire avec une diminution du chimiotactisme est observée, ainsi qu'une modification de l'activité microbicide des macrophages et des polymorphonucléaires. Le taux d'enzymes leucocytaires et la production d'ions superoxydes sont diminués.

Les lymphocytes B ne sont pas concernés par ces déficits et la réponse humorale est épargnée.

2.2. Le stress (51).

Des anomalies immunologiques sont retrouvées dans les situations de stress psychiques auxquels peut être soumis l'individu : deuil, divorce, examen, perte d'emploi,... Il est noté notamment une diminution du nombre des lymphocytes TCD4+ et de l'activité NK.

Le stress psychique se traduit par un stress physiologique et la libération de cathécolamines et de glucocorticoïdes, qui provoquent l'enfermement temporaire des lymphocytes T dans le secteur lymphatique.

Ces mécanismes font participer les deux systèmes d'adaptation à l'environnement que sont le système neuroendocrinien et le système immunitaire. Une exagération de la réponse adaptative neuroendocrinienne aux agressions physiques et psychiques peut entraîner un déficit immunitaire.

2.3. L'âge (51).

La sénescence est associée à un déficit global de l'immunité. Une augmentation de la fréquence des cancers et de certaines maladies auto-immunes et une augmentation de la morbidité et de la mortalité par infection sont enregistrées. La personne âgée présente de nombreuses déficiences des mécanismes de défense non spécifiques et spécifiques. La malnutrition, souvent méconnue chez de tels sujets, accentue ces déficits.

L'hormonothérapie substitutive par l'hormone de croissance, l'IGF-1 (insuline-like growth factor), la déhydroépiandrostérone (DHEA) et la mélatonine pourrait avoir un rôle préventif ou correcteur de certains paramètres de l'immunodéficience des personnes âgées ; les données restent à démontrer.

L'ensemble de ces modifications auxquelles peut être soumis un sujet au cours de sa vie entraînent différentes déficiences du système de défense. Leur incidence sur le risque de développer une lésion périapicale n'est pas démontrée à ce jour.

3. modifications immunitaires pathologiques.

3.1. Les immunodéficiences primitives.

3.1.1. Déficit en molécules du complément.

Essentiellement congénitaux, ils privent l'organisme de sa première ligne de défense interne. Différents déficits ont été décrits :

- en C1q, C2, C4 pour la voie classique,
- en facteurs B, D, H et I pour la voie alterne.

Un déficit en complément entraîne un retard de réaction face à un agent agresseur. Le sujet atteint présente des anomalies d'épuration des complexes immuns, de l'inflammation, de la phagocytose et de la bactériolyse. La flore endodontique est difficilement limitée au système canalaire : le risque de ce genre de pathologie est la dissémination infectieuse au delà du périapex avec les conséquences septiques qui en découlent.

Si ce déficit concerne les protéines de régulation du complément, celui-ci risque de s'emballer. Un cas particulier est le déficit en inhibiteur de C1, responsable de l'œdème angioneurotique. Cette maladie se manifeste par l'apparition d'œdèmes sous-cutanés ou sous-muqueux blancs, mous, non douloureux et non prurigineux et survenant par crise. Les premières manifestations peuvent avoir lieu chez l'enfant ou l'adolescent mais parfois à l'âge adulte. Le traitement ponctuel des crises peut être aussi administré en cas d'intervention chirurgicale, de soins dentaires et d'accouchement : il repose sur la perfusion de concentré

plasmatique enrichi en C1inh, pour les crises sévères, ou l'administration d'androgènes qui augmente la synthèse hépatique de C1 et d'un anti-fibrinolytique, pour les crises peu sévères (86).

3.1.2. Déficit des fonctions phagocytaires.

Elles concernent essentiellement des anomalies des neutrophiles. Deux déficits génétiques sont à l'origine de ces dysfonctions : la maladie granulomateuse chronique et le déficit d'adhérence des leucocytes.

La maladie granulomateuse chronique résulte d'un défaut de réduction de l'oxygène ce qui empêche la formation d'anions superoxydes et de peroxydes d'oxygène, nécessaires à la dégradation des pathogènes phagocytés. Les microorganismes restent donc vivants dans le phagocyte et induisent une réaction à médiation cellulaire, à l'origine de la formation de granulome. La formation de pus n'est pas possible.

Le déficit d'adhérence des leucocytes empêche ceux-ci d'adhérer aux cellules endothéliales et aux éléments opsonisés par les molécules du complément. Dans ce cas, les phagocytes ne possèdent pas de récepteur CR3 pour la molécule C3b, ni d'LFA1 pour l'ICAM1 des cellules endothéliales. Ils ne peuvent donc pas migrer vers la zone infectée, ni reconnaître les éléments à dégrader. Un développement bactérien rapide et une diffusion accrue de la flore dans les tissus en découlent.

Il existe aussi des neutropénies constitutionnelles comme l'agranulocytose, congénitales et acquises, lors de processus infectieux par exemple. Des neutropénies légères, passagères et sans gravité sont parfois observées en cas de fatigue. En revanche, une neutropénie sévère chronique avec des infections à répétition peut être associée à différentes pathologies : polyarthrite rhumatoïde, aplasies cellulaires et leucémies. Elle peut aussi être iatrogénique lors d'une chimiothérapie ou d'une radiothérapie anti-cancéreuse.

L'incidence d'une neutropénie a été évaluée sur la pathogénèse des lésions périapicales (76 ; 131). Elle perturbe la phase initiale de la constitution de la lésion, permettant une diffusion plus facile des bactéries au delà de l'apex. Une neutropénie, survenant chez un sujet présentant déjà une lésion constituée, provoquerait un réveil infectieux de cette lésion et, là encore, la progression des bactéries en dehors du système canalaire.

3.1.3. Déficit en cellules T (83)

La plupart des déficits en cellules T sont des déficits combinés qui touchent les autres éléments de défense. Les principaux sont les suivants :

- le déficit immunitaire combiné sévère (SCID) : perturbation des stades précoces de différenciation T et B
- le déficit en désaminase de l'adénosine (ADA) et le déficit en phosphorylase des nucléosides puriniques (PNP) : déficit en cellules T. On les regroupe sous le syndrome de Chédiak-Higashi
- le déficit d'expression des molécules du CMHII : déficit en cellules TCD4+
- le syndrome de Di George
- Ataxie-telangiectasie héréditaire (AT)
- Syndrome de Wiskott Aldrich (WA)

Les patients atteints de ces déficits sont exposés aux infections opportunistes. Les déficits de la lignée T entraînent une moindre activité de la lignée B.

3.1.4. Déficit en cellules B (83).

On recense plusieurs déficits primitifs de la lignée B :

- l'agammaglobulinémie : un blocage précoce de la maturation des cellules B fait que le sujet ne possède pratiquement pas d'immunoglobulines.
- le déficit en IgA : il est souvent associé à des déficits en sous-classes d'IgG (IgG2 et IgG4). Il résulte d'un blocage tardif de la maturation des cellules B.
- le déficit en hyper IgM : la patient n'a ni IgA, ni IgG mais possède des IgM en trop grande quantité qui se dirigent contre les éléments figurés du sang. La commutation isotypique d'IgM en IgG, normalement sous l'influence des CD4+, ne se fait pas.
- Hypogammaglobulinémie d'expression variable : les cellules B immatures sont incapables de reconnaître les signaux adressés par les cellules T.

Le déficit en cellules B entraîne une altération de la phase chronique des lésions périapicales, mais aussi de la phase initiale par une altération de l'opsonisation. Les expressions aiguës sont favorisées.

3.2. Les immunodéficiences secondaires.

3.2.1. Le VIH (86)

3.2.1.1. Définition.

Il existe, à notre connaissance, deux souches de virus de l'immunodéficiência humaine (VIH) : VIH-1, le plus répandu et VIH-2, prédominant en Afrique occidentale. Comme tout virus, son mécanisme de survie consiste à coloniser les cellules : une fois à l'intérieur son ADN s'intègre à celui de la cellule infectée et utilise la machinerie cellulaire pour se répliquer. En fait, l'ADN proviral peut soit rester quiescent, soit entrer dans un cycle productif sous l'action de signaux de transcription engendrés par l'activation de la cellule. Si ce cycle productif est trop important, il aboutit à la destruction de la cellule-hôte : en effet la transcription des gènes viraux, l'ensemble des mécanismes de maturation des protéines et de bourgeonnement de la membrane, aboutissant à l'individualisation de nouveaux virus, utilisent une grande quantité d'énergie. De plus, l'intégration de l'ADN viral se fait aux dépens de l'ADN cellulaire et perturbe l'expression de celui-ci et donc le fonctionnement de la cellule.

Le cycle productif viral est soumis à plusieurs protéines de régulation

- d'origine virale HIV,
- cellulaire (Hôte)
- ou transcellulaire par d'autres virus (CMV, HBV,...).

Des cytokines telles que le $\text{TNF}\alpha$, l'IL6 et le GM-CSF contrôlent la réplication virale au sein de la lignée monocyttaire.

3.2.1.2. Cible.

Ces deux souches ont pour principal récepteur la molécule CD4. Celle-ci est exprimée à la surface des lymphocytes T CD4+, ce qui en fait la cible privilégiée de ce virus. Les monocytes/macrophages produisent aussi le CD4+ en moindre quantité, ainsi que les cellules dendritiques tissulaires et ganglionnaires et certains précurseurs hématopoïétiques. Les cellules T infectées s'orientent en majeure partie vers le cycle productif, alors que la lignée monocyttaire peut être latente ou productrice, avec une accumulation de virus dans des vésicules intra-cytoplasmiques.

Cette molécule permet l'adhésion du virus, mais la fusion membranaire, nécessaire à son internalisation, ne peut se faire que par l'action simultanée de co-récepteurs. Ceux-ci sont des récepteurs de chimiokines, par exemple CCR-5 dont les ligands naturels sont RANTES, MIP-1 α et MIP-1 β . Les récepteurs du C3 retrouvés sur les phagocytes, les lymphocytes B et les cellules dendritiques folliculaires peuvent aussi intervenir dans la liaison des virus opsonisés par le complément.

3.2.1.3. Effets sur le système immunitaire.

Le VIH provoque donc une immunodépression caractérisée par :

- des anomalies des lymphocytes CD4+

Elles surviennent très tôt au cours de l'infection par le VIH. Leur nombre diminue d'abord de façon importante, puis, plus progressivement et irréversiblement. A côté de cet aspect quantitatif, leurs fonctions sont altérées très rapidement et notamment leur synthèse d'interleukines et d'IFN γ .

- des anomalies des cellules monocytaires (macrophages, cellules dendritiques).

Ces cellules présentatrices d'antigènes constituent un réservoir de virus et sont susceptibles d'attirer les cellules T à elles : elles sont ainsi responsables de l'extension à bas bruit de l'infection VIH.

- des anomalies des lymphocytes B et d'autres cellules.

Les lymphocytes B sont affectés dans leur sécrétion de façon quantitative et qualitative : on observe une augmentation des IgG puis des IgA et des modifications dans les sous-classes d'IgG (augmentation d'IgG1 et diminution d'IgG2 et IgG4).

D'autres cellules présentent une altération de leur fonction : les cellules NK ont une perte d'activité, les neutrophiles perdent de leur bactéricidie, les activités cytotoxiques des CD8+ dirigés contre d'autres antigènes que ceux du VIH sont diminuées.

- un déséquilibre de la production de cytokines.

Certaines subissent une synthèse accrue alors que d'autres voient, au contraire, leur production diminuer. C'est ainsi que la lignée monocyttaire hyperactivée augmente sa production plasmatique de cytokines pro-inflammatoires (TNF α , IL1 α , IL1 β et IL6), qui induisent aussi des signaux de réplication virale. Or, cette production de cytokines peut être activée par d'autres microorganismes. Ce mécanisme explique le cercle vicieux de l'aggravation du SIDA lors d'infection opportuniste. De la même façon, les cytokines IL-1Ra et IL10, anti-inflammatoire, voient leur production accrue, aggravant encore le déficit immunitaire face à d'autres pathogènes.

Par contre, la production lymphocytaire de cytokines, orientant vers les réponses à médiation humorale (Th2), sera déficiente. Celle de cytokines inhibitrices (IL4 et IL10) sera un peu augmentée : elles seront proportionnellement plus nombreuses.

L'élimination de certaines populations cellulaires (LT CD4+) et les altérations fonctionnelles des autres cellules impliquées dans l'immunité perturbent le fonctionnement du réseau des cytokines, ce qui aggrave le déficit immunitaire, mais aussi favorise la réplication virale et le développement des complications de l'infection à VIH : c'est le cas de la maladie de Kaposi (due à l'IL6) et des lymphomes non-Hodgkiniens (IL10).

3.2.1.4. Conséquences sur les lésions périapicales.

Comme nous venons de le voir, la lignée monocyttaire est hyperactivée par le VIH, entraînant une hyperproduction des premiers médiateurs proinflammatoires : le TNF α puis les IL1 et IL6.

La production d'IL1 au sein des lésions périapicales de chats a été étudiée par Débora F. Levin et coll. (56) : sur ce modèle animal, la production de la forme β de l'IL1 au cours de leur formation a été étudiée : IL1 β dont le rôle a déjà été décrit précédemment dans la pathogénie de ce type de lésion, notamment par son action activatrice des ostéoclastes. Dans le groupe infecté par le FIV (Feline immunodeficiency virus), les IL1 β ne sont pas mesurables alors que, dans le groupe témoin, est observée une quantité importante après une semaine d'infection endodontique, puis moindre après 4 semaines. L'augmentation d'IL1 α et β lors d'une infection VIH est plasmatique. Il semblerait qu'il n'en soit pas de même au niveau

tissulaire. De plus, il s'agit ici de la sécrétion de cytokines en réponse à une nouvelle infection, cette fois bactérienne. Cette infection d'origine endodontique est secondaire à la production de cytokines, en réponse à l'infection VIH proprement dite. L'altération du fonctionnement des monocytes concernerait aussi ses possibilités de diapédèse, limitant ainsi la présence de macrophages tissulaires en quantité suffisante pour assurer une production adéquate de cytokines et l'engagement d'une réponse immunitaire apte à limiter l'invasion bactérienne.

La progression de la lésion n'est pas altérée dans ce type d'immunodépression (56).

3.2.2. Le diabète.

C'est une affection caractérisée par une hyperglycémie chronique. Cette hyperglycémie est due à un défaut de synthèse d'insuline. Cette hormone, sécrétée par le pancréas, est la clé qui permet au glucose de pénétrer dans les cellules pour y couvrir leur besoin énergétique.

On distingue deux types de diabète :

- le diabète insulino-dépendant (DID) nécessite une injection journalière de cette molécule
- le diabète non-insulino-dépendant (DNID) ne nécessite pas d'injection journalière.

Ces deux types de diabète sont consécutifs d'une insuffisance de sécrétion d'insuline.

Ses conséquences sur le système immunitaire sont un affaiblissement de la fonction phagocytaire (chimiotaxie, ingestion, bactéricidie), et une altération de l'immunité cellulaire T, la réponse humorale ne semblant pas affectée. Ces altérations sont accentuées au cours des épisodes hyperglycémiques et des crises d'acidose métabolique.

Le DNID favoriserait la formation de lésions périapicales d'autant plus sévères que le contrôle glycémique est réduit (36). Les lésions périapicales sont plus fréquentes et plus étendues chez les DID que chez les sujets sains (27). La présence de certaines bactéries semblent être en relation avec le DID : *P. gingivalis* et *P. endodontalis*, *F. nucleatum*, *P. micros* et les streptocoques (27). L'altération des défenses permet le développement de bactéries plus pathogènes et donc la constitution de lésions plus grandes et plus douloureuses.

3.2.3. La trisomie 21

Les patients atteints de ce syndrome souffrent d'une fréquence élevée d'infections respiratoires et de parodontopathies. Cette fragilité immunitaire s'explique par un déficit

progressif, (plus ou moins rapide) des fonctions des cellules T, une régression thymique précoce et l'augmentation de la prévalence de certains auto-anticorps responsables de différentes maladies auto-immunes. La phagocytose est diminuée et la bactéricidie des neutrophiles est altérée. Le risque lié à une infection endodontique est la diffusion de l'infection au delà de la dent et des maxillaires.

3.2.4. Autres déficits immunitaires secondaires (83).

3.2.4.1. Associés aux hémopathies malignes et aux cancers.

L'hypogammaglobulinémie, dont nous avons déjà parlé, entraîne un déficit de production d'anticorps en réponse à une stimulation antigénique, induisant des infections bactériennes sévères.

Les lymphomes de Hodgkin entraînent un déficit de l'hypersensibilité retardée. L'immunité humorale est normale, mais l'immunité cellulaire est altérée. Ces patients sont soumis aux infections bactériennes, virales et fongiques à répétition et sont sensibles aux micro-organismes opportunistes.

3.2.4.2. Associés aux troubles métaboliques

- La malnutrition.

Ce sont essentiellement les carences protéiques qui sont à l'origine de dysfonctions du système immunitaire. En effet, les personnes dénutries sont sujettes à des infections plus fréquentes et plus sévères. Une perturbation profonde de l'immunité innée est observée. Le manque de protéines induit une carence en protéines de l'inflammation. De plus, malgré un nombre normal de PMNs, leur fonction est perturbée, et notamment la phagocytose. Les carences vitaminiques et minérales accentuent ce phénomène.

- Le déficit en oligo-éléments.

Il diminue l'immunité cellulaire. Un déficit ou une surcharge en fer provoque une diminution de la bactéricidie.

- L'insuffisance rénale.

Elle s'accompagne d'une altération de l'immunité cellulaire avec une diminution de 50 % du nombre de lymphocytes T circulants, une hypoplasie des organes lymphoïdes et un déficit de l'hypersensibilité retardée.

L'activation répétée des monocytes chez les dialysés provoque la synthèse d'IL1, d'IL6 et d'IL1Ra. Les lymphocytes TCD4+ sont dans un état d'activation endogène.

Les complications infectieuses sont fréquentes. L'activation répétée des neutrophiles provoque un stress oxydatif chronique, qui diminue profondément la bactéricidie. Ce phénomène est accentué par la surcharge en fer, due à la transfusion.

3.2.4.3. Les déficits d'origine iatrogénique.

3.2.4.3.1. Les traitements anti-cancéreux.

La radiothérapie et la chimiothérapie provoquent une aplasie médullaire transitoire qui pose des problèmes d'infection bactérienne et fongique. A long terme, ces thérapeutiques entraînent un déficit des cellules T, soumettant le sujet à des infections virales et de microorganismes opportunistes.

3.2.4.3.2. Les traitements immunosuppresseurs.

Ils sont utilisés lors de transplantations, ou pour le traitement de maladies inflammatoires chroniques ou de maladies auto-immunes. On distingue 6 groupes de molécules (83, 86) :

- le méthotrexate

Il est utilisé à forte dose dans les chimiothérapies anticancéreuses et les leucémies, et à faible dose pour la polyarthrite rhumatoïde, les hépatites chroniques, les maladies inflammatoires des intestins et les vascularites.

C'est un anti-inflammatoire puissant qui provoque l'apoptose des cellules T activées et une neutropénie.

- l'azathioprine

Elle est utilisée lors de transplantation d'organes. Son action principale porte sur les cellules TCD4+, CD8+ et NK, mais toutes les cellules hématopoïétiques sont concernées.

- le mycophénolate mufétil

Il inhibe la prolifération lymphocytaire et la synthèse d'anticorps, sans modifier les étapes initiales de l'activation des cellules T. Il empêche l'adhésion des leucocytes aux cellules endothéliales. Il prévient le risque de rejet de greffe.

- la cyclosporine A

Utilisée dans la thérapie anti-rejet, son activité immunosuppressive est synergique avec celle des glucocorticoïdes. Son action est sélective des cellules TCD4+ et n'a pas d'effet toxique sur les autres cellules hématopoïétiques. Elle n'induit pas la destruction des lymphocytes, mais les bloque ; son effet sur les lymphocytes est réversible à l'arrêt du traitement.

- les glucocorticoïdes.

Ils inhibent l'accès des leucocytes aux sites inflammatoires en bloquant le trafic entre les secteurs vasculaires et extra-vasculaires. A fortes doses, ils entraînent une polynucléose par mobilisation du pool marginal des cellules CD4+ qui sont ainsi confinées dans le secteur lymphatique. Ils affectent donc principalement l'immunité cellulaire. Ils ont un effet anti-inflammatoire très puissant sur les macrophages et les neutrophiles, en inhibant leur synthèse d'IL1, d'IL6 et de TNF (49). Ils inhibent aussi la production de prostaglandines, de leucotriènes, de NO et de protéases (69). Leur action porte aussi sur les cellules endothéliales : ils diminuent la perméabilité vasculaire.

Cette molécule existe à l'état naturel dans l'organisme et appartient au système régulateur de l'immunité : le système neuro-endocrinien que nous avons décrit plus haut.

Ces traitements interfèrent avec presque tous les mécanismes de défense précoces et tardifs. La prise de tels médicaments induit un risque accru de diffusion bactérienne dans les tissus à partir d'une pulpe nécrosée, et donc de complications infectieuses majeures.

4. Perspectives d'avenir.

Les données épidémiologiques actuelles tendent à classer le traitement canalaire parmi les facteurs de risque de développer une lésion périapicale (48). Cette notion insiste sur l'importance de respecter les protocoles opératoires de façon rigoureuse comme le recommande l'Agence Nationale pour le Développement de l'Evaluation Médicale depuis 1996 (ANDEM).

4.1. Flore bactérienne.

Face à la flore endodontique, l'utilisation d'antiseptiques permet l'élimination d'une grande partie des bactéries, mais l'apparition de résistances incite à chercher des produits de plus en plus performants. Les recherches sur la composition de la flore et les relations qui peuvent exister entre la présence de certaines espèces et l'apparition de symptômes aboutira peut-être à l'établissement de protocoles particuliers, adaptés aux espèces en présence. La détermination immédiate des germes en présence par des tests adaptés à la pratique clinique permettrait d'appliquer un médicament plus ciblé sur certaines espèces.

La complexité du système endocanaire reste une limite à l'élimination totale de la flore endocanaire, ce qui accentue la nécessité d'avoir un arsenal antiseptique adapté au développement bactérien, permettant de pallier cet inconvénient.

4.2. Réaction immunitaire.

De nombreuses recherches s'orientent vers l'autre face des lésions périapicales : la réponse de l'hôte. En effet, la plus grande partie de la destruction tissulaire périradiculaire est due à la réponse des tissus à l'agression bactérienne. L'élimination de la flore permet de supprimer l'épine irritative et d'arrêter la stimulation immunitaire. Néanmoins, la réparation tissulaire est assez lente et ne permet de voir la guérison totale de la lésion qu'après un délai de plusieurs mois, voire plusieurs années en fonction de la taille initiale. Avant de pouvoir observer radiologiquement une néoformation osseuse, il est impossible d'établir cliniquement le succès du traitement.

La connaissance de la pathogénèse des lésions périapicales offre plusieurs axes de recherche : la modulation de la réponse inflammatoire et la stimulation de la réparation osseuse. Matsushita et coll. ont recherché la présence d'immunoglobulines sériques chez des

patients présentant plusieurs lésions périapicales (68). Ils n'ont pas pu démontré de sensibilisation aux germes endodontiques. Le concept de vaccination ne semble pas applicable à ce type de lésions, d'étiologie pluribactérienne et n'entraînant pas de production systémique d'anticorps.

L'usage d'anti-inflammatoires non stéroïdiens a montré une dégradation moindre des tissus osseux en parodontologie (130). Leurs avantages dans le traitement des lésions périapicales restent à déterminer (71). L'IL1Ra thérapeutique a aussi été proposé pour limiter l'effet pro-inflammatoire puissant de l'IL1 (71 ; 90). La L-arginine est un précurseur de la synthèse de NO : l'utilisation d'analogues de la L-Arginine dans les préparations pharmaceutiques endocanalaire permettrait de limiter leur production et donc la destruction tissulaire (109). Enfin, une thérapie anti-angiogénique limiterait peut-être l'expansion des lésions périapicales (52).

Tous ces axes de recherche visent à limiter la réaction immunitaire périapicale. Ceci est valable si la totalité du système endocanalaire a été désinfecté. Dans le cas contraire, ces molécules empêcheraient l'organisme de se défendre face à l'invasion bactérienne et favoriseraient les complications infectieuses majeures.

Un axe de recherche intéressant également est la stimulation de la réparation et de la cicatrisation périapicale. Une combinaison de facteurs de croissance favorisant l'apposition osseuse, comme le TGF, accélérerait la guérison des lésions périapicales (122).

4.3. Prévention.

Elle reste essentielle, compte-tenu de la fréquence des échecs des traitements endodontiques. Les données épidémiologiques permettent de déterminer un profil de patients à risque : les sujets âgés, fumeurs, avec des contrôles peu fréquents, plus de deux caries secondaires, des canaux obturés et plus de trois obturations coronaires défailantes (48). A côté de ces facteurs, l'ensemble des immunodéficiences décrites précédemment sont des facteurs aggravants, avec une augmentation du risque de complications infectieuses.

Dahlen et coll. ont tenté une immunisation contre *Streptococcus faecalis*, *Actinomyces bovis* et *Bacteroides oralis* chez le singe mais sans succès (20). La formation d'anticorps préalables a réduit l'infiltrat cellulaire inflammatoire et a limité l'étendue des lésions, mais elle n'a pas empêché la formation de lésions périapicales pourtant induites par les mêmes bactéries.

La seule prévention directement applicable à ce jour reste le suivi régulier des patients, au moins une fois par an pour les sujets à risque « sains » et tous les 6 mois chez les sujets à risque infectieux.

Elle comprend un examen clinique avec :

- anamnèse générale et loco-régionale
- examen exo- et endo-buccal des dents et des muqueuses à la recherche de dents obturées, couronnées, de déformation des tables.
- palpation des dents et des muqueuses à la recherche de mobilité, de tuméfaction.
- examens complémentaires : tests de vitalité pulpaire, percussion axiale, radiographie des dents suspectes.

Les pathologies pulpaires aboutissant à un traitement radiculaire nécessitent la prise de précautions particulières chez les sujets à risque infectieux. Les immunodéficiences appartiennent au risque A. Il s'agit du risque de surinfection locale et ou générale au cours d'un acte thérapeutique. Une couverture antibiotique est nécessaire à la réalisation du traitement endodontique.

Dans le cas de dents infectées, cette couverture est recommandée de façon consensuelle par la profession dans le cas de lésions aiguës, et elle demeure justifiée dans le cas de lésions chroniques, selon les recommandations de l'ANAES.

CONCLUSION

Les lésions périapicales constituent un enjeu important, tant pour la santé locale et générale des patients que pour la santé financière de notre système d'assurance maladie.

Les mécanismes physio-pathologiques mis en jeu isolent la flore bactérienne endodontique du reste de l'organisme, et par la même, protègent le patient d'une invasion microbienne pouvant lui être fatale. C'est tout le danger de l'existence d'une dent infectée chez un sujet immunodéprimé, pour qui cette barrière protectrice ne se forme pas ou mal. Néanmoins, la création de cette coque protectrice se fait aux dépens des tissus sains. Une destruction importante des tissus de soutien de la dent aggrave le pronostic des traitements endo-canaux et peut entraîner la perte de la dent.

La connaissance des mécanismes physio-pathologiques responsables de la création des lésions périapicales permet d'explorer de nouvelles voies de recherche. Certains auteurs proposent de limiter les réactions périapicales (131 ; 72 ; 90 ; 110 ; 52), d'autres de stimuler la réparation tissulaire (123) grâce à des actions ciblées sur les mécanismes moléculaires de la réaction immunitaire. Des protocoles restent à définir.

La désinfection de la totalité du système endo-canal reste très difficile du fait de sa complexité. De plus, le délai entre la formation de la lésion et sa prise en charge thérapeutique est un facteur pronostic important : plus ce délai est avancé, plus la destruction tissulaire sera importante et plus la sélection bactérienne sera virulente et pourra pénétrer les tubulis dentinaires.

Un suivi préventif régulier est donc indispensable pour un dépistage précoce des dents infectées, présentant ou non une lésion périapicale, afin d'entreprendre une prise en charge thérapeutique la plus précoce possible. Ce suivi doit plus particulièrement être effectué rigoureusement chez les patients dits à risque :

- risque de développer une lésion périapicale : caries secondaires, obturations coronaires défailles, traitement endocanal
- risque de diffuser l'infection : sujets immuno-déprimés.

Références bibliographiques

1. ABOU-RASS et BOGEN.

Microorganisms in closed periapical lesions.
Int Endod J 1998;**31**:39-47.

2. AKAMINE, HASHIGUCHI, TORIYA et coll.

Immunological examination on the localization of macrophages and plasma cells in induced rat periapical lesions.
Endod Dent Traumatol 1994;**10**:121-128.

3. BANCROFT, SCHREIBER, BOSMA et coll.

T-cell independent mechanism of macrophage activation by interferon γ .
J Immunol 1987;**139**:1104-1107.

4. BANDO Y, HENDERSON, MEGHJI et coll.

Immunohistochemical localization of inflammatory cytokines and vascular adhesion receptors in radicular cysts.
J Oral Pathol Med 1993;**22**:221-227.

5. BARKHORDAR, HUSSAIN, HAYASHI et coll.

Detection of interleukin-1 β in human periapical lesions.
Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1992;**73**:334-336.

6. BARKHORDAR, HAYASHI, HUSSAIN et coll.

Detection of interleukin-6 in human dental pulp and periapical lesions.
Endod Dent Traumatol 1999;**15**:26-27.

7. BARKHORDAR et DESOUZA.

Human T-lymphocyte subpopulations in periapical lesions.
Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1988;**65**:763-766.

8. BERCHE, GAILLARD et SIMONET.

Bactériologie: les bactéries des infections humaines.
Paris: Médecine Sciences Flammarion, 1988.

9. BIRKEDAL et HANSEN

Role of matrix metalloproteinases in human periodontal disease.
J Periodontol 1993;**64**:474-484.

10. BOSSHARDT et SELVIG

Dental cementum : the dynamic tissue covering of the root.
Periodontol 2000 1997;**13**:41-75.

11. BRENNAN, THOMAS, LANGDON et coll.

The role of nitric oxide in oral disease.
Arch Oral Biol 2003;**48**:93-100.

12. BYRSTROM, HAPPONEN, SJOGREN et coll.

Healing of periapical lesions of pulpless teeth after endodontic treatment with controlled aseptis.
Endod Dent Traumatol 1987;**3**:58-63.

13. CHANG, YANG, HUANG et coll.

Induction of Tissue Plasminogen activator gene expression by proinflammatory cytokines in human pulp and gingival fibroblasts.
J Endod 2003;**29**:114-117.

14. CLERGEAU-GUERITHAULD

Le ligament alvéolo-dentaire. Histogenèse - Structure. Fonctions.
Encycl Med-Chir (Paris), Stomatologie I, 22007 C²⁰, 9-1986, **18**.

15. COHEN et BURNS

Pathways of the pulp. 6^{ed}.
Londres : Mosby, 1994.

16. CONTOS, CORCORAN, LATURNO et coll.

Langherans cells in apical periodontal cysts : an immunohistochemical study.
J Endod 1987;**13**:52-55.

17. COTTI et TORABINEJAD.

Detection of leukotriene C4 in human periradicular lesions.
Int Endod J 1994;**27**:82-86.

18. CURY, SETTE, DASILVA et coll.

Immunohistochemical study of apical periodontal cysts.
J Endod 1998;**24**:36-37.

19. DAHLEN, FABRICIUS, HEYDEN et coll.

Apical periodontitis induced by selected bacterial strains in root canals of immunized and non immunized monkeys.
Scand J Dent Res 1982;**90**:207-221.

20. DAHLEN, FABRICIUS, HOLM et coll.

Circulating antibodies after experimental chronic infection in the root canal of teeth in monkeys.
Scand J Dent Res 1982;**90**:338-344.

21. DANIN, LINDER, LUNDQVIST et coll.

Tumor necrosis factor- α and transforming growth factor beta-1 in chronic periapical lesions.
Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2000;**90**:514-517.

22. DELZANGLES

Scanning electron microscopic study of apical and intracanal resorption.
J Endod 1989;**15**:281-285.

23. EULER, MILLER, HUTTER et coll.

Interleukin-6 in neutrophils from peripheral blood and inflammatory periradicular tissues.
J Endod 1998;**24**:480-484.

24. FARBER et SELTZER

Endodontic microbiology . I. Etiology.
J Endod 1988;**14**:363-371.

25. FIGDOR, SJOGREN, SORLIN et coll.

Pathogenicity of *Actinomyces israelii* and *Arachnia proprionica* : experimental infection in guinea pigs and phagocytosis and intracellular killing by human polymorphonuclear leukocytes in vitro.
Oral Microbiol Immunol 1992;**7**:129-136.

26. FORMIGLI, ZECCHI-ORLANDINI, TONELLI et coll.

Osteolytic processes in human radicular cysts : morphological and biochemical results.
J Oral Biol Med 1995;**24**:216-220.

27. FOUAD

Diabetes mellitus as a modulating factor of endodontic infections.
J Dent Educ 2003;**67**:459-467.

28. GEMMEL et SEYMOUR.

$\gamma\delta$ T-lymphocytes in human periodontal disease tissue.
J Periodontol 1995;**66**:780-785.

29. GOLDSTEIN et MC KINNEY

Development of periapical infection in the presence of antibiotic therapy.
J Endod 1981;**7**:89-91.

30. GREENING et SCHONFELD

Apical lesions contain elevated immunoglobulin G levels.
J Endod 1980;**12**:867-869.

31. GROTENDORST, SOMA, TAKEHAMA et coll.

EGF and TGF- α are potent chemoattractant for endothelial cells and EGF-like peptides are present at the sites of tissue regeneration.
J Cell Physiol 1989;**139**:617-623.

32. HAASPALO

Bacteroides spp in dental root canal infections.
Endod Dent Traumatol 1989;**5**:1-10.

33. IHAN HREN, GUBINA, INAN et coll.

Cytotoxic T-lymphocyte versus streptococcal colonization in periapical granulomas.
J Endod 1999;**25**:239-242.

34. ISHII, WANG, TANNER et coll.

Changes in root canal microbiota during the development of rat periapical lesions.
Oral Microbiol Immunol 1994;**9**:129-135.

35. ISHIMI, MIYAURA, JIN et coll.

IL-6 is produced by osteoblasts and induces bone resorption.
J Immunol 1990;**145**:3297-3303.

36. IWANA, NISHIGAKI, NAKAMURA et coll .

The effect of high sugar intake on the development of periradicular lesions in rats with type 2 diabetes.
J Dent Res 2003;**82**:322-325.

37. JANEWAY et TRAVERS

Immunobiologie. 2^{ed}.

Bruxelles : De Boeck et Larcier, 1997.

38. JANSEN, VAN DE HOEVEN, WALJI et coll.

The importance of immunoglobulin-breakdown supporting the growth of bacteria in oral abscesses.

J Clin Periodontol 1996;**23**:717-723.

39. JOHANESSEN, NILSEN, SKAUG et coll.

Deposits of immunoglobulins and complement factor C3 in human dental periapical inflammatory lesions.

Scand J Dent Res 1983;**91**:191-199.

40. KABASHIMA, NAGATA, MAEDA et coll.

Interferon- γ producing cells and inducible nitric oxide synthase-producing cells in periapical granulomas.

J Oral Biol Med 1998;**27**:95-100.

41. KABASHIMA, NAGATA, MAEDA et coll.

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**:175-180.

42. KAMRAN et NICHOLS.

Effects of a bacterial cell wall fragment on monocyte inflammatory function.

J Endod 2000;**26**:153-155.

43. KANEKO, OKIJI, KAN et coll.

An immunoelectron-microscopic study of class II major histocompatibility complex molecule-expressing macrophages and dendritic cells in experimental rat periapical lesions.

Arch Oral Biol 2001;**46**:713-720.

44. KAQUELER et LEMAY

Anatomie pathologique bucco-dentaire.

Paris: Masson, 1998.

45. KAWASHIMA, OKIJI, KOSAKA et coll .

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**:311-316.

46. KETTERING, TORABINEJAD et JONES.

Specificity of antibodies present in human periapical lesions.

J Endod 1991;**17**:213-216.

47. KETTERING et TORABINEJAD

Presence of natural killer cells in human chronic periapical lesions.

Int Endod J 1993;**26**:344-347.

48. KIRKEVANG et WENZEL.

Risk indicators for apical periodontitis.

Commun Dent Oral Epidemiol 2003;**31**:59-67.

49. KNUDSEN, DINARELLO, STROM et coll.

Glucocorticoids inhibit transcriptional and post-transcriptional expression of interleukine 1 in U937 cells.

J Immunol 1987;**139**:4129-4134.

50. KOOP et SCHWARTING

Differentiation of T-lymphocyte subpopulations, macrophages and HLA-DR restricted cells of apical granulation tissue.

J Endod 1989;**15**:72-75.

51. LECLERC, GAILLARD et SIMONET

Microbiologie générale: la bactérie et le monde bactérien. 4^{ed}.

Paris : Doin Cop, 1995.

52. LEONARDI, CALTABIANO, PAGANO et coll.

Detection of vascular endothelial growth factor / vascular permeability factor in periapical lesions.

J Endod 2003;**29**:180-183.

53. LEONARDI, VILLARI, CALTABIANO et coll.

Heat shock protein 27 expression in the epithelium of periapical lesions.

J Endod 2001;**27**:89-92.

54. LEONARDI , LANTERI, STIVALA et coll.

Immunolocalization of CD44 adhesion molecules in human periradicular lesions.

Oral Surg Oral Med Oral Pathol 2000;**89**:480-485.

55. LERNER

Regulation of bone metabolism by the kallikrein-kinin system, the coagulation cascade, and the acute-phase reactants.

Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1994;**78**:481-493.

56. LEVINE, WITHERSPOON, GUTMAN et coll.

Interleukin-1 β production in periradicular lesions in a human immunodeficiency virus/acquires immune deficiency syndrome model compared with a non infected host.

J Endod 2001;**27**:499-502.

57. LIM, TORABINEJAD, KETTERING et coll.

Interleukin-1 β in symptomatic and asymptomatic human periradicular lesions.

J Endod 1994;**20**:225-227.

58. LIN, WANG, WU-WANG et coll.

Detection of epidermal growth factor receptor in inflammatory periapical lesions.

Int Endod J 1996;**29**:179-184.

59. LIN, CHIANG, HONG et coll.

Immunolocalization of interstitial collagenase (MMP-1) and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) in radicular cysts.
J Oral Pathol Med 1997;**26**:458-463.

60. MAMAS

Prostaglandines et thromboxanes.
Paris : Masson, 1997.

61. MARTON, NEMES, HARMATI et coll.

Quantitative significance of IgE producing plasma cells and tissue distribution of mast cells in apical periodontitis.
Oral Microbiol Immunol 1990;**5**:46-48.

62. MARTON et KISS

Characterization of inflammatory cell infiltrate in dental periapical lesions.
Int Endod J 1993;**26**:131-136.

63. MARTON, ROT, SCHWARTZINGER et coll.

Differential in situ distribution of interleukin-8, monocyte chemoattractant protein-1 and RANTES in human chronic periapical granuloma.
Oral Microbiol Immunol 2000;**15**:63-65.

64. MARTON, DEZSO, RADICS et coll.

Distribution of interleukin-2 receptor α -chain and cells expressing major histocompatibility complex class II antigens in chronic human periapical lesions.
Oral Microbiol Immunol 1998;**13**:259-262.

65. MARTON et KISS.

Protective and destructive immune reactions in apical periodontitis.
Oral Microbiol Immunol 2000;**15**:139-150.

66. MATHIESEN

Preservation and demonstration of mast cells in human apical granulomas and radicular cysts.
Scand J Res 1973;**81**:218-229.

67. MATSUO, SHIRAKAMI, OZAKI et coll.

An immunohistological study of the localization of bacteria invading root pulpal walls of teeth with periapical lesions.
J Endod 2003;**29**:194-200.

68. MATSUSHITA, TAJIMA, TOMITA et coll .

Inflammatory cytokine production and specific antibody responses to lipopolysaccharide from endodontopathic black-pigmented bacteria in patients with multilesional periapical periodontitis.
J Endod 1999;**25**:795-799.

69. MAUVIEL

Regulation of metalloproteinase gene expression by cytokines.
J Cell Biochem 1993;**53**:288-295.

70. MC NICHOLAS, TORABINEJAD, BLANKENSHIP et coll.

The concentration of prostaglandin E2 in human periradicular lesions.
J Endod 1991;**17**:97-100.

71. METZGER

Macrophages in periapical lesions.
Endod Dent Immunol 2000;**16**:1-8.

72. METZGER, HOFFELD et OPPENHEIM.

Suppression of fibroblast proliferation by activated macrophages : involvement of H2O2 and a non-prostaglandin E product of the cyclooxygenase pathway.
Cell Immunol 1986;**100**:501-514.

73. MILLER, DEMAYO, HUTTER et coll.

Production of interleukin-1 by polymorphonuclear leukocytes resident in periradicular tissue.
J Endod 1996;**22**:346-351.

74. MOREIRA, SANTOS, MARTINS et coll.

CD57+ cells in radicular cyst.
Int Endod J 2000;**33**:99-102.

75. MURAKAMI, HANAZAWA, TANAKA et coll.

A possible mechanism of maxillo-facial abscess formation : involvement of Porphyromonas Endodontalis lipopolysaccharide via the expression of inflammatory cytokines.
Oral Microbiol Immunol 2001;**16**:321-325.

76. NAKAMURA, YAMASAKI, NISHIGAKI et coll.

Effect of methotrexate-induced neutropenia on pulpal inflammation in rats.
J Endod 2002;**28**:287-290.

77. OKIJI, KAWASHIMA, KOSAKA et coll.

Distribution of Ia antigen-expressing non lymphoid cells in various stages of induced periapical lesions in rat molars.
J Endod 1994;**20**:27-31.

78. OSHIMA, NISHIYAMA, TOKUNAGA et coll.

Profiles of cytokine expression in radicular cyst-lining epithelium examined by RT-PCR.
J Oral Sci 2000;**42**:239-246.

79. PIATTELLI, RUBINI, IEZZI et coll.

CD1a-positive cells in odontogenic cysts.
J Endod 2002;**28**:267-268.

80. PIETTE et GOLDBERG.

La dent : normale et pathologique.
Bruxelles : De Boeck et Larcier, 2001.

81. RADICS, KISS, TAR et coll.

Interleukin-6 and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in apical periodontitis : correlation with clinical and histologic findings of the involved teeth.
Oral Microbiol Immunol 2003;**18**:9-13.

82. READER, BONIFACE, BUJANDA-WAGNER et coll.

Refractory endodontic lesion associated with *staphylococcus aureus*.
J Endod 1994;**20**:607-609.

83. REVILLARD

Immunologie.4° ed.
Bruxelles : De Boeck et Larcier, 2001.

84. ROCAS, SIQUEIRA, ANDRADE et coll.

Oral *Treponemes* in primary root canal infections as detected by nested PCR.
Int Endod J 2003;**36**:20-26.

85. RODINI et LARA.

Study of the expression of CD68+ macrophages and CD8+ T-cells in human granulomas and periapical cysts.
Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2001;**92**:221-227.

86. ROITT, BROSTROFF et MALE.

Immunologie.5°ed.
Londres: Mosby,1998.

87. SAKELLARIOU

Periapical actinomycosis : report of a case and review of the litterature.
Endod Dent Traumatol 1996;**12**:151-154.

88. SCHOENFELS, GREENING, GLICK et coll.

Endotoxic activity in periapical lesions.
Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1982;**53**:82-87.

89. SCHROEDER

Biopathologie des structures orales.
Paris: CdP, 1987.

90. SHIMAUCHI, TAKAYAMA, IMAI-TANAKA et coll.

Balance of interleukin-1 β and interleukin-1 receptor antagonist in human periapical lesions.
J Endod 1998;**24**:116-119.

91. SHIMAUCHI, TAKAYAMA, NARIKAWA-KIJI et coll.

Production of interleukin-8 and nitric oxide in human periapical lesions.
J Endod 2001;**27**:749-752.

92. SIQUEIRA, ROCAS, ANDRADE et coll.

Peptostreptococcus micros in Primary endodontic infections as detected by 16s rDNA-based polymerase chain reaction.
J Endod 2003;**29**:111-113.

93. SIQUEIRA et ROCAS.

Treponema socranskii in primary endodontic infections as detected by nested PCR.
J Endod 2003;**29**:244-247.

94. SIQUEIRA et ROCAS

Campylobacter gracilis and *Campylobacter rectus* in primary endodontic infections.
Int Endod J 2003;**36**:174-180.

95. SO, DALEY, JACKSON et coll.

Immunohistochemical localization of fibroblast growth factors FGF-1 and FGF-2, and receptors FGFR2 and FGFR3 in the epithelium of human odontogenic cysts and tumors.
J Oral Pathol Med 2001;**30**:428-433.

96. SOL, TKACZUK, VOIGT et coll.

Characterization of lymphocyte subpopulations in periapical lesions by flow cytometry.
Oral Microbiol Immunol 1998;**13**:253-258.

97. STASHENKO, TELES, DSOUZA et coll.

Periapical inflammatory responses and their modulation.
Crit Rev Oral Biol Med 1998;**9**:498-521.

98. STASHENKO et YU.

T-helper and T-suppressor cell reversal during the development of induced rat periapical lesions.
J Dent Res 1989;**68**:830-834.

99. STERN, DREIZEN, MACKLER et coll.

Antibody-producing cells in human periapical granulomas and cysts.
J Endod 1981;**7**:447-452.

100. STEVENS et LOWE.

Histologie humaine.
Bruxelles : De Boeck et Larcier, 1997.

101. SU-JUNG SHIN, JAE-II LEE, SEUNG-HOBAEK et coll.

Tissue levels of matrix metalloproteinases in pulps and periapical lesions.
J Endod 2002;**28**:313-315.

102. SUNDQUIST

Taxonomy, ecology and pathogenicity of the root canal flora.
Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1994;**78**:522-530.

103. SUNDQUIST, JOHANSSON, SJOGREN et coll.

Prevalence of black-pigmented *bacteroides* species in root canal infection.
J Endod 1989;**15**:13-19.

104. SUZUKI, KUMAMOTO, COYA et coll.

Expression of inducible nitric oxide synthase and heat-shock protein in periapical inflammatory lesions.
J Oral Pathol Med 2002;**31**:488-493.

105. SUZUKI, OKIJI et SUDA.

Enhanced expression of activation-associated molecules on macrophages of heterogeneous populations in expanding periapical lesions in rat molars.
Arch Oral Biol 1999;**44**:67-79.

106. TAKAHASHI

Microbiological, pathological, inflammatory, immunological and molecular biological aspects of periradicular disease.

Int Endod J 1998;**31**:311-325.

107.TAKAHASHI, MACDONALD, KINANE et coll.

Analysis of immunoglobulin-synthesizing cells in human dental periapical lesions by in situ hybridization and immunohistochemistry.

J Oral Pathol Med 1996;**25**:331-335.

108.TAKAYAMA, MIKI, SHIMAUCHI et coll.

Relationship between prostaglandin E2 concentrations in periapical exudates from root canals and clinical findings of periapical periodontitis.

J Endod 1996;**22**:677-580.

109.TAKEICHI, SAITO, OKAMOTO et coll.

Cytokine regulation on the synthesis of nitric oxide in vivo by chronically infected human polymorphonuclear leucocytes.

Immunol 1998;**93**:275-280.

110.TAKEICHI, HAYASHI, TSURUMACHI et coll.

Inducible nitric oxide synthase activity by interferon- γ -producing cells in human radicular cysts.

Int Endod J 1999;**32**:124-130.

111.TAKEICHI, SAITO, HAYASHI et coll.

Production of human-inducible nitric oxide synthase in radicular cysts.

J Endod 1998;**24**:157-160.

112.TASMAN, ER, ATAC et coll.

CD45/isotypes expression in the immune cells of human periapical lesions.

J Endod 2000;**26**:166-171.

113.TEITELBAUM, CAO, MIMURA et coll.

Cellular and molecular mechanisms of bone resorption.

Miner Electrolyte Metab 1995;**21**:193-196.

114. TENCATE.

Oral histology.5^{ed}.

Londres: Mosby, 1998.

115. TERONEN, SALO, KONTTINEN et coll.

Identification and characterization of gelatinase/type IV collagenase in jaw cysts.

J Oral Pathol Med 1995;**24**:78-84.

116. TERONEN, HIETANEN, LINDQVIST et coll.

Mast cell-derived tryptase in odontogenic cysts.

J Oral Pathol Med 1996;**25**:376-381.

117. TEW, ENGEL, MANGAN et coll.

Polyclonal B-cell activation in periodontitis.

J Periodont Res 1989;**24**:225-241.

118. TORABINEJAD, COTTI, JUNG et coll.

Concentrations of leukotriene B4 in symptomatic and asymptomatic periapical lesions.
J Endod 1992;**18**:205-208.

119. TORRES, TORABINEJAD, MATIZ et coll.

Presence of secretory IgA in human periapical lesions.
J Endod 1994;**20**:87-89.

120. TRONDSTAD.

Root resorption- etiology, terminology and clinical manifestations.
Endod Dent Taumatol 1988;**4**:241-252.

121. TRONDSTAD, BARNETT et CERVONE.

Periapical bacterial plaque in teeth refractory to endodontic treatment.
Endod Dent Traumatol 1990;**6**:73-77.

122. TYLER, MATOSSIAN, TODD et coll.

Eosinophil-derived transforming growth factor (TGF- α and TGF- β 1) in human periradicular lesions.
J Endod 1999;**25**:619-624.

123. WALKER, LAPPIN, TAKAHASHI et coll.

Cytokine expression in periapical granulation tissue as assessed by immunohistochemistry.
Eur J Oral Sci 2000;**108**:195-201.

124. WALLSTROM, TORABINEJAD, KETTERING et coll.

Role of T-cells in pathogenesis of periapical lesions.
Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1993;**76**:213-218.

125. WANG, TANI-ISHII, STASHENKO et coll.

Bone-resorptive cytokine gene expression in periapical lesions in the rat.
Oral Microbiol Immunol 1997;**12**:65-71.

126. WANG et STASHENKO.

Kinetics of bone resorbing activity in developing periapical lesions.
J Dent Res 1991;**70**:1362-1366.

127. WALTIMO, ORSTAVIK, MEURMAN et coll.

In vitro susceptibility of *Candida albicans* isolates from apical and marginal periodontitis to common antifungal agents.
Oral Microbiol Immunol 2000;**15**:245-248.

128. WALTON et ARDJMAND.

Histological evaluation of the presence of bacteria in induced periapical lesions in monkeys.
J Endod 1992;**18**:216-221.

129. WAYMAN, MURATA, ALMEIDA et coll.

A bacteriological and histological evaluation of 58 periapical lesions.
J Endod 1992;**18**:152-155.

130. WILLIAMS, JEFFLOAT, HOWELL et coll.

Altering the progression of human alveolar bone loss with the non-steroidal anti-inflammatory drug flurbiprofen.

J Periodontol 1989;**60**:485-490.

131. YAMASAKI, KUMAZAWA, KHOSAKA et coll.

Effect of methotrexate induced neutropenia on rat periapical lesion.

Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1994;**77**:655-661.

132. YAMASAKI, NAKANE, KUMAZAWA et coll.

Endotoxin and gram-negative bacteria in the rat periapical lesions.

J Endod 1992;**18**:501-504.

133. YOSHIDA, FUKUSHIMA, YAMAMOTO et coll.

Correlation between clinical symptoms and microorganisms isolated from root canals of teeth with periapical pathosis.

J Endod 1987;**13**:24-28.

134. ZECCHI-ORLANDINI, FORMIGLI, GIANNELI et coll.

Radicular cysts are involved in the recruitment of osteoclast precursors.

J Oral Pathol Med 1996;**25**:325-330.

GUIBOUIN (Cécilia).- Immunologie des lésions périapicales : données actuelles.- 2004
(Nantes, Impr. SEMACO COREP).- 196 f., ill., tabl, 30cm.- (Thèse : Chir. Dent.; Nantes; 2004;) N°

Une lésion périapicale est une réaction immunitaire des tissus périapicaux à l'agression des bactéries endocanalaies. Cette flore mixte, majoritairement anaérobie et Gram -, libère dans le milieu des enzymes protéolytiques et des toxines qui diffusent dans les tissus et provoquent une partie de leur dégradation.

La première réponse immunitaire est une réaction inflammatoire. Celle-ci, amorcée et entretenue par les macrophages, les anticorps circulants et les molécules du complément, limite l'invasion microbienne et contient les bactéries dans le canal radiculaire. Les macrophages sont les cellules piliers de l'ensemble de l'immunité locale. Leurs nombreuses sécrétions stimulent la résorption osseuse et la destruction des matrices extra-cellulaires. Ils constituent ainsi une zone tampon entre l'agresseur et les tissus sains, aux dépens de ces tissus. Ils déclenchent par ailleurs l'activation des réponses adaptatives ou spécifiques.

Les lymphocytes entrent en action plus tardivement. Leur action est gérée par les lymphocytes T helper qui orientent la réponse globale soit vers une réponse à médiation cellulaire, cytotoxique et inflammatoire, caractéristique des phases aiguës, soit vers une réponse à médiation humorale, neutralisante et anti-inflammatoire, caractéristique des phases chroniques.

Les connaissances actuelles offrent des perspectives nouvelles quant à l'amélioration des protocoles thérapeutiques. Il n'en reste pas moins que la prévention revêt un caractère primordial, notamment chez les sujets immunodéprimés dont le potentiel de défense ne suffit pas à empêcher la diffusion bactérienne intra-tissulaire.

Rubrique de classement : ODONTOLOGIE-ENDODONTIE

Mots-clés : Parodontite périapicale
Inflammation
Cytokines
Lymphocytes
Macrophages

MeSH : Periapical periodontitis
Inflammation
Cytokines
Macrophages
Lymphocytes

Jury :
Président : Professeur Christine Fraysse
Assesseur : Professeur Alain Daniel
Co-directrice : Docteur Valérie Armengol
Co-directrice : Docteur Bénédicte Castelot-Enkel

Adresse de l'auteur : Mlle GUIBOUIN Cécilia
Les cendrières
44640 Vue