

**UNIVERSITE TOULOUSE III – PAUL SABATIER**

**FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE**

---

Année : 2014

2014-TOU3-3037

# **T H E S E**

**Pour le**

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

**Présentée et soutenue publiquement  
par**

**DURAND DASTES Claire**

Le lundi 3 novembre 2014

---

**Relation bidirectionnelle entre diabète et lésions périapicales.**

Directeur de thèse : Pr Philippe POMAR

Co-directeur de thèse : Dr Vincent BLASCO-BAQUE

---

## **Jury**

Président :

Professeur Philippe POMAR

1<sup>er</sup> assesseur :

Docteur Franck DIEMER

2<sup>ème</sup> assesseur :

Docteur Delphine MARET-COMTESSE

3<sup>ème</sup> assesseur :

Docteur Vincent BLASCO-BAQUE





## Faculté de Chirurgie Dentaire



### ➔ DIRECTION

#### ADMINISTRATEUR PROVISoire

Mr Hugues CHAP

#### ASSESEURS DU DOYEN

##### • ENSEIGNANTS :

Mme GRÉGOIRE Geneviève

Mr CHAMPION Jean

Mr HAMEL Olivier

Mr POMAR Philippe

##### • PRÉSIDENTE DU COMITÉ SCIENTIFIQUE

Mme GRIMOUD Anne-Marie

##### • ÉTUDIANT :

Mr HAURET-CLOS Mathieu

#### CHARGÉS DE MISSION

Mr PALOUDIER Gérard

Mr AUTHER Alain

#### RESPONSABLE ADMINISTRATIF

Mme GRAPELOUP Claude

### ➔ HONORARIAT

#### DOYENS HONORAIRES

Mr LAGARRIGUE Jean †

Mr LODTER Jean-Philippe

Mr PALOUDIER Gérard

Mr SOULET Henri

### ➔ ÉMÉRITAT

Mme GRÉGOIRE Geneviève

Mr PALOUDIER Gérard

### ➔ PERSONNEL ENSEIGNANT

#### 56.01 PÉDODONTIE

*Chef de la sous-section :*

*Mr VAYSSE*

Professeur d'Université :

Mme BAILLEUL-FORESTIER

Maîtres de Conférences :

Mme NOIRRIT-ESCLASSAN, Mr VAYSSE

Assistants :

Mr DOMINÉ, Mme GÖTTLE

Chargés d'Enseignement :

Mme BACQUÉ, Mr TOULOUSE

#### 56.02 ORTHOPÉDIE DENTO-FACIALE

*Chef de la sous-section :*

*Mr BARON*

Maîtres de Conférences :

Mr BARON, Mme LODTER, Mme MARCHAL-SIXOU, Mr ROTENBERG,

Assistants :

Mme ELICÉGUI, Mme OBACH-DEJEAN, Mr PUJOL

Chargés d'Enseignement :

Mr GARNAULT, Mme MECHRAOUI, Mr MIQUEL

#### 56.03 PRÉVENTION, ÉPIDÉMIOLOGIE, ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, ODONTOLOGIE LÉGALE

*Chef de la sous-section :*

*Mr HAMEL*

Professeur d'Université :

Mme NABET, Mr PALOUDIER, Mr SIXOU

Maître de Conférences :

Mr HAMEL, Mr VERGNES

Assistant :

Mlle BARON

Chargés d'Enseignement :

Mr DURAND, Mr PARAYRE

**57.01 PARODONTOLOGIE**

*Chef de la sous-section :* **Mr BARTHET**  
 Maîtres de Conférences : Mr BARTHET, Mme DALICIEUX-LAURENCIN  
 Assistants : Mr MOURGUES, Mme VINEL  
 Chargés d'Enseignement : Mr. CALVO, Mr LAFFORGUE, Mr PIOTROWSKI, Mr SANCIER

**57.02 CHIRURGIE BUCCALE, PATHOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE, ANESTHÉSIOLOGIE ET RÉANIMATION**

*Chef de la sous-section :* **Mr CAMPAN**  
 Professeur d'Université : Mr DURAN  
 Maîtres de Conférences : Mr CAMPAN, Mr COURTOIS, Mme COUSTY  
 Assistants : Mme BOULANGER, Mme CROS, Mr EL KESRI  
 Chargés d'Enseignement : Mr FAUXPOINT, Mr GANTE, Mr L'HOMME, Mme LABADIE, Mr PLANCHAND, Mr SALEFRANQUE

**57.03 SCIENCES BIOLOGIQUES (BIOCHIMIE, IMMUNOLOGIE, HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE, GÉNÉTIQUE, ANATOMIE PATHOLOGIQUE, BACTÉRIOLOGIE, PHARMACOLOGIE)**

*Chef de la sous-section :* **Mr KÉMOUN**  
 Professeurs d'Université : Mme DUFFAUT  
 Maîtres de Conférences : Mme GRIMOUD, Mr KÉMOUN, Mr POULET  
 Assistants : Mr BARRAGUÉ, Mme DUBOSC, Mme PESUDO, Mme SOUBIELLE  
 Chargés d'Enseignement : Mr BARRÉ, Mr SIGNAT, Mme VALERA

**58.01 ODONTOLOGIE CONSERVATRICE, ENDODONTIE**

*Chef de la sous-section :* **Mr GUIGNES**  
 Maîtres de Conférences : Mr DIEMER, Mr GUIGNES, Mme GURGEL-GEORGELIN, Mme MARET-COMTESSE  
 Assistants : Mr ARCAUTE, Mlle DARDÉ, Mme DEDIEU, Mme DUEYMES, Mr MICHETTI  
 Chargés d'Enseignement : Mr BALGUERIE, Mlle BORIES, Mr ELBEZE, Mr MALLET, Mlle PRATS,

**58.02 PROTHÈSES (PROTHÈSE CONJOINTE, PROTHÈSE ADJOINTE PARTIELLE, PROTHÈSE COMPLÈTE, PROTHÈSE MAXILLO-FACIALE)**

*Chef de la sous-section :* **Mr CHAMPION**  
 Professeurs d'Université : Mr ARMAND, Mr POMAR  
 Maîtres de Conférences : Mr BLANDIN, Mr CHAMPION, Mr ESCLASSAN, Mme VIGARIOS  
 Assistants : Mr CHABRERON, Mr DESTRUHAUT, Mr GALIBOURG, Mr HOBEILAH, Mr KNAFO  
 Chargés d'Enseignement : Mr ABGRALL, Mr FLORENTIN, Mr FOLCH, Mr GHRENASSIA, Mme LACOSTE-FERRE, Mme LASMOLLES, Mr LUCAS, Mr MIR, Mr POGÉANT, Mr RAYNALDY

**58.03 SCIENCES ANATOMIQUES ET PHYSIOLOGIQUES, OCCLUSODONTIQUES, BIOMATÉRIAUX, BIOPHYSIQUE, RADIOLOGIE**

*Chef de la sous-section :* **Mme JONJOT**  
 Professeur d'Université : Mme GRÉGOIRE  
 Maîtres de Conférences : Mme JONJOT, Mr NASR  
 Assistants : Mr CANIVET, Mme GARNIER, Mr MONSARRAT  
 Chargés d'Enseignement : Mr AHMED, Mme BAYLE-DELANNÉE, Mme MAGNE, Mr TREIL, Mr VERGÉ

-----  
 L'université Paul Sabatier déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats.  
 (Délibération en date du 12 Mai 1891).

Mise à jour au 1<sup>er</sup> septembre 2014

*Cette thèse est dédiée à*

**Papou**, je suis sûre que tu serais fier de moi. Tu me manques.

**Jérémy**, j'aurais tellement aimé te voir parmi nous. Je n'oublierai pas les bons moments passés ensemble.

Vous êtes présents dans mon cœur.

## **Remerciements :**

**Papa et Maman**, je vous aime énormément. J'espère que vous êtes fiers de moi autant que je suis fière de vous.

**Manou**, parce que je suis toujours ta petite fille que tu n'as pas vue grandir, et que tu as du mal à admettre que ça y est, j'ai un métier !

**Papy Jean et mamie Monique**, merci de m'avoir accueillie tous les week-ends durant ma première année de médecine, pour la ratatouille, et le réveillon du 31 décembre.

**Clément**, merci de ta patience, ton dynamisme, d'avoir confiance en moi, je vous souhaite le meilleur pour la suite.

**Vince**, même si on ne joue plus aux playmobil et au patinage artistique sur Andrea Bocelli, on a encore pas mal de choses à faire ensemble !

Mes amis,

**Morgane**, ma binôme de clinique et surtout mon amie. Heureusement que tu étais là, merci de m'avoir supportée et merci pour tous les fous rire qui font tant de bien.

**Camille**, ma binôme de TP préférée. Tu me trouves toujours autant garçon manqué en toge ?

**Jachon**, le meilleur des Buzz L'éclair. Merci pour mon rétro cassé, pour tes mollets poilus, et tout le reste encore.

Tous les **copains**, Lizza, Iskander, je vous souhaite beaucoup de bonheur tous les deux, tout comme vous Arthur et Eva. Jean Camille, je t'appelle le jour où me pousse un citronnier dans la bouche (et merci de m'avoir présenté Clément !), Antoine, the best DJ ever, Cédric, merci pour Saint Lary ! Et surtout rappelez vous que la fête est trop salée, et que les aubergines sont bonnes ! Au passage, je voulais m'excuser de faire autant de blagues pourries ! Vous êtes une bande de copains supers cools.

Sonia, Laura, Jérem, Maxime, Claire, Caro, Mathilde, Marina, le groupe **T1** de l'Hôtel Dieu...et **BODRUUUM** !!

Les **viocs** déjà thésés, et même pour certains mariés !

**Anne**, amie depuis nos robes à smocks, merci pour tous ces bons moments d'amitié, que je peux désormais partager aussi avec **Thomas**.

**Camille**, ma copine qui n'aime pas les chats. On ira se boire un verre de marie jeanne pour fêter ça !

**Laura**, parce que je n'aurai jamais eu ma P1 sans toi ! Toutes les heures qu'on aura passées à bucher nos cours, pour moi ça s'arrête là, bon courage pour ce qu'il te reste à faire, je suis sûre que tu feras un excellent médecin.

**Cécile**, on se connaît depuis tellement longtemps ! Du Diddl aux ferias du Tivoli, et maintenant la fin des études !

**Françoise Bellefont, Antoine Lairy et Bertrand Griffe**, je vous remercie de votre accueil dans vos cabinets et de m'avoir donné goût à ce métier passionnant.

**Vincent Blasco**, merci de ton aide, tu as été disponible, j'ai découvert une personne de confiance et très sympathique.

**Le cabinet d'Argeles Gazost**, vous m'avez tous très bien accueillie, et merci de m'avoir boostée pour passer ma thèse.

Comme l'a dit un jour l'homme sage qu'est mon père :

« Tout au long de ma vie, j'ai vu pousser l'arbre de la connaissance.

Arrivée où j'en suis, je me rends compte qu'il est semblable à une dent : Ses racines profondément ancrées en moi lui donnent toute sa force. Il est beau et radieux vu de l'extérieur. Enfin, je sais que je pourrais compter toute ma vie sur lui pour peu que je le préserve.»

Laurent Durand Dastès, 2 octobre 2014, reçu par SMS à 12h59.

A notre président de thèse

***Monsieur le professeur POMAR Philippe :***

- Professeur des Universités, Praticien Hospitalier d'Odontologie,
- Vice-Doyen de la Faculté de Chirurgie Dentaire de Toulouse,
- Lauréat de l'Institut de Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale de la Salpêtrière,
- Chargé de cours aux Facultés de Médecine de Toulouse-Purpan, Toulouse-Rangueil  
et à la Faculté de Médecine de Paris VI,
- Habilitation à Diriger des Recherches (H.D.R.),
- Chevalier dans l'Ordre des Palmes Académiques.

*Nous vous remercions de nous avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury.*

*Nous vous exprimons notre reconnaissance pour votre enseignement de qualité, votre implication dans le bon déroulement de nos études ainsi que pour votre engagement auprès des étudiants.*

*Veillez trouver ici l'assurance de notre profond respect.*

A notre jury de thèse,

***DIEMER Franck :***

- Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier d'Odontologie,
- Docteur en Chirurgie Dentaire,
- DEA de Pédagogie (Education, Formation, Insertion) Toulouse Le Mirail,
- Docteur de l'université Paul Sabatier,
- Responsable du Diplôme Inter Universitaire d'Endodontie à Toulouse,
- Habilitation à diriger des recherches (H.D.R),
- Lauréat de l'Université Paul Sabatier.

*Nous sommes très honorés que vous ayez accepté de siéger dans ce jury.*

*Nous vous remercions de votre implication durant les stages cliniques ainsi que dans vos cours. Vous nous avez permis d'apprécier la discipline.*

*Veillez trouver ici l'assurance de notre profond respect.*

A notre jury de thèse,

***MARET-COMTESSE Delphine :***

- Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier d'Odontologie,
- Docteur en Chirurgie Dentaire,
- Doctorat de l'Université de Toulouse,
- Diplôme Universitaire d'Imagerie 3D,
- Master 2 Recherche Epidémiologie Clinique,
- CES d'Odontologie Légale,
- Diplôme Universitaire de Recherche Clinique en Odontologie (DURCO),
- Lauréate de l'Université Paul Sabatier.

*Nous vous remercions de nous avoir fait l'honneur d'accepter de siéger dans ce jury.*

*Nous vous remercions pour votre enseignement de qualité et votre implication clinique auprès des étudiants, ainsi que l'intérêt que vous avez porté à notre égard.*

*Veillez trouver ici la marque de notre respect et de notre estime.*

A notre jury de thèse,

***BLASCO-BAQUE Vincent***

- Praticien Hospitalier
- Ex-Assistant hospitalo-universitaire d'Odontologie
- Docteur en Chirurgie Dentaire,
- Maîtrise Sciences, Technologies, Santé, mention : Biologie, Santé
- Master 2 de Recherche en « Physiopathologie des approches expérimentales aux nouvelles thérapeutiques »
- Docteur de l'Université Paul Sabatier
- Lauréat de l'Université Paul Sabatier

*Nous vous remercions d'avoir accepté de diriger ce travail, et de votre investissement auprès des étudiants.*

*Nous espérons avoir été à la hauteur de vos attentes et que ce travail vous satisfait.*

*Ce fut un honneur d'avoir pu travailler sous votre direction.*

*Nous vous portons tout notre respect.*

## TABLE DES MATIERES

<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>17</b>
<b>1. LE DIABETE :.....</b>	<b>18</b>
1.1. Définition :.....	18
1.1.1. Type 1 :.....	18
1.1.2. Type 2 :.....	18
1.1.3. Autres formes :.....	18
1.2. Epidémiologie :.....	19
1.2.1. Dans le monde.....	19
1.2.2. En France.....	20
1.2.3. Etiologies :.....	20
1.3. Diagnostic :.....	22
1.3.1. Mesure de la glycémie :.....	22
1.3.2. Facteurs de risque :.....	22
1.3.3. Dépistage :.....	23
1.4. Physiologie glucidique :.....	24
1.4.1. Hypoglycémie :.....	24
1.4.2. Hyperglycémie :.....	24
1.4.3. Maintien de la glycémie :.....	25
1.4.3.1. Etat absorptif :.....	26
1.4.3.2. Etat post-absorptif (à jeun) :.....	26
1.5. Métabolisme des hydrates de carbone et absorption intestinale :.....	27
1.5.1. Apports exogènes :.....	27
1.5.1.1. Alimentation :.....	27
1.5.1.2. Digestion :.....	27
1.5.1.3. Passage dans le sang :.....	29
1.5.1.4. Passage dans les cellules :.....	29
1.5.2. Apports endogènes :.....	30
1.5.2.1. Le foie :.....	30
1.5.2.2. Le rein :.....	30
1.5.3. Pour résumer :.....	31
1.6. Systèmes régulateurs de la glycémie :.....	31
1.6.1. Effets hypoglycémifiants :.....	31
1.6.2. Effets hyperglycémifiants : hormones de contre régulation :.....	32

1.6.2.1.	A court terme (système d'urgence) : .....	32
1.6.2.2.	A long terme (systèmes d'action prolongée) : .....	32
1.7.	Physiopathologie : .....	33
1.7.1.	Altération de la fonction pancréatique, ou encore troubles de sécrétion de l'insuline : .....	34
1.7.2.	Insulino résistance : (lipotoxicité et insulino résistance) .....	34
1.8.	Traitements : .....	36
1.8.1.	Contrôle de l'hygiène de vie : .....	37
1.8.2.	Hypoglycémiantes oraux : .....	37
1.8.2.1.	Insulinosécréteurs : Sulfamides et Glinides : .....	37
1.8.2.2.	Biguanides : metformine : .....	37
1.8.2.3.	Glitazones ou thiazolidinediones : .....	38
1.8.3.	Insulino-thérapie : .....	38
1.9.	Complications du diabète : .....	39
1.9.1.	Micro-angiopathies : .....	39
1.9.1.1.	Rétinopathie diabétique : .....	39
1.9.1.2.	Neuropathie diabétique : .....	40
1.9.1.3.	Néphropathie diabétique : .....	40
1.9.2.	Macro-angiopathies : .....	41
1.9.2.1.	Insuffisance cardiaque : .....	41
1.9.2.2.	Artériopathie des membres inférieurs : .....	41
1.9.2.3.	Accidents vasculaires cérébraux : .....	42
1.9.2.4.	Ischémie coronarienne : .....	42
1.10.	Implications orales du diabète : .....	42
1.10.1.	Gingivite et parodontite : .....	43
1.10.2.	Hyposalivation, xérostomie, et altération du goût: .....	43
1.10.3.	Infections fongiques : .....	44
1.10.4.	Infections bactériennes : .....	44
1.10.5.	Augmentation de la fréquence et de la sévérité des lésions carieuses : .....	44
1.10.6.	Retard de cicatrisation : .....	44
<b>2.</b>	<b>LESIONS INFLAMMATOIRES PERIAPICALES D'ORIGINE ENDODONTIQUE : .....</b>	<b>45</b>
2.1.	Pathologie pulpaire : .....	45
2.1.1.	Dynamique de l'inflammation pulpaire : .....	45
2.1.1.1.	Réaction immunitaire innée et acquise : .....	46

2.1.1.2.	Réactions vasculaires face à un agent infectieux :.....	48
2.1.2.	Infection endodontique :.....	49
2.1.2.1.	Etiologies de l'infection :.....	49
2.1.2.2.	Pathogenèse de l'infection endodontique :.....	50
2.1.2.3.	Bactériologie :.....	51
2.2.	Pathologies péri apicales :.....	52
2.2.1.	Etiologie :.....	52
2.2.2.	Pathogenèse :.....	53
2.2.3.	Le granulome périapical : parodontite apicale chronique.....	54
2.2.3.1.	Pathogenèse du granulome :.....	54
2.2.3.2.	Histologie du granulome :.....	54
2.2.3.3.	Bactériologie :.....	55
2.2.3.4.	Evolution des LIPOE chroniques :.....	56
2.2.4.	Le kyste :.....	56
2.2.4.1.	Etiologie :.....	56
2.2.4.2.	Histologie :.....	56
2.2.4.3.	Radiologie :.....	57
2.2.4.4.	Evolution :.....	58
2.3.	Epidémiologie :.....	58
2.4.	Diagnostic des lésions périapicales d'origine endodontique :.....	58
2.5.	Traitements :.....	59
2.5.1.	Traitement non chirurgical :.....	59
2.5.1.1.	Asepsie :.....	59
2.5.1.2.	Préparation canalaire :.....	60
2.5.1.3.	Désinfection chimique :.....	60
2.5.1.4.	Obturation canalaire :.....	61
2.5.2.	Traitement chirurgical :.....	61
2.5.2.1.	Indications :.....	62
2.5.2.2.	Contre-indications :.....	62
2.6.	Limites et échecs du traitement endodontique :.....	62
2.6.1.	Infection intraradiculaire.....	63
2.6.2.	Flore endodontique d'une dent déjà traitée.....	64
2.6.3.	Actinomyose extra radriculaire.....	64
2.6.4.	Autres infections extraradiculaires.....	65

2.6.5.	Lésion kystique périapicale .....	65
2.6.6.	Réaction face à un corps étranger .....	66
2.6.6.1.	Cristaux de cholestérol :.....	66
2.6.6.2.	Corps étrangers :.....	66
2.6.7.	Guérison du tissu cicatriciel : .....	67
<b>3.</b>	<b>INTER RELATION ENTRE DIABETE ET LESION PERIAPICALE D'ORIGINE ENDODONTIQUE : ..</b>	<b>69</b>
3.1.	De la maladie parodontale aux lésions inflammatoires périapicales chroniques :.....	70
3.1.1.	Similitudes entre pathologies buccales:.....	70
3.1.2.	Intérêt du lien existant entre lésions périapicales et patients diabétiques :.....	71
3.2.	Effets du diabète sur les lésions périapicales :.....	71
3.2.1.	La pulpe: .....	71
3.2.1.1.	Micro angiopathies :.....	72
3.2.1.2.	Augmentation de l'épaisseur des vaisseaux : .....	72
3.2.2.	Bactériologie des infections endodontiques :.....	73
3.2.3.	Lésions périapicales :.....	73
3.2.4.	Traitement :.....	75
3.2.5.	Conclusion : .....	76
3.3.	Effets des lésions périapicales sur le diabète :.....	76
3.3.1.	Etat de la littérature : .....	76
3.3.2.	Rôle des cytokines pro-inflammatoires :.....	77
3.3.3.	Le rôle des bactéries dans la modification de l'équilibre glycémique : .....	78
3.4.	Proposition de prise en charge endodontique des patients diabétiques : .....	79
	<b>CONCLUSION:.....</b>	<b>81</b>
	<b>BIBLIOGRAPHIE: .....</b>	<b>82</b>
	<b>LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES .....</b>	<b>92</b>

## INTRODUCTION

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, le nombre de diabétiques est en constante augmentation dans les pays développés mais également dans les pays en voie de développement. Cette pandémie pose le problème de la prise en charge globale des patients diabétiques. En effet, cette pathologie est définie par une hyperglycémie à jeun chronique et les patients présentent de nombreuses complications, telles que les neuropathies, néphropathies, accidents vasculaires cérébraux, maladie parodontale... Celles-ci peuvent contribuer à l'altération du contrôle glycémique de ces patients. La cavité buccale représente ainsi le lieu de nombreuses complications du diabète. De ce fait, la prise en charge des patients diabétiques par le chirurgien dentiste devient un enjeu majeur de santé publique. En effet, la France dépense plusieurs milliards d'euros chaque année pour la gestion des complications diabétiques. Ces dépenses sont liées au fait que le diabète ne se guérit pas à l'heure actuelle et que la prise en charge est centrée sur les complications et non sur l'étiologie. D'ailleurs, il existe de nombreux médicaments mais la majorité cible les paramètres du glucose comme l'hyperglycémie sanguine, le mauvais transport de glucose, l'altération de la sécrétion et d'action de l'insuline.

Les lésions péri-apicales d'origine endodontique sont des infections chroniques touchant 60% des patients diabétiques. Ces infections font suite à une infection bactérienne de l'endodonte se diffusant au péri-apex. Elles représentent une grande part de l'activité et des motifs de consultation en urgences des chirurgiens-dentistes.

L'objectif est donc de comprendre les liens entre diabète et endodonte, et l'implication des pathologies péri-apicales infectieuses dans la régulation glycémique.

Dans ce travail, nous traiterons dans une première partie le diabète dans sa définition mais également dans son processus physiopathologique. Dans une deuxième partie, nous travaillerons sur les lésions inflammatoires péri-apicales d'origine endodontique et leurs limites et échecs. La troisième partie tentera d'étudier la relation bidirectionnelle entre diabète et infections péri apicales d'origine endodontique d'un point de vue biologique et épidémiologique.

Ce travail présente donc plusieurs axes:

- Comprendre les mécanismes du diabète et ceux des lésions inflammatoires péri-apicales d'origine endodontique;
- Etudier la relation bidirectionnelle entre le diabète et lésions inflammatoires péri-apicales d'origine endodontique;
- Améliorer la prise en charge endodontique du patient diabétique dans le cadre du cabinet dentaire.

## **1. LE DIABETE :**

### **1.1. Définition :**

Le diabète est une affection métabolique chronique, à l'étiologie multiple. Elle est caractérisée par une hyperglycémie sanguine (un taux de sucre trop élevé dans le sang) (1).

Cette affection perturbe le métabolisme des glucides, des lipides, des protéines d'après la définition de l'OMS (2). Ces perturbations sont dues à un défaut dans la sécrétion ou dans l'action de l'insuline, ou bien les deux.

Une glycémie à jeun faisant suspecter un diabète se situe au-delà de 7mmol/l (soit 1.26g/l) (3).

Sur le long terme, le diabète entraîne des lésions, des insuffisances et des dysfonctionnements de nombreux organes. Selon que la carence en insuline est relative ou absolue, on dégage deux types principaux de diabète : type 1 ou 2 .

#### **1.1.1. Type 1 :**

Il se développe en général pendant l'enfance ou l'adolescence. Considérée comme une maladie auto-immune ou idiopathique, elle entraîne une insulino-pénie, en d'autres termes une carence absolue ou quasi absolue en insuline. Le pancréas ne sécrète plus d'insuline. Des anticorps dirigés contre les cellules  $\beta$  du pancréas empêchent la production d'insuline par ces cellules. En général les patients développent ce type de diabète après mutations génétiques complexes. Ces patients doivent être supplémentés toute leur vie en insuline afin d'apporter de l'énergie aux organes et faire baisser la glycémie sanguine (1).

#### **1.1.2. Type 2 :**

C'est un diabète qui se développe à l'âge adulte et qui est très fortement lié aux modes de vie : obésité, manque d'activité physique, malnutrition. Il en résulte deux anomalies : un déficit plus ou moins marqué de l'insulinosécrétion par le pancréas, ainsi qu'une résistance des tissus à l'insuline, l'insulinorésistance (1).

#### **1.1.3. Autres formes :**

Il existe également des diabètes secondaires, ou diabètes spécifiques. Certains d'entre eux sont d'origine génétique, et résultent d'une mutation de l'ADN.

- Le diabète MODY : (Maturity-onset diabetes of the young) est un diabète secondaire à la mutation de facteurs de transcription. Ce diabète représenterait 2 à 5 % des diabètes non insulino-dépendants (4). On en connaît actuellement 5 types classés en MODY 1, 2, 3, 4, 5.
- Le diabète mitochondrial : Il s'agit d'un diabète mono génétique secondaire à une mutation de l'ADN mitochondrial en position 32-43 (5). Dans la mesure où l'ADN mitochondrial est exclusivement transmis par la mère, ce diabète est typiquement de transmission maternelle. Il touche donc dans la famille des hommes ou des femmes mais n'est transmis que par les femmes.
- Les autres diabètes secondaires ne sont pas d'origine génétique. Certains font suite à une endocrinopathie (hyperthyroïdie par exemple). D'autres se révèlent par certains médicaments, les diabètes médicamenteux les plus fréquents étant secondaires à la corticothérapie (2).

#### CLASSIFICATION DES DIABETES (OMS, 1997) (simplifiée)

I.	Diabète de type 1	1a : auto-immun 1b : autre origine
II.	Diabète de type 2	
III.	Autres types de diabètes spécifiques (secondaires)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- défaut génétique de la fonction des cellules beta</li> <li>- défaut génétique de l'action de l'insuline</li> <li>- maladie pancréatique</li> <li>- maladie endocrinienne</li> <li>- iatrogènes</li> <li>- infections</li> <li>- syndromes génétiques s'accompagnant d'un diabète</li> </ul>
IV.	Diabète gestationnel	

Tableau 1: Les différentes formes de diabète selon la classification de l'OMS de 1997 (2).

## 1.2. Epidémiologie :

### 1.2.1. Dans le monde

D'après les chiffres de l'OMS, plus de 347 millions de personnes sont diabétiques. On parle de pandémie non infectieuse (1).

Le diabète pourrait devenir la 7ème cause directe de décès dans le monde d'ici 2030, et la première cause de décès indirect (augmentation du nombre d'accidents cardio vasculaires liés au diabète).

D'après les projections, le nombre total de décès par diabète devrait augmenter de plus de 50% au cours des 10 prochaines années.

80% des décès dus au diabète se produisent dans les pays à revenu faible ou intermédiaire.

### 1.2.2. En France

En 2011, plus de 3 millions de personnes souffraient du diabète selon l'Institut de Veille Sanitaire, soit environ 4.5% de la population (6). Une forte augmentation du taux de prévalence a été remarquée en 10 ans.

La prévalence est plus élevée dans certains départements comme les DOM, le nord, le nord-est, mais faible en Bretagne par exemple

On note aussi une prévalence plus élevée en présence d'un niveau socio économique moins favorisé et dans certaines professions. De plus, les hommes sont plus touchés que les femmes (7).

### 1.2.3. Etiologies :

Cette très forte hausse du diabète est liée à une augmentation démographique et un vieillissement de la population. Deux grands facteurs commandent l'évolution démographique : la fécondité et la mortalité. La première, bien qu'en forte baisse, tourne aujourd'hui autour de 2,5 enfants par femme au niveau mondial. En même temps, la vie s'allonge. Un bébé qui naît aujourd'hui peut espérer vivre 65 ans dans les conditions de mortalité actuelle, au lieu de 46 ans il y a un demi-siècle. Le plus grand nombre de diabétiques a entre 40 et 59 ans, on comprend mieux alors mieux que l'augmentation du diabète est liée à l'allongement de la durée de vie.

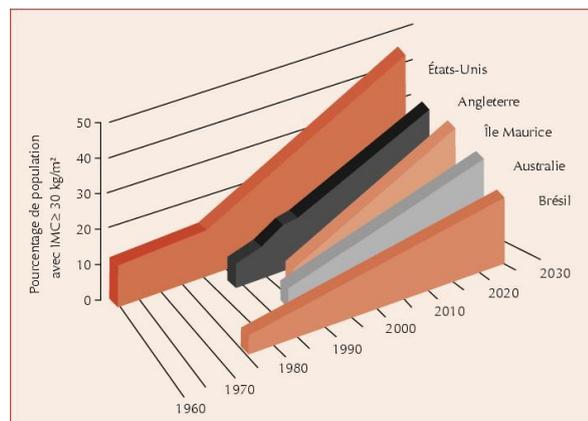


Figure 1: Prévalence de l'obésité de la population dans quelques pays du monde (8).

Néanmoins, l'augmentation forte de l'obésité, la diminution de l'activité physique, et la sédentarisation ont une grosse part de responsabilité dans l'augmentation du nombre de diabétiques, essentiellement de type 2. La surconsommation et la malnutrition sont les principales causes d'obésité (alimentation riche en mauvaise graisse, et pauvre en fibre) (9).

90 % des diabétiques souffrent d'un diabète de type 2, c'est-à-dire un diabète qui s'est acquis au fil des années. Le lien entre augmentation du diabète depuis 10 ans d'une part, et de l'obésité d'autre part, prend tout son sens.

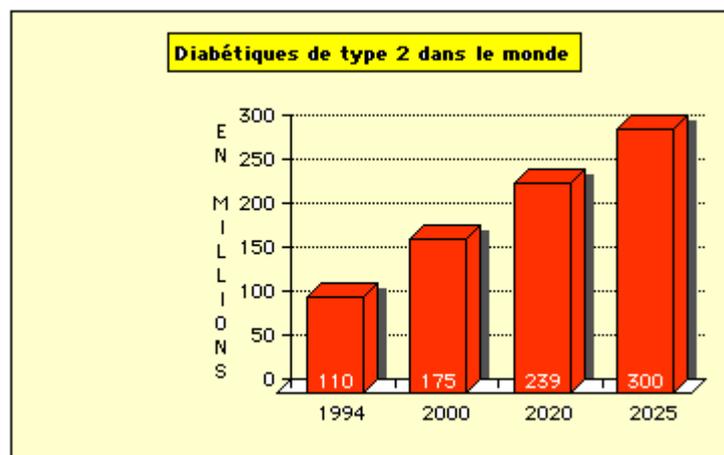


Figure 2: Prédiction à 10 ans du nombre de diabétiques de type 2 dans le monde (10).

De plus, via des réactions inflammatoires, la pollution, notamment automobile, est un facteur de risque du diabète de type 2. Une relation entre particules fines et inflammation systémique a été retrouvée dans plusieurs études de population, et une étude expérimentale chez la souris a montré que les particules fines de l'air (PM2,5) induisaient une résistance à l'insuline (11).

L'INSERM a également relancé le débat en 2013 : Certains polluants alimentaires sont soupçonnés d'être impliqués dans la survenue de troubles métaboliques, ou de les aggraver, notamment lorsqu'ils sont ingérés dans une alimentation riche en gras. Les chercheurs ont introduit un cocktail de polluants mélangeant de très faibles doses de dioxine, PCB, Bisphénol A et phtalates dans l'alimentation de souris rendues obèses par une alimentation riche en gras. Les résultats montrent que des perturbations métaboliques surviennent chez ces souris et qu'elles diffèrent selon le sexe de l'animal. Les femelles semblent plus touchées et présentent une aggravation de l'intolérance au glucose associée à l'obésité, ainsi qu'une altération de la voie œstrogénique (12).

Le montant total extrapolé à tous les régimes de l'Assurance maladie et à la France entière des remboursements aux personnes diabétiques traitées pharmacologiquement était estimé

à 12.5 milliards d'euros en 2007 (13). Ces dépenses nationales nous font bien comprendre qu'il s'agit d'un problème majeur de santé publique.

En 2013 le gouvernement classait le diabète comme une priorité du 2ème axe de la SNS (stratégie nationale de santé).

Pourtant, en 2014, le nouveau premier ministre a refusé le label « grande cause nationale 2014 » au collectif « tous contre le diabète ».

### 1.3. Diagnostic :

#### 1.3.1. Mesure de la glycémie :

En général, le diagnostic s'effectue par une mesure de la glycémie, à jeun, avec une seconde mesure venant confirmer la première. Un patient diabétique a une glycémie supérieure à 7mmol/l (1.26g/l).

La mesure glycémique est actuellement le seul outil dont nous disposons pour établir le diagnostic de diabète. Elle peut être mesurée dans différentes conditions: à jeun, lors d'une hyper glycémie provoquée ou à n'importe quel moment de la journée; à partir de différents types de prélèvements sanguins (veineux, capillaire) et selon différentes techniques (biochimiques à la glucose oxydase ou chimie sèche avec lecteur de glycémie) (1).

#### 1.3.2. Facteurs de risque :

Le seul moyen de dépister un diabète reste la mesure de la glycémie. Néanmoins, et surtout pour le diabète type 2, nous avons déjà vu par l'épidémiologie que certaines personnes sont plus sujettes à cette pathologie.

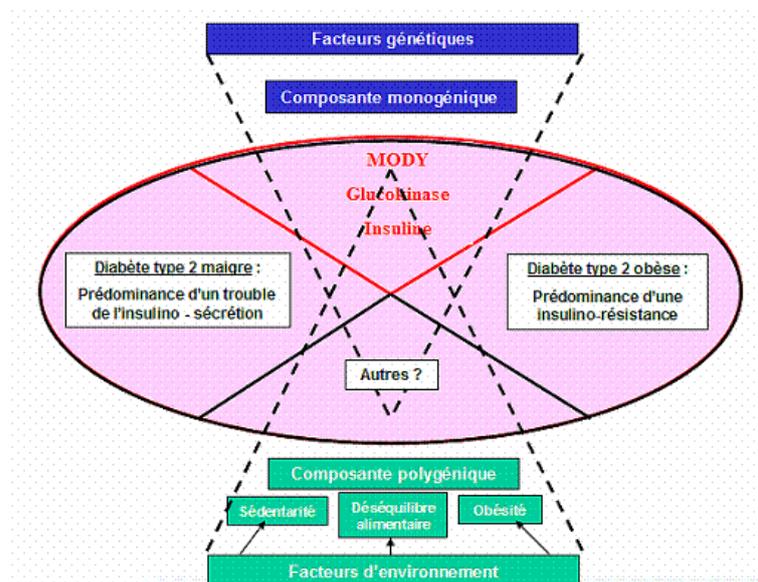


Figure 3: Illustration des facteurs de risques d'un diabète 2 (14).

Il existe une interaction entre hérédité et facteurs de l'environnement. Ainsi, se dégage une liste de facteurs de risque pouvant faire suspecter un diabète (15):

- être âgé de plus de 40 ans ;
- avoir un parent proche (père, mère, frère ou sœur), atteint de diabète de type 2 ;
- présenter un surpoids, et surtout un excès de graisse au niveau de l'abdomen ;
- appartenir à une population à risque (Latino-Américains, Asiatiques, Africains) ;
- présenter un syndrome métabolique (hypertension artérielle, cholestérol et triglycérides élevés) ;
- avoir fait du diabète de grossesse ;
- avoir accouché d'un enfant pesant plus de 4 kg à la naissance.

### 1.3.3. Dépistage :

Le dépistage doit être effectué essentiellement sur la mesure de la glycémie à jeun, en laboratoire (technique enzymatique de la glucose oxydase avec une norme située entre 0,7 et 1,50 g/L). Rappelons que pour la pratique clinique, il faut une deuxième valeur anormale de la glycémie pour poser définitivement le diagnostic de diabète.

Malgré les avancées constantes de la recherche, il est impossible de prévoir la survenue du diabète. En revanche, le dépistage précoce de la maladie, l'analyse des facteurs de risques et la prévention peuvent empêcher ou retarder l'apparition du diabète. Comme dans toute pathologie chronique, plus le dépistage est précoce, meilleurs sont la prise en charge et le pronostic.

- Le diabète type 1 peut être dépisté par une mesure des anticorps dirigés contre les cellules  $\beta$  du pancréas. Cependant, le dosage des anticorps n'est pas systématique. Car même si ce dosage permet de dire qu'un diabète de type 1 risque d'apparaître chez une personne, il n'y a pas de certitude. Et surtout, on ne dispose pas actuellement de traitement qui pourrait empêcher l'apparition du diabète.
- Pour le diabète de type 2, seule la mesure de la glycémie peut poser le diagnostic. Grâce à de nombreuses actions de mobilisation, telle que la journée mondiale contre le diabète tous les 14 novembre, ou encore la semaine de la prévention, la sensibilisation des populations à risque grandit. Des tests sont même proposés sur internet pour tester leur facteur de risque (7).

Pour la suite de notre énoncé, nous allons nous intéresser plus particulièrement au diabète de type 2, beaucoup plus répandu.

## 1.4. Physiologie glucidique :

La glycémie est un reflet de l'homéostasie énergétique. Elle doit osciller entre 0.8g/L en post absorptive, et 1.2g/L en post prandial (3).

### 1.4.1. Hypoglycémie :

Le niveau seuil de glycémie habituellement retenu pour le diagnostic d'une hypoglycémie, en dehors du diabète, est de 2,8 mmol/L (0.5g/l). Chez le diabétique, la valeur retenue est de 3,3 mmol/l (0.6 g/l)

Symptômes et signes d'une hypoglycémie : (16)

Les signes de neuroglucopénie sont la manifestation d'une dysfonction du système nerveux. Il peut s'agir de faim brutale, de troubles de l'élocution, de concentration, de fatigue, de troubles sensoriels et sensitifs, de convulsions focales ou généralisées, de confusion.

A ces symptômes de neuroglucopénie s'associent des signes de réaction adrénérurgique (neurovégétatifs), favorisés par le jeûne et l'exercice physique, et à début brutal. Il peut s'agir d'anxiété, de nausées, de vomissements, pâleur, tachycardie, palpitations, tremblements, sensation de chaleur. Le symptôme le plus grave est le coma hypoglycémique : à début brutal, de profondeur variable, souvent agité avec des sueurs, avec des signes d'irritation pyramidale et hypothermie.

Les hypoglycémies ne s'observent que chez le diabétique traité par insuline, sulfonylurées, ou le glinide. Dans tous les cas il faut rechercher les causes de cette hypoglycémie :

- délai trop long entre l'injection d'insuline (ou la prise de la sulfonylurée) et l'ingestion de glucides.
- dose d'insuline excessive par rapport à la quantité de glucides réellement consommée ;
- effort physique impromptu, non précédé d'une diminution de dose d'insuline ou d'une collation glucidique ;
- diminution des besoins en insuline lors de la guérison d'événements intercurrents tels que la grippe, une chirurgie, l'arrêt d'un traitement hyperglycémiant (en particulier les glucocorticoïdes), etc. ;
- erreur dans l'injection de l'insuline ou dans la dose de sulfonylurée.

### 1.4.2. Hyperglycémie :

L'hyperglycémie se définit par une glycémie plus grande que 7 mmol/L à jeun et de 11 mmol/L, une à deux heures après un repas. Elle se produit lorsque la quantité

d'insuline dans le sang est insuffisante par rapport à la quantité de glucose qui arrive dans le sang (17).

Les principales causes sont :

- Surplus d'alimentation ;
- Manque d'activité physique ;
- Insuffisance d'insuline ou d'antidiabétiques oraux (erreur de dosage) ;
- Stress physique ou psychologique ;
- Prise de certains médicaments (ex cortisone).

Les effets sont tardifs mais très délétères : rétino et néphropathies notamment.

### 1.4.3. Maintien de la glycémie :

L'homéostasie glucidique fonctionne grâce à des apports exogènes et endogènes.

L'énergie dont les cellules ont besoin pour fonctionner est le Glucose-6-phosphate. Il leur faut donc un système enzymatique adéquat pour transformer le glucose en G6P.

Lors d'une hypoglycémie, du glucose doit être libéré dans le sang. Au contraire, lors d'une hyperglycémie, le glucose doit être stocké dans les tissus.

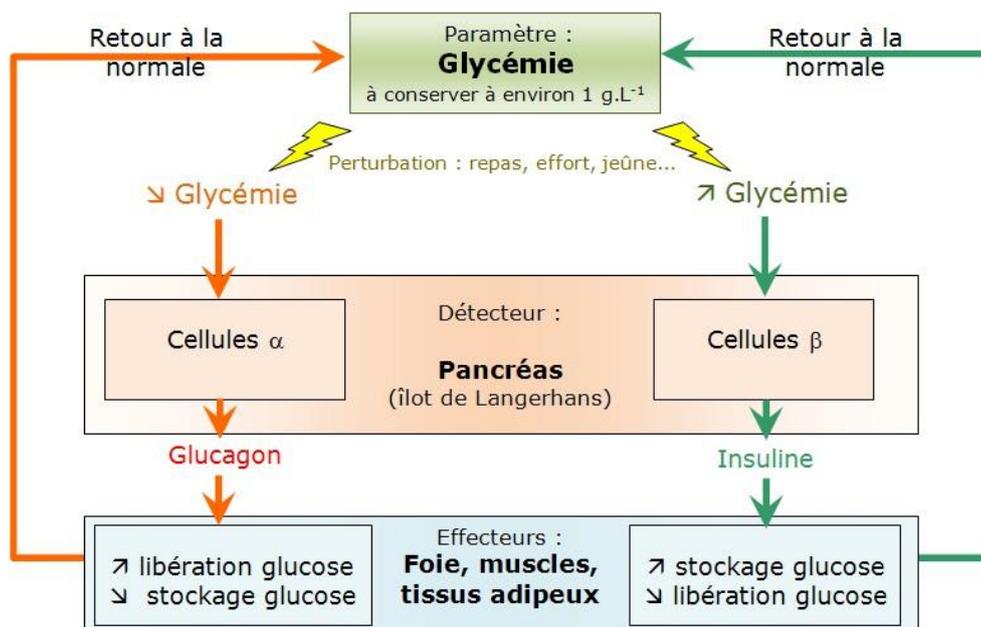


Figure 4: Maintien de la glycémie (18).

On distingue alors deux états : l'état absorptif, et l'état post- absorptif.

#### **1.4.3.1. Etat absorptif :**

La digestion va permettre la transformation des sucres complexes en sucres simples afin de pouvoir être utilisés.

Les nutriments passent dans le sang, notamment les hydrates de carbone, qui sont absorbés dans le sang sous forme de monosaccharides. Le réseau vasculaire du tractus digestif rejoint le tronc porte pour se diriger jusqu'au foie.

La majorité du glucose, pendant cette phase absorptive, va être utilisée pour la fourniture énergétique de l'organisme, le stockage sous forme de glycogène dans le foie et le muscle squelettique, et le stockage sous forme de triglycérides dans le tissu adipeux

- Foie : Lorsqu'on est en présence d'hyperglycémie associée à une hyper insulinémie, le foie stocke le glucose sous forme de glycogène (glycogénèse) et de lipides (lipogénèse). Le glucose, dans ces conditions, peut vite être utilisé par les organes, notamment les muscles et le tissu adipeux. Le stock de glucose sera réutilisé en période post prandiale par la voie de la glycogénolyse qui permet d'obtenir du glucose à partir du glycogène.
- Muscle : Lors d'un repas, c'est le muscle qui stocke le plus d'énergie, avec 80% des carbohydrates absorbés. Ils sont stockés sous forme de glycogène et seront hydrolysés en glucose lors d'un exercice physique.
- Tissu adipeux : Les adipocytes transforment le glucose en acides gras. Ces acides gras seront stockés et hydrolysés en cas de jeûne prolongé ou d'exercice physique intense et prolongé (19).

#### **1.4.3.2. Etat post-absorptif (à jeun) :**

En général, l'hypoglycémie survient à distance des prises alimentaires. Il n'y a plus d'apport de glucose par absorption intestinale. L'organisme doit maintenir une glycémie normale pour assurer les apports nutritifs aux organes, notamment du cerveau qui ne consomme globalement que du glucose. Dans ce but, ce sont le foie et le tissu adipeux qui vont être responsables de phénomènes compensatoires afin de produire du glucose. On a vu qu'en période absorptive, ces organes permettaient le stockage du glucose. C'est en période de jeûne qu'il va être réutilisé.

Foie :

- *glycogénolyse* : hydrolyse du glycogène.

- *néoglucogénèse* : synthèse de glucose à partir de substrats tels que le pyruvate, le glycérol, le lactate, ou encore les acides-aminés. Cette voie est augmentée lors du diabète de type 2.

#### Tissu adipeux :

- *lipolyse* : triglycérides hydrolysés en acides gras et glycérol, lequel sera transformé en glucose par le foie.

## **1.5. Métabolisme des hydrates de carbone et absorption intestinale :**

### **1.5.1. Apports exogènes :**

#### *1.5.1.1. Alimentation :*

C'est la principale source d'apport en glucose. Nous les ingérons soit sous forme simple (ose) fructose galactose... soit poly oses et amidon qui devront être lysés en oses simples pendant la digestion.

Le but final de la digestion : n'avoir que des formes simples, puisque seuls le glucose, le fructose, le galactose et le sorbitol peuvent franchir la barrière intestinale et passer dans la circulation sanguine.

#### *1.5.1.2. Digestion :*

La digestion consiste en une suite de transformations chimiques et mécaniques, de la bouche jusqu'à l'intestin. Les transformations mécaniques (découpage, broyage, malaxage) se font principalement par l'appareil manducateur et l'estomac. Les transformations chimiques s'avèrent être des simplifications moléculaires. Elles font intervenir des enzymes contenues dans les sucs digestifs (salive, suc gastrique, suc pancréatique, bile, sucs intestinaux).

- La digestion débute dans la bouche où les aliments sont broyés et imprégnés de salive.
- Après la déglutition, le bol alimentaire passe dans l'œsophage et descend jusqu'à l'estomac par péristaltisme qui permet le broyage.
- Dans l'estomac, le bol alimentaire reste pendant près de 4 heures, et il est broyé mécaniquement par tous les muscles entourant l'estomac, et dégradé chimiquement par les sucs gastriques.

- Vient ensuite l'intestin grêle qui mesure environ 7 mètres de long chez un adulte. Il est séparé en trois parties : le duodénum, jéjunum et iléon. C'est dans l'intestin grêle que se déroule la plus grande partie de la digestion. A ce stade de la digestion, la bouillie alimentaire s'appelle le chyme, et il est poussé par péristaltisme (20). De nombreuses réactions chimiques arrivent à transformer le chyme en nutriments. C'est grâce aux microvillosités de la paroi interne de l'intestin que les nutriments sont absorbés et passent dans le sang.
- Dans le gros intestin, tout ce qui n'a pas été absorbé dans l'intestin grêle parvient dans le colon qui renferme de nombreuses bactéries. Cette flore intestinale permet la fermentation des aliments non digérables. Cette réaction produit des gaz et la réabsorption de l'eau permet la formation des matières fécales qui sont rejetées au niveau de l'anus.

#### Les sucs digestifs et leurs enzymes :

Les enzymes digestives sont des hydrolases, c'est-à-dire qu'elles décomposent sous l'action de l'eau.

- La salive : elle contient de l' $\alpha$ -amylase. Elle a une action chimique sur l'amidon (polysaccharide). Elle le scinde en oses plus simples comme le maltose (20).
- Sucs gastriques : la présence d'aliments dans l'intestin déclenche la sécrétion des sucs gastriques. C'est un liquide très acide (pH=1) qui contient la lipase gastrique. Comme son nom l'indique, elle agit sur la dissolution des graisses.
- Sucs intestinaux : les éléments prédigérés par l'estomac subissent l'action de trois sucs puissants qui sont le suc pancréatique, la bile et le suc intestinal. C'est l'étape la plus importante de la digestion chimique, et il s'y déroule l'hydrolyse complète de la plupart des nutriments.  
Le suc intestinal contient notamment des saccharases, des maltases, des lactases et des peptidases. L'enzyme CCK active la contraction de la vésicule biliaire.  
La bile est synthétisée par le foie et stockée dans la vésicule biliaire. En présence de graisse, la bile est sécrétée et forme des micelles en se combinant avec les lipides. Sans bile, les lipides ne sont pas digérés.  
Le pancréas est une glande annexe du tube digestif. Il produit du suc pancréatique, environ deux litres par jour. Sa sécrétion est stimulée par la consommation de protéines et de graisse. Le suc contient différentes enzymes : protéinases, lipases et une amylase pancréatique qui achève l'hydrolyse de l'amidon en maltose qui sera ensuite transformé en sucres simples assimilables (glucose, fructose, galactose).
- Flore bactérienne du gros intestin : pas d'enzymes dans le gros intestin mais une flore bactérienne qui entre autre participe à la fermentation des glucides non absorbés dans l'intestin grêle.

### 1.5.1.3. Passage dans le sang :

Lorsque les nutriments sont complètement hydrolysés et qu'on se retrouve avec des oses simples, il va y avoir absorption par les villosités de l'intestin. Les produits finaux passent de l'intestin vers les capillaires sanguins par gradient de concentration.

C'est un phénomène actif qui dépend de mécanismes enzymatiques. Ce phénomène peut être variable en fonction de l'intégrité de la muqueuse intestinale, la température, le pH et d'autres facteurs.

Le réseau vasculaire du tractus digestif rejoint alors le tronc porte en direction du foie.

À l'aide d'une sonde introduite dans l'œsophage, l'estomac et l'intestin, on peut prélever et analyser un peu du contenu du tube digestif à différents moments et à différents endroits au cours de la digestion chez l'Homme. Le graphique donne les résultats obtenus avec un repas constitué essentiellement d'amidon. Les glucides regroupent les sucres lents (comme l'amidon) et les sucres rapides (comme le glucose).

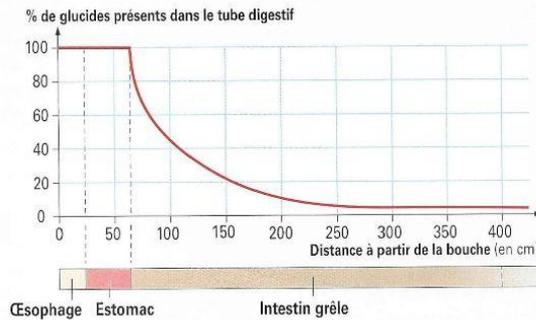


Figure 5: Graphique représentant le pourcentage de glucides contenus dans le tube digestif (21).

### 1.5.1.4. Passage dans les cellules :

En présence d'insuline, des transporteurs de glucose (GLUT) sont exprimés dans la membrane plasmique et font entrer le glucose dans la cellule où il est activé par la glucokinase.

Le glucose 6-phosphate est la forme d'utilisation du glucose par la cellule pour de nombreuses voies métaboliques : glycogénèse, synthèse des acides gras et acides aminés à partir de l'acide pyruvique, synthèse des acides nucléiques à partir des pentoses (22).

C'est aussi à partir du glucose 6-phosphate que commencent les réactions de la glycolyse.

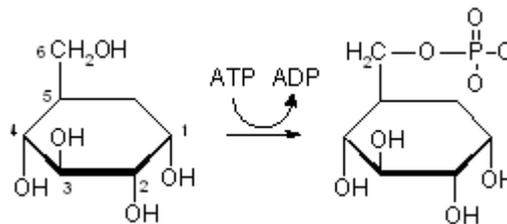


Figure 6: Action de la glucokinase.

## 1.5.2. Apports endogènes :

Bien que l'alimentation soit la principale source d'apport en nutriments, il existe des organes producteurs. Lors de périodes de jeûne par exemple et pour assurer l'homéostasie glucidique, le foie, le rein et l'intestin ont la capacité de produire du glucose.

Une enzyme est alors nécessaire : la glucose 6 phosphatase :  $G6P \rightarrow G$

### 1.5.2.1. Le foie :

Il stocke et absorbe du glucose. C'est le principal lieu de stockage du glucose.

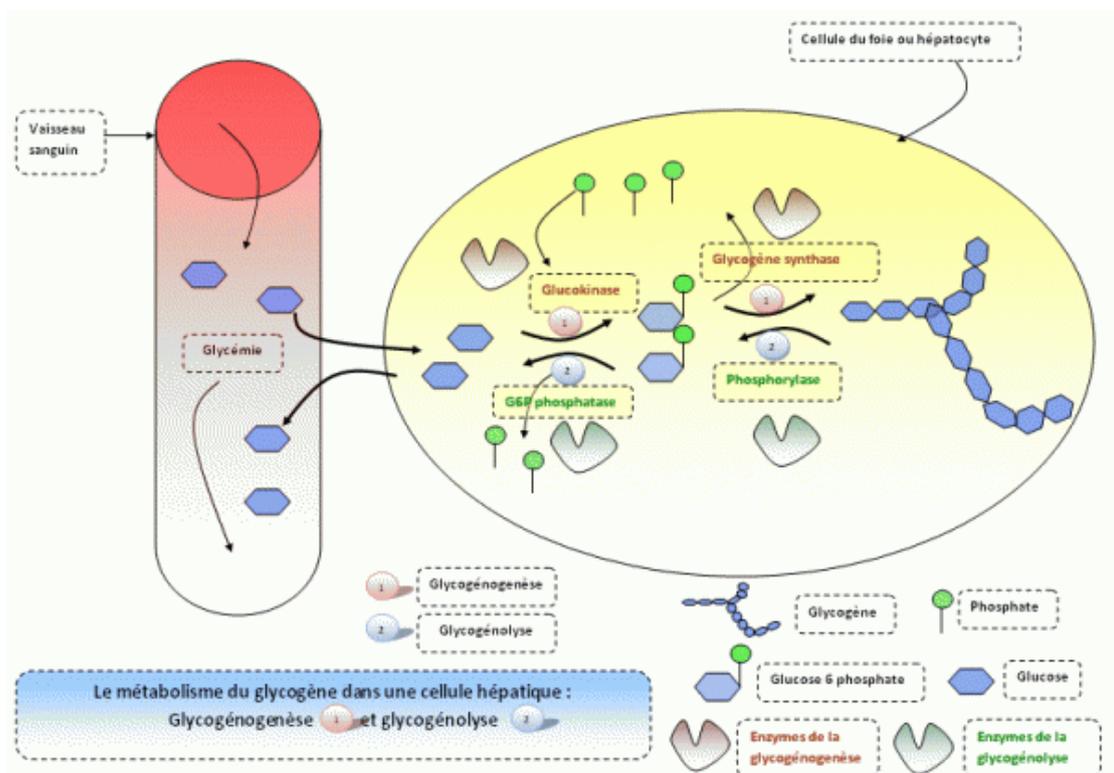


Figure 7: les réponses de la cellule hépatique en cas d'hyperglycémie ou d'hypoglycémie et le stockage sous forme de glycogène (23).

- dans les phases d'hyperglycémie : stockage sous forme de glycogène : glycogénèse
- dans les phases de manque de sucre : glycogénolyse ainsi que néoglucogénèse : transforme certaines formes, à la base non glucidiques, (acides aminés, acides gras) en glucose.

### 1.5.2.2. Le rein :

Cet organe ne permet pas le stockage du glucose. Mais son action uniquement de néoglucogénèse produit 25% du glucose (18). Ce glucose est en partie destiné au cerveau.

### 1.5.3. Pour résumer :

Notre organisme dispose de deux voies métaboliques permettant de faire augmenter la concentration de glucose dans le sang : la *glycogénolyse*, qui utilise les réserves de glycogène du foie et des muscles, et la *néoglucogenèse* qui transforme les acides aminés provenant du catabolisme des protéines pour synthétiser du glucose, possible dans le foie et le rein.

## 1.6. Systèmes régulateurs de la glycémie :

La régulation de la glycémie met en jeu des hormones ainsi que les systèmes ortho et para sympathiques.

### 1.6.1. Effets hypoglycémiantes :

L'insuline est la seule hormone hypoglycémiante. Elle est la principale hormone pilote de la régulation glucidique. Sa régulation physiologique est principalement déterminée par les nutriments, et notamment le glucose : la concentration s'élève après le repas, et diminue pendant le jeûne. Son activité principale est de faire rentrer le glucose dans les tissus (24).

GLUT-4, responsable du transport membranaire du glucose, est régulé en nombre et en activité par l'insuline.

C'est une hormone polypeptidique sécrétée par les cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans du pancréas. Trois tissus sont la cible principale de l'insuline :

- Action sur le foie : l'insuline permet le stock du glucose dans le foie après les repas, en favorisant la pénétration intracellulaire du glucose. Ce glucose est stocké sous forme de glycogène.

Elle peut aussi inhiber la glycogénolyse et la néoglucogenèse car le but est justement de faire baisser le taux de sucre dans le sang (25).

- Action sur le tissu adipeux : Elle stimule la lipogenèse en augmentant la captation des acides gras par les adipocytes et leur conversion en triglycérides dans le foie.

Elle diminue également la lipolyse du tissu adipeux en inhibant les enzymes comme la triglycéride-lipase (26). Ceci étant possible par la pénétration du glucose dans les adipocytes et la transformation du glucose en acides gras.

- Action sur le muscle : Tout comme le cerveau, le muscle a grand besoin de glucose.

Sous la stimulation de l'insuline, le muscle va favoriser l'entrée de glucose dans ses cellules. Le glucose pourra être stocké en glycogène dans la cellule par action de la glucose 1 phosphate uridyl transférase (27).

Les facteurs de croissance apparentés à l'insuline, IGF1 et IGF2, ont des effets hypoglycémiant uniquement pour des concentrations très fortes, pharmacologiques ou tumorales.

### **1.6.2. Effets hyperglycémiant : hormones de contre régulation :**

#### ***1.6.2.1. A court terme (système d'urgence) :***

- Catécholamines : adrénaline et noradrénaline : l'adrénaline est sécrétée par les medullo-surrénales et la noradrénaline a une sécrétion nerveuse (système sympathique). Elles agissent en synergie avec le glucagon après stimulation par une hypoglycémie par blocage de l'insulino sécrétion. Elles stimulent également la néoglucogenèse en mobilisant le stock de glycogène, activent la néo-glucogenèse, et entraînent une lipolyse dans le tissu adipeux (28).
- Glucagon, sécrété par les cellules  $\alpha$  des îlots de Langherans du pancréas. C'est une hormone peptidique de 29 acides aminés. Sa sécrétion est régulée par l'hypoglycémie via les catécholamines mais aussi par l'effort physique. Le glucagon a surtout pour cible les cellules hépatiques qui entraîneront une augmentation de la glycogénolyse et néo-glucogenèse. Il présente également une action sur le tissu adipeux en stimulant la lipolyse (29).

#### ***1.6.2.2. A long terme (systèmes d'action prolongée) :***

- Hormone de croissance : somathormone sécrétée par l'anté hypophyse. A faible dose, elle stimule la sécrétion d'insuline, mais à forte dose, elle stimule la néoglucogenèse et la sécrétion du glucagon. Elle diminue la captation du glucose dans le tissu adipeux et dans le muscle (30).
- Cortisol (glucocorticoïde) : hormone produite par le cortex surrénal. Le cortisol est sécrété lors de périodes de jeûne et stimule la néo-glucogenèse hépatique et la lipolyse. Dans le tissu adipeux et le muscle, il diminue le nombre de récepteurs à l'insuline ainsi que leur affinité (31).
- Depuis quelques années, il est acquis que le microbiote intestinal est un organe métaboliquement actif. Ce microbiote est constitué d'un génome riche de millions de gènes qui peuvent évoluer en fonction de l'alimentation et des facteurs environnementaux. Des études ont montré le rôle des composés dérivés du microbiote dans l'homéostasie glucidique (32). Les technologies moléculaires avancées ont permis

le recensement d'environ 160 espèces bactériennes dans le tractus intestinal, avec à plus de 90% les phyla Bacteroidetes (gram – anaérobie) et Firmicutes (gram + et – anaérobie)(33) (34). Les lipopolysaccharides (LPS) représentent le composé principal de la membrane des bactéries à Gram négatif. Or, une augmentation de la concentration sérique de LPS a été démontrée chez les animaux obèses et diabétiques, ainsi que chez l'homme. Ce phénomène est appelé « endotoxémie métabolique ». Lorsque l'administration de LPS est reproduite par voie exogène, elle induit une diminution de la sensibilité à l'insuline. L'endotoxémie est un bon marqueur car elle est corrélée avec:

- L'absorption de graisse (contribuant à l'augmentation de cytokines pro-inflammatoires)
- La perméabilité de la barrière intestinale (par des dysfonctions de protéines dans les jonctions serrées de la membrane)

Le microbiote peut influencer le métabolisme par d'autres mécanismes, par exemple en facilitant l'absorption intestinale de monosaccharides, induisant une hyperglycémie post-prandiale.

La flore microbienne participe au développement de la masse graisseuse, de l'insulino-résistance, et à l'inflammation de bas grade, associé au problème de l'obésité et de diabète de type 2 (32).

Lors de la répétition des épisodes d'hypoglycémie, en particulier chez le diabétique traité par insuline, les seuils de sécrétion des hormones de « contre-régulation » s'abaissent, les symptômes neurovégétatifs s'atténuent, ou sont retardés, de sorte que les symptômes de dysfonction cérébrale sont au premier plan.

### 1.7. Physiopathologie :

Les patients atteints de diabète 2 n'ont pas tous les mêmes troubles métaboliques. Ils sont de trois sortes, isolés ou combinés : une intolérance au glucose, une insulino-résistance et une diminution de la sécrétion d'insuline à terme.

Cette triade pathologique est à l'origine d'un défaut d'efficacité de l'insuline sur les organes périphériques comme le foie, le muscle et le tissu adipeux.

- Insulino-résistance
- Altération de la fonction pancréatique
- Maladie plurifactorielle

Cela conduit à une dégradation de l'état de santé du patient au fil du temps malgré une prise en charge précoce et assidue.

### **1.7.1. Altération de la fonction pancréatique, ou encore troubles de sécrétion de l'insuline :**

Physiologiquement la sécrétion d'insuline par le pancréas s'adapte à la glycémie sanguine. En vue de prévenir une hyperglycémie la fonction sécrétoire du pancréas s'active. Mais dans le diabète 2, il y a une hyperglycémie à jeun, preuve qu'il y a une altération des cellules  $\beta$  du pancréas (35).

Ceci est expliqué par plusieurs causes : une dysfonction de ces cellules, une diminution de leur nombre, ou l'association des deux.

- La dysfonction de sécrétion d'insuline peut être due à une anomalie de pulsatilité dans sa sécrétion, ou bien une anomalie dans la cinétique de sécrétion d'insuline.
- La diminution du nombre de cellules  $\beta$  sécrétrices d'insuline peut s'expliquer par leur apoptose. La sur expression d'un gène de l'apoptose causerait cette hyperglycémie. Le patient rentre dans un cercle vicieux car l'hyperglycémie contribue également à l'atteinte pancréatique par l'apoptose des cellules  $\beta$ . Ainsi, un diabète de type 2 va s'aggraver au cours de la vie.

### **1.7.2. Insulino résistance : (lipotoxicité et insulino résistance) (36)**

C'est une altération de la sensibilité des tissus à l'insuline (37).

Elle touche en particulier les tissus insulino-sensibles : muscle squelettique, tissu adipeux, foie.

Elle possède une genèse complexe, surtout que la concentration sanguine d'insuline élevée dans les cas de désordres métaboliques participe elle-même à la sensibilité à l'insuline.

C'est l'activité des récepteurs à insuline qui est impactée par les altérations de concentration en insuline et en glucose.

- Endocytose destructrice des récepteurs à l'insuline. L'hyper insulinémie prolongée exerce un rétrocontrôle négatif sur le nombre et la densité des récepteurs à la surface des cellules.
- Modification du site de liaison à l'insuline des récepteurs : des mutations des récepteurs à l'insuline ont été trouvées chez les diabétiques, ce qui perturbe la liaison de l'insuline et l'ancrage des récepteurs à la cellule (38).
- Altération du signal de l'insuline. La fixation ligand-récepteur s'effectue correctement mais c'est la cascade des événements ultérieurs qui est altérée (24).
- Il est aussi question des acides gras dans ce problème d'insulino résistance. Ils perturbent l'homéostasie glucidique du foie, du muscle, et du tissu adipeux.

### Les acides gras :

- Ils se transforment pendant leur métabolisme en Acetyl CoA et en diacylglycérol. Cela active la protéine kinase C qui phosphoryle une enzyme ayant un rôle important dans la signalisation de l'insuline. Mais cette phosphorylation s'effectue sur un résidu Sérine au lieu de la Tyrosine. Du coup, la kinase devant transporter l'insuline n'est pas recrutée. Il existe donc un défaut de transport du glucose induit par les acides gras, via la diminution de GLUT-4 (39).
- Ils stimulent la néoglucogenèse hépatique (synthèse de glucose à partir de substrats non glucidiques). Ils s'oxydent et induisent la production de cofacteurs à cette néoglucogenèse, qui augmentera la production de glucose.
- Les acides gras sont également impliqués dans le cycle de Randle. Ils sont métabolisés en acétyl-CoA qui rentre dans le cycle de Krebs pour devenir du citrate. L'augmentation de la concentration de citrate inhibe la phosphofructokinase entraînant l'accumulation de fructose-6-phosphate et de glucose-6-phosphate (40). Cette augmentation entraîne la diminution du transport de glucose et donc une augmentation de la concentration de glucose intracellulaire.

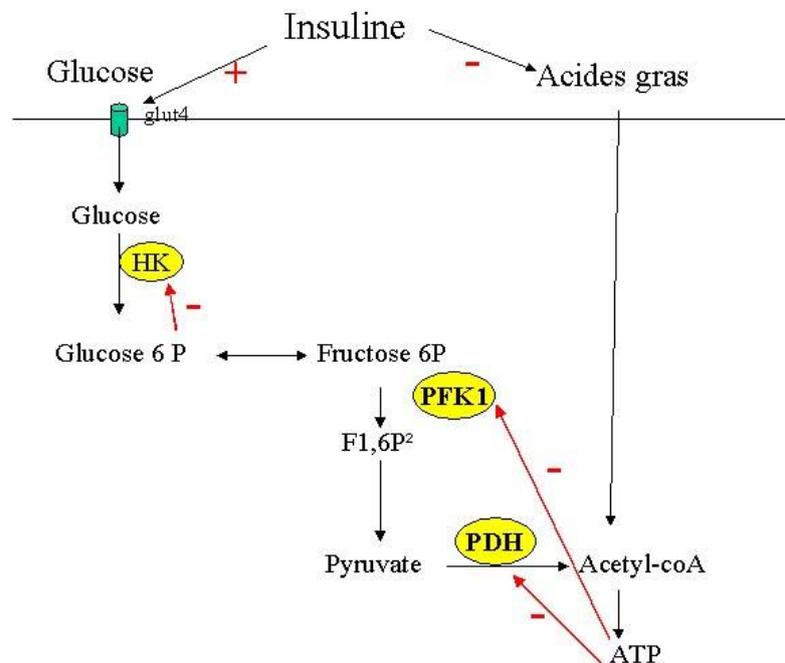


Figure 8: l'oxydation périphérique du glucose (41).

Pour résumer, lorsque les acides gras sont oxydés, la production d'ATP qui en résulte va inhiber la phosphofructokinase et la pyruvate déshydrogénase, et l'augmentation du

glucose-6-phosphate qui en résulte inhibe l'hexokinase. En présence d'une augmentation de la disponibilité en acides gras (obésité), la compétition entre les substrats diminue l'oxydation du glucose, même en présence d'insuline.

L'insulino résistance trouve donc son origine à plusieurs niveaux et on assiste à une cascade de dysfonctionnements qui entraîne une hyperglycémie chronique et donc un diabète.

L'insulinorésistance est secondaire à l'excès de graisses au niveau des muscles et du tissu adipeux viscéral.

Tissu adipeux : Le tissu adipeux viscéral libère une grande quantité d'acides gras libres. Le flux portal des acides gras libres favorise la synthèse hépatique des triglycérides et stimule la néoglucogénèse hépatique (42).

Au niveau musculaire, il existe une véritable compétition entre les acides gras libres et le glucose pour être oxydé : les acides gras libres sont oxydés en priorité, entraînant une production accrue d'acetyl CoA qui inhibe en retour les enzymes de la glycolyse (43). L'énergie musculaire est donc fournie en priorité par l'oxydation des acides gras libres et le stock de glycogène musculaire reste intact, ce qui réprime en retour la glycogène synthase.

Depuis quelques années, les études proposent une nouvelle théorie. Le diabète serait caractérisé par une réaction inflammatoire de bas grade (32). En effet, les diabétiques présentent des taux sériques de molécules pro-inflammatoires supérieurs aux patients sains. Ces molécules telles que TNF- $\alpha$  et IL-6 signalent l'activation des voies de l'inflammation. Mais IL6 et TNF-  $\alpha$  semblent également être impliqués dans le phénomène d'insulino-résistance, notamment en agissant sur la captation du glucose musculaire (en l'augmentant) (44).

## 1.8. Traitements :

Les objectifs généraux du traitement du diabète de type 1 ou 2 sont de tenter de ramener la glycémie vers des taux qui sont les plus près possibles de la normale, et de minimiser les risques d'apparition ou de progression des complications dégénératives.

Il n'y a pas un traitement unique contre le diabète mais un ensemble de mesures qui compose le traitement du diabétique, et il s'adapte tout au long de la vie.

### 1.8.1. Contrôle de l'hygiène de vie :

L'alimentation joue un rôle important que ce soit dans la prévention de la maladie ou dans son traitement (13). Dans le cadre du diabète de type 2, les mesures hygiéno-diététiques sont indispensables lorsque le taux d'hémoglobine glyquée dépasse 6%. Elles ont pour but de réduire l'insulino-résistance, de conserver une insulino-sécrétion résiduelle et de réduire les risques de perturbations glycémiques. Ainsi, elles permettent de prévenir l'aggravation de la maladie.

Par des régimes de restriction calorique et des pertes de poids, les tissus périphériques deviennent plus sensibles à l'insuline, et le foie peut alors diminuer sa production de glucose.

L'index glycémique (vitesse de passage des sucres dans le sang) et la nature ainsi que la quantité sont importants dans l'alimentation d'un diabétique afin de ne pas faire fluctuer de manière aiguë la glycémie.

Comme l'alimentation, le sport et l'activité physique jouent un rôle dans la prévention de l'apparition du diabète, ainsi que dans son traitement. L'activité physique a un effet bénéfique sur l'insulino-sécrétion et le contrôle de la glycémie.

Pour bon nombre de diabétiques de type 2, ces mesures d'hygiène suffisent à avoir un bon contrôle de leur glycémie. Si néanmoins cela ne suffit pas, il est nécessaire de mettre en place un traitement médicamenteux. Il existe deux natures de traitements médicamenteux : les hypoglycémisants oraux ou, en stade ultime, l'insulino-thérapie.

### 1.8.2. Hypoglycémisants oraux :

Il existe plusieurs types d'antidiabétiques oraux, dont deux grandes sortes : ceux qui aident à sécréter de l'insuline, et ceux qui améliorent la sensibilité des cellules à l'insuline (45) (46).

#### 1.8.2.1. Insulinosécréteurs : Sulfamides et Glinides :

Action pancréatique : en provoquant une libération d'insuline par les cellules pancréatiques par blocage des canaux potassiques. Il faut donc un pool basal d'insuline pour que ce système hypoglycémiant soit efficace.

Action extra pancréatique : en augmentant le nombre de récepteurs au glucose (augmentation de la sensibilité tissulaire)

Ils doivent être pris juste avant ou pendant le repas pour éviter les risques d'hypoglycémie.

#### 1.8.2.2. Biguanides : metformine :

C'est le traitement de choix en première intention et chez les patients dont l'IMC > 27.

La metformine ne fait pas appel à l'insulino-sécrétion. Elle n'est donc pas hypoglycémiante. Son action est dite anti-hyperglycémiante.

Action pancréatique : effet protecteur car pas d'insulino-sécrétion. Il y a simplement une augmentation de l'activité du transport du glucose par augmentation de la phosphorylation des récepteurs à l'insuline.

Action hépatique : inhibition de la néoglucogénèse et de la glycogénolyse hépatique.

La metformine diminue également la vasoconstriction donc agit aussi sur un facteur de risque du diabète.

### ***1.8.2.3. Glitazones ou thiazolidinediones :***

Ils régulent l'expression de plusieurs gènes impliqués dans la régulation des métabolismes glucidiques et lipidiques.

On les retrouve dans les noyaux des hépatocytes, adipocytes et cellules des muscles squelettiques.

La fixation de l'agoniste au récepteur induit leur activation et amplifie l'action de l'insuline.

L'action principale des thiazolidinediones permet une amélioration de l'insulinosensibilité au niveau des tissus cibles : foie, muscle et tissus adipeux, ainsi que l'inhibition de la néoglucogénèse hépatique.

On a donc trois actions :

#### -Au niveau hépatique :

- diminution des facteurs insulino-résistants, et augmentation des facteurs insulino-sensibilisants ;
- Inhibition de la néoglucogénèse.

-Au niveau du muscle squelettique : action insulino-sensibilisante qui augmente la captation du glucose.

Il existe d'autres antidiabétiques oraux que l'on ne développera pas ici.

### **1.8.3. Insulino-thérapie :**

Dans les diabètes de type 2, l'insulinothérapie est mise en place en cas d'échec dans la régulation de l'homéostasie glucidique par les mesures hygiéno-diététiques et les traitements oraux (47). Elle est donc destinée à palier le déficit d'insulino-sécrétion, mais aussi de prévenir le patient contre l'apparition éventuelle de complications.

A partir d'un taux d'hémoglobine glyquée de 8%, et lorsque tous les traitements oraux sont à leur dose maximale, l'insuline en injection devient nécessaire, souvent en association avec des antidiabétiques oraux.

Les risques de l'insuline sont surtout les hypoglycémies mais elles sont peu fréquentes, et avec les programmes d'éducation, les patients apprennent à les maîtriser et à les prévenir. Les injections sont pratiquées le soir afin d'obtenir un pic d'activité nocturne et matinal pour contrecarrer le phénomène de l'aube (remontée glycémique et pic matinal post prandial).

On constate dans ces conditions thérapeutiques une réduction significative du risque de complications micro-angiopathiques et macro-angiopathiques (dans le cadre d'une prise en charge multi-factorielle du risque cardio-vasculaire).

## 1.9. Complications du diabète :

L'hyperglycémie qui caractérise le diabète est source de lésions vasculaires. L'excès de glucose altère progressivement les vaisseaux sanguins en contact avec le sucre.

Les complications du diabète 2 sont en partie liées à ces atteintes vasculaires, et les risques sont d'autant plus grands que le diabète a été longtemps ignoré, son traitement mal équilibré, ou qu'il est associé à d'autres facteurs de risque vasculaires comme l'excès de cholestérol ou l'hypertension artérielle.

La prévalence de ces lésions est fonction du temps et de la qualité de contrôle métabolique. Le paramètre de suivi habituellement utilisé est la valeur moyenne du pourcentage d'hémoglobine glyquée (HbA1c).

Le diabète de type 2 provoque des complications microvasculaires (rétinopathie, néphropathie et neuropathie) et macrovasculaires (infarctus du myocarde, artérite et accident vasculaire cérébral).

### 1.9.1. Micro-angiopathies : (48)

#### 1.9.1.1. Rétinopathie diabétique :

Elle doit être dépistée tous les ans par un fond d'œil chez les diabétiques. La rétinopathie est la localisation rétinienne de la microangiopathie.

Sa fréquence s'accroît avec l'augmentation de l'espérance de vie des diabétiques. Elle est retrouvée dans 50 % des cas après 15 ans d'évolution et plus de 75 % des cas après 20 ans (49). Le facteur de risque essentiel est la durée d'évolution du diabète.

C'est une cause majeure de cécité et de mal-voyance en France et la première cause de cécité avant 50 ans.

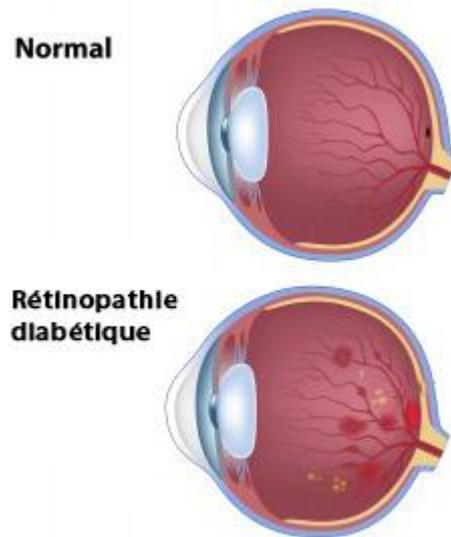


Figure 9: différences angiopathiques chez sujet sain et diabétique (50).

Les lésions initiales sont de type micro-anévrisme au niveau des capillaires rétiniens. Certains mécanismes biochimiques jouent également un rôle : voie de l'aldose réductase (ou polyols), la glycation non enzymatique des protéines, l'activation de l'isoforme  $\beta$  de la PKC, et la production de radicaux libres. Il en résulte une ischémie rétinienne, qui fait proliférer de nombreux vaisseaux à la surface de la rétine, et conduisant au glaucome néo-vasculaire. En chirurgie dentaire, les anesthésies locales avec vasoconstricteurs ne sont donc pas indiquées.

#### **1.9.1.2. Neuropathie diabétique :**

L'hyperglycémie chronique est le facteur causal mais il existe des facteurs de susceptibilité tels que l'âge, le sexe masculin, la grande taille, un alcoolisme associé, des facteurs nutritionnels (carences vitaminiques, dénutrition) (49).

Des variations rapides de l'équilibre glycémique, en particulier une amélioration soudaine de la glycémie, peuvent être l'occasion d'une « décompensation » d'une neuropathie.

Les polyneuropathies diabétiques représentent 80 à 85 % des neuropathies diabétiques. Il s'agit le plus souvent de polyneuropathies sensitives. Leur topographie est habituellement distale, le plus souvent en chaussettes, plus rarement en gants, exceptionnellement thoraco-abdominale.

#### **1.9.1.3. Néphropathie diabétique :**

C'est une pathologie glomérulaire dont la première manifestation clinique est l'augmentation de l'albuminurie.

Le facteur de risque principal est l'hyperglycémie chronique. L'hypertension artérielle est un facteur aggravant (51).

Localement l'hyperglycémie chronique entraîne un épaissement de la matrice extracellulaire avec accumulation de dépôts mésangiaux, un épaissement de la membrane basale glomérulaire, de dépôts hyalins artériolaires, et une fibrose interstitielle avec dégénérescence tubulaire.

Ces mécanismes entraînent une baisse de la filtration glomérulaire, une hypertension, et une protéinurie croissante.

Une néphropathie non traitée peut conduire à la dialyse du patient. D'ailleurs, le diabète représente environ 15% des causes de mise en dialyse en France. La prise en charge et le dépistage doivent être rapides afin d'éviter cette complication.

### **1.9.2. Macro-angiopathies :**

On désigne sous le terme de macro-angiopathie l'atteinte des artères musculaires allant de l'aorte jusqu'aux petites artères distales d'un diamètre supérieur à 200 µm.

Chez les diabétiques de type 2, un taux élevé de LDL-cholestérol, un taux bas de HDL-cholestérol, le tabagisme, l'hypertension artérielle et un taux élevé d'HbA1c sont des facteurs de risque de macro angiopathies.

La macro-angiopathie diabétique associe deux sortes d'anomalies histopathologiques (52):

- L'athérome (pouvant se compliquer de sclérose ou thrombose) ;
- L'artériosclérose (sclérose de l'ensemble de la paroi artérielle).

Ces lésions ne sont pas spécifiques du diabète, mais surviennent plus tôt et avec une fréquence accrue chez les patients en hyperglycémie chronique.

#### ***1.9.2.1. Insuffisance cardiaque :***

Elle est la conséquence des anomalies coronariennes responsables de multiples infarctus passés inaperçus, du retentissement de l'HTA et on incrimine aussi un facteur myocardique autonome : la cardiomyopathie diabétique. La maladie coronaire du diabétique présente des spécificités au niveau des plaques d'athéromes qui, par leur composition, sont plus susceptibles de se rompre.

#### ***1.9.2.2. Artériopathie des membres inférieurs :***

Ces pathologies opèrent selon les mêmes mécanismes que ceux agissant pour l'athérosclérose coronaire ou cérébrale, néanmoins, la glycémie semble avoir une influence plus délétère sur les artères de la jambe.

L'hyperglycémie interviendrait en :

- favorisant la prolifération des cellules musculaires lisses sur la paroi artérielle,
- favorisant la glycation des lipoprotéines, du collagène...,

- favorisant la thrombose,
- en augmentant le stress oxydatif,
- en aggravant la dysfonction endothéliale.

Ces pathologies sont donc relatives à une augmentation de facteurs vasoconstricteurs, thrombotiques et plaquettaires.

Leur association à la neuropathie explique le caractère fréquemment indolore de l'artérite. La découverte de telles pathologies chez un patient diabétique signifie qu'il présente un haut risque cardio-vasculaire et d'amputation.

#### **1.9.2.3. Accidents vasculaires cérébraux :**

Les AVC sont plus fréquents chez les diabétiques et favorisés par la coexistence d'une hypertension artérielle. Ils sont responsables d'une lourde mortalité puisque 20% des diabétiques meurent des suites d'un AVC.

#### **1.9.2.4. Ischémie coronarienne :**

L'atteinte coronarienne peut être découverte à l'occasion d'une symptomatologie d'angor d'effort, mais ceci est rare. Il s'agit le plus souvent d'un angor atypique, atténué.

Du fait de la neuropathie cardiaque, l'ischémie est le plus souvent silencieuse. Cela impose la mise en œuvre d'un dépistage chez les diabétiques à risque. La réalisation d'un électrocardiogramme tous les ans doit être systématique chez le diabétique.

Tous les facteurs de risque de la maladie coronarienne doivent être traités énergiquement dans cette population à très haut risque cardio-vasculaire.

### **1.10. Implications orales du diabète :**

Les complications macro et micro angiopathiques s'appliquent également à la cavité buccale, qui est d'un grand intérêt pour nous chirurgiens dentistes. De nombreuses pathologies inflammatoires et des pathologies des tissus moux de la bouche peuvent être associées au diabète.

La maladie parodontale est classée comme étant la 6<sup>ème</sup> complication chez le diabétique selon l'Américian Diabetes Association. Néanmoins, le diabète a un impact sur d'autres manifestations orales, comme la xérostomie, un retard de cicatrisation, lésions muqueuses, caries (53)...

### **1.10.1. Gingivite et parodontite :**

Sa place importante de 6<sup>ème</sup> complication du diabète n'est plus à démontrer (54). La prévalence de développer une parodontite est plus forte chez le diabétique déséquilibré que chez un patient sain.

La parodontite est une inflammation chronique de la gencive.

De nombreux mécanismes peuvent expliquer la susceptibilité à la parodontite d'un patient diabétique : altération des réponses de l'hôte, la flore sous-gingivale modifiée, le métabolisme collagénique perturbé, problèmes micro-angiopathiques... La fonte osseuse découlant de la parodontite peut s'expliquer par une altération de la fonction des neutrophiles, une baisse de la phagocytose et du chimiotactisme.

Le diabète associé au tabac assèche les muqueuses et diminue le pH buccal, ce qui permet le développement de certaines bactéries parodonto-pathogènes.

De plus, des études ont démontré que les parodontopathies contribuaient à un mauvais contrôle de la glycémie (55). Par exemple le surfaçage et curetage chez des patients diabétiques associé à une administration systématique de doxycycline a montré à 3 mois une baisse de l'hémoglobine glyquée HbA1c.

Les bactéries responsables de la parodontite font augmenter le taux des cytokines pro-inflammatoires, entraînant une hyperglycémie, pour finalement causer une insulino-résistance et contribuer à la destruction pancréatique.

Nous sommes alors face à un cercle vicieux car la maladie parodontale influe sur la glycémie, mais le diabète influe également l'homéostasie du parodonte.

Un traitement de la parodontite chronique est donc nécessaire.

### **1.10.2. Hyposalivation, xérostomie, et altération du goût:**

Il a été montré que la parotide était moins stimulée et qu'il y avait plus d'éléments pathogènes dans la salive chez le diabétique déséquilibré par rapport à des patients non diabétiques (56).

Les complications chroniques comme les neuropathies, les micro-angiopathies, et les scléroses endothéliales qui conduisent à la destruction de la micro-circulation, peuvent jouer un rôle dans la diminution de la quantité de salive et dans sa composition.

Les patients diabétiques se plaignent de xérostomie et ont tendance à boire souvent (polydypsie et polyurie). La sécheresse constante de la bouche peut entraîner des plaies et des douleurs. Elle entraîne également une altération du goût, renforcée par les complications neuropathiques qui annihilent les sens.

### **1.10.3. Infections fongiques :**

La candidose est une infection opportuniste qui peut se développer entre autre par le tabac, la xérostomie, et par des perturbations métaboliques et endocrines. Depuis de nombreuses années le lien entre candidose et diabète est établi (57). La prévalence des candidoses chez les patients diabétiques est encore plus frappantes lorsque ceux ci fument, portent des appareils, n'arrivent pas à équilibrer leur diabète, se médiquent par des anti-inflammatoires et des antibiotiques à large spectre.

### **1.10.4. Infections bactériennes :**

Les patients atteints de diabète sont plus susceptibles de développer une infection bactérienne (58). Leurs mécanismes de défense sont altérés par la pathologie chronique et l'immunosuppression. Les bactéries anaérobies sont plus enclines à se développer, et les infections sont plus sévères et plus longues à traiter que chez un patient non diabétique (59). Nous reviendrons plus en détail sur ces phénomènes dans la troisième partie de notre exposé.

### **1.10.5. Augmentation de la fréquence et de la sévérité des lésions carieuses :**

Les problèmes d'infection, de salivation, de neuropathies, de parodontite, conduisent à des caries voire à la perte des dents (60).

La capacité de nettoyage et de protection de la salive est moindre du fait de l'hyposialie, ce qui augmente l'incidence des caries chez les diabétiques qui souffrent de xérostomie.

### **1.10.6. Retard de cicatrisation :**

Le retard de vascularisation, la diminution du flux sanguin, la diminution de l'immunité innée, la diminution de production des facteurs de croissance, et le stress psychologique sont impliqués dans le phénomène de cicatrisation prolongée des muqueuses chez le patient diabétique (61).

Il est important de bien connaître cette complication essentiellement avant une chirurgie car la formation du caillot aidant à la cicatrisation sera plus difficile à obtenir et à conserver.

Nous avons désormais un aperçu de ce qu'est le diabète et ce que cela entraîne chez le patient. La connaissance de cette pathologie va nous aider à mieux aborder les soins et anticiper les complications que peut engendrer cette perturbation glycémique.

Abordons maintenant la deuxième partie qui va concerner les infections apicales d'origine endodontique.

## **2. LESIONS INFLAMMATOIRES PERIAPICALES D'ORIGINE ENDODONTIQUE :**

Les pathologies péri apicales résultent de pathologies pulpaire : la pulpe est contaminée par un processus infectieux bactérien.

### **2.1. Pathologie pulpaire :**

La pulpe est un tissu conjonctif spécialisé, fibreux, qui occupe une partie centrale au sein de l'organe dentino-pulpaire, et qui assure les fonctions dentinogéniques, nutritives, sensorielles et de défense (62).

#### **2.1.1. Dynamique de l'inflammation pulpaire :**

L'inflammation correspond à l'ensemble des réactions de défense face aux irritations physico-chimiques, allergènes et microbiennes. C'est le processus fondamental qui permet au tissu de survivre à une attaque et qui prépare au processus de réparation.

La pulpe étant un espace inextensible, et les anastomoses vasculo-nerveuses au périapex étant étroites, certaines réactions immunitaires sont propres à la pulpe (63). En effet, la pulpe, lorsqu'elle est atteinte, réagit comme tout autre tissu conjonctif. Mais à cause de cette inextensibilité, toute augmentation du volume sanguin ou de fluide interstitiel augmente la pression pulpaire.

Les bactéries ou leurs facteurs dérivés sont la cause majeure des inflammations et infections pulpaires. La contamination de l'endodonte étant essentiellement d'origine buccale, la flore canalaire est assez similaire à celle de la bouche. Ces bactéries peuvent envahir la pulpe en cas de caries, de fractures, après restaurations dentaires faiblement étanches, ou via des canaux accessoires. Les voies de contaminations préférentielles de la pulpe par les bactéries sont les canalicules dentinaires. En effet, certaines bactéries se fixent au collagène des tubuli.

La dent a un système de défense unique puisque la contamination et la multiplication des bactéries dans l'émail et dans la dentine ne met pas en jeu les défenses de l'hôte (64).

En revanche, au moment de l'invasion de la pulpe par les bactéries, celles-ci deviennent vulnérables aux mécanismes inflammatoires et immunitaires. Une réponse pulpaire est possible dès ce stade. Le débit sanguin se ralentit et les médiateurs d'origine plasmatique ou tissulaire s'accumulent.

### 2.1.1.1. Réaction immunitaire innée et acquise :

#### Immunité innée, première barrière :

Les odontoblastes disposent de TLR (toll like receptor), récepteurs membranaires de l'immunité innée (62). Chez tous les vertébrés, l'invasion par des micro-organismes est initialement combattue par des mécanismes de défense innée qui préexistent chez tous les individus, et sont activés dans les minutes qui suivent l'infection. Cette réponse rapide est suivie par la réponse adaptative caractérisée par l'activation spécifique de populations de lymphocytes.

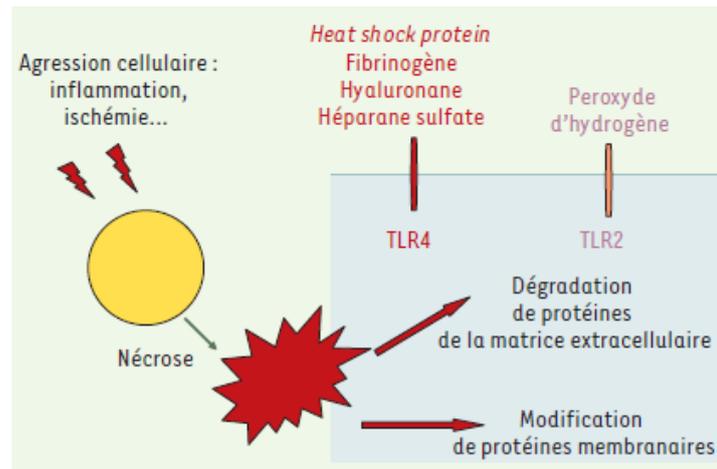


Figure 10: ligands endogènes physiologiques des TLR (65).

Des situations telles que l'ischémie ou l'inflammation peuvent déclencher une réponse inflammatoire impliquant des TLR, soit en raison d'une modification de la nature ou de la structure des protéines de surface, soit parce que la production et la dégradation de protéines de la matrice extracellulaire sont accrues.

La raison de la rapidité de la réponse innée est que les cellules en première ligne de défense utilisent des récepteurs préformés, ou PRR (*pattern recognition receptors*) qui sont caractérisés par les trois propriétés suivantes : (66)

- Ils sont caractéristiques des microorganismes, mais absents des cellules de l'hôte ;
- Ils sont communs à de nombreuses espèces de microorganismes pathogènes ;
- Les molécules formant ces motifs sont indispensables à la survie des microorganismes.

L'activation d'un TLR est à l'origine d'une cascade signalétique aboutissant à la translocation nucléaire de NF- $\kappa$ B, facteur de nécrose, et à la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires (65).

L'intervention synergique de tous ces médiateurs provoque une vasodilatation, une augmentation de la perméabilité vasculaire et de la pression pulpaire, qui peut propulser les odontoblastes dans les canalicules et les détruire (64). En même temps, ces médiateurs

augmentent l'hyperexcitabilité des nerfs pulpaire tandis que les neuropeptides déclenchent la douleur. Cette étape correspond à la phase neurovasculaire aiguë de l'inflammation pulpaire. Elle se poursuit par une phase cellulaire.

### Immunité acquise, deuxième barrière :

Plusieurs types de cellules participent à l'initiation et au développement des réactions immunitaires spécifiques : les lymphocytes et les macrophages. Ce sont tous des leucocytes ou globules blancs. Les lymphocytes B et T sont les cellules effectrices de l'immunité spécifique.

Chaque lymphocyte porte un récepteur lui permettant d'identifier un motif protéique spécifique.

L'exposition des bactéries ou de leurs facteurs dérivés, autrement dit l'exposition des antigènes, active l'immunité acquise (système adaptatif) et la production d'anticorps spécifiques et de produits cytotoxiques.

Les lymphocytes B deviennent des plasmocytes et sécrètent des anticorps. Les lymphocytes T, eux, se différencient en deux populations :

- Les lymphocytes T8 sont des lymphocytes cytotoxiques (LTc). La reconnaissance d'un antigène par un lymphocyte T8 permet l'expression du pouvoir cytotoxique du lymphocyte.
- Les lymphocytes T4 sont qualifiés de helper ou auxiliaires (LTh). Ils activent les cellules nécessaires à la réaction immunitaire (macrophages, lymphocytes B, lymphocytes Tc...)

Les LTh sécrètent des molécules (cytokines, interleukines...) responsables de l'inhibition ou de la stimulation de la croissance d'autres lymphocytes.

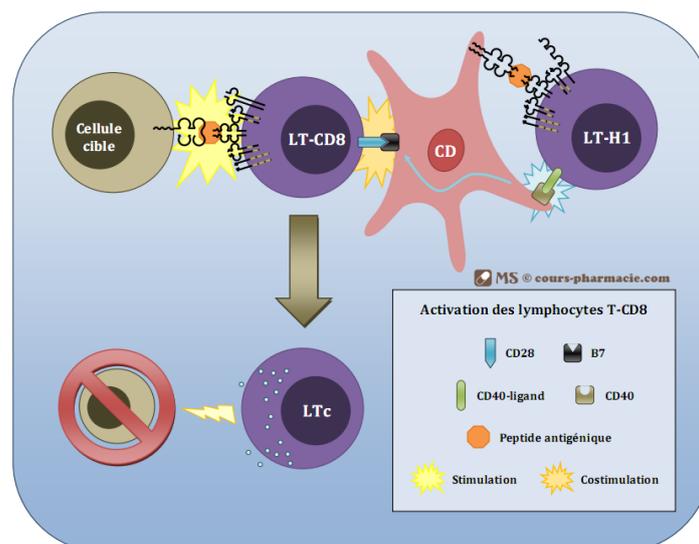


Figure 11: mécanisme d'action des LT cytotoxiques et helper (67).

En plus de tout cet infiltrat cellulaire inflammatoire (lymphocytes, plasmocytes, macrophages), on note une prolifération de petits vaisseaux sanguins et de fibroblastes qui libèrent des fibres de collagène. Cette phase cellulaire est en fait une réaction de type chronique qui est considérée comme une phase de réparation contrariée, car tous les éléments nécessaires à la guérison sont présents.(64)

L'immunité, qu'elle soit innée ou acquise, a pour rôle de se débarrasser des bactéries, mais l'exposition des bactéries et leurs produits dérivés résultant de leur phagocytose peut aggraver le processus d'inflammation pulpaire. (62)

Produits dérivés des bactéries :

Les toxines des bactéries induisant les réactions inflammatoires sont les lipopolysaccharides (LPS) et l'acide lipotéichoïque (LTA) qui activent le système inné. Cette immunité active :

- des cytokines pro-inflammatoires :  $TNF\alpha$ , IL 1, 8, 12,
- des cytokines anti inflammatoires : IL10, et des chémokines qui permettent l'angiogenèse et la perméabilité vasculaire via l'expression du VEGF.

Le LTA induit l'apoptose des fibroblastes, permet d'orienter les fibroblastes vers la réponse immunitaire et non vers une minéralisation via la régulation négative du TGF $\beta$ .

Le LPS active le facteur de Hageman qui entraîne la production de bradykinine, un algogène puissant.

#### ***2.1.1.2. Réactions vasculaires face à un agent infectieux :***

- **Réactions aiguës** : Tout cet infiltrat provoque une augmentation de la pression intra pulpaire due à l'inflammation. La pression hydrostatique intrapulpaire est multipliée par 3 (62). De plus, l'augmentation du flux sanguin (hyperhémie) entraîne la compression des veinules et un étranglement de la circulation sanguine. La stase qui en suit provoquerait une anoxie et donc la nécrose tissulaire. Mais on voit aussi que le nombre de vaisseaux lymphatiques augmente en cas de pulpite, essayant de drainer tout ce liquide (62).
- **Changements chroniques** : Comme nous l'avons énoncé plus haut, il existe des modifications vasculaires sur le site inflammatoire : vasodilatation des artéioles et veinules, occlusions partielles suite à la compression des veinules, et prolifération de petits vaisseaux géographiquement limitée (62).

## 2.1.2. Infection endodontique :

Au sein du tissu pulpaire, l'inflammation peut être bénigne, modérée ou sévère, mais elle ne concerne que rarement d'emblée l'ensemble de la pulpe. La nécrose résulte le plus souvent d'une agression continue de longue durée et d'un épuisement face à une inflammation continue.

La relation entre inflammation pulpaire et infection bactérienne est établie depuis longtemps. Les études de Kakehashi et coll. (68) sur des rats gnotobiotiques (*germ-free*) ont montré la relation de cause à effet entre infection bactérienne et parodontite apicale. Les chambres pulpaires de rats gnotobiotiques et de rats conventionnels étaient ouvertes à l'environnement oral. Les rats gnotobiotiques ont montré une inflammation pulpaire minime et même une réparation du site d'exposition. Les rats conventionnels eux ont développé une inflammation pulpaire sévère aboutissant à la nécrose de la pulpe et à la formation de lésions péri-apicales.

Sundqvist (69) a utilisé des méthodes de culture bactérienne sur 32 incisives intactes mais nécrosées après traumatisme. 19 dents sur 32 avaient développé une parodontite apicale et 18 de ces 19 contenaient des bactéries. L'intensité de l'inflammation périapicale est directement liée aux bactéries dans les canaux dentaires et au temps d'exposition aux microorganismes. Lorsqu'il y a lésion périapicale d'origine inflammatoire, il y a toujours des bactéries qui sont retrouvées.

Leonardo et al. (70) ont mis en évidence que les dents qui présentent une nécrose pulpaire et une lésion péri apicale chronique contiennent des microorganismes dans l'entièreté de leur système canalaire.

### 2.1.2.1. Etiologies de l'infection :

L'accès des bactéries à l'endodonte peut se faire de différentes façons :

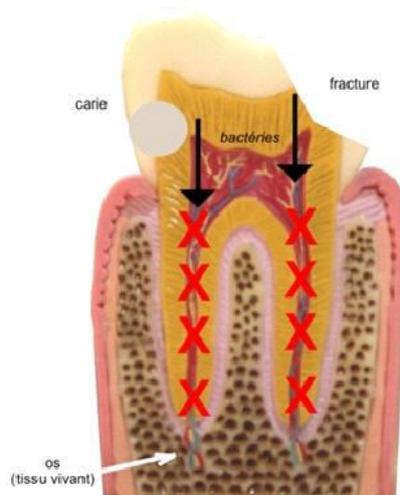


Figure 12: les voies d'accès des bactéries à l'endodonte (71).

Par voie orthograde :

A travers les tubuli dentinaires : le diamètre des tubuli varie de 1 à 5µm. La taille d'une bactérie étant de l'ordre du micron, on comprend que la colonisation soit possible. Les produits toxiques des bactéries sont disséminés par le fluide dentinaire et arrivent à la pulpe avant les microorganismes.

L'ouverture des canalicules dentinaires peut être provoquée par caries et fractures à distance de la pulpe, par des restaurations défectueuses, ou par des anomalies de la dent : fissures, fêlures...

Par infection parodontale : Certaines poches parodontales atteignent des canaux accessoires ou le foramen apical et peuvent assurer une communication endo-parodontale. La présence dans l'endodonte infecté de bactéries ayant pour habitat quasi exclusif le sillon gingival a permis de démontrer la participation de bactéries de la flore parodontale aux infections endodontiques (*Fusobacterium nucleatum*, *Camphylobactersputorum*)(72).

Par voie rétrograde:

Via le courant sanguin, un traumatisme sans fracture, ayant entraîné une mortification aseptique, peut parfois être suivi d'une fixation de bactéries véhiculées par le sang. L'infection, via la voie hématologique, reste très rare.

Il existe donc de nombreuses portes d'entrée des microorganismes dans les canaux dentaires. Même si le complexe dentino-pulpaire est un système de défense efficace, la dent nécrosée est un site propice à la croissance bactérienne.

**2.1.2.2. Pathogenèse de l'infection endodontique :**

L'infection de la pulpe peut être engendrée par :

- Une nécrose causée par des bactéries ayant eu accès à l'endodonte ;
- Des bactéries profitant d'une nécrose pulpaire pour se développer.

Le pouvoir pathogène des bactéries s'exprime dans les deux cas par une aptitude à coloniser l'endodonte, une capacité à détruire les tissus, et à échapper aux défenses propres de l'hôte. Le système de défense assure soit l'éradication des bactéries des sites contaminés, soit une limitation de l'infection sous la forme d'une nécrose septique partielle (73).

Au début de la pulpite, les phénomènes inflammatoires entraînent une hyperhémie, et le débit sanguin accru augmente l'accès au site des molécules et cellules de l'immunité. Néanmoins, suite à l'occlusion partielle des veinules, on a une stase sanguine qui empêche le renouvellement des moyens de défense.

Une fois l'infection installée, un équilibre se crée entre moyens de défense et bactéries. Cet équilibre peut se rompre par un traumatisme, une diminution passagère des défenses immunitaires ou une sélection bactérienne (74).

### 2.1.2.3. Bactériologie :

Le milieu pulpaire constitue une niche écologique favorable à la prolifération de la flore endodontique faisant suite à la nécrose totale de la pulpe. Les bactéries s'y développent grâce à l'absence d'oxygène et à la présence de nutriments.

Dans la carie, qui est une destruction progressive des tissus durs de la dent, un grand nombre d'espèce bactérienne est retrouvé. Les principales sont les streptocoques, les lactobacilles, et les actinomyces (75).

L'infection endodontique, ou nécrose, est une infection polymicrobienne. Elle est caractérisée par une grande variété de combinaisons bactériennes, en moyenne 4 à 7 espèces, surtout anaérobies, comprenant des bactéries à Gram positif et négatif.

Debelian et al. (76) ont démontré que tous les canaux endodontiques présentant une lésion apicale sans symptomatologie contiennent des microorganismes (*Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella intermedia*, *Propionibacterium acnes*, *Propionibacterium propionicus*, *Peptostreptococcus anaerobius*, *Eubacterium sp.*, *Porphyromonas endotalis*, *Staphylococcus aureus...*), avec une nette prédominance de microorganismes anaérobies.

Les anaérobies strictes constituent :

- 91 % des souches retrouvées dans des canaux nécrosés fermés ;
- 68 % des souches retrouvées dans la zone apicale de dents nécrosées suite à une atteinte carieuse (64).

Il faut considérer toutes les espèces bactériennes comme potentiellement pathogènes, c'est-à-dire pouvant induire une inflammation périapicale et une résorption osseuse. Néanmoins, certaines associations sont plus puissantes que d'autres. Les Bactéroïdes (*Prevotella* et *Porphyromonas*) *Fusobacterium* et *Peptostreptococcus* sont par exemple liés à l'augmentation de la destruction périapicale (77).

Fabricius et coll. (78) ont démontré que l'infection des canaux par *Enterococcus faecalis* seul induit une destruction périapicale légère, tandis que l'association *E. faecalis* avec *Streptococcus milleri* et *Actinomyces bovis* est beaucoup plus pathogène.

Des levures de la famille des *Candida* ont également été observées par microscopie électronique dans les canaux radiculaire exposés à la cavité orale et également dans des

biopsies de dents présentant des lésions périapicales résistantes aux traitements endodontiques.

La flore bactérienne endodontique génère des effets délétères selon la pathogénicité et la virulence des espèces en cause. Les sous-produits bactériens libérés dans le canal et migrant dans le péri-apex sont fortement incriminés.

- Nous avons abordé le sujet avec les LPS et le LTA qui activent le système immunitaire inné. Ce sont des endotoxines, macromolécules pyrétiques provenant de la désintégration bactérienne. Elles sont impliquées dans la production de cytokines, prostaglandines et autres médiateurs de l'inflammation (62).
- Les enzymes protéolytiques favorisent la pénétration des bactéries dans les tissus. Certaines détruisent les complexes immuns et rendent indisponibles les anticorps nécessaires à la défense immunitaire.
- Les exotoxines sont des molécules toxoïdes très antigéniques. Par exemple la leucotoxine lyse les membranes des leucocytes (79).

Ainsi, avec le temps, une flore agressive, protéolytique, anaérobie, et équipée contre les facteurs de défense, colonise la portion apicale du canal et se répand dans les tissus périapicaux qui sont progressivement détruits.

## **2.2. Pathologies péri apicales :**

### **2.2.1. Etiologie :**

La colonisation de la pulpe par les bactéries induit une réaction immunitaire innée et acquise décrite au dessus puis dans le parodonte périradiculaire en regard des foramina apicaux et latéraux. Cela aboutira à la formation d'une lésion inflammatoire périapicale d'origine endodontique (LIPOE) (62).

Dans l'espace périapical, les bactéries issues du canal radiculaire sont directement confrontées au système général de défense de l'hôte. Un équilibre précaire s'installe, dont l'issue est une réaction périapicale sous plusieurs formes. Cette réaction dépend simultanément de plusieurs paramètres : la nature et la quantité de bactéries présentes, la disponibilité locale des facteurs de défense, et le temps (80).

Ces lésions périapicales sont le résultat d'une réaction inflammatoire que l'on peut définir comme un combat dynamique entre, d'une part, les agents agresseurs de la pulpe en situation intracanalair, et d'autre part, les défenses de l'hôte dans le péri-apex.

A la suite d'une infection endodontique, les réactions périapicales peuvent être aiguës ou chroniques. La parodontite apicale en est la première étape, dont le granulome est la forme la plus fréquente d'une lésion passée à la chronicité et pouvant évoluer vers le kyste.

La chronicité de la lésion témoigne de l'équilibre entre les bactéries et les défenses de l'hôte. L'évolution aiguë est le signe que cet équilibre est rompu et que les défenses sont débordées. Cela peut conduire à la cellulite, réaction inflammatoire diffuse, dans laquelle les défenses sont incapables de contenir l'infection localement.

### 2.2.2. Pathogenèse :

L'infection bactérienne intracanaulaire permet le passage de combinaisons de microorganismes spécifiques dans la zone du périapex dont l'activité métabolique entraîne une inflammation aiguë de la région apicale. Cette réponse initiale aiguë peut également être déclenchée par un traumatisme ou une lésion iatrogène (dépassement de l'instrumentation, irritation chimique ou mécanique).

La réponse de l'hôte est de courte durée, caractérisée par une hyperhémie, une congestion vasculaire, un œdème du desmodonte, une extravasation de neutrophiles et monocytes, et une résorption osseuse limitée.

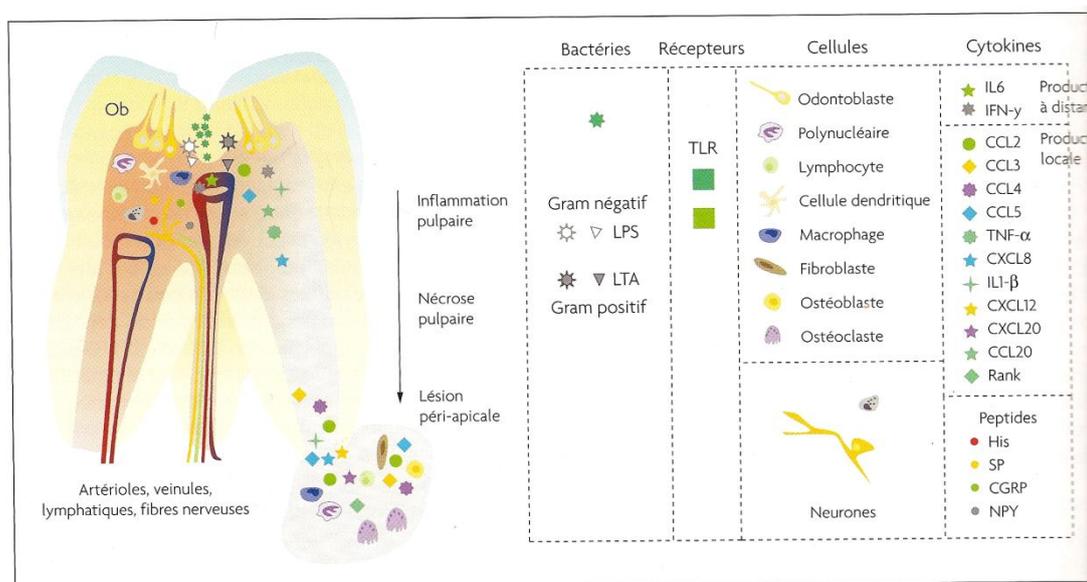


Figure 4.3 Représentation schématique des principales réactions induites dans la pulpe dentaire et les tissus péri-apicaux par exposition bactérienne. Les cytokines sont des éléments clés de ces réactions, agissant sur les cellules, les nerfs et les vaisseaux.

Figure 13: principales réactions induites dans la pulpe dentaire et les tissus péri-apicaux par exposition bactérienne (62).

Au stade initial aigu, plusieurs voies sont possibles :

- La guérison spontanée, uniquement pour les inflammations aseptiques ;
- L'amplification de l'inflammation et la formation d'un abcès primaire ;
- L'abcédation et la fistulisation : abcès alvéolaire ;
- L'évolution vers la chronicité : granulomes et kystes.

La chronicité s'observe lorsque la fréquence des bactéries pathogènes est faible, ou lorsque les bactéries sont peu virulentes. L'infiltrat inflammatoire présent dans la lésion chronique du périapex est constitué de lymphocytes B et T, de polynucléaires neutrophiles, éosinophiles, de plasmocytes, macrophages, et mastocytes. La lésion peut rester à l'état latent, sans accroissement de taille, s'il y a équilibre entre flore et défense de l'hôte. Mais elle peut connaître des phases aiguës en cas de virulence augmentée des agents bactériens ou une immunité défaillante. La résorption osseuse n'est pas continue, elle accompagne les épisodes aigus.

### **2.2.3. Le granulome périapical : parodontite apicale chronique.**

Le granulome est une inflammation évoluant sur une longue durée, caractérisée par la présence d'un tissu de granulation dans le parodonte périradiculaire. Ce tissu granulomateux est lié à une infiltration lympho-plasmocytaire du périapex, contenu dans une capsule fibreuse, et se compose de cellules inflammatoires : macrophages, Polynucléaires, Lymphocytes T, B, mastocytes, ostéoclastes, ostéoblastes, fibroblastes, cellules épithéliales et débris cellulaires (62).

Cette lésion peut évoluer vers un abcès, une fistulisation, ou vers le kyste, en fonction de la virulence et de la pathogénicité de la flore bactérienne intracanalair.

#### **2.2.3.1. Pathogenèse du granulome :**

La présence continue d'irritants intracanaux favorise graduellement le passage de l'inflammation initiale vers une lésion encapsulée par un tissu conjonctif riche en macrophages, lymphocytes, et plasmocytes produisant des anticorps et des cytokines.

Certaines cytokines vont orienter le statut de la lésion. Elles vont tantôt stimuler les facteurs d'activation des ostéoclastes, c'est-à-dire favoriser l'ostéoclasie, et tantôt favoriser les facteurs de croissance qui stimulent la prolifération des fibroblastes et l'angiogenèse, la reconstruction du conjonctif et le ralentissement de la résorption. Les cellules T Helper de type 1 et 2 sont impliquées dans ce processus inhibiteur qui semble retarder la résorption osseuse et reconstruire le tissu conjonctif lors de la phase chronique du granulome (62). Ainsi, le granulome reflète un stade d'équilibre entre les agresseurs confinés dans le canal et une défense auto-contrôlée. Il peut rester sans symptôme pendant plusieurs années.

#### **2.2.3.2. Histologie du granulome :**

La lésion inflammatoire périapicale d'origine endodontique est vascularisée avec présence d'un tissu de granulation.

Cette membrane fibro-conjonctive est bien délimitée et constituée de fibres de collagène denses, fermement attachées à la surface radiculaire. Des cellules issues des débris de Malassez prolifèrent pour donner des travées épithéliales irrégulières.

Cet épithélium est présent à 50% dans les granulomes (81). Il peut dans certains croître et former un bouchon au niveau du foramen apical. Ces travées épithéliales sont entourées de faisceaux de fibres infiltrés de cellules inflammatoires chroniques.

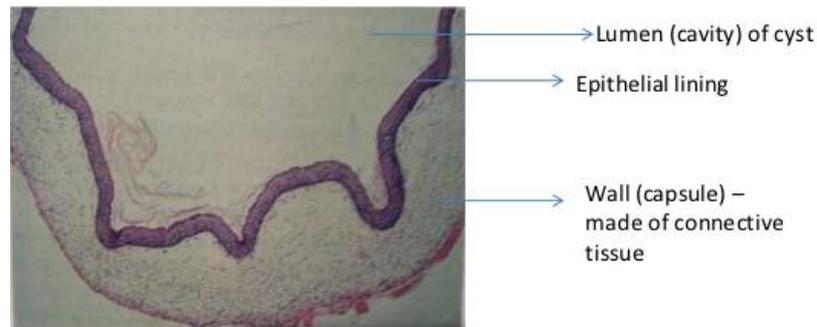


Figure 14: coupe histologique d'un granulome (82).

On observe également des cristaux de cholestérol sur lesquels des cellules géantes sont accolées. Le cholestérol peut être plus ou moins dominant dans le granulome, et cela pourrait être le résultat de la dégénérescence et de la désintégration des cellules, notamment épithéliales.

### 2.2.3.3. Bactériologie :

La présence ou l'absence de bactéries dans la lésion encapsulée est une question qui n'a toujours pas été élucidée. Des études histologiques et bactériologiques ont été menées sur des lésions intactes. Dans 85 à 95% des cas, les analyses n'ont pu montrer la présence d'agents bactériens au sein du périapex, mais seulement dans le canal (74).

Il est en effet communément admis que, même dans un granulome entier, il n'est pas possible de retrouver des agents infectieux dans le tissu périapical. Les microorganismes y sont présents lorsque des signes cliniques d'exacerbation, de formation d'abcès ou de fistulisation sont retrouvés (83).

Pourtant, pour Sunde et Tronstad (84), la présence de bactéries extraradiculaires dans les lésions périapicales inflammatoires asymptomatiques pourraient expliquer le fait que le traitement endodontique soit réfractaire. Néanmoins, dans cette étude, 5 des 8 patients présentaient un granulome fistulisé et non pas entier. Cette étude ne permet pas alors d'élucider la question de la présence bactérienne dans un granulome non abcédé et non fistulisé.

L'étude bactérienne dans le périapex est compliquée par sa localisation. En effet, il peut y avoir des faux positifs par contamination bactérienne. Cette contamination peut provenir de la cavité orale, ou du canal infecté. Les micro-organismes étant principalement en situation apicale du canal, ils peuvent être facilement délogés et contaminer les prélèvements.

Même s'il existe des infections extraradiculaires dans le cas de parodontite apicale aiguë, de kystes périapicaux, l'hypothèse du granulome entier qui ne contient pas de microorganismes est toujours de rigueur.

#### **2.2.3.4. Evolution des LIPOE chroniques : (62)**

Tant qu'il y a présence de l'agent infectieux dans l'endodonte, la lésion progresse. Les bactéries s'organisent en biofilm comme nous l'avons vu, peu virulentes et contenues par les défenses jusqu'au moment où les colonies sont trop nombreuses. La balance ne penche plus vers les défenses de l'hôte mais vers la synergie bactérienne.

La cinétique de progression des lésions dépend de nombreux critères :

- Caractéristiques individuelles et combinées des bactéries et de leurs produits dérivés,
- Défenses de l'hôte.

Les symptômes et la taille des lésions sont en lien avec la présence d'enzymes bactériennes de dégradation de la matrice extra cellulaire (collagénase, chondroitinase, hyaluronidase). Mais il existe une grande part génétique ou de déficiences congénitales qui font que taille et symptômes diffèrent suivant les patients.

### **2.2.4. Le kyste :**

Par définition, un kyste est une cavité pathologique fermée ne communiquant pas avec l'extérieur et contenant le plus souvent une substance liquide ou semi liquide.

#### **2.2.4.1. Etiologie :**

La parodontite apicale chronique kystique découle du granulome qui se transforme en kyste inflammatoire par la prolifération de tissu épithélial qui constitue une poche, et par dégénérescence du tissu conjonctivo-épithélial du centre de la lésion. Le liquide kystique contient de nombreux cristaux de cholestérine, des cellules infiltrées et des cytokines.

Le kyste a pour étiologie les infections apicales chroniques : les granulomes non traités ou ceux dont le traitement fut un échec. Même si les kystes périapicaux sont généralement considérés comme étant une séquelle directe d'un granulome, tous les granulomes n'évoluent pas en kystes.

#### **2.2.4.2. Histologie :**

Le kyste contient beaucoup plus de cytokines qu'un granulome (62). Cela garantit la redondance des voies de signalisation de l'inflammation pour garantir la migration des lymphocytes dans le périapex, site infecté. C'est l'étape ultime d'une infection non traitée.

Les kystes représentent, selon les études, 6 à 55% des lésions périapicales (64).

Le processus de formation des kystes se déroule en trois phases :

Première phase : prolifération des débris épithéliaux de Malassez quiescents :

Ces débris prolifèrent sous l'influence de facteurs de croissance libérés par des cellules résidant à l'intérieur du granulome.

Deuxième phase : développement d'une cavité épithéliale :

Plusieurs théories s'opposent à ce sujet :

Une théorie (85) explique que c'est l'activation des cellules épithéliales du ligament parodontal (restes de Malassez) qui conduit à l'épithélialisation. Cette activation se ferait par stimulation enzymatique, par comparaison aux différents endroits où les revêtements épithéliaux sont stimulés pendant l'inflammation du conjonctif sous jacent.

La seconde théorie (86) montre que lorsque les cellules du granulome se nécrosent, la prolifération épithéliale se propage vers le tissu bordant la zone nécrotique. Avec le temps, une couche épithéliale bien limitée se forme, le tissu nécrotique se liquéfie et la cavité kystique se transforme.

Troisième phase : expansion du kyste :

Il faut une activité ostéoclasique afin de résorber l'os. Des macrophages, libérant des prostaglandines, et des lymphocytes T, libérant des cytokines, sont présents dans les parois du kyste. Ce sont les prostaglandines et les cytokines qui sont responsables de l'activation des ostéoclastes.

#### **2.2.4.3. Radiologie :**

L'aspect d'un kyste est presque identique à celui d'un granulome. Mais selon certains auteurs, l'image ostéolytique d'un kyste est plus volumineuse que celle d'un granulome.



Figure 15: kyste périapical sur une 14 au maxillaire (87).

#### **2.2.4.4. Evolution :**

Les kystes périapicaux, habituellement asymptomatiques, deviennent parfois douloureux lorsque le processus inflammatoire s'exacerbe ou lors de la formation d'un abcès. Non traité, le kyste évolue lentement. Avec son volume, il peut parfois être confondu avec d'autres lésions tumorales des maxillaires.

### **2.3. Epidémiologie :**

- 40% des nécroses sont asymptomatiques.
- La prévalence des LIPOE varie de 30 à 75% selon les pays et les populations étudiées, augmente avec l'âge, et le facteur principal lié aux LIPOE est la présence d'un traitement endodontique antérieur (62).
- Les kystes représentent, selon les études, 6 à 55% des lésions périapicales (64).

### **2.4. Diagnostic des lésions périapicales d'origine endodontique :**

Le diagnostic passe inévitablement par l'anamnèse, l'examen clinique local, régional, et général. Néanmoins, l'imagerie va être très utile notamment dans les pathologies chroniques très faiblement symptomatiques.

Les formes aiguës engendrent des douleurs tandis que les formations chroniques que nous avons vues (granulome et kyste) sont asymptomatiques ou peu symptomatiques.

#### Les signes cliniques du granulome :

Etant le plus souvent la séquelle d'une dent nécrosée, la dent ne doit pas répondre aux stimuli électriques ou thermiques. Le patient ne se plaint pas de douleur et les tests à la percussion ne sont que très faiblement positifs.

C'est souvent par radiographie que l'on découvre la lésion : la parodontite apicale chronique est associée à des changements de radio clarté périradiculaire.

#### Les signes cliniques objectifs du kyste sont : (64)

- Desmodontite chronique
- Douleur naissante à la palpation apicale et à la percussion axiale
- Petite voussure régulière recouverte de muqueuse saine ou peu vascularisée et peu douloureuse. Si le kyste a détruit la corticale osseuse, on sentira à la palpation une tuméfaction liquide fluctuante sous la muqueuse avec un mince rebord osseux qui l'entoure.

Dans les deux cas, les critères que l'on utilise sont :

- dent asymptomatique,
- réponse négative aux tests de sensibilité pulpaire,
- image radio claire d'une lésion osseuse d'origine endodontique,
- épaissement desmodontal.

## 2.5. Traitements :

Nous allons différencier les prises en charge non chirurgicales des prises en charge chirurgicales.

### 2.5.1. Traitement non chirurgical :

L'étiologie bactérienne est clairement établie dans les parodontites apicales. Le traitement canalaire doit être considéré comme la gestion de ce problème microbiologique, et comme le traitement étiologique.

L'infection du canal et la nécrose est polymicrobienne et dominée par des souches anaérobies. Le traitement endodontique doit permettre d'éliminer les bactéries et toutes les sources possibles d'apport en nutriments (produits de dégradation pulpaire, boue dentinaire). Les chances d'une évolution favorable suite au traitement endodontique sont significativement meilleures lorsque le canal est exempt de bactéries au moment de l'obturation (62).

Abordons maintenant les différents points à respecter durant le traitement endodontique.

#### 2.5.1.1. Asepsie :

Un bon soin commence par avoir des instruments stériles. La digue de caoutchouc permet d'isoler la dent du reste de la cavité orale et évite ainsi toute contamination par la salive qui est chargée de millions de bactéries (88). Une étude menée sur l'utilisation de la digue chez les praticiens en France révèle que 17% des chirurgiens dentistes ayant répondu au questionnaire posent la digue pour une reconstitution composite ou un traitement endodontique (89). Les raisons principales évoquées, et considérées comme des freins à son utilisation sont son coût, sa durée d'application, la difficulté de la pose ou le refus du patient. Bien que la digue soit plus utilisée pour les traitements canalaires que pour les restaurations composites, son utilisation est loin d'être systématique, malgré les nombreux avantages apportés.

### 2.5.1.2. Préparation canalaire :

La flore microbienne doit être éliminée de façon active en combinant un débridement physique et un traitement antimicrobien chimique. Mais la préparation canalaire permet aussi d'adapter le canal au matériau d'obturation futur. Cette préparation se fait en deux temps :

- Aménagement des voies d'accès, une cavité d'accès est ouverte jusqu'au plancher pulpaire afin de mettre en évidence les orifices canaux.
- Elargissement tridimensionnel du canal (ampliation) en respectant le foramen apical. Cet élargissement peut être réalisé manuellement, mécaniquement, ou par onde ultrasonore. La préparation canalaire doit avoir les caractéristiques nécessaires à une bonne irrigation (90):
  - Une préparation coronaire conique pour une meilleure élimination des débris ;
  - Une conicité de 6 ou 8% dans le canal pour une meilleure pénétration de l'aiguille.

### 2.5.1.3. Désinfection chimique :

On peut différencier les produits d'irrigation qui sont utilisés lors de l'ampliation, et les pansements utilisés en interséance.

L'irrigation chimique pendant la préparation canalaire présente les avantages de mouillage des parois canaux, la suppression des débris et de la smear-layer rendant la dentine plus molle, la dissolution des matières organiques et la destruction des microorganismes, ainsi que le nettoyage des zones inaccessibles mécaniquement.

L'irrigant doit être utilisé de façon fréquente. Même s'il n'existe pas de produit idéal, le plus utilisé reste l'hypochlorite de sodium à une concentration de 0.5 à 5 %, par son action protéolytique, bactériostatique et lipidolytique (91).

Pansement antiseptique : L'évaluation de l'ampliation associée à l'irrigation chimique a montré que le nombre de bactéries est réduit significativement dans les canaux, mais que 50% des canaux traités de cette façon contiennent encore des bactéries à la fin de la séance. Même si leur nombre est faible, elles peuvent rapidement proliférer entre deux séances en l'absence d'antiseptique. Le pansement le plus utilisé en interséance est l'hydroxyde de calcium. C'est une substance hautement alcaline (pH=12.5) qui, en phase aqueuse, libère des ions calcium et hydroxyl. Ce dernier a un fort pouvoir antimicrobien et de dissolution dans les tissus.

Néanmoins, depuis quelques temps, l'efficacité de l'hydroxyde de calcium est remise en cause dans une revue récente (92). Soares et al. (93) ont trouvé qu'un canal rempli d'un pansement d'hydroxyde de calcium causait une réaction chronique inflammatoire dans le périapex de dents de chien. Leonardo et al. (94) qui ont comparé différents pansements d'hydroxyde de calcium à différents pansements à base d'oxyde de zinc eugénol ont trouvé que la cytotoxicité de l'hydroxyde de calcium était plus prononcée.

#### **2.5.1.4. Obturation canalaire :**

De nos jours, l'obturation canalaire est considérée comme étant la cause la plus importante des échecs de traitement endodontique. Une bonne obturation arrive à l'apex, sans le déborder.

La fonction primaire de l'obturation est de faire barrage à l'infection des tissus périapicaux. En ce sens, l'obturation joue le rôle de blocage des infiltrations coronaires, d'ensevelissement des bactéries survivantes, et de l'arrêt des fluides périapicaux.

Le matériau d'obturation doit avoir des propriétés antimicrobiennes, mais cette propriété est également cytotoxique envers les tissus de l'organisme. Normalement, des petits excès de matériaux peuvent disparaître du périapex et être suivis d'une réparation osseuse, tout en sachant que l'élimination du ciment endodontique se fait plus rapidement que celle de la Gutta Percha.

Une dent douloureuse ou présentant d'autres symptômes cliniques tels que l'exsudation ne doit pas être obturée, car si l'obturation n'est pas adéquate, elle représente une agression pour le périapex car elle peut simultanément supprimer le drainage canalaire et exalter la virulence bactérienne de la région apicale.

Dans une étude menée par Sjögren (95), les taux de succès à 8 à 10 ans des traitements des dents non-vitales présentant des lésions périapicales ont été étudiés suivant le niveau d'obturation :

- 94% de succès pour les dents instrumentées et obturées proches de l'apex (0 à 2mm)
- 68% de succès pour des dents obturées trop éloignées de l'apex (>2mm)
- 76% de succès lorsque l'obturation va au-delà de l'apex.

Lorsque l'obturation est à plus de 2 mm de l'apex, il y a certainement incapacité à instrumenter le segment apical d'où une accumulation de dentine infectée qui se concentre dans ce secteur, qui contient alors une infection persistante.

#### **2.5.2. Traitement chirurgical :**

Par un abord muco-périosté, la chirurgie endodontique permet l'exérese du tissu inflammatoire, la résection de l'apex et le scellement apical du système canalaire. Le but ultime du traitement chirurgical est d'obtenir une étanchéité apicale. Il est à noter que le traitement et le retraitement endodontique ont un taux de succès supérieur à la chirurgie endodontique (64).

Les indications de la chirurgie endodontique correspondent aux échecs des techniques endodontiques classiques et aux impossibilités de retraitement canalaire en présence de signes cliniques et radiologiques évoquant la formation ou la persistance d'une lésion apicale. Le traitement chirurgical est un traitement symptomatique et en aucun cas un traitement étiologique.

### **2.5.2.1. Indications :**

- Impossibilité de traitement endodontique classique avec courbures radiculaires, calcifications pulpaire, système canalaire complexe.
- Accidents iatrogènes avec obturation incomplète, débordement du matériau d'obturation, perforation radiculaire.
- Accidents sous piliers de couronne scellée.
- Signes cliniques ou radiologiques persistants après le traitement ou retraitement endodontique d'une lésion périapicale.

### **2.5.2.2. Contre-indications :**

Générales : elles correspondent aux contre-indications communes avec toutes les chirurgies osseuses. Bien que rares, il faut les connaître : risque oslérien, cardiopathies à haut risque d'endocardite infectieuse, troubles de l'hémostase et de la coagulation, diabète non équilibré, ostéoradionécrose.

Locorégionales : ce sont plus des difficultés opératoires que de réelles contre-indications. L'accessibilité au site opératoire est primordiale, mais il faut prévoir également l'ouverture buccale, et évaluer la tonicité des muscles qui peuvent être un frein à la chirurgie endodontique.

La chirurgie endodontique est à exclure dans le cas de racines courtes ou atteintes de pertes osseuses importantes comme les parodontites.

## **2.6. Limites et échecs du traitement endodontique : (96)**

Les fondements biologiques de l'endodontie sont aujourd'hui bien établis et soulignent le rôle prépondérant des bactéries dans l'initiation, le développement, et la persistance des parodontites apicales. L'objectif est donc d'éliminer l'infection bactérienne du réseau canalaire par traitement étiologique.

La santé apicale est directement liée à la qualité globale du traitement endodontique (96). L'obturation canalaire volumétrique permet la création d'une barrière au passage des irritants bactériens. Néanmoins, elle doit être complétée rapidement par une bonne restauration coronaire qui optimisera le pronostic du traitement endodontique par une étanchéité coronaire satisfaisante.

Causes des échecs endodontiques : (97)

Depuis que l'on sait que les micro-organismes qui colonisent les canaux sont la cause des parodontites apicales, le but est de réaliser un traitement endodontique pour éliminer

l'infection radiculaire, et de prévenir les ré-infections par l'obturation. Lorsque le traitement est réalisé de façon correcte, la cicatrisation du périapex s'effectue par une régénération osseuse. Néanmoins, pour de nombreuses raisons, la cicatrisation complète de l'os peut ne pas se produire dans toutes les racines traitées. Des images de radioclarité apicale persistent malgré le traitement radiculaire, et on parle d'échecs endodontiques.

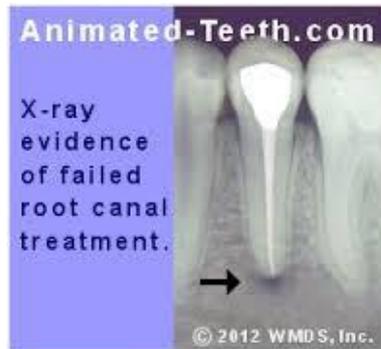


Figure 16: lésion apicale radioclaire malgré un traitement endodontique (98).

La plupart des échecs apparaissent lorsque le protocole de traitement endodontique n'a pas permis de contrôler et éliminer l'infection. Une mauvaise asepsie, un manque d'accès au canaux, une instrumentation inadaptée, des canaux oubliés, et des dépassements canaux sont les majeurs problèmes qui ne conduisent pas à la cicatrisation osseuse souhaitée (99). Même si le protocole de traitement est respecté, l'échec peut arriver, de par la complexité anatomique du système canalaire, avec des zones qui ne peuvent être amplifiées, désinfectées, et obturées. De plus, des facteurs au-delà des canaux peuvent intervenir dans la cicatrisation de la lésion après le traitement, comme l'inflammation du tissu périapical (100).

### 2.6.1. Infection intraradiculaire

Pour identifier les agents pathogènes dans des échecs endodontiques asymptomatiques, on a sélectionné des dents avec la meilleure obturation canalaire orthograde possible, sans image radioclaire. Le résultat montre que 6 des 9 dents sélectionnées contiennent des bactéries dans le canal. La conclusion que l'on peut tirer est que la majorité des canaux traités endodontiquement, même ceux ne démontrant pas de symptôme d'infection périapicale, présentent une infection chronique dans la portion apicale de la racine (101).

Dans une recherche de 2004 où la technique de la PCR a été utilisée, les 22 dents « sans symptômes » étudiées, avec un périapex non cicatrisé radioclaire, présentent de l'ADN bactérien dans les canaux. Néanmoins, 5 des 22 présentaient des restaurations coronaires temporaires, ce qui rend la réinfection bactérienne possible par la couronne (102). Seules des bactéries Gram positives ont été trouvées, avec dans chaque échantillon plusieurs spécimens retrouvés.

Il a été aussi retrouvé des levures. La présence de ces levures dans un canal obturé présentant une parodontite apicale a été confirmée par d'autres analyses microbiologiques. Cette découverte associe clairement un champignon intraradiculaire à un potentiel de contamination non bactérien mais qui pourrait être la cause des échecs endodontiques. Il est alors suggéré que les infections intraradiculaires peuvent provenir des parties les plus inaccessibles des canalicules dentinaires qui servent de réservoir à la réinfection qui empêche à la cicatrisation du périapex (103) (104).

### **2.6.2. Flore endodontique d'une dent déjà traitée**

La microbiologie d'une dent obturée est bien moins connue qu'une dent nécrosée. Seulement quelques espèces bactériennes ont été trouvées sur des dents ayant subi un traitement canalaire approprié et malgré une radioclarité périapicale asymptomatique. Ces bactéries trouvées dans ce cas là sont majoritairement Gram positives. On retrouve notamment *Actinomyces*, *Enterococcus* et *Propionibacterium*. La fréquence d'*Enterococcus faecalis* mérite d'être mentionnée. Cette espèce est rarement trouvée dans les racines nécrosées (99). Cette bactérie est résistante à la plupart des médicaments intracanaux, notamment l'hydroxyde de calcium, probablement dû à sa capacité à réguler le pH grâce à sa pompe à protons (105). *E. faecalis* peut résister à une famine prolongée, et peut se développer comme une mono-infection dans les canaux obturés en l'absence de support propice au développement des autres bactéries (106). C'est le pathogène le plus significatif dans la plupart des cas d'échecs endodontiques sur une dent déjà obturée. Il est à noter que cette bactérie n'est pas une bactérie commensale buccale, sa présence dans la cavité buccale résulte d'une contamination opérateur dépendant. Des études ont néanmoins montré la présence de levures dans des cas où la parodontite apicale, malgré un traitement endodontique correct, ne cicatrise pas (99).

### **2.6.3. Actinomycose extra radiculaire**

L'actinomycose est une maladie infectieuse chronique, granulomateuse, se développant chez l'homme et l'animal par les genres *Actinomyces* et *Propionibacterium*. Ce sont des organismes Gram positive, non-acides, et rapides, qui possèdent la faculté de s'entrelacer par leurs filaments. L'infection endodontique initiée par *Actinomyces* découle de la carie. Par la capacité à se réunir par leur filament, l'agrégation peut faire durer l'inflammation jusqu'au périapex, même après un traitement endodontique. Donc l'actinomycose périapicale est à connaître en endodontie. Par des études d'inoculation, il a été montré qu'*Actinomyces* pourrait bien être impliqué comme un facteur responsable d'échecs endodontiques.

Ses propriétés qui lui permettent d'arriver jusqu'au périapex ne sont pas encore connues, mais c'est probablement toujours sa capacité à construire des colonies qui pourrait lui permettre d'échapper au système de défense immunitaire de l'hôte (97).

#### **2.6.4. Autres infections extraradiculaires**

Les infections extraradiculaires arrivent :

- dans les parodontites apicales aiguës,
- dans les actinomycoses périapicales,
- dans les traitements canalaires, des débris dentinaires contaminés peuvent être amenés jusqu'au périapex par l'instrumentation,
- dans les kystes périapicaux, particulièrement dans la poche kystique avec sa cavité qui s'ouvre au niveau canalaire. A part pour cette situation spéciale, la théorie d'un granulome dépourvu de bactéries est toujours valide.

#### **2.6.5. Lésion kystique périapicale**

Il existe depuis de nombreuses années une différence d'opinion concernant la cicatrisation du kyste périapical après un traitement endodontique conventionnel. Certains pensent que le kyste ne guérit pas et qu'il faut intervenir chirurgicalement pour l'énucléer. D'autres, ont l'opinion que la plupart des kystes cicatrisent après traitement endodontique.

L'incidence des kystes parmi les lésions périapicales varie de 6 à 55% (64), chiffre très variable car l'on sait que radiologiquement il est impossible de différencier kyste et granulome.

Le taux de succès d'un traitement endodontique qui mène à la résorption de la parodontite apicale atteint 85 à 90% (95). Néanmoins, le praticien ne peut pas savoir ce qu'il se passe histologiquement, il ne se base que sur la radioclarité et ne peut pas poser de diagnostic précis au moment du traitement endodontique. Ainsi, on ne peut pas savoir à l'avance si le traitement sera un succès ou un échec. Mais par pure logique, on peut se dire que le traitement endodontique sera un succès, compte tenu du taux prometteur évoqué plus haut.

Depuis que le traitement orthograde permet d'enlever du matériel infecté dans le canal, et prévient les ré-infections par une obturation satisfaisante, un kyste périapical peut cicatriser après traitement endodontique conventionnel (107).

Cependant, un vrai kyste est autonome par sa dynamique tissulaire, et il est indépendant de la présence ou non d'agents bactériens dans le canal (108). Donc les vrais kystes, particulièrement ceux contenant des cristaux de cholestérol, sont moins aptes à cicatriser malgré le traitement endodontique (109). Le traitement endodontique par voie orthograde reste indispensable, mais le kyste devra alors être énucléé chirurgicalement.

## 2.6.6. Réaction face à un corps étranger

Les cristaux de cholestérol endogène déposés dans les tissus périapicaux et les matériaux exogènes piégés dans la zone périapicale peuvent perpétrer la parodontite après le traitement canalaire en initiant une réaction de l'hôte face à ces corps étrangers (110).

### 2.6.6.1. Cristaux de cholestérol :

Le cholestérol est un lipide présent dans les membranes cellulaires. Un excès de cholestérol dans le sang joue un rôle dans l'athérosclérose avec un dépôt sur la paroi des vaisseaux sanguins.

Des dépôts de cristaux de cholestérol s'accumulent dans les lésions périapicales (111). La source majeure de ce cholestérol présent provient de l'inflammation chronique avec la désintégration des membranes cellulaires.

Les cristaux de cholestérol sont particulièrement sclérogènes. Ils induisent des réactions granulomateuses chez les chiens, les souris, et les lapins (97). Dans une expérience recherchant spécifiquement l'association entre cristaux de cholestérol et lésions périapicales non résolues (111), il a été montré que les cristaux de cholestérol implantés chez des animaux en sous cutané étaient entourés de nombreux macrophages et cellules géantes multinucléées après quelques mois.

Cela montre que ces cristaux provoquent une réaction immunitaire chez l'hôte (112). Les macrophages et cellules géantes ne sont non seulement pas capables de dégrader les cristaux, mais en plus, sont des sources majeures de l'inflammation périapicale et des médiateurs de la résorption osseuse (113).

L'accumulation des cristaux de cholestérol dans les lésions périapicales peut affecter défavorablement la cicatrisation après traitement endodontique. Dans une étude longitudinale on a montré que « la présence de nombreux cristaux de cholestérol...pourrait être suffisante pour supporter la lésion indéfiniment. » (114)

En conclusion, l'accumulation de cristaux dans le périapex peut mettre à mal la cicatrisation de la lésion périapicale même après traitement endodontique si celui-ci n'arrive pas à désorganiser ces cristaux existant au-delà de l'apex.

### 2.6.6.2. Corps étrangers :

Des matériaux pris au piège pendant ou après le traitement endodontique peuvent perpétrer la lésion périapicale après le traitement canalaire. Certains matériaux utilisés en endodontie, voire certaines particules alimentaires arrivent à gagner le périapex, induisant une réaction chez l'hôte, qui peut rester asymptomatique pendant des années (115).

Gutta percha : C'est le matériau le plus utilisé pour les obturations orthogrades. La Gutta percha peut être contaminée par des éléments qui provoquent une réaction inflammatoire.

Certaines expériences remettent en cause la biocompatibilité de ce matériau avec les tissus humains ainsi que sa tolérance (116). De fines particules de Gutta percha provoquent en effet des réactions tissulaires intenses et localisées, avec un amas de macrophages qu'on sait importants dans la résorption osseuse.

Produit végétal : Des particules alimentaires, et particulièrement les graines légumineuses, ainsi que les solvants issus de plantes utilisés comme matériel endodontique, peuvent se loger jusqu'au périapex avant et/ou pendant le traitement canalaire. Cela peut provoquer des lésions granulomateuses.

Ce sont les graines légumineuses qui sont les plus impliquées dans les lésions granulomateuses. Cela indique que certains composants des graines notamment les protéines antigéniques peuvent être impliqués dans la réponse immunitaire de l'hôte (117). Les particules de nourriture peuvent atteindre le périapex par les canaux dentaires exposés à une carie, un traumatisme, ou un traitement endodontique en cours (100).

La cellulose est utilisée dans la pratique endodontique. En effet, les cônes de papier servent à sécher le réseau canalaire. Même stérile et à usage médical, certaines particules de ces cônes sont délogées ou poussées vers le périapex (118) et peuvent induire une réaction immunitaire de l'hôte face à un agent étranger. La cellulose de ces matériaux utilisés en endodontie ne peut pas être dégradée par les cellules du corps humain. Elles restent pendant une longue période et entretiennent la réaction immunitaire (119).

Imaginons alors que ces mêmes cônes de papier soient infectés. Cela amènerait directement le biofilm au périapex, qui pourrait s'y développer. Cela intensifiera la réaction immunitaire périapicale après traitement endodontique, celui-ci pouvant être un échec.

Autres matériaux étrangers : Sont inclus les amalgames, les ciments endodontiques... Une étude a révélé que sur 29 biopsies de lésions périapicales, 31% contenaient des matériaux type amalgame ou ciments de scellement endodontique (120).

### **2.6.7. Guérison du tissu cicatriciel :**

Les lésions périapicales radioclares dont on n'a pas trouvé la cause peuvent parfois être dues à la guérison de la lésion par un tissu cicatriciel qui peut être confondu avec un signe radiographique d'échec du traitement endodontique (121).

En résumé, on peut dire qu'il y a cinq facteurs biologiques qui contribuent à la persistance de la radioclarité même après traitement canalaire (97) :

- Les infections intraradiculaires dans la partie apicale du réseau canalaire radulaire.
- Les infections extraradiculaires, particulièrement sous la forme d'actinomycose.
- Les lésions kystiques.

- Les réactions face à un corps étranger, en passant par les cristaux de cholestérol d'origine endodontique, ainsi que les éléments iatrogènes type alimentation, matériaux d'obturation...
- La cicatrisation de la lésion confondue avec un échec du traitement.

### **3. INTER RELATION ENTRE DIABETE ET LESION PERIAPICALE D'ORIGINE ENDODONTIQUE :**

Dans cette partie, nous allons étudier le lien qu'il peut y avoir entre infection dentaire chronique périapicale, et les maladies systémiques.

Il est clairement établi depuis quelques années qu'un mauvais contrôle glycémique est un facteur de risque de la parodontite (122). En effet, la maladie parodontale est reconnue comme étant la 6ème complication du diabète sucré.

L'hyperglycémie altère les fonctions effectrices du système immunitaire inné. Les tissus périphériques des patients diabétiques présentent un infiltrat inflammatoire propice à une réaction immunitaire inappropriée vis-à-vis de fragments bactériens comme les LPS, que l'on peut retrouver dans les poches parodontales (123). En effet, il existe un défaut de chimiotactisme et de diapédèse des PNNs. De plus, une fois arrivés sur le site inflammatoire, ils procèdent à une phagocytose incomplète, qui est propice au maintien des infections chez les sujets diabétiques. De plus, les macrophages, en cas de désordre métabolique, d'obésité, switchent leur polarisation, passant d'un profil anti-inflammatoire à un profil pro-inflammatoire (124). Ce switch est induit par des antigènes comme les LPS des bactéries Gram- ou l'IFN- $\gamma$ . Ce profil pro-inflammatoire augmente la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires et la production de réactifs de l'oxygène.

Cependant, il semble aussi que la parodontite sévère peut nuire au contrôle glycémique (125). Tunes et al. (126) ont montré que le taux de cytokines pro inflammatoires dans une parodontite pouvait contribuer à une inflammation systémique de bas grade. Les médiateurs de l'inflammation originaires du parodonte peuvent interagir avec les lipides, les acides gras libres, les produits terminaux de glycation (AGES), qui sont tous caractéristiques du diabète(127). Cette inflammation est caractérisée par une activation chronique de l'immunité innée des patients, et par conséquent, peut aggraver l'insulino-résistance et affecter défavorablement le contrôle glycémique. On comprend alors pourquoi il est difficile de réaliser un contrôle métabolique chez les patients atteints de parodontite et de diabète. Le traitement parodontal pourrait restaurer la sensibilité à l'insuline et améliorer le contrôle glycémique des patients diabétiques en réduisant d'une part l'inflammation au niveau du parodonte et d'autre part le taux de cytokines pro-inflammatoires.

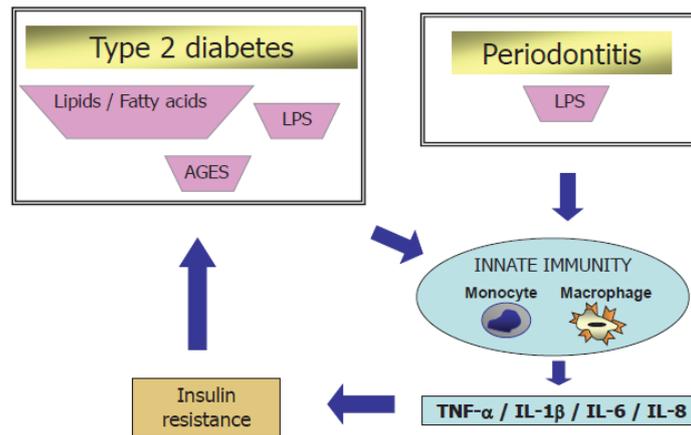


Figure 17: immunité innée, maladie parodontale et diabète de type 2. LPS : Lipo poly saccharide, AGES : advanced glycation end products (126).

La présence de parodontite augmente le risque de dégradation du contrôle glycémique au fil du temps :

Les taux d'hémoglobine glyquée sont corrélés à la santé parodontale chez des patients traités pour le diabète. Dans une étude réalisée sur des patients diabétiques et sains, il a été observé que la sévérité de la maladie parodontale augmentait corrélativement à une hausse de la glycémie (128). Il est nécessaire d'améliorer l'hygiène buccale chez les patients diabétiques.

Après traitement parodontal non chirurgical, le taux d'hémoglobine glyquée diminue, ce qui améliore le contrôle glycémique chez les diabétiques de type 2 (129).

### 3.1. De la maladie parodontale aux lésions inflammatoires périapicales chroniques :

Nous venons de mettre en avant le lien à double sens qu'il existe entre parodontite et diabète. Des centaines d'articles ont été publiés à cet égard depuis une cinquantaine d'années. Néanmoins, serait-il possible qu'il existe un lien entre une autre pathologie buccale et diabète ?

#### 3.1.1. Similitudes entre pathologies buccales:

Les lésions chroniques périapicales et parodontales ont des points en commun :

- Infection chronique,
- Infection causée par des bactéries Gram négatives anaérobies,

-Localement, les médiateurs de l'inflammation augmentent.

Aussi, il serait fortement possible qu'une parodontite apicale chronique, ou un traitement endodontique, soient également associés au diabète comme peut l'être la maladie parodontale (130).

### **3.1.2. Intérêt du lien existant entre lésions périapicales et patients diabétiques :**

Des études expérimentales et cliniques ont montré une plus forte prévalence de lésions périapicales chez les patients atteints de diabète déséquilibré.(131)

A l'aide de panoramiques dentaires, on a voulu mettre en avant la prévalence des atteintes périapicales chez 38 individus atteints de diabète de type 2. Les résultats ont montré au moins une lésion périapicale chez 81.3 % des patients, contre 58% sur le groupe test, ce qui fait conclure que le diabète de type 2 engendre des lésions périapicales (132).

Une étude menée sur la population adulte brésilienne a également conclu que les parodontites apicales étaient plus présentes chez les sujets diabétiques que chez les sujets sains. Les diabétiques seraient plus sujets à développer une parodontite (133).

La fréquence de survenue des caries est la même chez les patients diabétiques et les non diabétiques, en revanche certains diabétiques ont plus de lésions périapicales que les non diabétiques (134).

## **3.2. Effets du diabète sur les lésions périapicales :**

### **3.2.1. La pulpe:**

L'hyperglycémie provoquée par le diabète va entraîner des modifications vasculaires et des dommages cellulaires.

Cette hyperglycémie affecte la cicatrisation pulpaire. Garber et al.(135) ont comparé des pulpes exposées puis recouvertes de MTA chez des rats diabétiques et des rats sains, et il s'avère que la formation de dentine cicatricielle est inhibée chez les rats diabétiques. De plus, la pulpe des rats diabétiques souffre d'un taux d'inflammation plus important en comparaison aux rats sains.

### 3.2.1.1. Micro angiopathies :

L'hyperglycémie peut provoquer des altérations dans la structure de la pulpe, principalement à cause de la détérioration de la circulation sanguine collatérale. Cette ischémie conduit à une augmentation du risque de nécrose et de la douleur (136).

Les micro angiopathies empêchent les leucocytes d'arriver jusqu'au site infectieux, et on assiste à un échec de la réponse immunitaire. Le nombre de leucocytes sur le site infectieux est plus bas.

Ces problèmes vasculaires augmentent la prévalence des infections par bactéries anaérobies, due à la faible diffusion d'oxygène à travers les capillaires angiopathiques. (137). L'infection est plus importante et plus longue, car la réponse immunitaire est plus faible, et que le développement des bactéries anaérobies est plus important dû à l'anoxie (131). Des taux élevés de glucose peuvent inhiber la fonction des macrophages (chémotactisme, phagocytose), ce qui va provoquer un état inflammatoire, et donc compromettre la réponse immunitaire et la cicatrisation pulpaire (135).

### 3.2.1.2. Augmentation de l'épaisseur des vaisseaux :

En plus de ces micro angiopathies, la pulpe connaît d'autres modifications comme un appauvrissement en collagène, qui augmente l'épaisseur de la membrane des vaisseaux sanguins, ainsi qu'une fréquence élevée de calcifications oblitératives, dues au métabolisme de la vitamine D qui est endommagé par l'hyperglycémie (131) (138).

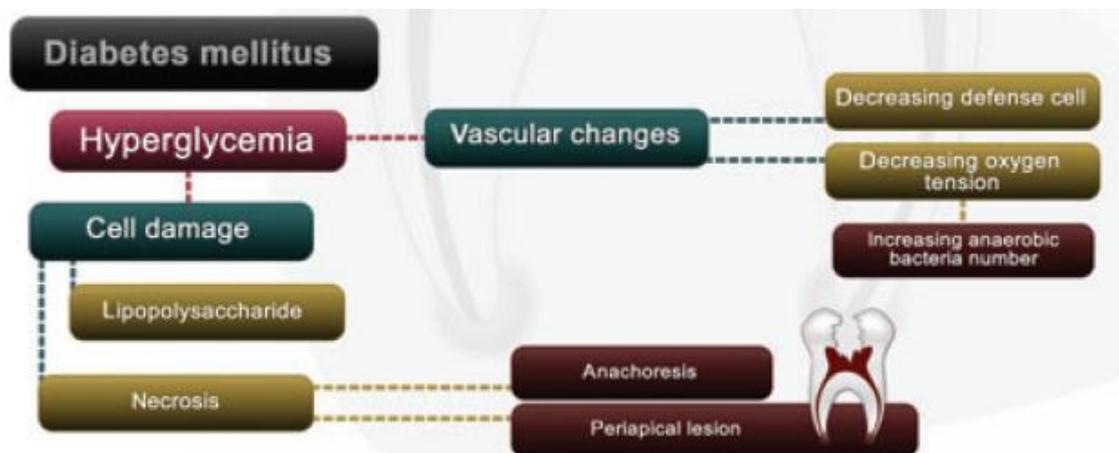


Figure 18: impact du diabète sur l'intégrité pulpaire, par une hyperglycémie qui cause des dommages cellulaires et des modifications vasculaires conduisant à la nécrose et à la parodontite apicale (136).

### 3.2.2. Bactériologie des infections endodontiques :

Le taux de bactéries anaérobies est plus important chez un diabétique (137).

Le taux canalair de bactéries Gram négatives anaérobies est significativement plus haut chez des rats au diabète sucré. Cela montre que le métabolisme de ces rats diminue les résistances aux infections bactériennes (136).

Fouad et al. (139) ont montré l'association de *Porphyromonas gingivalis* et *Porphyromonas endodontalis* dans des échantillons recueillis dans des pulpes nécrotiques chez des diabétiques. Mais l'échantillon était trop petit pour établir une véritable conclusion.

### 3.2.3. Lésions périapicales :

Chez les patients non diabétiques, les bactéries et leurs produits dérivés présents dans la pulpe nécrotique affectent les tissus périapicaux, conduisant à une infection périapicale chronique avec résorption des tissus durs (os et cément) et destruction du desmodonte (136) (62). La sévérité de la réponse immunitaire au sein du périapex est directement corrélée au nombre et à la virulence des agents bactériens (140). Dans le granulome, la réponse s'organise et les microorganismes pathogènes sont contenus par les polynucléaires neutrophiles, les cellules épithéliales, et un grand nombre de cellules immunocompétentes telles que les macrophages, les lymphocytes CD4+, CD8+, les *natural killer*, et les mastocytes.

Cet exsudat inflammatoire contient également de nombreuses cytokines jouant un rôle dans le remodelage du tissu osseux. Certaines cytokines sont activatrices de la résorption osseuse comme le TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$ , IL-2, IL-12, produits par les lymphocytes T helper 1. A l'inverse, les lymphocytes T helper 2 sécrètent des cytokines telles que IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13, qui sont considérées comme des inhibiteurs de la résorption osseuse (141).

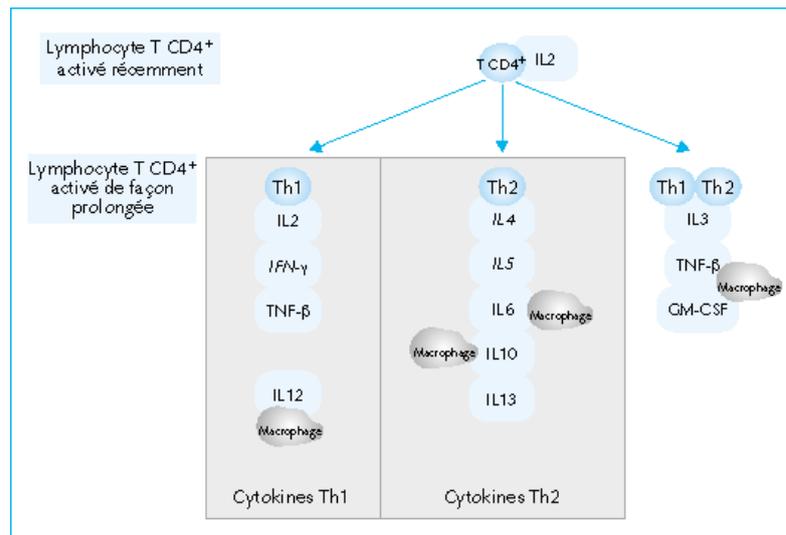


Figure 19: les cytokines de type Th1 ou Th2 (142).

Les cytokines produites par les clones Th1 ou Th2 et par les monocytes/macrophages sont représentées selon les résultats obtenus chez la souris. Celles en italique sont également valables chez l'homme pour classer le type de réponse.

Jusqu'à présent, le taux de glucose dans la réponse inflammatoire peut être associé à une réduction d'IL-4 et d'ostéoprotégérine, puissant inhibiteur de la résorption osseuse. De même, on constate une augmentation des IL-1, 6, 8 et 10, du TNF- $\alpha$ , et du facteur RANKL, molécule de différenciation des ostéoclastes. Cette nouvelle balance pourrait expliquer les effets de l'hyperglycémie sur le remodelage osseux dans des conditions infectieuses. Le processus de résorption osseuse comprend deux étapes :

- Différenciation des ostéoclastes : par l'expression du facteur RANKL exprimé par les ostéoblastes et les lymphocytes T, les ostéoclastes précurseurs (monocyte, macrophage) se différencient en ostéoclastes plurinucléés. L'expression du facteur RANKL est directement proportionnelle à l'étendue de l'infection. La liaison de RANKL sur son récepteur RANK enclenche spécifiquement une expression génique : *Fos1*, essentielle pour l'activation et la maturation des ostéoclastes.

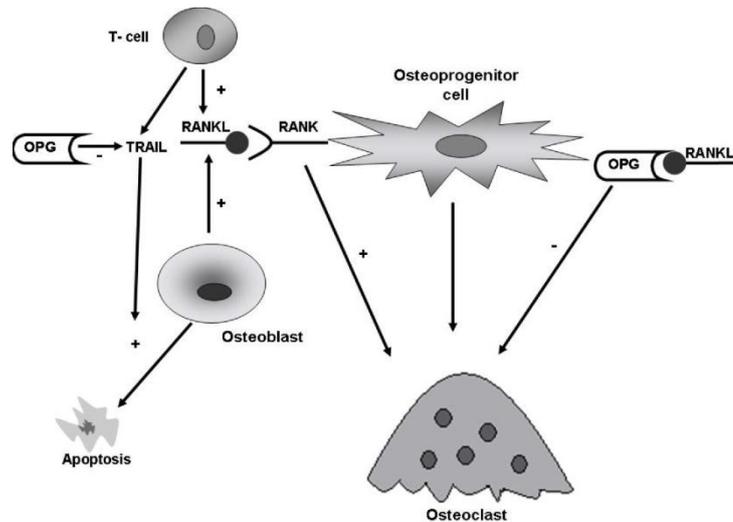


Figure 20: le système OPG/RANK/RANKL et ses interactions (143).

- Activation des ostéoclastes : Le processus de résorption osseuse commence par l'action du facteur de croissance hématopoïétique CSF-1 et de la cytokine RANKL. Cela recrute les cellules plurinucléées qui adhèrent à l'os, et les différencient en ostéoclastes matures. Ces ostéoclastes matures sécrètent des protons et des enzymes lytiques entre l'os et la surface basale de leur cellule.

La streptozotocine est une substance chimique naturelle, particulièrement toxique pour les cellules  $\beta$  pancréatiques produisant l'insuline. En injectant cette substance chez des rats, un diabète est alors induit. Après étude histologique de la partie périapicale de dents ayant subi une exposition pulpaire, il a été remarqué chez ces rats « diabétiques », en comparaison à des rats tests : (144)

- une augmentation de la résorption osseuse,
- une augmentation de l'inflammation du ligament desmodontal dans la partie apicale,
- une augmentation de résorption de la racine.

Après 30 et 90 jours de traitement à la streptozotocine, les rats présentaient des médiateurs de l'inflammation et des modifications de structure de la pulpe.

### 3.2.4. Traitement :

Les patients diabétiques ont de plus forts risques de développer une lésion périapicale sur une dent traitée endodontiquement, et une faible probabilité de succès du traitement endodontique sur une dent présentant une lésion périapicale (136).

Une étude menée par Mindiola et al. suggère que le diabète contribue à diminuer la densité du traitement endodontique (145) de par l'augmentation de produits inflammatoires entre autre. En analysant le pronostic à long terme de dents ayant bénéficié d'un traitement

canalaire non chirurgical chez des patients diabétiques, il a été montré que le diabète était un facteur de risque d'avulsion dentaire après traitement canalaire (146).

Les praticiens doivent être conscients de la relation possible entre infections endodontiques et diabète, et le prendre en considération lorsqu'ils traitent un patient diabétique.

### **3.2.5. Conclusion :**

- Les parodontites apicales sont plus nombreuses chez les diabétiques (136) ;
- Les sujets diabétiques et sains ont la même prévalence de développement de caries, mais les parodontites apicales sont plus fréquentes chez les diabétiques, il existe donc chez ces patients une inhibition de la formation de dentine cicatricielle (62) ;
- Les sujets diabétiques ont un taux de bactéries dans le canal plus important en comparant avec des sujets sains. Ce sont en majorité des bactéries anaérobies qui se sont développées grâce au manque d'apport en oxygène dans le canal (62);
- Les sujets diabétiques ont une forte réaction inflammatoire, qui est due aux micro angiopathies et au taux de sucre qui inhibe la fonction des macrophages (137);
- Le pronostic d'avulsion après traitement endodontique chez un sujet diabétique est supérieur à celui d'un patient sain (146) ;
- La faible probabilité de succès du traitement endodontique chez le diabétique est due au retard de cicatrisation et au grand nombre de bactéries dans le canal (145).

## **3.3. Effets des lésions périapicales sur le diabète :**

### **3.3.1. Etat de la littérature :**

Une étude de 2007 a montré le lien qu'il existe entre contrôle glycémique et infection apicale, chez le patient diabétique. Cette étude décrit les effets d'une inflammation apicale et de son traitement endodontique sur le dosage en insuline sur un homme de 70 ans qui souffre d'un diabète de type 2 mal contrôlé (147).

La méthode utilisée à été de suivre l'exacerbation d'une lésion endo-parodontale. Le patient remarque alors une augmentation soudaine de sa demande en insuline. Après trois jours, le patient réussit à trouver le dosage quasi parfait pour maintenir sa glycémie. Dans ce même temps, la dent est symptomatique à la pression, et la radio montre une ostéolyse tout autour de la dent.

Les résultats ont montré qu'un jour après l'ampliation canalaire, les besoins en insuline ont diminué de 50% par rapport au dosage requis pendant l'infection. Par la suite, une incision et un traitement antibiotique ont été nécessaires à cause de l'abcès parodontal qui s'était formé. Malgré cet abcès, la demande en insuline est restée basse.

Ce cas clinique révèle une très forte corrélation entre l'insulino-résistance et l'inflammation dentaire. Pour éviter d'augmenter l'insulino-résistance, il semble important de faire attention aux dents nécrosées autant que n'importe quelle autre inflammation dentaire chez les patients diabétiques.

Les mécanismes de l'impact d'une lésion apicale chronique sur le diabète sont à peu près similaires à ce qui existe entre maladie parodontale et diabète (126).

### **3.3.2. Rôle des cytokines pro-inflammatoires :**

Une parodontite apicale, d'origine bactérienne, élève la concentration sanguine en cytokines pro-inflammatoires, comme l'interleukine-1-bêta (IL-1 $\beta$ ) et le TNF- $\alpha$ , facteur de nécrose tissulaire. Ces cytokines pro inflammatoires altèrent le métabolisme lipidique, conduisant à l'hyperglycémie.

Dans ce contexte où la parodontite apicale induit une augmentation de cytokines pro-inflammatoires et de facteurs lipidiques, elle peut aussi conduire potentiellement aux désordres systémiques comme une hyperlipidémie chronique et/ou une augmentation des médiateurs de l'inflammation. Ces cytokines peuvent produire un syndrome d'insulino-résistance, similaire à ce que l'on trouve dans le diabète, avec un début d'apoptose des cellules  $\beta$  du pancréas. Ainsi, la parodontite peut exacerber un diabète hyperlipidémique (type 2) avec altération des cellules immunitaires, et diminution du potentiel de réparation tissulaire. Il serait donc possible d'induire un diabète par une parodontite chronique (127).

La présence de parodontite apicale augmente le risque de mauvais contrôle glycémique (129). La parodontite pourrait initier ou propager l'insulino-résistance de la même manière que dans l'obésité, c'est-à-dire en mobilisant tout le panel de la réponse immunitaire par activation en premier lieu des cytokines (148).

Plusieurs mécanismes biologiques peuvent expliquer les interactions entre diabète et parodontite apicale. Le diabète 2 est une manifestation de la réponse inflammatoire de l'hôte, car on remarque un taux de cytokines pro inflammatoire augmenté. De même, les mécanismes de réponse de l'hôte dans la parodontite impliquent l'activation du système immunitaire inné, et spécialement en augmentant le taux de cytokines pro-inflammatoires sécrétés par les monocytes et macrophages. De plus, les infections dentaires chroniques à bactéries Gram négatives peuvent induire ou perpétuer une hausse de l'inflammation, ce qui contribue à augmenter l'insulino-résistance et le faible contrôle glycémique (129).

Les cytokines pro inflammatoires altèrent la phosphorylation des transporteurs de l'insuline, ce qui modifie en cascade la chaîne de la régulation glycémique, conduisant à une insulino-résistance.

### 3.3.3. Le rôle des bactéries dans la modification de l'équilibre glycémique :

Comme il a été démontré précédemment, il y a de nombreuses ressemblances entre diabète type 2 et parodontite apicale chronique.

Peut être que l'infection apicale chronique peut contribuer au diabète, en devenant un facteur de risque, en modifiant le contrôle glycémique. Bender et al. se sont penchés sur le sujet. Ils ont montré que la réaction inflammatoire dans le périapex était plus importante chez les diabétiques. Et que cette hausse locale de l'inflammation causait une intensification du diabète avec un taux de sucre dans le sang plus élevé, plaçant le patient dans un état de diabète non équilibré. Cela implique pour les patients de rééquilibrer le taux de sucre en augmentant leur apport en insuline. La suppression de cet état inflammatoire engendre un besoin plus faible en insuline dans la régulation de la glycémie. Ainsi, le but évident est de pouvoir supprimer toutes les infections, entre autres les infections pulpaire.

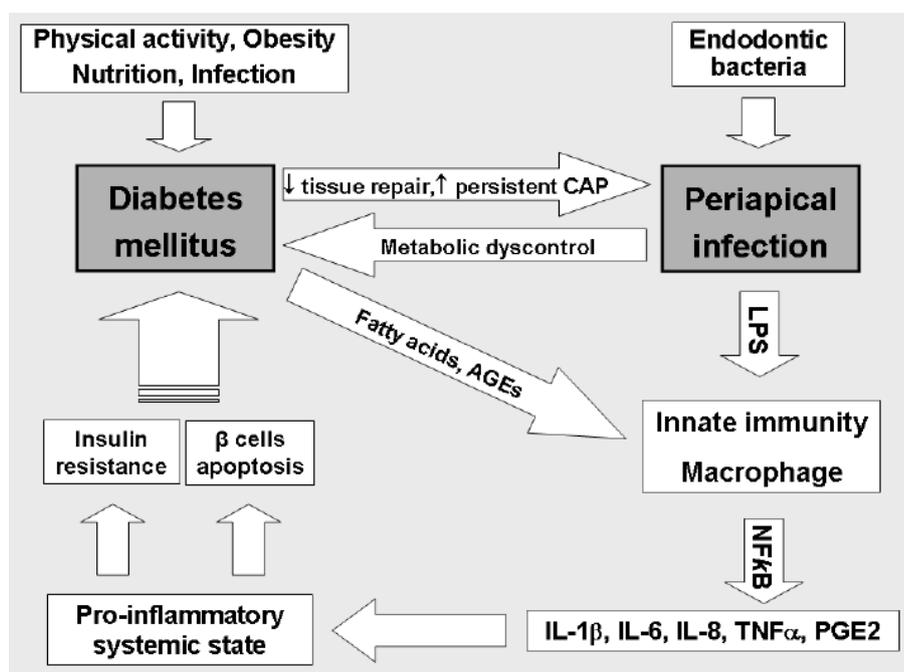


Figure 21: interaction entre infection endodontique et diabète. LPS : lipopolysaccharide, NF- $\kappa$ B nuclear factor kappa beta, CAP: chronic apical periodontitis (149).

L'inflammation chronique, traduite par la hausse des médiateurs de l'inflammation, provoque une insulino-résistance, également influencée par les facteurs génétiques et environnementaux, comme par exemple la baisse d'activité physique, la malnutrition, l'obésité, et les infections (149).

Les lésions apicales chroniques engendrent l'activation du système immunitaire inné. Les lipopolysaccharides (LPS) des bactéries anaérobies à Gram négatives, impliquées dans les infections apicales, activent des mécanismes intracellulaires (NF- $\kappa$ B) et pourraient être responsables des effets à distance des lésions périapicales sur la santé générale.

En effet, ces LPS libérés dans la circulation sanguine peuvent affecter les tissus majeurs de l'homéostasie glucidique : foie, tissu adipeux, muscle squelettique (150).

Cette activation intracellulaire de NF- $\kappa$ B se produit dans les cellules immunitaires (macrophages et polynucléaires neutrophiles), provoquant une hausse de certaines cytokines pro-inflammatoires telles qu'IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , et prostaglandines E2. Ces cytokines se répandent dans la circulation systémique, où ils interagissent avec les acides gras libres et les produits terminaux de glycation (AGES), caractéristiques du diabète type 2, dans les cellules endothéliales, les adipocytes, les hépatocytes et les cellules musculaires. Ces antigènes sont donc capables d'induire une réaction inflammatoire à distance dans l'ensemble des organes entraînant une étape précoce de l'insulino-résistance propice au développement des troubles métaboliques.

### **3.4. Proposition de prise en charge endodontique des patients diabétiques :**

Nous avons pu relever dans notre exposé plusieurs axes qui confirment la relation bidirectionnelle entre diabète et lésion inflammatoire périapicale d'origine endodontique. Nous allons tenter de proposer une adaptation de la prise en charge des patients diabétiques dans la pratique endodontique.

#### **- Dans l'interrogatoire :**

Le rapport de confiance entre soignant-soigné doit s'organiser dès le début de la prise en charge. En accordant du temps à l'interrogatoire, le patient se sent entendu et rassuré quant aux connaissances du praticien vis-à-vis de ses pathologies générales.

D'un point de vue du diabète, il conviendrait de préciser avec le patient le nom du médecin traitant, de quel type de diabète il souffre, son mode de traitement, sa régulation glycémique. Avant tout acte sanglant, l'hémoglobine glyquée est à connaître afin de ne pas entraîner de complications cicatricielles et infectieuses. Il vaut mieux reporter un acte que mettre en jeu la santé du patient.

De plus, le patient doit être informé des liens entre son diabète et sa santé bucco-dentaire. Les gingivites, parodontites, et les lésions infectieuses apicales sont à surveiller au moins tous les 6 mois.

#### **- Action sur l'inflammation :**

Les lésions périapicales sont caractérisées par une hausse des médiateurs de l'inflammation qui peuvent conduire à une hyperglycémie et à une insulino-résistance. Ainsi, une des solutions envisagée afin d'améliorer l'équilibre glycémique serait d'avoir une action anti-inflammatoire, qu'elle soit topique ou locale.

A l'inverse, le diabète est responsable d'un plus grand nombre de développement de lésions périapicales. Une action anti-inflammatoire pourrait permettre une baisse de l'activité des cellules immunocompétentes, et réduire l'activation de la résorption osseuse au niveau du périapex.

- Action sur les bactéries :

Un panoramique dentaire semble indiqué pour une bonne prise en charge du patient diabétique. En effet l'éradication des foyers infectieux d'origine dentaire, même si asymptomatiques, est incontournable pour permettre au diabétique d'améliorer son contrôle glycémique. Nous avons désormais à notre disposition des systèmes d'imagerie en 3D (Cone Beam) qui peuvent également nous aider à diagnostiquer une lésion chronique au niveau du périapex si le panoramique dentaire en 2D ne suffit pas.

Dès lors que l'on a relevé les foyers infectieux susceptibles de nuire à l'homéostasie glucidique, il va falloir tenter de prioriser notre action de chirurgien dentiste. On a pu voir tout au long de ce travail que le diabétique a un potentiel de cicatrisation plus faible qu'un patient sain. De plus, un traitement canalaire est parfois source d'échecs, et les lésions périapicales d'origine endodontique se développent plus chez un patient diabétique que chez un patient sain. Il devient évident que l'idéal chez le diabétique est d'éviter tout traitement canalaire pour prévenir les possibles échecs.

Ainsi, la priorité devient l'Odontologie Conservatrice et Restauratrice, avant que les caries ne s'aggravent et n'aboutissent en biopulpectomie, car il y a plus de susceptibilité à développer une parodontite apicale chez le diabétique.

Pour les caries profondes dont le traitement aboutira en traitement canalaire, la mise en place de la digue doit être systématique. Le protocole endodontique doit être respecté afin d'éliminer boue dentinaire, bactéries Gram négatives et leurs produits, qui pourraient conduire à la formation de lésions dans le périapex ainsi qu'à l'échec du traitement étiologique.

Pour les dents déjà traitées endodontiquement, et présentant des signes de lésions périapicales, le pronostic d'avulsion chez un sujet diabétique est supérieur à celui d'un patient sain. Et même après retraitement d'une dent présentant déjà une LIPOE, il sera plus difficile voire impossible à cicatriser. Le patient doit être informé des plus grands risques d'avulsion et du pronostic plutôt défavorable..

On pourrait envisager d'apporter au patient un traitement antibiotique afin d'aider son système immunitaire. Une antibiothérapie ciblée sur les bactéries anaérobies Gram négatives induisant l'apparition de lésions apicales chroniques s'ajouterait au traitement étiologique de biopulpectomie.

Quant à la chirurgie rétrograde, elle pourrait être indiquée afin d'éliminer kyste et infection, mais nous savons néanmoins que le potentiel de cicatrisation du diabétique est limité et que l'hémoglobine glyquée est un frein à toute chirurgie.

## CONCLUSION:

L'odontologie présente un aspect biologique dans la pratique clinique avec une connaissance nécessaire sur les pathologies générales, associées de près ou de loin à la cavité buccale. Comme on l'a vu, les patients diabétiques sont de plus en plus nombreux, et leur besoin de soins est important. Les soins dentaires sont d'ailleurs vivement recommandés pour éviter toute complication infectieuse. On connaît surtout l'apparition de maladies parodontales. Néanmoins, nous avons pu voir dans ce travail le lien à double sens qu'il existe entre hyperglycémie et lésions périapicales.

Les lésions inflammatoires périapicales d'origine endodontique faisant suite à une nécrose pulpaire ou à une réinfection après biopulpectomie sont souvent traitées par extraction de la dent. Et nous avons mis en évidence que ces lésions sont d'autant plus nombreuses chez un patient diabétique.

Au cours de ce travail, nous avons étudié la relation bidirectionnelle entre diabète et lésions périapicales. Nos analyses ont montré un lien fort entre ces deux pathologies, au niveau biologique et épidémiologique.

Ainsi, nous avons proposé une prise en charge spécifique adaptée aux patients diabétiques, d'un point de vue endodontique, afin d'améliorer la prise en charge globale. Les chirurgiens dentistes pourraient ainsi s'ils le souhaitent améliorer la qualité de leur soin et cibler les réels enjeux d'une endodontie conservatrice chez les diabétiques.

Les recherches effectuées pour mener à bien ce travail ont été très enrichissantes, et s'intègrent dans les objectifs de santé publique. Ce recueil pose les bases des connaissances bibliographiques actuelles pour une étude clinique qui va être menée par le CHU de Toulouse, en partenariat avec l'INSERM, en 2015.

Vu le Directeur  
V. Blasco - Bague



Vu, le Président du Jury



Ph. Pomar

## BIBLIOGRAPHIE:

1. Sherwin R, Jastreboff AM. Year in diabetes 2012: the diabetes tsunami. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(12):4293-301.
2. OMS | Diabète [Internet]. WHO. [cité 22 août 2014]. Disponible sur: [http://www.who.int/topics/diabetes\\_mellitus/fr/](http://www.who.int/topics/diabetes_mellitus/fr/)
3. Ferrannini E. Physiology of glucose homeostasis and insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2012;41(1):25-39.
4. Schober E, Rami B, Grabert M, Thon A, Kapellen T, Reinehr T, et al. Phenotypical aspects of maturity-onset diabetes of the young (MODY diabetes) in comparison with Type 2 diabetes mellitus (T2DM) in children and adolescents: Experience from a large multicentre database. *Diabet Med.* 2009;26(5):466-73.
5. Gerbitz K-D, van den Ouweland JM, Maassen J, Jaksch M. Mitochondrial diabetes mellitus: a review. *Biochim Biophys Acta BBA-Mol Basis Dis.* 1995;1271(1):253-60.
6. Bonaldi C, Vernay M, Roudier C, Salanave B, Oleko A, Malon A, et al. A first national prevalence estimate of diagnosed and undiagnosed diabetes in France in 18-to 74-year-old individuals: the French Nutrition and Health Survey 2006/2007. *Diabet Med.* 2011;28(5):583-9.
7. Fagot-Campagna A, Romon I, Fosse S, Roudier C, others. Prévalence et incidence du diabète, et mortalité liée au diabète en France. Synthèse Épidémiologique Inst Veille Sanit INVSEn Ligne [Internet]. 2010 [cité 22 août 2014]; Disponible sur: [http://212.234.146.165/publications/2010/plaquette\\_diabete/plaquette\\_diabete.pdf](http://212.234.146.165/publications/2010/plaquette_diabete/plaquette_diabete.pdf)
8. Pathak A, Rouet P, Despas F, Jourdan G, Verwaerde P, Galinier M, et al. Obésité et hypertension artérielle: épidémiologie, physiopathologie et prise en charge. *Mt Cardio.* 2007;3(3):169-77.
9. Pathak A, Galinier M, Senard J-M. Obésité et maladies cardiovasculaires: physiopathologie, comorbidités et effet de la perte de poids. *MT Cardio.* 2007;3(3):187-92.
10. Diabete de type 2 epidemiologie [Internet]. [cité 3 sept 2014]. Disponible sur: <http://diabete2.free.fr/Epidemio.htm>
11. Hertel S, Moebus S, Viehmann A, Nonnemacher M, Jakobs H, Möhlenkamp S, et al. Urban Air Pollution And Incidence Of Diabetes Mellitus. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183:A5426.
12. Naville D, Pinteur C, Vega N, Menade Y, Vigier M, Bourdais AL, et al. Low-dose food contaminants trigger sex-specific, hepatic metabolic changes in the progeny of obese mice. *FASEB J.* 9 janv 2013;27(9):3860-70.
13. De Santé HA. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM): Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2: Recommandation de bonne pratique. *Www Has-Sante Frportailuploadocsapplicationpdf2013-0210irp04recodiabetetype2 Pdf.* 2013;

14. Diabète de Type 2 [Internet]. [cité 3 sept 2014]. Disponible sur: <http://www.ftlpo.net/dossiers/2005/diabete/diab2.htm>
15. Scheen A, Paquot N, Jandrain B. Comment j'explore ... Le risque d'un patient d'évoluer vers un diabète de type 2. [Internet]. 2002 [cité 22 août 2014]. Disponible sur: <http://orbi.ulg.ac.be/handle/2268/12481>
16. Philippe SA et J. Hypoglycémie et Diabète. 4 juin 2008;Volume 160(22):1376-82.
17. Crozet C, d' IVERNOIS J-F. L'apprentissage de la perception des symptômes fins par des patients diabétiques: compétence utile pour la gestion de leur maladie. *Rech Éducat*. 2010;(3):197-219.
18. La régulation de la glycémie [Internet]. [cité 1 oct 2014]. Disponible sur: <http://www.svt-biologie-premiere.bacdefrancais.net/regulation-glycemie.php>
19. Mouzaki M, Allard JP. The role of nutrients in the development, progression, and treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Gastroenterol*. 2012;46(6):457-67.
20. Barrett ML, Udani JK. A proprietary alpha-amylase inhibitor from white bean (*Phaseolus vulgaris*): a review of clinical studies on weight loss and glycemic control. *Nutr J*. 2011;10:24.
21. leçon complète partie 2 [Internet]. [cité 3 sept 2014]. Disponible sur: [http://m.maleplate.free.fr/le%E7ons/cycle%20central/B%20fonctionnement%20de%20l%20organisme%20et%20energie/lecon\\_complete.htm](http://m.maleplate.free.fr/le%E7ons/cycle%20central/B%20fonctionnement%20de%20l%20organisme%20et%20energie/lecon_complete.htm)
22. Berthillier G, Got R. Glucokinase microsomique du foie de rat. Un enzyme régulateur de la glycolyse? *Febs Lett*. 1970;8(3):122-4.
23. SCHEMA DU METABOLISME DETAILLE DU GLUCOSE ET DU GLYCOGENE DANS LA CELLULE DU FOIE - Intellego.fr [Internet]. [cité 3 sept 2014]. Disponible sur: <http://www.intellego.fr/soutien-scolaire--/aide-scolaire-svt/schema-du-metabolisme-detaille-du-glucose-et-du-glycogene-dans-la-cellule-du-foie/38415>
24. Khan A, Pessin J. Insulin regulation of glucose uptake: a complex interplay of intracellular signalling pathways. *Diabetologia*. 2002;45(11):1475-83.
25. Martin-Gronert MS, Ozanne SE. Metabolic programming of insulin action and secretion. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14(s3):29-39.
26. Hocking S, Samocha-Bonet D, Milner K-L, Greenfield JR, Chisholm DJ. Adiposity and insulin resistance in humans: the role of the different tissue and cellular lipid depots. *Endocr Rev*. 2013;34(4):463-500.
27. Leto D, Saltiel AR. Regulation of glucose transport by insulin: traffic control of GLUT4. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2012;13(6):383-96.
28. Badaut J, Brunet J-F, Guérin C, Regli L, Pellerin L. Alteration of glucose metabolism in cultured astrocytes after AQP9-small interference RNA application. *Brain Res*. 2012;1473:19-24.

29. Bhat VK, Kerr BD, Vasu S, Flatt PR, Gault VA. A DPP-IV-resistant triple-acting agonist of GIP, GLP-1 and glucagon receptors with potent glucose-lowering and insulinotropic actions in high-fat-fed mice. *Diabetologia*. 2013;56(6):1417-24.
30. Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB, others. Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest*. 2006;116(116 (7)):1793-801.
31. Di Dalmazi G, Pagotto U, Pasquali R, Vicennati V. Glucocorticoids and type 2 diabetes: from physiology to pathology. *J Nutr Metab [Internet]*. 2012 [cité 22 août 2014];2012. Disponible sur: <http://downloads.hindawi.com/journals/jnume/2012/525093.pdf>
32. Microbiota G. Involvement of gut microbiota in the development of low-grade inflammation and type 2 diabetes associated with obesity. 2012 [cité 22 août 2014]; Disponible sur: <http://www.landesbioscience.com/journals/gutmicrobes/2011GUTMICROBES0041R.pdf>
33. Amar J, Burcelin R, Ruidavets JB, Cani PD, Fauvel J, Alessi MC, et al. Energy intake is associated with endotoxemia in apparently healthy men. *Am J Clin Nutr*. 2008;87(5):1219-23.
34. Liou AP, Paziuk M, Luevano J-M, Machineni S, Turnbaugh PJ, Kaplan LM. Conserved shifts in the gut microbiota due to gastric bypass reduce host weight and adiposity. *Sci Transl Med*. 2013;5(178):178ra41-178ra41.
35. Prentki M, Nolan CJ, others. Islet  $\beta$  cell failure in type 2 diabetes. *J Clin Invest*. 2006;116(7):1802-12.
36. Magnan C. Lipotoxicité et insulino-résistance. *Nutr Clin Métabolisme*. juin 2006;20(2):108-13.
37. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*. 2007;56(7):1761-72.
38. Hosoi T, Yokoyama S, Matsuo S, Akira S, Ozawa K. Myeloid differentiation factor 88 (MyD88)-deficiency increases risk of diabetes in mice. *PLoS One*. 2010;5(9):e12537.
39. Shulman GI, others. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest*. 2000;106(2):171-6.
40. Randle PJ, Garland PB, Hales CN, Newsholme EA. The glucose fatty-acid cycle its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *The Lancet*. 1963;281(7285):785-9.
41. Dépense énergétique [Internet]. [cité 3 sept 2014]. Disponible sur: <http://sist.education.gov.mg/UMVFmiroir/campus-nutrition/cycle1/Poly/2100fra.html>
42. Kolb H, Eizirik DL. Resistance to type 2 diabetes mellitus: a matter of hormesis? *Nat Rev Endocrinol*. 2011;8(3):183-92.
43. Burcelin R, Serino M, Chabo C, Blasco-Baque V, Amar J. Gut microbiota and diabetes: from pathogenesis to therapeutic perspective. *Acta Diabetol*. 1 déc 2011;48(4):257-73.

44. Hotamisligil GS. Role of endoplasmic reticulum stress and c-Jun NH2-terminal kinase pathways in inflammation and origin of obesity and diabetes. *Diabetes*. 2005;54(suppl 2):S73-8.
45. Scheen A. Pièges et conseils à propos de l'utilisation des antidiabétiques oraux conventionnels. *Rev Médicale Liège* [Internet]. 2002 [cité 22 août 2014];57(5). Disponible sur: <http://orbi.ulg.ac.be/handle/2268/10594>
46. Archambeaud F. Actualités thérapeutiques dans le diabète de type 2. *Actual Pharm Hosp*. mai 2008;4(14):13-7.
47. Hanaire-Broutin H. Insulinothérapie et autosurveillance glycémique : schéma thérapeutique et recommandations. *Diabetes Metab*. avr 2003;29(2, Part 2):2S21-2S25.
48. Zatz R, Brenner BM. Pathogenesis of diabetic microangiopathy. The hemodynamic view. *Am J Med*. mars 1986;80(3):443-53.
49. Fagot-Campagna A, Fosse S, Weill A, Simon D, Varroud-Vial M. Rétinopathie et neuropathie périphérique liées au diabète en France métropolitaine: dépistage, prévalence et prise en charge médicale, étude Entred 2001. *Bull Epidemiol Hebd*. 2005;12(13):48-50.
50. Ophtalmologie, diabète et rétinopathie diabétique - Perpignan [Internet]. [cité 3 sept 2014]. Disponible sur: <http://www.ophtalmo-perpignan.fr/diabete-perpignan.html>
51. Selby JV, Fitz-Simmons SC, Newman JM, Katz PP, Sepe S, Showstack J. The natural history and epidemiology of diabetic nephropathy: implications for prevention and control. *Jama*. 1990;263(14):1954-60.
52. Ito H, Takeuchi Y, Ishida H, Antoku S, Abe M, Mifune M, et al. High frequencies of diabetic micro-and macroangiopathies in patients with type 2 diabetes mellitus with decreased estimated glomerular filtration rate and normoalbuminuria. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;gfp579.
53. Al-Maskari AY, Al-Maskari MY, Al-Sudairy S. Oral Manifestations and Complications of Diabetes Mellitus. *Sultan Qaboos Univ Med J*. mai 2011;11(2):179-86.
54. Løe H. Periodontal Disease: The sixth complication of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 1 janv 1993;16(1):329-34.
55. Taylor GW. Periodontal treatment and its effects on glycemic control: A review of the evidence. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology*. 1999;87(3):311-6.
56. Khovidhunkit SP, Suwantuntula T, Thaweboon S, Mitirattanakul S, Chomkhakhai U, Khovidhunkit W, et al. Xerostomia, hyposalivation, and oral microbiota in type 2 diabetic patients: a preliminary study. *Med J Med Assoc Thai*. 2009;92(9):1220.
57. Lamey P-J, Darwaza A, Fisher BM, Samaranayake LP, MacFarlane TW, Frier BM. Secretor status, candidal carriage and candidal infection in patients with diabetes mellitus. *J Oral Pathol Med*. 1988;17(7):354-7.

58. Huang T-T, Tseng F-Y, Liu T-C, Hsu C-J, Chen Y-S. Deep neck infection in diabetic patients: comparison of clinical picture and outcomes with nondiabetic patients. *Otolaryngol-Head Neck Surg.* 2005;132(6):943-7.
59. Rao DD, Desai A, Kulkarni RD, Gopalkrishnan K, Rao CB. Comparison of maxillofacial space infection in diabetic and nondiabetic patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology.* 2010;110(4):e7-12.
60. Collin H-L, Uusitupa M, Niskanen L, Koivisto A-M, Markkanen H, Meurman JH. Caries in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology.* 1998;85(6):680-5.
61. Abiko Y, Selimovic D. DIABETES. REVIEW. *Bosn J Basic Med Sci.* 2010;10(3):186-91.
62. Stéphane Simon, Pierre Machtou, Wihelm J. Pertot. *Endodontie.* Editions CdP; 2012. 544 p.
63. Al Morabit S. La microbiologie endodontique : Physiopathogénie et Médication. 2000 [cité 6 juin 2014]; Disponible sur: <http://toubkal.imist.ma/handle/123456789/540>
64. FOLIGUET M, BRAVETTI M. ASPECTS CLINIQUES ET HISTOLOGIQUES DES KYSTES ET GRANULOMES PERIAPICAUX: A PROPOS DE 30 CAS. 2006 [cité 6 juin 2014]; Disponible sur: [http://docnum.univ-lorraine.fr/public/SCDPHA\\_TD\\_2006\\_GIRSCH\\_PATRICK.pdf](http://docnum.univ-lorraine.fr/public/SCDPHA_TD_2006_GIRSCH_PATRICK.pdf)
65. Musette P, Auckbur IA, Begon É. Immunité innée : Expression cutanée et fonction des récepteurs Toll-like. *MS Médecine Sci.* 2006;22(2):149-52.
66. Imler J, Reichhart J. Immunité innée : deux récepteurs pour détecter l'ADN bactérien. *médecine/sciences.* 2001;17(4):510.
67. Activation des lymphocytes – Cours Pharmacie [Internet]. [cité 31 juill 2014]. Disponible sur: <http://www.cours-pharmacie.com/immunologie/activation-des-lymphocytes.html>
68. Kakehashi S, Stanley HR, Fitzgerald RJ. The effects of surgical exposures of dental pulps in germ-free and conventional laboratory rats. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1965;20(3):340-9.
69. Sundqvist G. Associations between microbial species in dental root canal infections. *Oral Microbiol Immunol.* 1992;7(5):257-62.
70. Leonardo MR, Rossi MA, Silva LA, Ito IY, Bonifácio KC. EM evaluation of bacterial biofilm and microorganisms on the apical external root surface of human teeth. *J Endod.* 2002;28(12):815-8.
71. Résultats Google <http://drjeromebruy.free.fr/soins.8.jpg> [Internet]. Disponible sur: [http://www.google.fr/imgres?imgurl=http%3A%2F%2Fdrjeromebruy.free.fr%2Fsoins.8.jpg&imgrefurl=http%3A%2F%2Fdrjeromebruy.free.fr%2Fsoins.htm&h=409&w=321&tbnid=t8N3CqKpCd9qvM%3A&zoom=1&docid=\\_f-W0EQj\\_ELSTM&ei=zpEZVPvOMsWI7Aa2soHwBw&tbm=isch&client=firefox-a&iact=rc&uact=3&dur=470&page=3&start=42&ndsp=25&ved=0COIBEK0DMD4](http://www.google.fr/imgres?imgurl=http%3A%2F%2Fdrjeromebruy.free.fr%2Fsoins.8.jpg&imgrefurl=http%3A%2F%2Fdrjeromebruy.free.fr%2Fsoins.htm&h=409&w=321&tbnid=t8N3CqKpCd9qvM%3A&zoom=1&docid=_f-W0EQj_ELSTM&ei=zpEZVPvOMsWI7Aa2soHwBw&tbm=isch&client=firefox-a&iact=rc&uact=3&dur=470&page=3&start=42&ndsp=25&ved=0COIBEK0DMD4)
72. Molander A, Reit C, Dahlén G, Kvist T. Microbiological status of root-filled teeth with apical periodontitis. *Int Endod J.* 1998;31(1):1-7.

73. González-Moles MA, González NM. Bacterial infections of pulp and periodontal origin. *Med Oral Patol Oral Cirurgia Bucal*. 2003;9:34-6.
74. Seltzer S, Farber PA. Microbiologic factors in endodontology. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1994;78(5):634-45.
75. LEFEVRE B, BENSADOUN R-J, BLANCHARD P, DENES E, ESNAULT V, GOMES J, et al. Prise en charge des foyers infectieux bucco-dentaires; Disponible sur: [http://www.societechirorale.com/Recommandations/recommandations\\_foyers\\_infectieux.pdf](http://www.societechirorale.com/Recommandations/recommandations_foyers_infectieux.pdf)
76. Debelian GJ, Olsen I, Tronstad L. Bacteremia in conjunction with endodontic therapy. *Dent Traumatol*. 1995;11(3):142-9.
77. Sundqvist G. Taxonomy, ecology, and pathogenicity of the root canal flora. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1994;78(4):522-30.
78. FABRICIUS L, DAHLÉN G, HOLM SE, MÖLLER JR A. Influence of combinations of oral bacteria on periapical tissues of monkeys. *Eur J Oral Sci*. 1982;90(3):200-6.
79. Dahlen G, Bergenholtz G. Endotoxic activity in teeth with necrotic pulps. *J Dent Res*. 1980;59(6):1033-40.
80. Mouton C, Robert JC, Trahan L. *Bactériologie bucco-dentaire*. Elsevier Masson; 1994.
81. Summers L. The incidence of epithelium in periapical granulomas and the mechanism of cavitation in apical dental cysts in man. *Arch Oral Biol*. 1974;19(12):1177-IN25.
82. drabbnaseem. Radicular cyst or Periapical cyst [Internet]. Santé & Médecine présenté à; 15:35:53 UTC . Disponible sur: <http://fr.slideshare.net/drabbnaseem/radicular-cyst-or-periapical-cyst>
83. Rolph HJ, Lennon A, Riggio MP, Saunders WP, MacKenzie D, Coldero L, et al. Molecular identification of microorganisms from endodontic infections. *J Clin Microbiol*. 2001;39(9):3282-9.
84. Sunde PT, Olsen I, Lind PO, Tronstad L. Extraradicular infection: a methodological study. *Dent Traumatol*. 2000;16(2):84-90.
85. Ten Cate AR. The epithelial cell rests of Malassez and the genesis of the dental cyst. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. déc 1972;34(6):956-64.
86. Trope M, Pettigrew J, Petras J, Barnett F, Tronstad L. Differentiation of radicular cyst and granulomas using computerized tomography. *Dent Traumatol*. 1 avr 1989;5(2):69-72.
87. Granulome périapical; [Internet]. Disponible sur: [https://lookfordiagnosis.com/mesh\\_info.php?term=granulome+p%C3%A9riapical&lang=4#](https://lookfordiagnosis.com/mesh_info.php?term=granulome+p%C3%A9riapical&lang=4#)
88. Aas JA, Paster BJ, Stokes LN, Olsen I, Dewhirst FE. Defining the Normal Bacterial Flora of the Oral Cavity. *J Clin Microbiol*. 11 janv 2005;43(11):5721-32.
89. GARRIC J. *Utilisation de la digue au cabinet dentaire*. 2012.

90. Boutsoukis C, Lambrianidis T, Vasiliadis L. Clinical relevance of standardization of endodontic irrigation needle dimensions according to the ISO 9626: 1991 and 9626: 1991/Amd 1: 2001 specification. *Int Endod J.* 2007;40(9):700-6.
91. Hasselgren G, Olsson B, Cvek M. Effects of calcium hydroxide and sodium hypochlorite on the dissolution of necrotic porcine muscle tissue. *J Endod.* 1988;14(3):125-7.
92. Mohammadi Z, Karim Soltani M, Shalavi S, Yazdizadeh M, Jafarzadeh M. Calcium hydroxide-based root canal sealers: an updated literature review. *Compend Contin Educ Dent Jamesburg NJ* 1995. mai 2014;35(5):334-40.
93. Soares I, Goldberg F, Massone EJ, Soares IM. Periapical tissue response to two calcium hydroxide-containing endodontic sealers. *J Endod.* 1990;16(4):166-9.
94. Leonardo R de T, Consolaro A, Carlos IZ, Leonardo MR. Evaluation of cell culture cytotoxicity of five root canal sealers. *J Endod.* 2000;26(6):328-30.
95. Sjögren ULF, Hägglund B, Sundqvist G, Wing K. Factors affecting the long-term results of endodontic treatment. *J Endod.* 1990;16(10):498-504.
96. Machtou P. Etanchéité apicale versus étanchéité coronaire. *Réal Clin.* 2004;15(1):5.
97. Nair PNR. Pathogenesis of Apical Periodontitis and the Causes of Endodontic Failures. *Crit Rev Oral Biol Med.* 11 janv 2004;15(6):348-81.
98. root\_canal/t10\_root\_canal\_problems.htm [Internet]. [cité 20 août 2014]. Disponible sur: [http://www.animated-teeth.com/root\\_canal/t10\\_root\\_canal\\_problems.htm](http://www.animated-teeth.com/root_canal/t10_root_canal_problems.htm)
99. Sundqvist G, Figdor D, Persson S, Sjögren U. Microbiologic analysis of teeth with failed endodontic treatment and the outcome of conservative re-treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology.* 1998;85(1):86-93.
100. Nair PNR. On the causes of persistent apical periodontitis: a review. *Int Endod J.* 2006;39(4):249-81.
101. Nair PN, Sjögren U, Krey G, Kahnberg K-E, Sundqvist G. Intraradicular bacteria and fungi in root-filled, asymptomatic human teeth with therapy-resistant periapical lesions: a long-term light and electron microscopic follow-up study. *J Endod.* 1990;16(12):580-8.
102. Siqueira Jr JF, Rôças IN. Polymerase chain reaction–based analysis of microorganisms associated with failed endodontic treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology.* 2004;97(1):85-94.
103. Love RM, Jenkinson HF. Invasion of dentinal tubules by oral bacteria. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2002;13(2):171-83.
104. Love RM, McMillan MD, Jenkinson HF. Invasion of dentinal tubules by oral streptococci is associated with collagen recognition mediated by the antigen I/II family of polypeptides. *Infect Immun.* 1997;65(12):5157-64.
105. Evans M, Davies JK, Sundqvist G, Figdor D. Mechanisms involved in the resistance of *Enterococcus faecalis* to calcium hydroxide. *Int Endod J.* 2002;35(3):221-8.

106. Love RM. *Enterococcus faecalis*—a mechanism for its role in endodontic failure. *Int Endod J.* 2001;34(5):399-405.
107. Siqueira JF. Aetiology of root canal treatment failure: why well-treated teeth can fail. *Int Endod J.* 2001;34(1):1-10.
108. Simon JH. Incidence of periapical cysts in relation to the root canal. *J Endod.* 1980;6(11):845-8.
109. Ramachandran Nair PN. Non-microbial etiology: periapical cysts sustain post-treatment apical periodontitis. *Endod Top.* 2003;6(1):96-113.
110. Ramachandran Nair PN. Non-microbial etiology: foreign body reaction maintaining post-treatment apical periodontitis. *Endod Top.* 2003;6(1):114-34.
111. Nair PN. New perspectives on radicular cysts: do they heal? *Int Endod J.* 1998;31(3):155-60.
112. Sjögren U, Sundqvist G, Nair PM. Tissue reaction to gutta-percha particles of various sizes when implanted subcutaneously in guinea pigs. *Eur J Oral Sci.* 1995;103(5):313-21.
113. Sjögren U, Mukohyama H, Roth C, Sundqvist G, Lerner UH. Bone-resorbing activity from cholesterol-exposed macrophages due to enhanced expression of interleukin-1 $\alpha$ . *J Dent Res.* 2002;81(1):11-6.
114. Nair PNR, Sjögren U, Schumacher E, Sundqvist G. Radicular cyst affecting a root-filled human tooth: a long-term post-treatment follow-up. *Int Endod J.* 1993;26(4):225-33.
115. Nair PN, Sjögren U, Krey G, Sundqvist G. Therapy-resistant foreign body giant cell granuloma at the periapex of a root-filled human tooth. *J Endod.* 1990;16(12):589-95.
116. Seltzer S, Bender IB, Turkenkopf S. Factors affecting successful repair after root canal therapy. *J Am Dent Assoc* 1939. 1963;67:651.
117. Knoblich R. Pulmonary granulomatosis caused by vegetable particles. So-called lentil pulse pneumonia. *Am Rev Respir Dis.* 1969;99(3):380-9.
118. White E. Paper point in mental foramen: report of a case. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1968;25(4):630-2.
119. Sedgley CM, Messer H. Long-term retention of a paper point in the periapical tissues: a case report. *Dent Traumatol.* 1993;9(3):120-3.
120. Love RM, Firth N. Histopathological profile of surgically removed persistent periapical radiolucent lesions of endodontic origin. *Int Endod J.* 2009;42(3):198-202.
121. Nair PN, Sjögren U, Figdor D, Sundqvist G. Persistent periapical radiolucencies of root-filled human teeth, failed endodontic treatments, and periapical scars. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology.* 1999;87(5):617-27.
122. Nishimura F, Takahashi K, Kurihara M, Takashiba S, Murayama Y. Periodontal Disease as a Complication of Diabetes Mellitus\*. *Ann Periodontol.* 1998;3(1):20-9.

123. Tremaroli V, Bäckhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature*. 2012;489(7415):242-9.
124. Lumeng CN, Bodzin JL, Saltiel AR, others. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *J Clin Invest*. 2007;117(1):175-84.
125. Grossi SG, Skrepcinski FB, DeCaro T, Robertson DC, Ho AW, Dunford RG, et al. Treatment of periodontal disease in diabetics reduces glycated hemoglobin. *J Periodontol*. 1997;68(8):713-9.
126. Tunes RS, Foss-Freitas MC, Nogueira-Filho G da R, others. Impact of periodontitis on the diabetes-related inflammatory status. *J Can Dent Assoc*. 2010;76:a35.
127. Iacopino AM. Periodontitis and diabetes interrelationships: role of inflammation. *Ann Periodontol*. 2001;6(1):125-37.
128. Almas K, Al-Qahtani M, Al-Yami M, Khan N. Relation entre la maladie parodontale et le niveau de glucose dans le sang chez les patients diabétiques de type 2. *J Contemp Dent Pr*. 2001;018-25.
129. Montoya-Carralero JM, Saura-Pérez M, Canteras-Jordana M, Morata-Murcia IM. Reduction of HbA1c levels following nonsurgical treatment of periodontal disease in type 2 diabetics. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2010;15(5):e808-12.
130. Segura-Egea JJ, Castellanos-Cosano L, Machuca G, López-López J, Martín-González J, Velasco-Ortega E, et al. Diabetes mellitus, periapical inflammation and endodontic treatment outcome. *Med Oral Patol Oral Cirugia Bucal*. 2012;17(2):e356-61.
131. Bender IB, Bender AB. Diabetes mellitus and the dental pulp. *J Endod*. 2003;29(6):383-9.
132. Segura-Egea JJ, Jiménez-Pinzón A, Ríos-Santos JV, Velasco-Ortega E, Cisneros-Cabello R, Poyato-Ferrera M. High prevalence of apical periodontitis amongst type 2 diabetic patients. *Int Endod J*. 2005;38(8):564-9.
133. Marotta PS, Fontes TV, Armada L, Lima KC, Rôças IN, Siqueira Jr JF. Type 2 diabetes mellitus and the prevalence of apical periodontitis and endodontic treatment in an adult Brazilian population. *J Endod*. 2012;38(3):297-300.
134. Lamster IB, Lalla E, Borgnakke WS, Taylor GW. The relationship between oral health and diabetes mellitus. *J Am Dent Assoc*. 2008;139(suppl 5):19S - 24S.
135. Garber SE, Shabahang S, Escher AP, Torabinejad M. The effect of hyperglycemia on pulpal healing in rats. *J Endod*. 2009;35(1):60-2.
136. Lima SMF, Grisi DC, Kogawa EM, Franco OL, Peixoto VC, Gonçalves-Júnior JF, et al. Diabetes mellitus and inflammatory pulpal and periapical disease: a review. *Int Endod J*. août 2013;46(8):700-9.
137. Iwama A, Morimoto T, Tsuji M, Nakamura K, Higuchi N, Imaizumi I, et al. Increased number of anaerobic bacteria in the infected root canal in type 2 diabetic rats. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology*. 2006;101(5):681-6.

138. Nayak M, Kumar J, Krishna Prasad L. A radiographic correlation between systemic disorders and pulp stones. *Indian J Dent Res.* 2010;21(3).
139. Fouad A, Barry J, Russo J, Radolf J, Zhu Q. Periapical lesion progression with controlled microbial inoculation in a type I diabetic mouse model. *J Endod.* 2002;28(1):8-16.
140. Siqueira JF. Endodontic infections: Concepts, paradigms, and perspectives. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology.* sept 2002;94(3):281-93.
141. Fukada SY, Silva TA, Garlet GP, Rosa AL, Da Silva JS, Cunha FQ. Factors involved in the T helper type 1 and type 2 cell commitment and osteoclast regulation in inflammatory apical diseases. *Oral Microbiol Immunol.* 1 févr 2009;24(1):25-31.
142. Emilie D, Galanaud P. Thérapeutiques ciblées sur le réseau des cytokines. *Médecine Thérapeutique.* 3 mars 1999;5(2):109-13.
143. Fili S, Karalaki M, Schaller B. Therapeutic implications of osteoprotegerin. *Cancer Cell Int.* 2009;9(1):26.
144. Kohsaka T, Kumazawa M, Yamasaki M, Nakamura H. Periapical lesions in rats with streptozotocin-induced diabetes. *J Endod.* 1996;22(8):418-21.
145. Mindiola MJ, Mickel AK, Sami C, Jones JJ, Lalumandier JA, Nelson SS. Endodontic treatment in an American Indian population: a 10-year retrospective study. *J Endod.* 2006;32(9):828-32.
146. Wang C-H, Chueh L-H, Chen S-C, Feng Y-C, Hsiao CK, Chiang C-P. Impact of diabetes mellitus, hypertension, and coronary artery disease on tooth extraction after nonsurgical endodontic treatment. *J Endod.* 2011;37(1):1-5.
147. Schulze A, Schönauer M, Busse M. Sudden improvement of insulin sensitivity related to an endodontic treatment. *J Periodontol.* 2007;78(12):2380-4.
148. Katz J. Elevated blood glucose levels in patients with severe periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 1 juill 2001;28(7):710-2.
149. Pickup JC. Inflammation and Activated Innate Immunity in the Pathogenesis of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 3 janv 2004;27(3):813-23.
150. Hettne KM, Weeber M, Laine ML, Cate H ten, Boyer S, Kors JA, et al. Automatic mining of the literature to generate new hypotheses for the possible link between periodontitis and atherosclerosis: lipopolysaccharide as a case study. *J Clin Periodontol.* 2007;34(12):1016-24.

## LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES :

Tableau 1: les différentes formes de diabète selon la classification de l'OMS de 1997.....	19
Figure 1: prévalence de l'obésité de la population dans quelques pays du monde.....	20
Figure 2: prévision à 10 ans du nombre de diabétiques de type 2 dans le monde.....	21
Figure 3: illustration des facteurs de risques d'un diabète 2.....	22
Figure 4: maintien de la glycémie.....	25
Figure 5: graphique représentant le pourcentage de glucides contenus dans le tube digestif.....	29
Figure 6: action de la glucoquinase.....	29
Figure 7: les réponses de la cellule hépatique en cas d'hyperglycémie ou d'hypoglycémie et le stockage sous forme de glycogène.....	30
Figure 8: l'oxydation périphérique du glucose.....	35
Figure 9: différences angiopathiques chez sujet sain et diabétique.....	40
Figure 10: ligands endogènes physiologiques des TLR.....	46
Figure 11: mécanisme d'action des LT cytotoxiques et helper.....	47
Figure 12: Les voies d'accès des bactéries à l'endodonte.....	49
Figure 13: principales réactions induites dans la pulpe dentaire et les tissus péri-apicaux par exposition bactérienne.....	53
Figure 14: coupe histologique d'un granulome.....	55
Figure 15: kyste périapical sur une 14 au maxillaire.....	57
Figure 16: lésion apicale radioclaire malgré un traitement endodontique.....	63
Figure 17: immunité innée, maladie parodontale et diabète de type 2. LPS : Lipo poly saccharide, AGES : advanced glycation end products.....	70
Figure 18: impact du diabète sur l'intégrité pulpaire, par une hyperglycémie qui cause des dommages cellulaires et des modifications vasculaires conduisant à la nécrose et à la parodontite apicale.....	72
Figure 19: les cytokines de type Th1 ou Th2.....	74
Figure 20: le système OPG/RANK/RANKL et ses interactions.....	75
Figure 21: interaction entre infection endodontique et diabète. LPS : lipopolysaccharide, NF- $\kappa$ B nuclear factor kappa beta, CAP: chronic apical periodontitis.....	78

**RELATION BIDIRECTIONNELLE ENTRE DIABETE ET LESIONS  
PERIAPICALES**

---

**RESUME EN FRANÇAIS :**

L'incidence du diabète de type 2 et des lésions inflammatoires périapicales d'origine endodontique (LIPOE) a augmenté significativement au cours de ces années dans les pays en voie de développement et développés. Cela pose un enjeu majeur de santé publique dans leur prise en charge.

Les objectifs de ce travail furent d'étudier le lien bidirectionnel entre LIPOE et diabète. Les données bibliographiques ont permis de relever un lien fort entre ces deux pathologies chroniques, à travers des notions à la fois épidémiologiques et biologiques. Ce travail pose ainsi la question de la prise en charge des patients diabétiques en Odontologie Conservatrice en Endodontie. De ce fait, il en ressort une proposition de prise en charge endodontique adaptée au patient diabétique, dans le but d'améliorer la prise en charge globale de ces patients.

---

**TITRE EN ANGLAIS :** The relationship between diabetes and periapical infection.

---

**DISCIPLINE ADMINISTRATIVE:** CHIRURGIE DENTAIRE

---

**MOTS CLES:** Diabète, Lésion inflammatoire périapicale d'origine endodontique, Endodontie, Odontologie Conservatrice en Endodontie.

---

**INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :**

Université Toulouse III-Paul Sabatier

Faculté de chirurgie dentaire 3 chemin des Maraîchers 31062 Toulouse Cedex 09

---

**Directeur de thèse :** Professeur Philippe POMAR

**Co-directeur de thèse :** Docteur Vincent BLASCO-BAQUE

---