



HAL
open science

Effet des biothérapies utilisées en Rhumatologie sur les pathologies pulpaire : revue systématique de la littérature

Liz Audrey Pokam

► To cite this version:

Liz Audrey Pokam. Effet des biothérapies utilisées en Rhumatologie sur les pathologies pulpaire : revue systématique de la littérature. Sciences du Vivant [q-bio]. 2022. <dumas-03554448>

HAL Id: dumas-03554448

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03554448v1>

Submitted on 3 Feb 2022

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

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



HAL Authorization

U.F.R. D'ODONTOLOGIE

Année 2022

Thèse n°14

THESE POUR L'OBTENTION DU
**DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN CHIRURGIE
DENTAIRE**

Présentée et soutenue publiquement

Par POKAM Liz Audrey

Né(e) le 19/03/1995 à Chatenay Malabry

Le 31/01/2022

**Effet des biothérapies utilisées en Rhumatologie sur les
pathologies pulpaire :**
Revue systématique de la littérature

Membres du jury :

Pr. DEVILLARD Raphaël
Dr. KEROUREDAN Olivia
Dr. FENELON Mathilde
Dr. AUSSEL Audrey
Dr. MEHSEN CETRE Nadia

Professeur des universités
Maître de conférences des universités
Maître de conférences des universités
Maître de conférences des universités
Praticien Hospitalier en Rhumatologie

Président
Directeur
Rapporteur
Assesseur
Membre invité

UNIVERSITE DE BORDEAUX

MAJ
11/01/2021

Président M. TUNON DE LARA Manuel

Directeur de Collège des Sciences de la Santé M. PELLEGRIN Jean-Luc

COLLEGE DES SCIENCES DE LA SANTE UNITE DE FORMATION ET DE RECHERCHE DES SCIENCES ODONTOLOGIQUES

Directrice	Mme BERTRAND Caroline	58-01
Directeur Adjoint à la Pédagogie	Mr DELBOS Yves	56-01
Directeur Adjoint – Chargé de la Recherche	M. CATROS Sylvain	57-01
Directeur Adjoint – Chargé des Relations Internationales	M.SEDARAT Cyril	57-01

ENSEIGNANTS DE L'UFR

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mme	Caroline	BERTRAND	Prothèse dentaire	58-01
Mme	Marie-José	BOILEAU	Orthopédie dento-faciale	56-01
M	Sylvain	CATROS	Chirurgie orale	57-01
M	Raphaël	DEVILLARD	Dentisterie restauratrice et endodontie	58-01
Mme	Véronique	DUPUIS	Prothèse dentaire	58-01
M.	Bruno	ELLA NGUEMA	Sciences anatomiques et physiologiques - Biomatériaux	58-01
M.	Jean-Christophe	FRICAIN	Chirurgie buccale – Pathologie et thérapeutique	57-01

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme	Elise	ARRIVÉ	Prévention épidémiologie – Economie de la santé – Odontologie légale	56-02
Mme	Audrey	AUSSEL	Sciences anatomiques et physiologiques	58-01
Mme	Cécile	BADET	Biologie Orale	57-01
M.	Etienne	BARDINET	Orthopédie dento-faciale	56-01
M.	Michel	BARTALA	Prothèse dentaire	58-01
M.	Cédric	BAZERT	Orthopédie dento-faciale	56-01
M.	Christophe	BOU	Prévention épidémiologie – Economie de la santé – Odontologie légale	56-02
Mme	Sylvie	BRUNET	Chirurgie buccale – Pathologie et thérapeutique	57-01
M.	Jacques	COLAT PARROS	Sciences anatomiques et physiologiques	58-01
M,	Jean-Christophe	COUTANT	Sciences anatomiques et physiologiques	58-01
M.	François	DARQUE	Orthopédie dento-faciale	56-01
M.	François	DE BRONDEAU	Orthopédie dento-faciale	56-01
M.	Yves	DELBOS	Odontologie pédiatrique	56-01
M,	Emmanuel	D'INCAU	Prothèse dentaire	58-01
Mme	Mathilde	FENELON	Chirurgie Orale	57-01
Mme	Elsa	GAROT	Odontologie pédiatrique	56-01
M.	Dominique	GILLET	Dentisterie restauratrice et endodontie	58-01
Mme	Olivia	KEROUREDAN	Dentisterie restauratrice et endodontie	58-01
M.	Jean-François	LASSERRE	Prothèse dentaire	58-01
M.	Yves	LAUVERJAT	Parodontologie	57-01
Mme	Odile	LAVIOLE	Prothèse dentaire	58-01
Mme	Javotte	NANCY	Odontologie pédiatrique	56-01

M.	Adrien	NAVEAU	Prothèse dentaire	58-01
M.	Philippe	POISSON	Prévention épidémiologie – Economie de la santé – Odontologie légale	56-02
M.	Patrick	ROUAS	Odontologie pédiatrique	56-01
M.	Johan	SAMOT	Biologie Orale	57-01
Mme	Maud	SAMPEUR	Orthopédie dento-faciale	56-01
M.	Cyril	SEDARAT	Parodontologie	57-01
Mme	Noélie	THEBAUD	Biologie Orale	57-01
M.	Eric	VACHEY	Dentisterie restauratrice et endodontie	58-01

AUTRES ENSEIGNANTS

M.	Cédric	FALLA	Prévention épidémiologie – Economie de la santé – Odontologie légale	56-02
M.	François	ROUZÉ L'ALZIT	Prothèse dentaire	58-01

ASSISTANTS

M.	Bastien	BERCAULT	Chirurgie Orale	57-01
M.	Baptiste	BERGES	Prothèse dentaire	58-01
Mme	Mathilde	BOUDEAU	Odontologie conservatrice – Endodontie	58-01
Mme	Virginie	CHUY	Prévention épidémiologie – Economie de la santé – Odontologie légale	56-02
M	Pierre-Hadrien	DECAUP	Prothèse dentaire	58-01
Mme	Laura	DONNET	Biologie Orale	57-01
Mme	Julia	ESTIVALS	Odontologie pédiatrique	56-01
Mr	Pierre-André	GUILLAUD	Parodontologie	57-01
Mme	Jane	GOURGUES	Prévention épidémiologie – Economie de la santé – Odontologie légale	56-02
Mr	Louis	HUAULT	Sciences anatomiques et physiologiques	58-01
Mme	Mathilde	JACQUEMONT	Parodontologie	57-01
Mme	Clémence	JAECK	Prothèse dentaire	58-01
Mr	Aymeric	JOUBERT DU CELLIER	Dentisterie restauratrice et endodontie	58-01
Mr	Jean-Baptiste	IRIBARREN	Dentisterie restauratrice et endodontie	58-01
Mme	Claudine	KHOURY	Prévention épidémiologie – Economie de la santé – Odontologie légale	56-02
Mme	Camille	LACAULE	Orthopédie dento-faciale	56-01
M.	Antoine	LAFITTE	Orthopédie dento-faciale	56-01
Mme	Léa	MASSE	Prothèse dentaire	58-01
Mme	Aude	MENARD	Prothèse dentaire	58-01
M	Florian	PITEU	Prothèse dentaire	58-01
Mme	Rawen	SMIRANI	Parodontologie	57-01
Mme	Florianne	VILLAT	Dentisterie restauratrice et endodontie	5801
M.	Clément	VACHEY	Odontologie conservatrice – Endodontie	58-01
M	Paul	VITIELLO	Prothèse dentaire	58-01
Mme	Sophia	ZIANE	Odontologie conservatrice – Endodontie	58-01
Mme	Laurie	FUCHS	Odontologie pédiatrique	56-01

Remerciements

A notre Président de thèse

Monsieur le Professeur Docteur DEVILLARD Raphaël

Docteur en chirurgie dentaire

Professeur des universités

Praticien hospitalier

Sous-section : Dentisterie restauratrice et endodontie 58-01

Merci de m'avoir fait le grand honneur d'accepter la présidence de ce jury et de tout l'intérêt que vous nous avez témoigné. Veuillez trouver ici l'expression de ma vive reconnaissance et de mon profond respect.

A notre Directeur de thèse

Madame le Docteur KEROUREDAN Olivia

Docteur en chirurgie dentaire

Maître de conférences des universités

Praticien hospitalier

Sous-section : Dentisterie restauratrice et endodontie 58-01

Merci de l'honneur que vous me faites en acceptant la direction de ce travail. Je vous remercie pour votre implication, vos précieux conseils, votre disponibilité et réactivité. Je tiens également à vous remercier de la richesse de votre enseignement théorique et clinique pendant toutes ces années de formation. Vous trouverez ici le témoignage de mon estime et de ma sincère admiration.

A notre Rapporteur de thèse

Madame le Docteur FENELON Mathilde

Docteur en chirurgie dentaire

Maître de conférences des universités

Praticien hospitalier

Sous-section : Chirurgie orale 57-01

Merci de m'avoir fait l'honneur d'accepter d'être le rapporteur de cette thèse. Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance pour vos précieux conseils, votre gentillesse et l'intérêt que vous portez à ce travail.

A notre assesseur

Madame le Docteur AUSSEL Audrey

Docteur en chirurgie dentaire

Maître de conférences des universités

Praticien hospitalier

Sous-section : Sciences anatomiques et physiologiques 58-01

Merci de l'honneur que vous me faites en acceptant de siéger au sein de ce jury. Je vous remercie pour toutes ces années où vous m'avez permis de découvrir ce métier par la qualité de vos enseignements, vos conseils et votre expertise. Vous trouverez ici l'expression de toute ma gratitude et de mon profond respect.

A notre invité

Madame le Docteur Mehzen Cetre Nadia

Médecin spécialisé en Rhumatologie

Maître de conférences des universités

Praticien hospitalier

Merci de m'avoir fait l'honneur d'accepter d'être présente pour cette thèse et de l'intérêt que vous nous avez témoigné. Veuillez trouver ici l'expression de tout mon respect.

A mes parents,

Maman, papa, merci pour les valeurs que vous m'avez transmises et votre amour. C'est grâce à votre soutien sans faille et votre confiance que j'en suis là.

Maman tu es un modèle auquel je m'efforce de ressembler, j'espère te rendre fière.

A mes frères et sœurs,

Inès, Marco et Maxime, merci d'être toujours à mes côtés et de croire en moi comme vous le faites. En tant que grande sœur j'espère être un bon exemple pour vous, je n'aurais pas pu rêver mieux comme frères et sœur, vous êtes les meilleurs.

A ma mamie et mon papi,

Grand-père de là-haut où tu veilles sur moi et ma grand-mère adorée, merci pour votre sagesse et votre bienveillance.

A toute ma famille

Tata Solange et tonton Parfait, merci pour vos encouragements et vos conseils.

Tonton Alain, cher confrère, merci de ton énorme soutien.

Josiane, merci d'être autant présente dans ma vie.

Tous les oncles, tantes, cousins et cousines, de loin ou de près, merci de m'épauler. Je pense à vous.

A mes copines de fac

Stéphanie ma fidèle partenaire de voyage et Cannelle ma gwada préférée, askip la « team bowling », grâce à vous je garde de très bons souvenirs de ces années d'études entre les révisions des exams, les soirées, les galères (qui sont loin d'être finis) et surtout les rigolades. Je vous suis extrêmement reconnaissante d'être entrées dans ma vie.

A Paul

Mon meilleur ami, mon confident, ma force de tous les jours, merci pour ton aide, ta motivation, ta tendresse et ton amour.

A mon amie d'enfance

Romane mon amie depuis le premier jour, merci pour les fous rires et le réconfort. Je suis admirative devant la détermination dont tu fais preuve et que tu mets au service de ton ambition. Malgré la distance qui nous sépare, merci d'être toujours là pour moi.

A ma team de limoges

Magnim, merci pour ta joie de vivre et ta bonne humeur. On aura quand même réussi à faire un remplacement ensemble avant que tu t'installés. Merci c'était vraiment top.

Nouria, Roseline, Roxane, Marving, Carole, kafia et Aude, merci pour les anniversaires, les soirées endiablées, les karaokés, les repas, les délires et surtout pour votre amitié.

Vous êtes des personnes en or.

Table des matières

Table des figures	10
Table des tableaux	10
Table des annexes	10
Table des abréviations	11
1. Introduction.....	14
1.1. La réaction immunitaire	15
1.1.1. La réponse immunitaire innée	15
1.1.2. La réponse immunitaire adaptative	15
1.2. Les biothérapies.....	18
1.2.1. Définition & Mécanismes d'action.....	18
1.2.2. Indications.....	20
1.2.3. Biothérapies et maladies inflammatoires rhumatologiques.....	21
1.2.4. Effets indésirables.....	28
1.3. Biothérapies & Odontologie.....	30
1.3.1. Bilan pré-thérapeutique.....	30
1.3.2. Recommandations actuelles relatives à la prise en charge des patients sous biothérapie	31
1.3.3. Biothérapies & Maladie parodontale.....	35
1.3.4. Biothérapie et pathologies pulpaires.....	37
2. Matériel et méthodes	42
2.1. Stratégie de recherche et sources des données	42
2.2. Sélection des études (inclusion/exclusion)	44
2.3. Algorithme de recherche.....	44
2.4. Données.....	45
3. Résultats	46
3.1. Sélection des études	46
3.2. Analyse des articles inclus.....	48
4. Discussion.....	55
5. Conclusion	60
6. Bibliographie	61
7. Annexes.....	70

Table des figures

Figure 1 : Polarisation des LTh CD4+ ⁴	17
Figure 2 : Illustration schématique des 4 grands types d'anticorps monoclonaux. ⁸	19
Figure 3 : Structure moléculaire comparative des différents anticorps anti-TNF- α ¹⁷	22
Figure 4 :Anakinra ²¹	24
Figure 5 : Tocilizumab ²⁵	25
Figure 6 : Anticorps anti-LB ²⁵	26
Figure 7: Anticorps anti-LT ²⁵	27
Figure 8: Représentation schématique de la dynamique inflammatoire au cours des réactions périapicales ⁶⁹	38
Figure 9: Diagramme schématique d'inclusion dans la revue systématique ⁷⁶	47

Table des tableaux

Tableau 1 : Principales biothérapies en Rhumatologie.....	28
Tableau 2: Antibiothérapie prophylactique (ANSM) ⁴⁸	31
Tableau 3: Recommandations des périodes d'arrêt des traitements avant chirurgie en fonction du risque septique per-opératoire (CRI).....	33
Tableau 4: Liste des mots clés.....	43
Tableau 5: Recueil des données des études expérimentales sur animaux in vivo.....	48
Tableau 6: Recueil de données des rapports de cas	52
Tableau 7: Recueil de données de l'étude clinique de cohorte	53
Tableau 8: Recueil de données de l'étude transversale.....	54
Tableau 9: Grade des recommandations	56

Table des annexes

Annexe 1 : Bilan pré-thérapeutique pluridisciplinaire des patients sous biothérapie
Annexe 2 : Recommandations pour la prise en charge des patients sous biothérapie
Annexes 3 et 4 : Échelle de virulence de certaines situations par rapport à une dent saine

Table des abréviations

AAE	Association Américaine d'Endodontie
Ac	Anticorps
ADCC	Antibody dependent cell mediated cytotoxicity
Ag	Antigène
AJI	Arthrite Juvénile Idiopathique
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
BM	Biomédicament
BSAS	Score d'Activité du Syndrome de Behcet
CD	Cellule Dendritique
CD4	Cluster of Differentiation 4
CD8	Cluster of Differentiation 8
CD28	Cluster of Differentiation 28
CD80	Cluster of Differentiation 80
CDC	Cytotoxicité Dépendant complément
CMH	Complexe Majeur d'Histocompatibilité
CPA	Cellule Présentatrice d'Antigène
CRI	Club Rhumatisme et Inflammations
CTLA-4	Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4
ETP	Éducation thérapeutique des patients
Fc	Fragment cristallisable
HAS	Haute Autorité de Santé
IFN	Interféron
Ig G	Immunoglobuline G
IL	Interleukine
IL-Ra	Interleukine Récepteur antagoniste
IRM	Image par Résonance magnétique
LB	Lymphocyte B
LT	Lymphocyte T
LTh	Lymphocyte T helper

MC	Maladie de Crohn
MDPB	Methacryl- oxyloxydodecylpyridinium bromide
MICI	Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin
MTX	Methotrexate
NF-Kβ	Nuclear Factor-Kappa beta
NLR	Nucléotide-binding oligomerization-domain protein -like récepteurs
PA	Parodontite Apicale
PAI	Indice Péri-Apicale
PICO	Population, Intervention, Comparaison, Outcom
PP	Platelet Pellet
PR	Polyarthrite Rhumatoïde
PRF	Platelet Rich Fibrin
PRGF	Plasma Rich in Growth Factor
PRP	Platelet Rich Plasma
Rank	Receptor activator of nuclear kappa-beta
Rank-L	Receptor activator of nuclear kappa-beta ligand
rhPDGF	Recombinant human platelet derived growth factor
RP	Rhumatisme Psoriasis
RTX	Rituximab
SA	Spondylarthrite Ankylosante
SAPHO	Synovite, Acné, Pustulose, Hyperostose, Ostéite
SFCO	Société Française de Chirurgie Orale
SFCMFCO	Société Française de Stomatologie, Chirurgie Maxillo-Faciale et Chirurgie Orale
SS	Syndromle de SAPHO
sTNF	Tumor-Necrosis-Factor-alpha soluble
TAP	Triple pâte antibiotique
TCZ	Tocilizumab
TGF-β	Transforming growth factor beta
TLR	Toll Like Receptor
tm-TNF	Tumor-Necrosis-Factor-alpha transmembranaire
TNF-α	Tumor-Necrosis-Factor-alpha
TNF-R	Tumor-Necrosis-Factor-alpha Receptor

TNF-Ra Tumor-Necrosis-Factor-alpha Receptor antagonist

VEGF Vascular Endothelial Growth Factor

1. Introduction

L'utilisation de médicaments biologiques issus de la production cellulaire, communément appelés "biothérapies", a considérablement augmenté ces dernières années pour le traitement des maladies rhumatismales inflammatoires (polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante, rhumatisme psoriasique), digestives (maladies inflammatoires chroniques de l'intestin), neurologiques (sclérose en plaque), cutanées (psoriasis) ou encore en oncologie. En Rhumatologie, les principaux acteurs de ces biothérapies sont des anticorps monoclonaux et des protéines de fusion dirigés contre les cytokines (TNF-alpha, IL-1 et IL-6), contre le CD20 des lymphocytes B (BAFF) ou contre les lymphocytes T impliqués dans la réaction inflammatoire du système immunitaire. Ces traitements, bien qu'efficaces, peuvent être accompagnés d'effets secondaires, y compris au niveau buccal.

Les pathologies pulpairees telles que les pulpites et les lésions péri-apicales d'origine endodontiques sont des affections très répandues en médecine bucco-dentaire. Elles se caractérisent par une inflammation de la pulpe dentaire, résultat de l'accumulation de médiateurs inflammatoires dont les chimiokines et les cytokines comme le TNF- α et les IL-1, IL-6, IL-8 participant activement au processus de destruction et réparation de la pulpe.¹ La réponse immunitaire des cellules hôte de la pulpe emprunte donc les mêmes voies de l'inflammation que celle des pathologies rhumatismales.

L'étude de l'incidence des biothérapies au niveau odontologique apparaît essentielle pour améliorer la prise en charge des patients atteints. De nombreuses études ont mis en évidence les conséquences de ces biothérapies sur la maladie parodontale.² *A contrario*, à notre connaissance, aucune étude n'a cherché à mettre en avant leurs répercussions sur les pathologies pulpairees malgré une bonne connaissance des mécanismes pro-inflammatoires et immuno-régulateurs intervenant dans la pathogenèse de celles-ci.

L'objectif de cette revue systématique était de mettre en évidence un effet des biothérapies utilisées pour le traitement des maladies inflammatoires rhumatologiques sur les pathologies pulpairees.

1.1. La réaction immunitaire

1.1.1. La réponse immunitaire innée

La présence d'une infection bactérienne déclenche dans un premier temps une réponse inflammatoire aigüe : c'est l'immunité innée ou non spécifique.³ Des cellules sentinelles de l'immunité, circulant dans le sang et la lymphe et résidant dans les tissus, veillent. Lorsque les bactéries pénètrent, les premiers leucocytes (mastocytes, cellules dendritiques, macrophages) détectent les corps étrangers grâce à des récepteurs antigéniques (récepteurs de type Toll (TLR) et nucléotide-binding oligomerization-domain protein-like récepteurs (NLR)) et amorcent la réponse inflammatoire en libérant :

- des médiateurs inflammatoires (chimiokines, cytokines, amines vasoactives, eicosanoïdes et produits de cascades protéolytiques) qui attirent de nouvelles cellules telles que les protéines plasmiques et les neutrophiles pouvant à présent accéder sur le lieu de l'infection via les veinules post-capillaires rendues perméables.
- des cytokines qui activent également les neutrophiles.

Les neutrophiles tentent de neutraliser les antigènes par phagocytose en évacuant le contenu toxique de leurs granules. Ces effecteurs très puissants ne font pas de distinction entre les cibles microbiennes et les éléments de l'hôte, de sorte que les dommages collatéraux aux tissus de l'hôte sont inévitables.³ Les signes physiques caractéristiques de la réaction inflammatoire sont : rougeur, gonflement, chaleur et douleur. Si la réponse inflammatoire aiguë réussit, les agents infectieux sont éliminés et il se met en place une phase de résolution de l'inflammation et de réparation tissulaire.

1.1.2. La réponse immunitaire adaptative

Si la réponse inflammatoire aiguë échoue, l'inflammation persiste et une seconde ligne de défense intervient : c'est l'immunité adaptative qui est spécifique contre un antigène (Ag) défini.

1.1.2.1. L'immunité cellulaire

Les LT naïfs CD4+ ou CD8+ sont activés par les chimiokines et les cytokines produites par les cellules de l'immunité innée et par les cellules présentatrices d'Ag (CPA) dont les cellules dendritiques (CD), précédemment en contact avec l'antigène. Chaque intervenant possède des fonctions spécifiques :

- Les LT CD4+ naïfs se différencient en LTh effecteurs (Th1, Th2, Th17, Tfh, Treg) et en LT mémoires
- Les Th1, impliqués dans l'immunité cellulaire, détruisent les pathogènes à multiplication intracellulaires et sécrètent principalement de l'IFN γ , cytokine qui active les macrophages, les CD et les LB
- Les Th2, impliqués dans l'immunité humorale, détruisent les parasites à multiplication extracellulaires et allergènes par sécrétion entre autres de l'IL-13 et de l'IL-4 qui peuvent recruter les LB
- Les Th17 impliqués dans la réponse inflammatoire, détruisent les bactéries extracellulaires et les agents fongiques et sécrètent de l'IL-17 qui active les neutrophiles et stimulent la libération de cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IL1- β , IL-6 et GM-CSF)
- Les Tfh induisent la maturation et la différenciation des LB
- Les Treg régulateurs, impliqués dans la tolérance, quant à elles sécrètent de l'IL-10 et du TGF β (transforming growth factor beta) qui sont des cytokines immunosuppressives pour limiter les dommages tissulaires par inhibition de la production de cytokines et chimiokines, inhibition de la fonction des CD et macrophages et de l'activation des LT et LB (Figure 1)
- Les LT CD8+ naïfs immunocompétents se différencient en LT CD8 cytotoxiques et CD8 mémoires. Par activation directe ou par co-stimulation avec les CD4+ (IL-12), ils tuent les cellules cibles en relâchant des perforines, des protéases et des cytokines animant la voie des caspases.

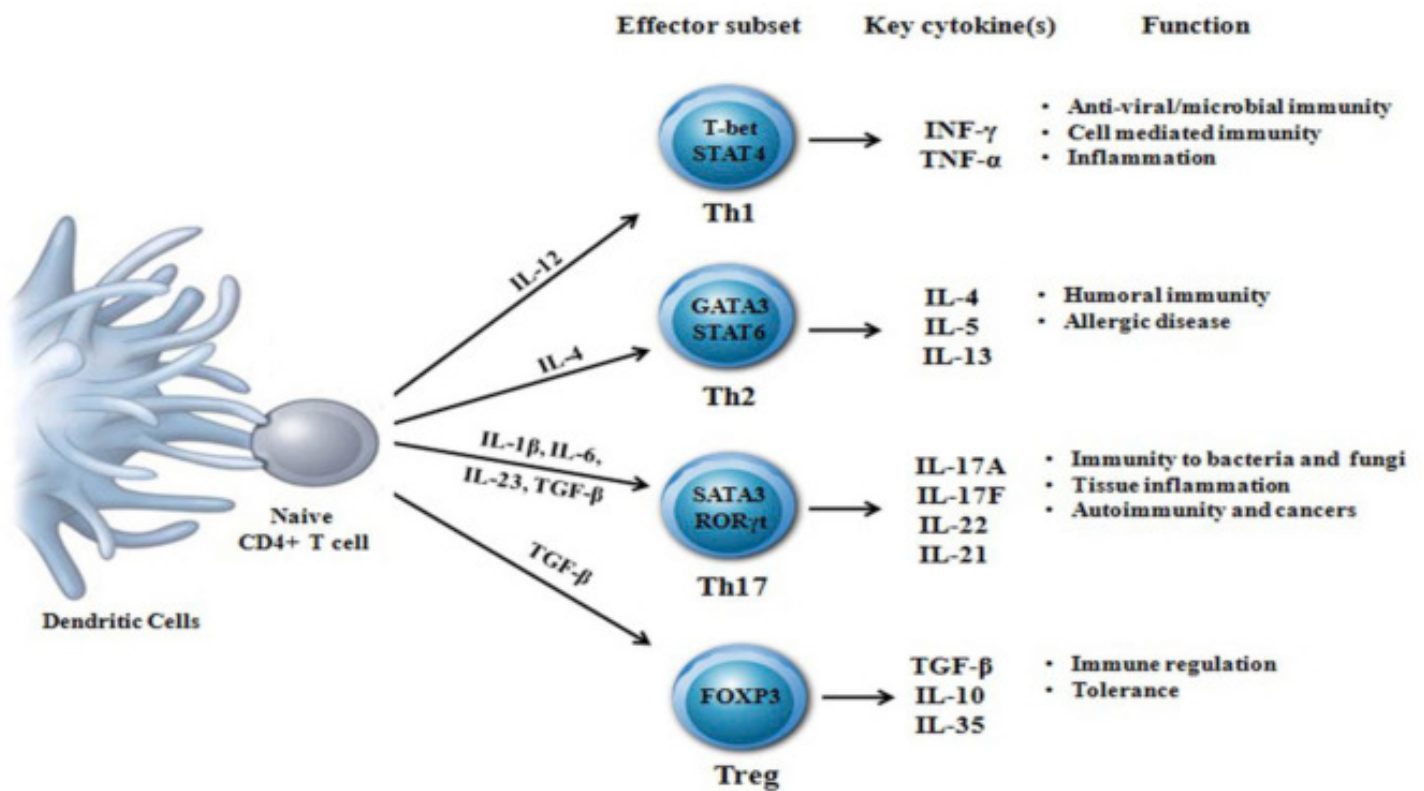


Figure 1: Polarisation des LTh CD4+ ⁴

1.1.2.2. L'immunité humorale

Les acteurs de la réponse humorale sont les LB. Après avoir reconnu l'Ag extracellulaire cible et reçu le signal des cytokines des LTh CD4, ils se différencient en LB mémoires et en plasmocytes anti-Ag qui produisent des Ac circulants dans le plasma en grande quantité et qui ont des fonctions d'opsonisation, d'ADCC (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity) et de neutralisation contre l'Ag concerné. Il existe alors 5 types d'Ac (IgM, IgD, IgG, IgA, IgE).

Ainsi grâce à la compréhension du système immunitaire, l'exploitation des connaissances du rôle des différents acteurs au sein de ce mécanisme a permis la naissance des biothérapies afin d'atténuer la réaction inflammatoire inadéquate retrouvée dans les maladies auto-immunes.

1.2. Les biothérapies

Diverses stratégies de biothérapies existent : tissulaires (greffe de tissus vivants), cellulaires (cellules souches ou différenciées), géniques (transfert de gènes, intervention sur les gènes) et immunologiques (Ac monoclonaux, FC, IL, protéines recombinantes, vaccins).

Ce travail sera focalisé exclusivement sur la thérapie immunologique et plus précisément les biomédicaments utilisés en Rhumatologie.

Près de 200 biomédicaments sont actuellement commercialisés en France. Leur diversité et leur efficacité leur permet de lutter contre une multitude de maladies de gravité et de fréquence variables, affectant des patients de tous âges. Ils sont en plein essor depuis environ une dizaine d'années et ne cessent de se développer dans le monde.

1.2.1. Définition & Mécanismes d'action

Selon la loi n°2007-248 du 26 février 2007 modifiant l'article L.5111-1 du code de la santé publique transposant la directive 2004/27/CE du 31 mars 2004, un médicament désigne : « *toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique* ». ⁵

Selon l'article L.5121-1 tiret 14 du Code de la Santé Publique *extrait du site Légifrance en date du 04 janvier 2016*, un biomédicament désigne sous le terme de « médicament biologique » : « *tout médicament dont la substance est produite à partir d'une source biologique ou en est extraite et dont la caractérisation et la détermination de la qualité nécessitent une combinaison d'essais physiques, chimiques et biologiques ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et de son contrôle* ». ⁶

Les biomédicaments sont plus simplement des macromolécules complexes produites à partir d'un organisme vivant (levures, ferments, gènes, cellules, tissus) ou de ses produits (hormones, anticorps, interleukines...) à des fins thérapeutiques et cela grâce à la biotechnologie. Ils ciblent avec précision une molécule ou une cellule clé intervenant dans le processus de la maladie.⁷

Ils sont représentés par les vaccins non vivants, les protéines thérapeutiques dont les enzymes, les facteurs de croissance, les protéines plasmatiques, les hormones, les cytokines, les protéines de fusion et les anticorps monoclonaux.

Ces anticorps sont recombinants c'est-à-dire créés par génie génétique et ressemblent davantage aux anticorps humains. Ce sont des :

- Ac chimériques : génétiquement modifiés, constitués de régions variables dérivées de la souris (30 à 40% de la structure) et de régions constantes d'origine humaine
- Ac humanisés : possédant des parties variables d'origine murine (5 à 10% de la structure) et des parties constantes humaines
- Ac entièrement humains qui sont donc moins immunogènes que les Ac animaux.

Les protéines de fusion sont quant à elles des protéines artificielles alliant différentes protéines, ou parties de protéine. Les Ac monoclonaux sont illustrés dans la Figure 2.⁸

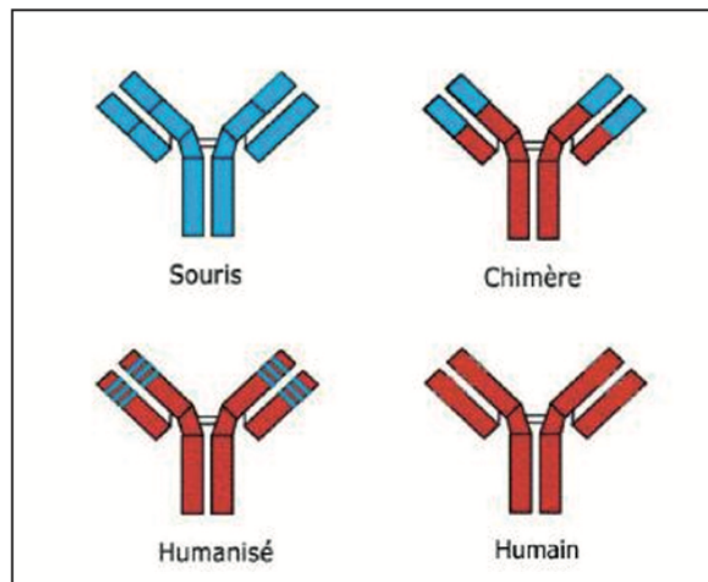


Figure 2: Illustration schématique des 4 grands types d'anticorps monoclonaux.⁸

Les anticorps thérapeutiques ont une dénomination commune internationale : suffixe « MAB » pour « monoclonal antibody », précédé de « MO » pour les Ac murins, « XI » pour les Ac chimériques homme-souris, « ZU » pour les Ac humanisés et « MU » pour les Ac totalement humains.

Les biomédicaments sont substitutifs (correction des insuffisances génétiques ou non) ou modificatifs (*via* des actions agonistes ou antagonistes ou en déclenchant des réactions immunitaires).⁹ Ce sont des médicaments injectables administrés par voie parentérale (intraveineuse ou sous-cutanée) car leur poids moléculaire rend leur passage au travers des barrières physiologiques (intestinale et hémato-méningée) difficile, contrairement aux médicaments classiques.

Les Ac monoclonaux thérapeutiques peuvent avoir de multiples mécanismes *in vitro*, mais le mécanisme réel *in vivo* chez les patients n'est pas très clair.¹⁰ Le mode d'action classique est la liaison de Ac à son Ag, interférant ainsi avec son activité et ses liaisons. L'Ag peut être un ligand soluble (exemple l'infliximab). L'Ac peut aussi cibler un récepteur à la surface de la cellule et de ce fait bloquer son interaction avec un ligand, interférer avec un processus de multimérisation ou déclencher l'internalisation des récepteurs ou l'apoptose des cellules ciblées (exemple le cétuximab).¹¹

1.2.2. Indications

Les domaines d'application des biothérapies sont vastes, en fonction de l'axe de développement choisi par les fabricants. Ils peuvent concerner la cancérologie, l'oncologie, l'infectiologie, l'immunologie, la rhumatologie, la dermatologie, la cardiologie, la neurologie, la gastroentérologie, l'hématologie, ... et tendent encore à s'étendre.¹² En Rhumatologie, les principales indications des biothérapies sont la polyarthrite rhumatoïde (PR), la spondylarthrite ankylosante (SA), le rhumatisme psoriasique (RPs), le psoriasis, l'arthrite juvénile idiopatique (AJI).

Les biomédicaments sont le plus souvent contre-indiqués en cas d'hypersensibilité au principe actif, d'infections actives (aiguës ou chroniques), de grossesse (pour certains d'entre eux) ou

d'allaitement. D'autres contre-indications sont spécifiques à chaque molécule, notamment les cancers datant de moins de 5 ans pour les biomédicaments non utilisés en cancérologie.¹²

1.2.3. Biothérapies et maladies inflammatoires rhumatologiques

Les principales biothérapies utilisées en rhumatologie sont des AcM et des protéines de fusion anti-TNF- α , anti-IL1, anti-IL-6, anti-CD20 des LB et des inhibiteurs de co-stimulation des LT.

1.2.3.1. Les anti-TNF- α

Le TNF- α (également connu sous le nom de TNFSF2) et ses récepteurs forment un système prototypique de cytokines pro-inflammatoires avec un rôle primordial dans la défense de l'hôte, l'organogenèse, l'apoptose, l'inflammation, le choc septique et l'auto-immunité.¹³ Il est actif sous sa forme transmembranaire (tmTNF) et sous sa forme soluble (sTNF). Le TNF- α est produit par des macrophages activés, des lymphocytes ou des monocytes, puis se lie à ses récepteurs TNFR1 (également appelé p55 ou TNFRSF1A) et TNFR2 (également appelé p75 ou TNFRSF1B) présents sur les LT ou circulant dans le sérum, pour entraîner des effets pro-inflammatoires et pro-apoptotiques.¹⁴

Via sa liaison au TNFR1, le TNF- α va faciliter le recrutement des cellules inflammatoires dans les articulations par sa capacité à induire l'expression de récepteur d'adhésion, la production de chimiokines et l'angiogénèse.

Le TNF- α augmente l'expression des interleukines 1, IL-6, IL-8, du ligand RankL et de facteur de stimulation hématopoïétique (gm-csf) et avec ceux-ci ils conduisent à la destruction osseuse en agissant sur la différenciation et la maturation des ostéoclastes et en exposant indirectement la matrice osseuse.¹⁵

Les principaux inhibiteurs du TNF- α actuellement autorisés sont :¹⁶

- Infliximab (Remicade[®]) : Anticorps monoclonal chimérique (IgG1) ciblant le TNF
- Etanercept (Enbrel[®]) : Protéine de fusion de TNFR2 humain soluble fusionné à une partie Fc d'une IgG1 humaine
- Adalimumab (Humira[®]) : Anticorps monoclonal humain (IgG1) ciblant le TNF

- Certolizumab (Cimzia®) : Fragment Fab 'PEGylé d'un anticorps monoclonal ciblant le TNF
- Golimumab (Simponi®) : Anticorps monoclonal humain (IgG1) ciblant le TNF- α .

La Figure 3 donne un aperçu de leur structure moléculaire.

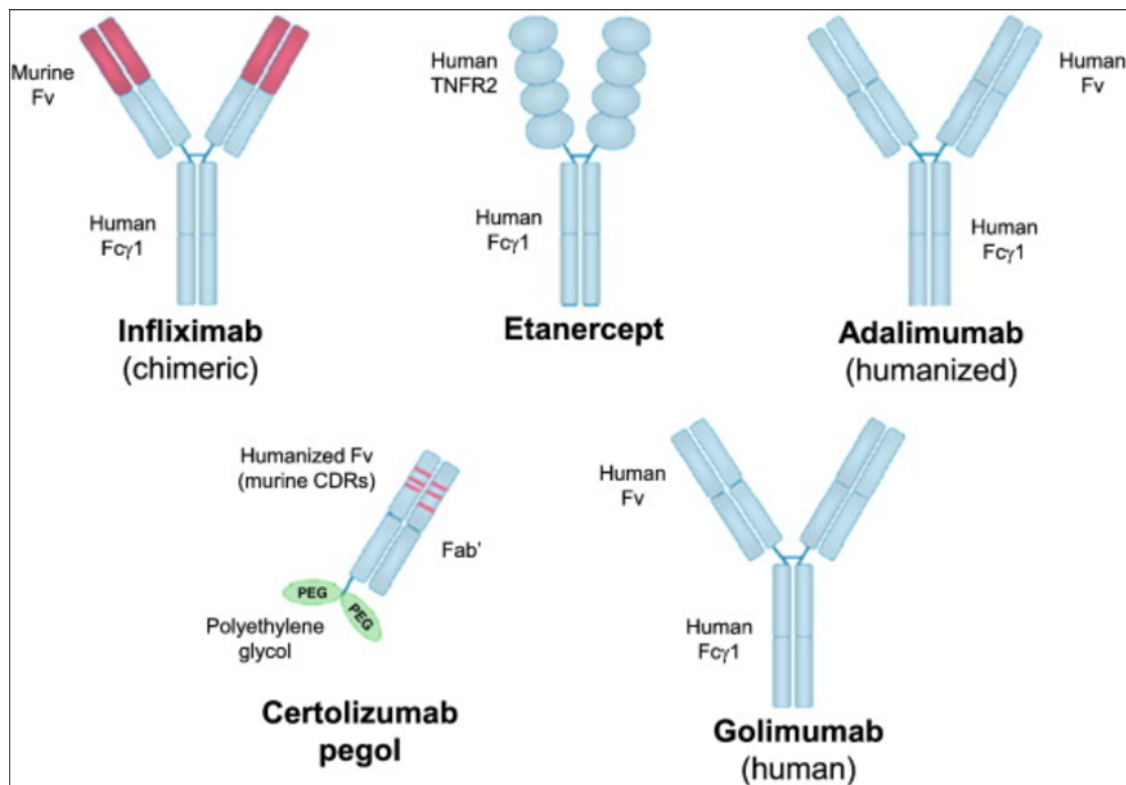


Figure 3: Structure moléculaire comparative des différents anticorps anti-TNF- α ¹⁷,

Pour contrer cet effet pro-inflammatoire et pro-apoptotique, l'anti-TNF- α se lie au TNF- α sous sa forme transmembranaire et/ou soluble avec une affinité élevée, empêchant ainsi son interaction avec les TNFR. Par inhibition compétitive, il y a diminution de la quantité de TNF- α disponible et de ses effets avec arrêt du cycle cellulaire accéléré, une apoptose ou une suppression de la production de cytokines.

Dans la majorité, 70 à 80% des cas, il est utilisé en association avec le méthotrexate (MTX), car les essais cliniques ont démontré le bénéfice supplémentaire de l'association du MTX avec tous les anti-TNF / anti-TNFR.¹⁴

1.2.3.2. Les anti-interleukines

1.2.3.2.1. Anti-IL1 : L'Anakinra (KINERET®)

L'IL-1 est sécrétée essentiellement par les monocytes/macrophages activés puis se lie aux récepteurs de l'IL-1 (IL-1R1), soit sous sa forme transmembranaire (IL-1 alpha) soit sous sa forme soluble (IL-1 bêta).¹⁸ Cette liaison permet la production des cytokines pro-inflammatoires et molécules d'adhésion et chimiokines, le recrutement des cellules immunocompétentes au niveau de la synoviale enflammée, l'augmentation de la production de médiateurs de l'inflammation (prostaglandine, monoxyde d'azote) et stimule le processus d'angiogenèse. L'IL-1 en association avec le TNF- α est un médiateur clé de la destruction cartilagineuse et la résorption osseuse par induction de la sécrétion de MMP par les chondrocytes et les cellules synoviales et par augmentation de la sécrétion des RANK-L («receptor activator of nucleaire factor kappa-B ligand»).

La liaison au récepteur fonctionnel de l'IL-1 (IL-1R1) est contrôlée par 2 molécules différentes :

- IL-1R2 qui après sa liaison à l'IL-1 ne s'accompagne pas de transduction de signal
- IL-1Ra (IL-1 receptor antagonist) se lie de façon compétitive à IL-1R1, sans activation de ce dernier ni transduction de signal et bloque ainsi le récepteur, le rendant inaccessible à l'IL-1. L'effet de l'IL-1 sur la cellule peut être obtenu avec l'occupation d'un faible pourcentage de récepteurs, il faut donc un excès d'IL-1Ra pour bloquer l'effet de l'IL-1.¹⁹

L'Anakinra (KINERET®) :

L'Anakinra est un IL-1Ra recombinant non glycosylé humain soluble. C'est le premier anti-IL-1 développé. A l'instar de son homologue naturel il se lie de façon compétitive à l'IL-1R1, à la place de l'IL-1 bloquant ainsi son effet y compris la production de monoxyde d'azote et de prostaglandine E2 et/ou celle de collagénase par les cellules synoviales, les fibroblastes et les chondrocytes (Figure 4).²⁰

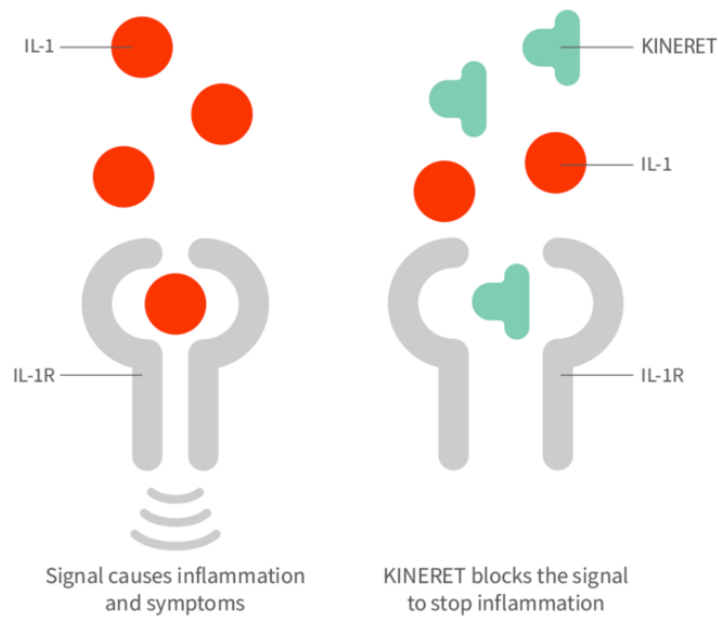


Figure 4: Anakinra²¹

1.2.3.2.2. Anti- IL-6 : Tocilizumab (ROACTEMRA®)

L'IL-6 est appelée cytokine pléiotrope, et est sécrétée par les neutrophiles, les monocytes et les macrophages stimulés. Elle se lie au récepteur de l'IL-6 (IL-6R) transmembranaire puis le complexe IL-6 / IL-6R recrute une autre glycoprotéine transmembranaire gp130. L'IL-6 ainsi activé entraîne la différenciation des cellules T et B, le maintien des plasmocytes et de la production d'anticorps, ainsi que la prolifération des kératinocytes. Elle stimule aussi les RANKL qui activent les ostéoclastes et donc la dégradation osseuse et les VEGF («vascular endothelial growth factor»), qui favorisent la circulation sanguine en cas d'inflammation.²² De plus, le récepteur soluble IL-6 se voit attribuer une fonction importante dans le passage d'une inflammation aiguë à une inflammation chronique.²³

Le Tocilizumab (ROACTEMRA®) :

Le Tocilizumab (TCZ) est un anticorps monoclonal humanisé d'immunoglobuline humaine G1 (IgG1) recombinant ciblant le récepteur de l'interleukine-6 (IL-6R). Par conséquent, il se lie à l'IL-6R membranaire et soluble à la place de l'IL-6 et barre de façon compétitive ses cascades inflammatoires (Figure 5).²⁴

Tocilizumab

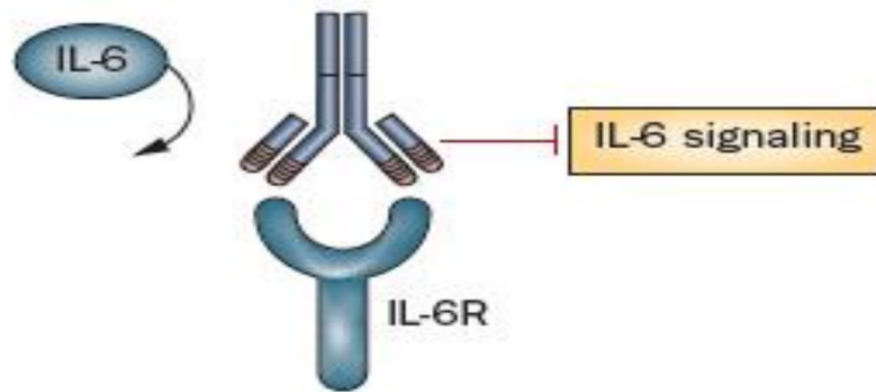


Figure 5:Tocilizumab²⁵

1.2.3.3. Les anti-lymphocytes

1.2.3.3.1. Anti-LB : Rituximab (MABTHERA®)

Les lymphocytes B jouent un rôle majeur dans la pathogénie des maladies rhumatismales. Lorsqu'ils se transforment en plasmocytes, ils peuvent produire des auto-anticorps. Les LB peuvent aussi favoriser les processus inflammatoires par la sécrétion de cytokines et de chimiokines. Enfin, les LB sont des cellules présentatrices d'antigènes capables d'interagir avec les LT par l'expression des molécules de co-stimulation, avec une présentation anormale d'auto-antigènes permettant d'entretenir les phénomènes auto-immuns.^{26,27}

Rituximab (MABTHERA®) :

Le rituximab (RTX) est un anticorps monoclonal chimérique (IgG1) qui cible la molécule de protéine transmembranaire CD20 à la surface des lymphocytes pré-B, matures normales et malignes et conduit de cette manière à la lyse cellulaire des LB par apoptose grâce à l'activation des caspases, par une cytotoxicité dépendante des anticorps (ADCC : Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity) et une cytotoxicité dépendante du complément (CDC) (Figure 6). Le RTX n'a pas ou peu d'effets sur les niveaux d'auto-anticorps, qui sont principalement sécrétés par les plasmocytes matures, mais il est actif sur les lymphocytes mémoires et les cellules B matures.²⁸

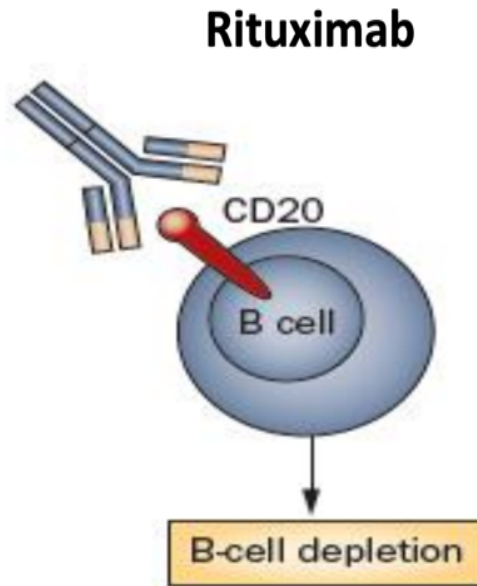


Figure 6: Anticorps anti-LB²⁵

1.2.3.3.2. Anti-LT : Abatacept (ORENCIA®)

Comme les lymphocytes B, les lymphocytes T auto-réactifs jouent un rôle clé au cours des maladies inflammatoires rhumatoïdes. L'activation du lymphocyte T nécessite 2 signaux :

- Reconnaissance du complexe antigène-CMH (Complexe majeur d'histocompatibilité) présenté à la cellule présentatrice d'antigène (CPA) par les récepteurs des cellules T
- Co-stimulation par une liaison des molécules CD80/86 sur la CPA avec 2 ligands exprimés par les LT : CD28 activateur et CTLA-4, un antigène cytotoxique inhibiteur et potentiellement un mécanisme de sécurité naturel contre la stimulation des LT anormaux.^{29,27}

Abatacept (ORENCIA®) :

L'abatacept est une protéine de fusion recombinante composée du domaine extracellulaire de l'antigène 4 cytotoxique humain associé au lymphocyte T (CTLA-4) lié à un fragment cristallisable (Fc) modifié d'immunoglobuline humaine G1 (IgG1). Il module sélectivement le signal co-stimulateur nécessaire à l'activation des lymphocytes T et limite l'action du CTLA4 en se liant aux molécules CD80/CD86 sur les CPA et en inhibant le CD28 de façon concurrentielle, empêchant ainsi l'activation de la cellule T et leur production de cytokines (Figure 7). Il diminue également la production de TNF- α , d'IFN-gamma et d'IL-2.²⁹

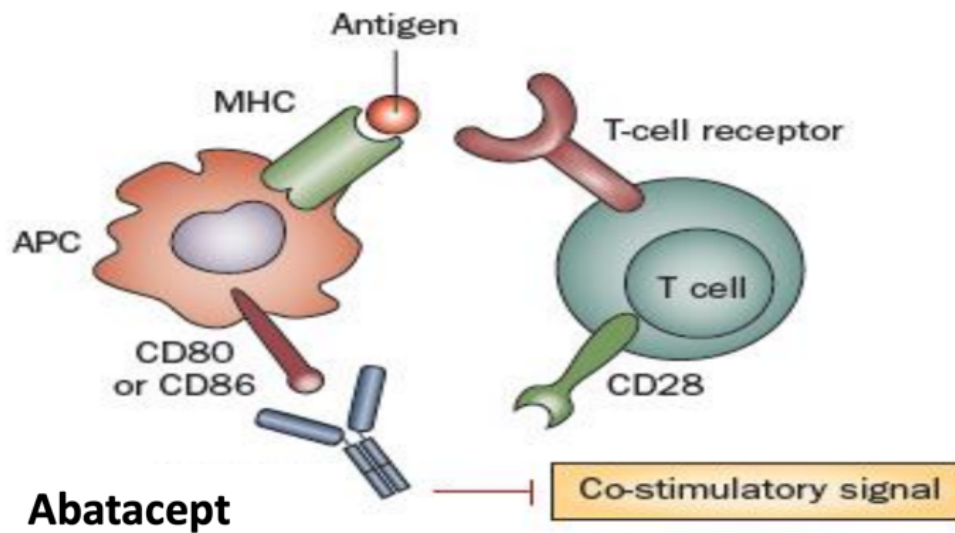


Figure 7: Anticorps anti-LT²⁵

1.2.3.4. Tableau récapitulatif

Le tableau suivant résume les principaux agents de biothérapies prescrits en Rhumatologie ainsi que leurs indications, leur cible, leur voie d'administration et leur possible association thérapeutique (Tableau 1).

Agent	AMM	Molécule	Cible	Indications	Voie d'admin.	Association thérapeutique
Infliximab REMICADE®	1999	AcM	TNF- α	PR, MC, Spa, RPs, Ps	IV	Méthotrexate (recommandé)
Etanercept ENBREL®	2011	Protéine de fusion (avec TNF-RIIp75)	TNF- α	PR, SA, RPs, Ps, AJI	SC ou IV	Méthotrexate (possible)
Adalimumab HUMIRA®	2006	AcM	TNF- α	PR, MC, SA, RPs, Ps, AJI	SC	Méthotrexate (possible)
Certolizumab Cimzia®	2009	AcM	TNF- α	PR, SA, RPs	SC	
Golimumab SIMPONI®	2013	AcM	TNF- α	PR, SA, RPs	SC ou IV	
Anakinra KINERET®	2014	Molécule	IL-1R	PR	SC ou IV	Méthotrexate (recommandé)
Tocilizumab ROACTEMRA®	2014	AcM	IL-6R	PR	SC	
Abatacept ORENCIA®	2012	Protéine de fusion (avec CTLA-4)	CD80/CD86 Costimulation, LT	PR, AJI	SC ou IV	A préciser
Rituximab MABTHERA®	2014	AcM	CD20 sur LB	PR	SC ou IV	A préciser

Tableau 1 : Principales biothérapies en Rhumatologie.

Légende : AcM (anticorps monoclonal), PR (polyarthrite rhumatoïde), Ps (psoriasis), RPs (rhumatisme psoriasique), SA (spondylarthrite ankylosante), SC (sous-cutanée), IV (intra-veineuse), LT (lymphocyte T), LB (lymphocyte B)

1.2.4. Effets indésirables

1.2.4.1. Risques généraux

Bien que les biothérapies soient efficaces pour diminuer l'activité du système immunitaire en ciblant une seule molécule de l'inflammation, plusieurs risques et effets secondaires existent. C'est pour cela qu'il est important de mettre en place un suivi en parallèle pendant toute la durée du traitement.³⁰

A partir des registres qui recensent les effets indésirables et des études cliniques, il a été avéré que le risque infectieux est nettement accru surtout au début du traitement en particulier pour les anti-TNF- α , mais que le risque n'augmente pas avec le temps. Tous les biomédicaments entraînent aussi une plus forte fréquence d'infections opportunistes bactériennes, virales, fongique et parasitaires. Les anti-TNF- α augmentent les risques de tuberculose (réactivation de tuberculose latente) et granulomatose (histoplasmosse, listériose).^{31,32} De plus une aggravation du risque cardiaque (insuffisance cardiaque), neurologique (démýélinisation), hépatique, rénal, digestif (perforation digestive) est associé à ces traitements. D'autres part des manifestations cutanées sont souvent observées lors de l'injection (prurit, urticaire, œdème facial, ...) et au cours de la thérapie (syndrome de Stevens-Johnson, éruption psoriasiforme).

1.2.4.2. Risques bucco-dentaires

Les manifestations bucco-dentaires observées sont liées soit à une maladie systémique apparue à la suite du traitement biologique, soit à une atteinte des muqueuses buccales, soit à une ostéonécrose des maxillaires.³⁴ En ne considérant que les médicaments développés plus haut, les patients peuvent développer :

- Des lésions lichénoïdes orales induites médicamenteuses : lésions érythémateuses, kératosiques, érosives, ulcéreuses ou atrophiques pouvant affecter toutes les régions de la cavité buccale.^{35,36} Les biothérapies imputables sont l'infliximab, l'adalimumab, l'étanercept, et le rituximab.
- Une xérostomie : perte de papille de la langue dorsale, langue fissurée ou lobulée, salive mousseuse, caries cervicales.^{37,33} Les biothérapies imputables sont l'étanercept, et l'infliximab.
- Ostéonécrose : Une étude datant de 2017 portant sur le Rituximab (anti-CD20) rapporte un lien potentiel entre l'ostéonécrose des maxillaires et le Rituximab.³⁸

1.3. Biothérapies & Odontologie

1.3.1. Bilan pré-thérapeutique

Comme nous l'avons vu plus haut, les traitements par biothérapie sont à l'origine d'une immunodépression non négligeable avec un plus grand risque infectieux per- et post-opératoire ainsi qu'un retard de cicatrisation.¹² Avant d'initier un tel traitement, il est essentiel de réaliser systématiquement un bilan pré-thérapeutique pluridisciplinaire comme présenté dans le tableau en Annexe 1³⁹, dont un bilan infectieux (tuberculose, infection virale, vérification des vaccins), un bilan cancérologique, un bilan neurologique et un bilan cardiovasculaire.^{40,41,42}

Ce bilan pré-thérapeutique inclut également un bilan bucco-dentaire dans le but de supprimer toutes les portes d'entrée infectieuses bucco-dentaires avérées ou potentielles. Le chirurgien-dentiste doit alors effectuer :

- Un interrogatoire : antécédents généraux et loco-régionaux
- Un enseignement à l'hygiène bucco-dentaire
- Un examen clinique exobuccal : adénopathies cervico-faciales, tuméfactions cervico-faciales, fistules
- Un examen clinique endobuccal : caries, tartre, fractures, fêlures, existence et qualité des restaurations coronaires, dents en désinclusion, mobilités dentaires, dents de sagesse, vitalité pulpaire, douleurs à la palpation ou percussion et maladie parodontale (inflammation, œdème, indice de plaque et indice gingival de Silness et Loë,⁴³ profondeur de poche, saignement, atteinte de furcation, suppuration)
- Un examen radiologique : orthopantomogramme, rétro-alvéolaire
- Un bilan biologique : numération formule sanguine si nécessaire

Si le bilan met en évidence la présence de foyers infectieux, il faudra intervenir 2 semaines à 4 mois avant le début du traitement si possible pour laisser le temps à une cicatrisation totale. Il existe une échelle de la virulence de certaines situations par rapport à une dent saine (Annexe 3 et 4).^{44,45}

1.3.2. Recommandations actuelles relatives à la prise en charge des patients sous biothérapie

L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM), le Club Rhumatisme et inflammations (CRI), la Société Française de Chirurgie Orale (SFCO) et la Société Française de Stomatologie, Chirurgie Maxillo-Faciale et Chirurgie Orale (SFSCMFCO) ont proposé un certain nombre de recommandations pour gérer au mieux la prise en charge des patients sous biothérapies (Annexe 2).^{34,41}

A la suite du bilan pré-thérapeutique, un suivi est mis en place.⁴² Lors de ce rendez-vous de contrôle qui a lieu environ tous les 4 à 6 mois, le chirurgien-dentiste doit :

- Rechercher des signes potentiellement évocateurs de pathologies infectieuses ou virales opportunistes dus à l'immunodépression du patient (pneumopathies, infections cutanées, réveil d'une tuberculose latente, ...) tels que de la toux, une dysphagie, une adénopathie satellite, des irritations, des ulcérations, ...
- Réaliser les soins dentaires nécessaires pendant cette période. Le praticien doit donc avoir connaissance des risques connus et prévisibles liés à sa pratique pour mieux les anticiper et évaluer le rapport bénéfice-risque.⁴⁶

Pour toute intervention, le dentiste doit communiquer avec le médecin prescripteur à propos de la conduite à tenir en fonction de la nature de l'acte, du contexte nosologique et du médicament (demi-vie).^{47,48,49,50,51}

1.3.2.1. Gestion du risque infectieux

Selon les recommandations de l'ANSM, une immunodépression nécessite de mettre en place une antibioprofylaxie en fonction de la situation clinique (Tableau 2).⁵²

	Adulte	Enfant
	Posologies quotidiennes établies pour un adulte à la fonction rénale normale	Posologies quotidiennes établies pour un enfant à la fonction rénale normale
Sans allergie aux pénicillines	Amoxicilline 2g, 1h avant l'acte	Amoxicilline 50mg/kg- VO ou IV
Allergie aux pénicillines	Clindamycine 600mg, 1h avant l'acte	Clindamycine 20mg/kg- VO ou IV

Tableau 2: Antibiothérapie prophylactique (ANSM)⁴⁸

1.3.2.1.1. Soins non invasifs

Actes :

Sont considérés comme non invasifs les actes de prévention non sanglants, les soins conservateurs (traitements carieux), les soins prothétiques non sanglants, la dépose post-opératoire de sutures, la pose de prothèses amovibles, la pose ou l'ajustement d'appareils orthodontiques, la prise de radiographies dentaires.

Conduite à tenir :

Il n'y a pas de précaution particulière indiquée sauf pour le détartrage où l'antibioprophylaxie peut être proposée voir recommandée pour le tocilizumab et l'abatacept.

1.3.2.1.2. Soins invasifs

D'après l'ANSM, « un acte invasif est un acte susceptible d'induire une infection locale, générale ou à distance » du site opératoire.⁵³

Actes :

Sont considérés comme invasifs les soins endodontiques (traitement des dents à pulpe vitale, traitement des dents à pulpe nécrosée, reprise de traitement), les chirurgies, les actes et soins parodontaux (détartrage avec et sans surfaçage radiculaire, sondage parodontal), la chirurgie parodontale (allongement de couronne clinique, chirurgie de la poche, chirurgie plastique parodontale), les avulsions dentaires, les autotransplantations, les chirurgies préimplantaires, les chirurgies implantaires et les chirurgies des péri-implantites. Les anesthésies intra-ligamentaires peuvent être considérées elles aussi comme des actes invasifs.

Conduite à tenir :

L'antibioprophylaxie est recommandée ainsi que l'arrêt du médicament. La durée d'arrêt du traitement est spécifique de la demi-vie de la molécule active et la sévérité du risque septique per-opératoire.

Des recommandations concernant les périodes d'arrêt des traitements avant chirurgie en fonction du risque septique per-opératoire ont été émises par le Club Rhumatisme Inflammatoire (CRI) (Tableau 3).⁵⁴

Risque septique per-opératoire	Demi-vie	Faible 2 demi-vies	Moyen 3 demi-vies	Elevé 4 demi-vies	Très élevé 5 demi-vies
Molécule Nom commercial					
Infliximab REMICADE®	10J	20j ~ 3sem	30j ~ 4sem	40j ~ 6sem	50j ~ 8sem
Etanercept ENBREL®	70H	~ 6j	~ 9j	~12j	15j ~ 2sem
Adalimumab. HUMIRA®	15J	30j ~ 4sem	45j ~ 6sem	60j ~ 8sem	75j ~ 10sem
Certolizumab Cimzia®	10 à 15J	20-30j ~ 3-4sem	30-45j ~ 4-6sem	40-60j ~ 6-8sem	50-75j ~ 7-10sem
Golimumab SIMPONI®	10 à 15J	20-30j ~ 3-4sem	30-45j ~ 4-6sem	40-60j ~ 6-8sem	50-75j ~ 7-10sem
Anakinra KINERET®	4 à 6H	8-12h	12-18h	16-24h	20-30h
Tocilizumab ROACTEMRA®	8 à 14J	16-28j ~ 2-4sem	24-42j ~ 3-6sem	32-56j ~ 5-8sem	40-70j ~ 6-10sem
Abatacept ORENCIA®	13 à 14J	26-28j ~ 4sem	39-42j ~ 6sem	52-56j ~ 8sem	65-70j ~ 10sem
Rituximab MABTHERA®	36J	72j ~ 10sem	108j ~ 15sem	144j ~ 21sem	180j ~ 26sem

Tableau 3: Recommandations des périodes d'arrêt des traitements avant chirurgie en fonction du risque septique per-opératoire (CRI)⁵⁴

Les soins chirurgicaux devront être exécutés de manière atraumatique avec une régularisation osseuse et des sutures hermétiques. La reprise de traitement se fera après une cicatrisation muqueuse totale.

La pose d'implant :

La pose d'implant est un cas particulier parmi les actes invasifs. Il n'y a pas de recommandation particulière à la pose d'implant mais une gestion nécessaire du risque infectieux.

1.3.2.1.3. Accidents infectieux

Les urgences dentaires infectieuses représentent plus d'un tiers des urgences dentaires. Elles sont représentées par les abcès d'origine endodontique (42,32 % des cas), les cellulites séreuses (17,61 % des cas), les accidents infectieux liés à la troisième molaire (15,05 % des cas), les abcès parodontaux (10,7 % des cas), les cellulites collectées (9,9 % des cas) et les cellulites diffuses gravissimes (3,4% des cas).⁵⁵

Conduite à tenir :

Après l'examen clinique et radiologique, et après s'être accordé avec le praticien prescripteur de la biothérapie, le praticien doit :

- Réaliser un geste thérapeutique d'urgence (débridement, drainage) si possible
- Prescrire une antibiothérapie curative définie comme « l'administration d'antibiotique(s) par voie systémique dans l'objectif de traiter une infection » par l'ANSM.
- Stopper le biomédicament.

La reprise du traitement et l'arrêt de l'antibiothérapie curative auront lieu après la cicatrisation complète des muqueuses et en l'absence d'infection.

1.3.2.2. Gestion des effets secondaires

Les lésions lichénoïdes :

Une lésion lichénoïde orale induite médicamenteuse asymptomatique ne nécessite pas l'arrêt du médicament inducteur. Une lésion lichénoïde orale induite médicamenteuse symptomatique nécessite un arrêt du médicament inducteur en concertation avec le prescripteur. Dans des cas particuliers, en fonction du rapport bénéfice/risque, la concertation peut aboutir au maintien, à une adaptation posologique ou à une suspension du médicament

inducteur. En cas de maintien du traitement inducteur, les corticoïdes locaux sont la 1ère ligne thérapeutique avec une surveillance rapprochée.⁵⁶

La xérostomie :

Pour limiter la sécheresse buccale on conseille au patient de boire régulièrement et d'éviter les aliments secs et épicés. On peut également prescrire des substituts salivaires en spray, gel ou comprimés (Sulfarlem®) et sialologues (Salagen®). Ce manque de salive peut favoriser l'apparition de caries qu'il faudra traiter.⁵⁷

1.3.3. Biothérapies & Maladie parodontale

1.3.3.1. La parodontite

Selon la Haute Autorité de Santé (H.A.S.) « les maladies du parodonte sont des pathologies d'origine microbienne touchant le tissu de soutien de la dent qui comprend la gencive, le cément, l'os alvéolaire et le ligament desmodontal ».⁵⁸

On distingue :

- La gingivite : l'inflammation de la gencive
- La parodontite : la perte des tissus de soutien de la dent

L'initiation de la parodontite résulte de l'interaction dynamique complexe entre les herpes virus actifs, des bactéries spécifiques, un déséquilibre destructeur de la réponse immuno-inflammatoire de l'hôte et la susceptibilité génétique individuelle. D'autres paramètres comme le tabac, la grossesse, le diabète, les maladies systémiques, ... peuvent aggraver l'expression de cette pathologie.⁵⁹

1.3.3.2. Parodontite et maladie rhumatismale inflammatoire

Il existe des nombreuses similitudes entre les maladies parodontales et rhumatismales. La principale tient dans le caractère immuno-inflammatoire de leur pathogénèse. Dans les deux cas, une dérégulation entre le système immunitaire inné et adaptatif entraîne une production excessive de cytokines pro-inflammatoires telles que IL-6, IL-17, IL-1b et TNF- α par rapport aux cytokines anti-inflammatoires comme IL-10, IL-4 et TGF- β .⁶⁰

Comme nous l'avons vu, les cytokines pro-inflammatoires activent les macrophages destructeurs pour se défendre contre les agents infectieux, mais une libération prolongée ou une surproduction de cytokines pro-inflammatoires conduit à une activité ostéoclastogène prédominante et à une résorption osseuse.

Les réponses immunitaires hyperactives et insuffisantes font partie de l'étiopathologie complexe de la parodontite et peuvent constituer des cibles thérapeutiques potentielles.

1.3.3.3. Parodontite et biothérapie

Les agents immuno-pharmaceutiques utilisés pour le contrôle de nombreuses affections inflammatoires chroniques peuvent supprimer les surcharges de cytokines pro-inflammatoires ou supprimer les neutrophiles polymorphonucléaires hyper-réactifs et mal régulés dans la parodontite.

Ainsi, des études menées récemment sont en faveur de cette théorie. Une étude de Brest montre que l'infliximab diminue la perte d'attachement suggérant un bénéfice dans le traitement des parodontites.⁶¹ Dans une autre étude expérimentale sur des rats, l'étanercept a permis une diminution de l'inflammation et des lésions tissulaire et donc une amélioration de l'état parodontal.⁶² Cependant, une revue systématique a rapporté des preuves limitées sur l'utilisation de ces agents pour la parodontite. Bartold & Van Dyke décrivent les possibilités d'immunothérapie dans la prise en charge de la maladie parodontale.⁶⁴ Selon eux, l'un des problèmes majeurs de la thérapie anti-cytokines dans le traitement des maladies parodontales est qu'une redondance fonctionnelle des cytokines peut permettre à l'hôte d'activer des voies alternatives d'inflammation si une seule cytokine spécifique est ciblée par un agent thérapeutique.

Le mécanisme d'inflammation de la maladie parodontale étant le même et impliquant les mêmes molécules que les pathologies pulpaires, il est intéressant de savoir si les études mèneront aux mêmes conclusions dans ce domaine.

1.3.4. Biothérapie et pathologies pulpaire

1.3.4.2. Les pathologies pulpaire

Les agressions de la pulpe sont à l'origine d'une inflammation de celle-ci.^{65,66}

Brièvement, on distingue cliniquement :

- La pulpite réversible : une douleur modérée, provoquée et cessant après application d'un stimulus, la cicatrisation du tissu pulpaire est encore possible à ce stade en cas de suppression de l'étiologie ;
- La pulpite irréversible : une douleur d'intensité variable mais persistante dans le temps ou une douleur d'emblée plus intense et spontanée ne cessant pas après application d'un stimulus ;
- La nécrose pulpaire : mortification partielle ou totale du tissu pulpaire et nécessitant un traitement canalaire ;
- Lésion inflammation péri-apicale d'origine endodontique : inflammation du parodonte apicale et péri-radulaire pouvant entraîner des douleurs plus ou moins aiguës à la morsure, à la percussion et à la palpation apicale, et pouvant être accompagnée de modifications radiologiques ;
- L'abcès apical : réaction inflammatoire à la nécrose pulpaire avec formation de pus associée à un signe radiologique de destruction osseuse.

1.3.4.3. Physiopathologie et rôle du TNF- α , IL1- α , LT et LB

À l'exception de sa position anatomique unique, la pulpe dentaire répond à l'infection bactérienne de la même manière que les autres tissus conjonctifs de l'organisme comme décrit dans la partie 1 sur la réponse immunitaire.

Les odontoblastes disposent de TLR (récepteurs Toll-like), récepteurs membranaires de l'immunité innée qui précède la réponse adaptative caractérisée par l'activation spécifique de populations de lymphocytes. L'activation d'un TLR est à l'origine d'une cascade signalétique aboutissant à la translocation nucléaire de NF- κ B (nuclear factor-kappa-B), facteur de nécrose, et à la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IL-1, IL-6, LT et LB dont les mécanismes sont décrits dans la partie 1.2.3.).⁶⁷ En effet, elles permettent d'intensifier la

réponse vasculaire locale, le recrutement et l'activation des neutrophiles, macrophages, cellules T et B et la résorption ostéoclastique.

Dans des conditions normales, très peu de cellules immunitaires sont présentes dans la pulpe dentaire. En présence d'infection, les cellules immunitaires sont recrutées dans la pulpe même en l'absence de contact bactérien direct sur le tissu pulpaire lui-même à cause de la perméabilité de la dentine.

La dynamique inflammatoire au cours des réactions péri-apicales est représentée sur la Figure 8.⁶⁸

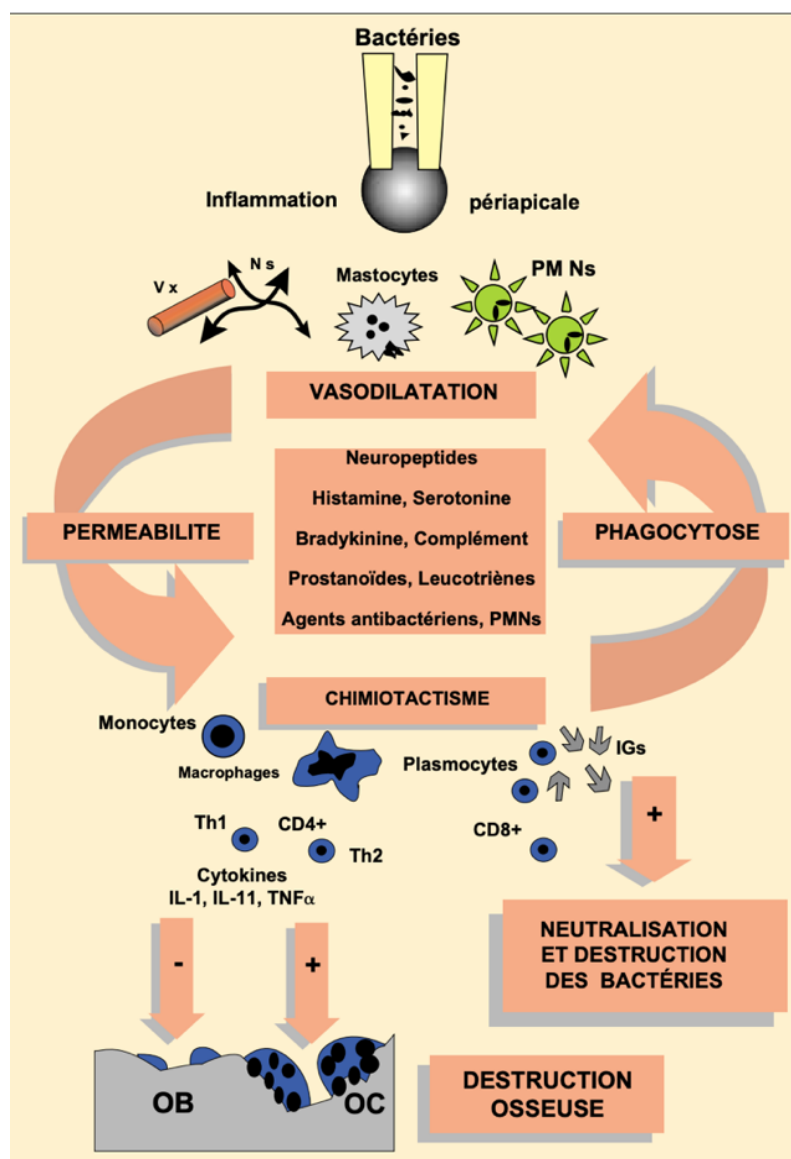


Figure 8: Représentation schématique de la dynamique inflammatoire au cours des réactions péri-apicales⁶⁹

L'étendue de la réponse pulpaire à l'irritation bactérienne varie d'une légère inflammation des tissus à une nécrose complète. Des études ont donc été menées dans le but de mettre en lumière l'importance des cytokines pro-inflammatoires dans la physiopathologie de la maladie pulpaire.

Une précédente étude a montré qu'il y avait des concentrations plus élevées de TNF- α dans une pulpite symptomatique irréversible que dans une pulpe saine.⁶⁹ L'étude a aussi montré que à mesure que l'inflammation pulpaire symptomatique irréversible progressait, la concentration de TNF- α diminuait laissant supposer que la diminution de la concentration de TNF- α représente le moment où le tissu est en phase tardive d'inflammation irréversible, progressant vers une nécrose tissulaire totale. Une autre étude en 2013 a relevé une concentration significativement supérieure de TNF- α dans les pulpes diagnostiquées à l'état de pulpite irréversible (0.065–8.811 pg/mg) par rapport aux pulpes saines (0.038 to 0.212 pg/mg)($p < 0.001$).⁷⁰

Cette même étude montre une augmentation du niveau d'IL-6 dans les pulpites irréversibles (0.086 to 2.090 pg/mg total) en comparaison aux pulpes normales ($p < 0.001$). Ces résultats ont été confirmés par Abd-Elmeguid *et al.* en décelant une quantité d'IL-6 de 0.00 pg/mg dans les pulpes normales et de 7.82 pg/mg dans les pulpes irréversiblement enflammées.⁷¹

Concernant l'IL-1 β , une étude montre un taux d'IL-1 β qui passe de 0.00372 pg/mg dans les pulpes saines à 0.028 pg/mg dans les pulpes enflammées.⁷² Une autre étude américaine montre que les exsudats contenant du pus présentaient des niveaux d'IL-1 α significativement plus élevés que ceux provenant des canaux sans pus ($p < 0,01$). Les exsudats des canaux avec de petites lésions apicales contenaient des niveaux d'IL-1 α nettement plus élevés que ceux des canaux avec des grandes lésions apicales ($p < 0,05$). D'autre part les niveaux d'IL-1 β étaient supérieurs aux IL-1 α dans les exsudats périapicaux enflammés.⁷³

Dans une autre étude, c'est la proportion de lymphocytes T (CD4 et CD8) et lymphocytes B qui est évaluée. Les échantillons de pulpe saine contenaient quelques LT CD8 et peu voire pas de

LB. La quantité de LT et LB a ensuite augmenté dans les pulpites réversibles et plus encore dans les pulpites irréversibles.⁷⁴

La mise en évidence de l'augmentation de l'expression des cytokines pro-inflammatoires et lymphocytes dans les pulpites et les lésions inflammatoires péri-apicales d'origine endodontique montre que ces protéines peuvent servir de marqueurs de l'étendue de l'inflammation pulpaire et donc à diagnostiquer objectivement l'évolution de la maladie pulpaire. De plus il a été suggéré que des niveaux excessifs d'IL-6 pourraient être liés à l'aggravation de l'inflammation et donc aux symptômes cliniques.⁷⁵

1.3.4.4. Maladies pulpaires et biothérapie

Encore une fois, le mécanisme inflammatoire des maladies pulpaires est similaire à celui des maladies parodontales, tout comme celui des maladies rhumatismales chroniques. Néanmoins, à ce jour, à notre connaissance, aucune étude ne rassemble de données à propos du lien entre la prise des médicaments biologiques et les pathologies pulpaires.

1.3.4.5. Objectif du travail

L'hypothèse émise dans le cadre de ce travail était que les agents anti-inflammatoires qui inhibent spécifiquement les principaux médiateurs pro-inflammatoires pourraient entraîner une réduction de l'inflammation lors des pathologies pulpaires. Si leur utilisation dans le traitement des rhumatismes inflammatoires comme la polyarthrite rhumatoïde permet de faire régresser la maladie, il semblait intéressant de se demander si l'effet pouvait être le même sur les pathologies pulpaires. Les biothérapies pourraient ainsi potentiellement limiter la progression de l'inflammation, c'est-à-dire empêcher l'avancée vers une pulpite irréversible et une nécrose pulpaire ou, dans les cas où l'endodonte est déjà nécrosé, empêcher la formation d'un granulome, d'un kyste, d'une cellulite et la résorption osseuse apicale. Limiter l'expression de certaines cytokines pourrait également entraîner une réduction des douleurs intenses liées à l'inflammation dans les phases aiguës de pulpite et parodontite apicale. De la même façon que les médicaments biologiques sont envisagés pour le traitement des maladies parodontales, des bénéfiques pourraient être attendus en ce qui concerne le traitement des pathologies pulpaires.

Par conséquent, cette revue systématique de la littérature visait à évaluer l'influence des biothérapies utilisées en Rhumatologie sur les pathologies pulpairees telles que la pulpite et la lésion inflammatoire péri-apicale d'origine endodontique.

2. Matériel et méthodes

2.1. Stratégie de recherche et sources des données

Protocole :

La revue systématique actuelle a été réalisée selon les lignes directrices PRISMA pour l'écriture et la lecture des revues systématiques.⁷⁶

Caractéristiques de l'étude :

La question clinique traitée pour notre étude a été formulé selon le modèle P.I.C.O. (Population, Intervention, Comparaison, Outcome).⁷⁷

La Population visée regroupe les patients ayant une pathologie pulpaire, l'Intervention considérée est la prise de médicaments biologiques pouvant être prescrits en rhumatologie par ces mêmes patients en Comparaison à une absence de traitement biologique et l'issue recherchée est la mise en évidence d'une évolution et/ou d'une guérison d'une pathologie d'origine endodontique.

Ainsi la question utilisée pour orienter notre recherche est : Quelle est l'influence des traitements biothérapeutiques utilisés en rhumatologie sur la progression, la guérison et le traitement des pathologies d'origine endodontique ?

Caractéristiques du rapport :

La thèse est une revue systématique d'articles, rédigée entre novembre 2020 et aout 2021 dans la langue française.

Sources d'information :

La base de données utilisée est Pubmed

Les recherches ont été réalisées en décembre 2020.

Les auteurs des études choisies n'ont pas été contactés.

Stratégie de recherche :

Notre recherche de littérature scientifique sur la base de données numériques Pubmed s'est faite à partir de la liste de mots clés suivante qui inclue les principaux médicaments biologiques utilisés en rhumatologie.

De plus une restriction de date a été imposée du 1 janvier 2002 au 31 décembre 2020, couplée à une restriction de langage au français, anglais et espagnol.

Les mots clés utilisés sont listés dans le Tableau 4.

Anglais	Français
Anti	Anti
tumor necrosis factor	facteur de nécrose tumorale
TNF	TNF
interleukin 1	interleukine 1
Inhibitor	inhibiteur
Antagonist	Antagoniste
Abalimumab	Abalimumab
Etanercept	Etanercept
Infliximab	Infliximab
Abatacept	Abatacept
Golimumab	Golimumab
Tocilizumab	Tocilizumab
Certolizumab	Certolizumab
Anakinra	Anakinra

Anglais	Français
Rituximab	Rituximab
Biologic drugs - Biologic medications	médicaments biologiques
Biologic agents	Agents biologiques
Biosimilars	Biosimilaires
Apical	apicale
Periapical	Péri-apicale
Periodontitis	Parodontite
Lesions	Lésions
Dental	dentaire
Abscesses	abcès
Infections	Infections
Treatment	Traitement
Oral infections	Infection orale
Pulpitis	Pulpite

Tableau 4: Liste des mots clés

2.2. Sélection des études (inclusion/exclusion)

Critères d'inclusion :

Les articles inclus étaient ceux impliquant des biothérapies (Anti-TNF- α , Anti-IL1, Anti-IL-6, Anti-CD20 des LB et Inhibiteurs de co-stimulation des LT) utilisées en rhumatologie mais aussi plus largement pour le traitement d'autres pathologies inflammatoires chroniques, combinées avec des pathologies pulpaires. Ces articles pouvaient être des études *in vivo* sur des humains ou des animaux ou des rapports de cas et parus entre le 1 janvier 2002 et le 31 décembre 2020.

Critères d'exclusion :

Les articles exclus étaient ceux ne respectant pas les critères d'inclusion, c'est-à-dire dont le sujet principal n'était pas celui de notre présente étude et dans une langue autre que le français, l'anglais et l'espagnol ou lorsqu'il s'agissait d'un article de synthèse, d'une lettre de rédaction, d'un résumé ou d'une opinion d'expert.

2.3. Algorithme de recherche

A partir de ces mots-clés associés à des opérateurs booléens, un algorithme de recherche a été créé selon la formule suivante :

```
Pubmed : ("Anti-TNF" OR "anti-interleukin 1" OR "anti-tumor necrosis factor" OR ("TNF") AND ("inhibitor" OR "antagonist")) OR (("tumor necrosis factor") AND ("antagonist" OR "inhibitor")) OR "Adalimumab" OR "Etanercept" OR "Infliximab" OR "Abatacept" OR "Golimumab" OR "Tocilizumab" OR "Certolizumab" OR "Anakinra" OR "Rituximab" OR ("Biologic drugs") OR ("Biologic medications") OR ("Biologic agents") OR ("Biosimilars")) AND (((("Apical" OR "periapical") AND ("periodontitis" OR "lesions" OR "infections")) OR ("Endodontic" AND "treatment") OR ("dental" AND "abscesses") OR "oral infection" OR "Pulpitis") AND ((english[Filter] OR french[Filter] OR spanish[Filter]) AND (2002:2020[pdat]))
```

À la suite des articles obtenus par cette recherche, la lecture des titres des articles a été entreprise dans un premier temps. Dans un deuxième temps, la lecture des résumés et la

lecture transversale des textes a permis d'affiner la recherche. Les articles dont les résumés étaient satisfaisants pour la revue ont été intégralement lus et conservés ou non en fonction des critères d'inclusion et d'exclusion.

2.4. Données

Dans le tableau de recueil des données, on retrouvera les variables suivantes : auteur, date, le niveau de preuve scientifique selon la HAS (écrit « n.d.p.s » dans les tableaux de résultats), espèce (animal ou humain), nombre de sujets, sexe, âge, type de médicament biologique, type de maladie inflammatoire justifiant la biothérapie, durée du suivi, traitement endodontique, paramètres évalués et résultats. A partir des résultats obtenus, une synthèse qualitative a pu être réalisée, les informations extraites de ces articles ne permettant pas d'effectuer une analyse quantitative ou méta-analyse.

3. Résultats

3.1. Sélection des études

Avec la stratégie de recherche décrite précédemment, 54 résultats ont été identifiés dont 9 remplissaient les critères d'inclusion. Le diagramme de flux (Figure 9) présente les articles sélectionnés.

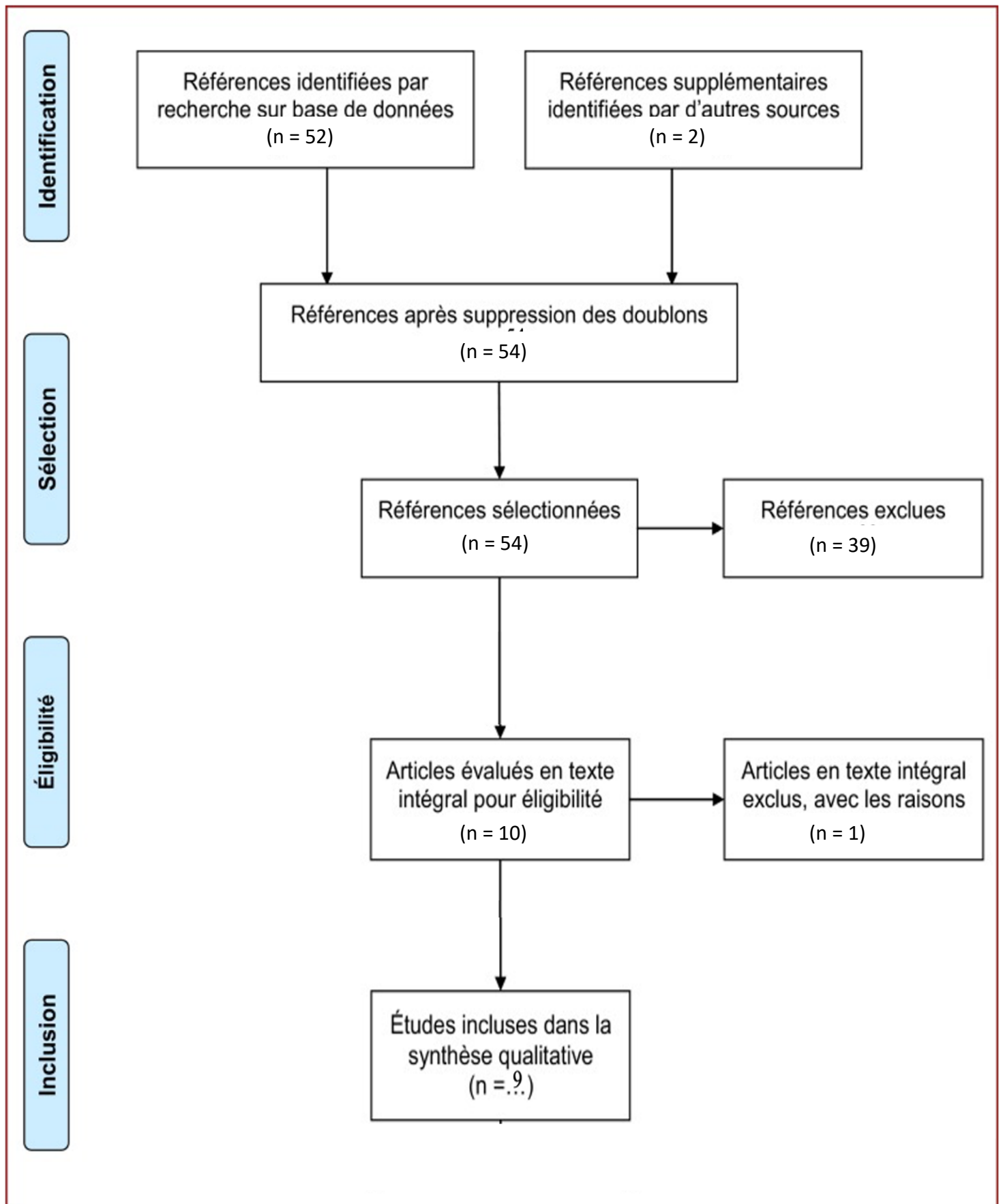


Figure 9: Diagramme schématique d'inclusion dans la revue systématique ⁷⁶

Les motifs des articles exclus sont les suivants :

- Études relatives aux antirhumatismaux modificateurs de la maladie et non aux médicaments biologiques.⁷⁸
- Études relatives aux inhibiteurs de RANKL⁷⁹
- Études relatives aux médicaments antirésorptifs de la maladie et non aux médicaments biologiques.⁸⁰
- Rapports de cas ne rapportant pas de lien entre la maladie systémique, la prise de MB et l'état dentaire.⁸¹
- Revues narratives de la littérature.^{82,83}

3.2. Analyse des articles inclus

Les études incluses dans notre étude ont été divisées en 3 catégories : 1 étude expérimentale sur des animaux *in vivo*, 6 rapports de cas, 1 étude clinique de cohorte et 1 étude transversale. Les principales informations ont été respectivement réunies et présentées dans les quatre tableaux de recueil de données suivants.

L'étude *in vivo* chez l'animal présentée dans le tableau 5 évaluait l'influence de l'administration locale (péri-apicale) ou systémique (sous-cutanée) d'un traitement anti-TNF α (Adalimumab) sur la progression de l'inflammation péri-apicale chez des furets avec des lésions induites expérimentalement sur des dents de ces animaux.⁸⁴ Le suivi s'étendait sur une période de 3 mois. Les résultats montraient que la prise d'anti-TNF- α associée à un traitement endodontique permettait une réduction de la taille de la lésion apicale et une diminution de l'épaisseur du ligament parodontal et donc une amélioration de la guérison de la parodontite apicale.

titre	Auteur, date et n.d.p.s	Échantillon, Espèce, âge, sexe	Médicament biologique	Administration	Maladie systémique	Traitement	Suivi	Paramètres évalués	Résultat
The influence of Adalimumab on the healing of apical periodontitis in ferrets. ⁸⁴	Cotti. et al, 2017 Niveau 4	12 Furets, male, 135 jours	Adalimumab, Anti-TNF- α	Systémique (sous-cutané) une fois par semaine Local (péri-apicale)	aucune	oui	90 j	Largeur du ligament parodontal et taille de la lésion (CBCT, histologie)	L'adalimumab local et systémique n'entrave pas la cicatrisation de la PA. L'infiltration locale d'adalimumab fournit un effet de guérison plus rapide et meilleur sur la PA.

Tableau 5: Recueil des données de l'étude expérimentale sur animaux *in vivo*

Dans le tableau 6, les rapports de cas recensés concernaient des patients âgés de 29 ans à 72 ans, souffrant de pathologies diverses : arthrite de Takayasu, maladie de Behcet, rhumatisme psoriasique, syndrome de SAPHO (Synovite - Acné – Pustulose – Hyperostose – Ostéite), maladie de Crohn ou polyarthrite rhumatoïde, parfois accompagnées d'autres affections inflammatoires ou auto-immunes (par exemple, le diabète). Les biothérapies administrées pour le traitement de ces maladies systémiques étaient principalement des anti-TNF- α ou des anti-IL6 pouvant être associés à d'autres médicaments immunosuppresseurs.

Dans certains cas, un traitement ou retraitement endodontique avait été réalisé sur des dents avec une parodontite apicale. Chez quatre patients, des complications sont survenues en lien avec les dents affectées.^{85,86,87,88} Chez les deux autres patients, l'association du traitement endodontique à la biothérapie avait permis une amélioration des symptômes systémiques en plus de la guérison de la dent infectée.⁸⁹

Ces rapports de cas peuvent être synthétisés comme suit :

- Une femme de 63 ans, souffrant d'arthrite de Takayasu depuis 3 ans et demi et prenant depuis 6 mois une perfusion de 8mg/Kg/mois de Tocilizumab avec 50mg 2fois/j d'azathioprine et 3,75mg/j de prednisolone, a développé un abcès pulmonaire streptococcique après traitement canalaire suite à un abcès dentaire.⁸⁵
- Un homme de 32 ans, souffrant de la maladie de Behcet depuis 9 ans, a commencé à prendre 5mg/kg d'infliximab par voie intraveineuse après traitement des infections dentaires et la stabilisation de l'état dentaire. Ce traitement a permis dans un premier temps de ne pas avoir d'effets secondaires graves et dans un deuxième temps de diminuer le Score d'Activité du Syndrome de Behcet (BSAS) ce qui est témoin d'une amélioration de l'état systémique.⁸⁹
- Un homme de 64 ans souffrant de rhumatisme psoriasique depuis un temps indéterminé, traité par infliximab, méthotrexate et pravastatine, a développé une aspergillose sinusale suite à un dépassement de scellement canalaire au cours d'un traitement endodontique.⁸⁶
- Une femme de 44 ans souffrant du syndrome de SAPHO (SS) a bénéficié d'un second retraitement endodontique d'une dent douloureuse présentant une lésion périapicale associée. Contrairement au premier retraitement, la patiente était alors traitée par 40mg d'adalimumab tous les 15 jours, avec 15 mg/j de méthotrexate, pour le

traitement simultanée du SS, ce qui a pu influencer la guérison totale de la lésion péri-apicale associée à une diminution marquée des symptômes des douleurs systémiques et mandibulaires, et une stabilisation de son état général.⁹⁰

- Un homme de 29 ans, souffrant de la maladie de Crohn depuis 11ans et ayant une perfusion de 5mg/kg toutes les 6 semaines d'infliximab, a développé un ostéomyélite mandibulaire gauche à la suite d'un traitement endodontique.⁸⁷
- Un homme de 72 ans souffrant de polyarthrite rhumatoïde traité par etanercept a , du fait de sa mauvaise hygiène bucco-dentaire et de la présence d'un abcès périapical, développé une médiastinite nécrosante descendante.⁸⁸

Titre	Auteur, date et n.d.p.s	Échantillon, espèce, sexe, âge	Médicament biologique	Administration	Maladie systémique	Traitement avant complication	Suivi	Paramètres évalués	Résultat
Streptococcal lung abscesses from a dental focus following tocilizumab : a case report. ⁸⁵	Kruif et al., 2012 Niveau 4	1 femme, 63 ans	Tocilizumab (8mg/Kg/mois pendant 6 mois)	Systémique (perfusion)	Arthrite de takayasu	Traitement endodontique	∅	Examen clinique, tomographie, bronchoscopie, biopsie transbronchique	Abcès pulmonaire streptococcique
Oral infection control to assist infliximab therapy in a Behcet's disease patient with severe eye inflammation in response to dental treatment : a case report. ⁸⁹	Kudo et al., 2014 Niveau 4	1 homme, 32 ans	Infliximab (5mg/Kg)	Systémique (intraveineuse)	Maladie de Behcet	Traitement endodontique et extraction	∅	Examen clinique et radiographique, score d'activité du syndrome de behcet (BSAS), nombre de bactéries dans la plaque et le titre d'Ag IgG sérique contre l'agent pathogène parodontal	Les traitements dentaires avant l'administration d'infliximab ont permis une amélioration de l'état systémique
Implication of endodontic-related sinus aspergillosis in a patient treated by infliximab : a case report. ⁸⁶	Guivarch et al., 2014 Niveau 4	1 homme, 64 ans	Infliximab + metformine + pravastine	Systémique	Rhumatisme psoriasique	Traitement endodontique (Dépassement de pâte d'obturation canalaire)	∅	Examen Clinique, panoramique dentaire, tomographie	Aspergillose sinusale

A case of SAPHO syndrome with endodontic implications and treatment with biologic drugs. ⁹⁰	Cotti et al., 2015 Niveau 4	1 femme, 44 ans	Adalimumab (40 mg/15j) + methotrexate (10mg/sem)	Systémique	Syndrome SAPHO avec atteinte mandibulaire	Retraitement endodontique	∅	Examen Clinique et radiographique, tomодensitométrie, examen sanguin, scintigraphie osseuse	Le retraitement endodontique associé à la prise d'adalimumab a permis une amélioration des symptômes systémiques et la guérison de la dent
Mandibular osteomyelitis implicated in infliximab and periapical periodontitis : a case report ⁸⁷	Tsuschia et al., 2016 Niveau 4	1 homme, 29ans	Infliximab (5mg/kg/6sem)	Systémique (perfusion)	Maladie de Chron	Traitement endodontique	∅	Examen Clinique et radiographique, tomодensitométrie, IRM	Ostéomyélite
Periapical abscess progressing to parotitis and descending necrotizing mediastinitis with thoracic abscess in a patient on etanercept : a case report. ⁸⁸	Staten et al., 2020 Niveau 4	1 homme, 72 ans	Etanercept	Systémique	Polyarthrite rhumatoïde	Abscess périapical non traité	∅	Examen clinique, tomодensitométrie	Médiastinite nécrosante descendante

Tableau 6: Recueil de données des rapports de cas

L'étude clinique rapportée dans le Tableau 7 suivait 33 patients d'une moyenne d'âge de 46 ans pendant 2 ans.⁹¹ Dix-neuf d'entre eux étaient traités par des anti-TNF α pour soigner la MICI et les 14 autres patients n'avaient aucune maladie auto-immune et pas de traitement biothérapeutique. Des traitements endodontiques ont été menés sur toutes les dents atteintes de PA.

La totalité des dents chez les patients prenant des anti-TNF α et 81% des dents témoins ont guéri ($p=0,108$). La cicatrisation initiale était appréciable à 3 mois dans le groupe prenant des anti-TNF α et 6 mois dans le groupe témoins ($p=0,174$) et le temps de guérison complète était de 6 mois dans le groupe des anti-TNF α et de 10,5 mois dans le groupe témoin ($p=0,16$). Cette étude suggère donc que la cicatrisation post-traitement endodontique serait plus rapide, et avec une probabilité de guérison plus élevée ($p<0,05$), chez les patients prenant des anti-TNF α .

Titre	Auteur, date et n.d.p.s.	Échantillon, espèce, sexe, Age,	Médicament Biologique	Administration	Maladie systémique	Traitement	Suivi	Paramètres évalués	Résultats
Healing of apical periodontitis in patients with inflammatory bowel diseases and under anti-tumor necrosis factor alpha therapy. ⁹¹	Cotti et al, 2018 Niveau 2	Personnes hommes et femmes d'environ 46 ans. 19 patients dont 22 dents sous BM et 14 patients dont 22 dents témoins	Anti-TNF- α (Infliximab ou adalimumab)	Systémique	MICI (maladie inflammatoire chronique de l'intestin)	Traitement endodontique ou retraitement endodontique	24 mois	Examen clinique et radiologique, Score d'index périapical	Un traitement endodontique primaire et secondaire adéquat associé à l'administration de médicaments anti-TNF- α a permis une guérison plus rapide de la PA.

Tableau 7: Recueil de données de l'étude clinique de cohorte

L'étude transversale présentée dans le Tableau 8 étudie la prévalence de parodontites apicales chez 110 patients atteints de MICI et 110 patients témoins âgés de 18 à 70 ans et en fonction du sexe.⁹² Les patients atteints de MICI prenaient soit des corticoïdes soit des médicaments biologiques. Certaines dents avaient déjà eu précédemment un traitement canalaire et une obturation coronaire considérés comme adéquates dans 63% des cas pour le groupe des patient MICI et 68% pour le groupe témoin.

Il en résulte que le nombre de dents avec une PA semblait être plus élevé dans groupe de patients atteints de MICI et sous BM, bien que la prévalence de PA chez les patients atteints de MICI et sous biothérapie ne fût pas significativement supérieure à celle des témoins ($p > 0,05$). En considérant le sexe des patients, il a été mis en évidence que les femmes prenant des médicaments biologiques avaient un risque 69% plus élevé de PA (Odds Ratio = 1,69, avec un Intervalle de Confiance à 95 % compris entre 0,68 et 3,9) bien que non significatif ($p > 0,05$) mais un nombre significativement plus élevé de dents avec une PA ($p < 0,05$).

Les patients atteints de MICI présentaient un index péri-apical significativement plus élevé que les témoins (3,9 vs 2,8 ; $P < 0,05$).

Titre	Auteur, date et n.d.p.s.	Échantillon, espèce, sexe, Age moyen	Médicament Biologique	Administration	Maladie systémique	Traitement	Suivi	Paramètres évalués	Résultats
Prevalence of Apical Periodontitis in Patients with Inflammatory Bowel Diseases: A Retrospective Clinical Study. ⁹²	Piras et al, 2016 Niveau 4	220 personnes, M et F de 18 à 70ans	Non précisée	Systémique	MICI (maladie inflammatoire chronique de l'intestin)	non	∅	Radiologique et clinique (index périapical)	La prise de BM est associée un nombre plus élevé de dents avec une PA

Tableau 8: Recueil de données de l'étude transversale

Dans la majorité des articles présentés, les molécules utilisées pour soigner les maladies systémiques étaient principalement des anti-TNF α car ce sont les médicaments biologiques pour lesquels on a le plus de recul, suivis des anti-IL-6. Dans 44,4% des cas, les résultats ont montré des bénéfices au niveau de l'évolution de la maladie péri-apicale et de la maladie systémique en lien avec la prise de MB (considérant que l'étude transversale ne peut pas réellement témoigner d'une évolution).

Parmi les articles étudiant l'association d'un traitement endodontique avec la prise de MB qui est l'anti-TNF- α , 57,14% d'entre eux montraient une amélioration de l'état péri-apical plus rapide grâce à l'association de la prise de MB avec un traitement endodontique.

4. Discussion

La présente revue systématique visait à étudier les interactions entre les pathologies pulpaires et les traitements par médicament biologique, en émettant l'hypothèse que l'effet immunomodulateur des médicaments biologiques pourrait agir de manière bénéfique à la fois sur la maladie systémique principale, ainsi que sur l'inflammation des tissus pulpaires et périradiculaires comme cela a pu être démontré pour les tissus parodontaux.^{2,93,94}

Les principales limites de la présente revue sont le faible niveau de preuves scientifiques des articles étudiés, l'hétérogénéité des paramètres évalués et le nombre limité d'articles.

Le premier point pouvant être discuté est que les thérapies ciblant les cytokines ne réduiraient pas significativement la prévalence de PA chez les patients avec une maladie systémique primaire à l'instar de l'étude de Piras *et al.* qui ont montré que la prise de BM par des patients souffrant de MICI était liée à un plus grand nombre de dents avec une PA et un indice PAI plus élevé.⁹² Cependant, cette conclusion pourrait être modérée du fait du faible échantillon exploité dans cette étude et son caractère rétrospectif. De plus, une précédente revue sur le sujet concluait que le traitement anti-Rank, une autre sorte de biothérapie ciblée (non prise en compte dans notre étude) a été associée à la réduction de la résorption osseuse alvéolaire des parodontites apicales.⁸³

Les études portant sur le sujet étant rares, toutes celles répondant aux critères d'inclusion ont été intégrées dans notre rapport pour avoir les données les plus complètes. Les articles traitant des MICI, maladie de Crohn comprise, ont été intégrés à l'étude en considérant que un tiers de ces patients présentent des manifestations ostéo-articulaires et que les biomédicaments utilisés sont les mêmes que ceux prescrits pour les rhumatismes inflammatoires chroniques.⁹⁵ Par ailleurs, il doit être souligné que la plus grande partie des articles inclus sont des rapports de cas en dépit de leur faible grade de recommandation selon la HAS (Tableau 9) en raison d'un rapport plus ou moins sélectif.⁹⁶

Grade des recommandations	Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature
A Preuve scientifique établie	Niveau 1 - essais comparatifs randomisés de forte puissance ; - méta-analyse d'essais comparatifs randomisés ; - analyse de décision fondée sur des études bien menées.
B Présomption scientifique	Niveau 2 - essais comparatifs randomisés de faible puissance ; - études comparatives non randomisées bien menées ; - études de cohortes.
C Faible niveau de preuve scientifique	Niveau 3 - études cas-témoins.
	Niveau 4 - études comparatives comportant des biais importants ; - études rétrospectives ; - séries de cas ; - études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale).

Tableau 9: Grade des recommandations⁹⁶

Les informations mises à disposition dans les rapports de cas ne sont pas toujours complètes et rigoureuses et elles dépendent des dires et souvenirs des patients sur leurs antécédents, sur la chronologie des évènements et de la vérification des faits. Par exemple, dans l'un d'entre eux, les antécédents dentaires du patient n'étaient pas clairement évalués⁸⁵ et dans un autre la formation d'une aspergillose a été associée à la prise de BM suite à un traitement endodontique avec un dépassement de scellement canalaire dans le sinus, alors que ce fait seul est largement suffisant au développement d'une complication.⁸⁶

Néanmoins ce qu'ils nous apprennent semble aller dans le sens de notre hypothèse. Cotti *et al.* ont montré que lors du développement d'une parodontite apicale dentaire chez un patient souffrant de SAPHO, le traitement canalaire réalisé correctement et dans de bonnes conditions associé au traitement par adalimumab et méthotrexate a permis une meilleure guérison de la pathologie pulpaire et une meilleure cicatrisation que lorsque le traitement canalaire avait été réalisé sans BM chez ce même patient.⁹⁰ Ceci est appuyé par les résultats obtenus lors de l'étude de cohorte menée en 2018 selon lesquels l'administration d'adalimumab en parallèle d'un traitement endodontique primaire ou secondaire a entraîné une guérison plus rapide de la PA.⁹¹ L'utilisation de BM pourrait donc permettre une amélioration de l'état endodontique et une meilleure cicatrisation si elle est associée au traitement mécanique de celle-ci.

Réciproquement, Kudo *et al.* ont montré à travers un rapport de cas que le traitement canalaire des dents pathologiques associé à un état bucco-dentaire stable avant de commencer le traitement par biothérapie (prescrit pour maladie systémique) a contribué à améliorer l'efficacité du traitement anti-TNF- α , à stabiliser l'état général et à limiter des rechutes infectieuses graves.⁸⁹

Cependant le risque élevé de complications infectieuses incite à modérer ces précédentes conclusions. S'il existe des facteurs aggravants tels que le diabète ou la prise de corticoïdes par voie systémique, les infections pulpaires peuvent engendrer des complications sévères comme cela a pu être décrit dans l'article de Kruif *et al.*, où le traitement canalaire d'une dent pathologique associée à la prise de tocilizumab avait mené à une propagation systémique de l'infection dentaire chez un patient qui avait précédemment pris de l'infliximab, de l'azathioprine et de la prednisolone.⁸⁵ De la même façon Staten *et al.* ont rapporté comment une parodontite apicale dentaire non traitée avait conduit à une médiastinite descendante nécrosante chez un patient souffrant de PR, de diabète de type 2 et d'hypertension et sous étanercept.⁸⁸

Il apparaît donc impératif avant de commencer une thérapie biologique ciblée à visée immunosuppressive d'éliminer tous les foyers infectieux d'origine dentaire et d'informer le patient sur l'importance de sa co-participation dans la maintenance d'un bon état bucco-dentaire pour limiter le risque de complications. Il existe des programmes d'éducation thérapeutique du patient (ETP) qui aident le patient à vivre mieux au quotidien avec sa maladie chronique.⁹⁷

Si un foyer infectieux d'origine bucco-dentaire se développe pendant un traitement par biothérapie, la décision thérapeutique est prise au cas par cas en pesant le rapport bénéfice/risque avec le médecin prescripteur qui propose éventuellement une mise en condition du patient (pouvant comprendre la suspension du traitement).

D'un point de vue général, les tendances actuelles en dentisterie restauratrice et endodontie sont le développement de thérapies biologiques mini-invasives, la préservation de la vitalité pulpaire, la prévention de la parodontite apicale et la prolongation de la survie à long terme des dents présentant des pathologies pulpaires.

En effet la biopulpectomie induit le déclin de l'organe dentaire par la transformation de sa structure et de son statut biologique, la perte de sa proprioception, le risque infectieux et la perte des défenses immunitaires pouvant compromettre sa conservation sur l'arcade dans le temps.

La chose la plus importante pour choisir une thérapeutique endodontique est le diagnostic précis de l'état inflammatoire pulpaire. Or il existe une mauvaise corrélation entre la symptomatologie clinique, l'examen radiologique et l'état histo-pathologique réel de la pulpe. Une étude de 2014 a montré une correspondance de 84,4% entre le diagnostic clinique et histologique de pulpite irréversible ce qui veut dire que dans environ 16 cas sur 100 le traitement endodontique pourrait être évité.⁹⁸

Les cytokines pro-inflammatoires et lymphocytes pourraient servir de marqueurs de l'étendue de l'inflammation pulpaire et donc à diagnostiquer objectivement et de manière fiable l'évolution de la maladie pulpaire dans le but d'adopter la stratégie thérapeutique la plus adaptée et la moins invasive.^{70,72,75}

Aujourd'hui, en Endodontie, différents biomatériaux incluent dans leur formule des substances médicamenteuses, antibactériennes ou biologiques.

On connaît par exemple la pâte triple antibiotique (TAP), un médicament intracanalair antibactérien, qui combine 3 antibiotiques, la ciprofloxacine, le métronidazole et la minocycline pour des indications multiples (traitement des lésions périapicales, des résorptions radiculaires inflammatoires externes, des dents lactéales, régénération et revascularisation de la pulpe, ...).^{99,100} Cette préparation magistrale est autorisée par l'Association Américaine d'Endodontie en 2018.¹⁰¹

Le Plasma Riche en Plaquettes (PRP), la Fibrine Riche en Plaquettes (PRF), et le Culot de plaquettes (Platelet Pellet - PP) peuvent servir de matrice autologue pour la régénération endodontique en stimulant le nombre et la concentration en facteurs de croissance au niveau des tissus mous et des tissus durs.¹⁰²

De la même façon le Plasma Riche en Facteurs de Croissance (Plasma Rich in Growth Factors - PRGF) pourrait aussi être utilisé comme matrice autologue pour améliorer la réponse biologique endodontique.¹⁰³

Il est également possible d'intégrer des facteurs de croissance dérivés des plaquettes humaines recombinantes (recombinant human Platelet-Derived Growth Factor - rhPDGF) aux

matériaux de coiffage tels le MTA pour optimiser la formation de tissus semblable à la dentine secondaire comme l'a montré l'essai randomisé sur des patients de Al-Hezaimi *et al.*^{104,101}

Ainsi, ce travail autour de l'influence des médicaments biologiques sur les pathologies pulpaires pourrait permettre d'imaginer dans le futur l'élargissement des indications de ces médicaments chez une population saine. Pour traiter une parodontite apicale, le traitement mécanique endodontique pourrait être combiné avec une biothérapie ciblée anti-cytokines pro-inflammatoires tels les anti-TNF- α ou anti-IL6 incorporés au matériau d'obturation canalaire pour améliorer et accélérer les résultats cliniques obtenus, ou encore ces mêmes molécules pourraient être intégrées aux matériaux de coiffage pulpaire afin de diminuer la douleur, guérir la pulpe et éviter l'éviction canalaire complète. De nombreuses études restent néanmoins nécessaires avant que de tels traitements puissent être envisagés.

5. Conclusion

En se basant sur les résultats issus de cette revue de littérature, les biothérapies ciblées utilisées chez les patients souffrant de maladies inflammatoires chroniques rhumatologiques pourraient permettre d'améliorer la réponse au traitement endodontique, avec un meilleur pronostic et une cicatrisation lésionnelle plus rapide. Réciproquement, une bonne gestion des pathologies pulpaires, et plus largement de l'état dentaire, pourrait alors améliorer la réponse au traitement chez ces mêmes patients permettant une stabilisation de leur santé générale. Néanmoins, les biothérapies peuvent être à l'origine de complications infectieuses sévères, dans des situations cliniques particulières, graves ou incontrôlées.

Conformément aux recommandations, le traitement par biothérapie nécessite systématiquement au préalable un dépistage des foyers infectieux bucco-dentaires et, s'ils sont présents, une prise en charge de ceux-ci de préférence avant le début du traitement. Lorsque des foyers infectieux sont diagnostiqués au cours d'une thérapeutique par immunomodulateurs, ils peuvent être traités mais le dentiste et le médecin traitant devront s'accorder sur la conduite à tenir.

A l'avenir les thérapeutiques ciblées pourraient être potentiellement envisagées en traitement local au niveau de la pulpe, permettant ainsi un meilleur contrôle de l'inflammation pulpaire et un meilleur pronostic en termes de préservation de la vitalité pulpaire, mais davantage d'études sont nécessaires pour progresser dans cette voie.

6. Bibliographie

1. Hui T, Wang C, Chen D, Zheng L, Huang D, Ye L. Epigenetic regulation in dental pulp inflammation. *Oral Dis.* janv 2017;23(1):22-8.
2. Mayer Y, Elimelech R, Balbir-Gurman A, Braun-Moscovici Y, Machtei EE. Periodontal Condition of Patients With Autoimmune Diseases and the Effect of Anti-Tumor Necrosis Factor- α Therapy. *J Periodontol.* 2013;84(2):136-42.
3. Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature.* juill 2008;454(7203):428-35.
4. Bagheri N, Salimzadeh L, Shirzad H. The role of T helper 1-cell response in *Helicobacter pylori*-infection. *Microb Pathog.* oct 2018;123:1-8.
5. Legisfrance. Article L5111-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 13 janv 2021]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006689867/
6. Légifrance. Médicament biologique [Internet]. code de la santé publique, Article L5121-1. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGIARTI000037950971/2019-01-01/>
7. Manon Broutin et Hervé Watier. Les biomedicaments [Internet]. [cité 29 nov 2020]. Disponible sur: <http://mabimprove.univ-tours.fr/wp-content/uploads/biomedicaments1.pdf>
8. Scheen AJ. nomenclature internationale des différents types d'anticorps monoclonaux. *Rev Med Liège.* :4.
9. Watier H. Biothérapies, immunothérapies, thérapies ciblées, biomédicaments... - De quoi faut-il parler ? *médecine/sciences.* 1 mai 2014;30(5):567-75.
10. Borrebaeck CA, Carlsson R. Human therapeutic antibodies. *Curr Opin Pharmacol.* août 2001;1(4):404-8.
11. Chames P, Van Regenmortel M, Weiss E, Baty D. Therapeutic antibodies: successes, limitations and hopes for the future. *Br J Pharmacol.* 2009;157(2):220-33.
12. Vidal. Recommandations Biomédicaments immunomodulateurs (et autres anticorps et protéines de fusion) [Internet]. VIDAL. [cité 2 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
13. Bluml S, Scheinecker C, Smolen JS, Redlich K. Targeting TNF receptors in rheumatoid arthritis. *Int Immunol.* 1 mai 2012;24(5):275-81.

14. Wong M, Ziring D, Korin Y, Desai S, Kim S, Lin J, et al. TNF α blockade in human diseases: Mechanisms and future directions. *Clin Immunol Orlando Fla.* févr 2008;126(2):121-36.
15. Vitale RF, de Andrade Quintanilha Ribeiro F. The role of Tumor Necrosis Factor -Alpha (TNF- α) in bone resorption present in middle ear cholesteatoma. *Braz J Otorhinolaryngol.* janv 2007;73(1):117-21.
16. Monaco C, Nanchahal J, Taylor P, Feldmann M. Anti-TNF therapy: past, present and future. *Int Immunol.* janv 2015;27(1):55-62.
17. Ana Caminero, Manuel Comabella, Xavier Montalban. Tumor necrosis factor alpha (TNF- α), anti-TNF- α and demyelination revisited: An ongoing story. *J Neuroimmunol.* 1 mai 2011;234(1-2):1-6.
18. Allam I, Djidjik R, Ouikhlef N, Louahchi S, Raaf N, Behaz N, et al. Étude des polymorphismes des gènes de l'interleukine-1 et de l'antagoniste du récepteur de l'interleukine-1 chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. *Pathol Biol.* 1 déc 2013;61(6):264-8.
19. Wendling D, Jorgensen C. Traitement de la polyarthrite rhumatoïde par l'antagoniste du récepteur de l'interleukine 1. *Rev Médecine Interne.* 1 déc 2002;23(12):1006-11.
20. Vidal. Anakinra : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. [cité 14 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
21. KINERET® (anakinra) Official Website | Home [Internet]. [cité 1 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.kineretrx.com/ra>
22. Xin Yao, Jiaqi Huang, Haihong Zhong, Nan Shen, Raffaella Faggioni, Michael Fung, Yihong Yao. Targeting interleukin-6 in inflammatory autoimmune diseases and cancers. *Pharmacol Ther.* 1 févr 2014;141(2):125-39.
23. Iking-Konert C, Bartz-Bazzanella P, Falagan D, Hofman MW, Schwarting A, Dörner T. Interleukin-6-Blockade als potenzielles therapeutisches Target bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen. *Z Für Rheumatol.* 1 avr 2014;73(3):269-76.
24. Sheppard M, Laskou F, Stapleton PP, Hadavi S, Dasgupta B. Tocilizumab (Actemra). *Hum Vaccines Immunother.* 25 août 2017;13(9):1972-88.
25. Sellam J. Auto-immunité induite par les anti-TNF. :42.
26. Schioppo T, Ingegnoli F. Current perspective on rituximab in rheumatic diseases. *Drug Des Devel Ther.* 3 oct 2017;11:2891-904.

27. Marion MATHIEU, Frédérique FORQUET, Dominique BLANC. Inserm_SKS_2009-2010-2011_AutoImmunitéMaladies_Dossier.pdf [Internet]. [cité 3 déc 2020]. Disponible sur: https://www.inserm.fr/sites/default/files/2017-10/Inserm_SKS_2009-2010-2011_AutoImmunitéMaladies_Dossier.pdf
28. Bosly A. Anticorps monoclonal anti-CD20 (rituximab) dans les maladies hématologiques et les affections auto-immunes. *Réanimation*. août 2006;15(4):270-7.
29. Laganà B, Vinciguerra M, D'Amelio R. Modulation of T-Cell Co-Stimulation in Rheumatoid Arthritis: Clinical Experience with Abatacept. *Clin Drug Investig*. 2009;29(3):185-202.
30. Murdaca G, Spanò F, Contatore M, Guastalla A, Penza E, Magnani O, et al. Infection risk associated with anti-TNF- α agents: a review. *Expert Opin Drug Saf*. 3 avr 2015;14(4):571-82.
31. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA*. 17 mai 2006;295(19):2275-85.
32. Fleury DG. Effets secondaires des traitements biologiques. *Rev MÉDICALE SUISSE*. 2017;6.
33. Gordon J. Christensen. Meds Cause Xerostomia [Internet]. [cité 5 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.cliniciansreport.org/uploads/files/55/Meds%20Cause%20Xerostomia.pdf>
34. Demoersman J, Soueidan A, Corre P, Pers JO. Prise en charge des patients sous anticorps thérapeutiques en odontostomatologie. *Rev Stomatol Chir Maxillo-Faciale Chir Orale*. 1 juin 2014;115(3):152-63.
35. Turner, Alawi, Eric T. Stoopler. Ulcérations buccales multiples associées à des lésions cutanées | jcda [Internet]. [cité 7 déc 2020]. Disponible sur: <https://jcda.ca/fr/article/b144>
36. Olms C. Diagnostic et traitement des lésions lichénoïdes de la muqueuse buccale provoquées par des allergènes. 2017;127:5.
37. Millsop JW, Wang EA, Fazel N. Etiology, evaluation, and management of xerostomia. *Clin Dermatol*. 1 sept 2017;35(5):468-76.
38. Keribin P, Guerrot D, Jardin F, Moizan H. Osteonecrosis of the Jaw in a Patient Presenting With Post-Transplantation Lymphoproliferative Disorder Treated With Rituximab: A Case Report. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg*. déc 2017;75(12):2599-605.

39. Société Nationale Française de Gastro-Entérologie. images_contenu_MICI_Check-List_anti-TNF.pdf [Internet]. [cité 5 déc 2020]. Disponible sur: https://www.getaid.org/wp-content/uploads/2014/04/images_contenu_MICI_Check-List_anti-TNF.pdf
40. V. Abitbol, F. Berenbaum, M. Breban, F. Bricaire, JF. Colombel, B. Dautzenberg, P. Dellamonica, D. Emilie, B. Flourie, D. Heresbach, M. Lemann, C. Leport, O. Lortholary, C. Perronne, X. Mariette, C. Michelet, C. Roux, D. Salmon, D. Vittecoq. Recommandations nationales sur la prévention et la prise en charge des tuberculoses survenant sous anti-TNFa [Internet]. [cité 6 déc 2020]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/0d7318ac8b672f9dbac0a7690a213eac.pdf
41. Club Rhumatismes et Inflammations. Bilan pré-thérapeutique [Internet]. [cité 5 déc 2020]. Disponible sur: http://www.cri-net.com/ckfinder/userfiles/files/fiches-pratiques/Anti-TNF_Dec2010/F2_ANTI-TNF_VDEF.pdf
42. Françoise Berthet, Yves Bruch, Marco Hirsch, Paul Pescatore, Jean-François Poulain. Recommandations concernant l'utilisation des immunomodulateurs biologiques ou « biothérapies » dans les maladies inflammatoires à médiation immunitaire (IMID) [Internet]. [cité 6 déc 2020]. Disponible sur: <https://conseil-scientifique.public.lu/dam-assets/publications/immunomodulateurs/biotherapies-version-courte.pdf>
43. Jean-Pierre Chairay et al. Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES). Acta Endosc. avr 1998;28(2):151-5.
44. Société Française de Chirurgie Orale. Prise en charge des foyers infectieux bucco-dentaires. Médecine Buccale Chir Buccale. août 2012;18(3):251-314.
45. Jacques-Henri TORRES et al. recommandations_foyers_infectieux_texte_court_1.pdf [Internet]. [cité 6 déc 2020]. Disponible sur: https://societechirorale.com/documents/Recommandations/recommandations_foyers_infectieux_texte_court_1.pdf
46. Anne Gaëlle Bodard, Majid Brunet, Bertrand Fleury, Hélène Labrosse; Romina Mastronicola, Bérengère Phulpin; Véronique Tequi, Nicole Vuillemin. Chimiothérapie et soins bucco-dentaires. :12.
47. Club Rhumatismes et Inflammations. Anti-TNF-chirurgie- et soins dentaires.pdf [Internet]. [cité 6 déc 2020]. Disponible sur: <http://af-polyarthrite.net/nl15/02Anti-TNF-chirurgie-%20et%20soins%20dentaires.pdf>

48. Club Rhumatismes et Inflammations. Conduite à tenir en cas de chirurgie, soins dentaires, brûlure et traumatismes ? [Internet]. [cité 6 déc 2020]. Disponible sur: http://www.cri-net.com/ckfinder/userfiles/files/fiches-pratiques/antiIL1/F10_CHIRURGIE_ANTI-IL1.pdf
49. Club Rhumatismes et Inflammations. Anti-IL6R : Que faire en cas de Chirurgie, de Soins Dentaires ou de Brûlures ? [Internet]. [cité 6 déc 2020]. Disponible sur: http://www.cri-net.com/ckfinder/userfiles/files/fiches-pratiques/antiIL6_nov2020/Anti_IL6R_Chirurgie.pdf
50. Club Rhumatismes et Inflammations. Abatacept : Conduite à tenir en cas de chirurgie, soins dentaires, brûlures et traumatismes [Internet]. [cité 6 déc 2020]. Disponible sur: http://www.cri-net.com/ckfinder/userfiles/files/fiches-pratiques/Fiches-Abatacept/Dec2015/ABA_12_Chirurgie.pdf
51. Goodman SM. Rheumatoid arthritis: Perioperative management of biologics and DMARDs. *Semin Arthritis Rheum*. 1 juin 2015;44(6):627-32.
52. Tong DC, Rothwell BR. Antibiotics prophylaxis in dentistry : a review and practice recommendations. *J Am Dent Assoc*. 1 mars 2000;131(3):366-74.
53. Philippe L. Prescription des antibiotiques en pratique bucco-dentaire. 2011;13.
54. Club Rhumatismes et Inflammations. Anti TNF-alpha : Conduite à tenir en cas de chirurgie, soins dentaires, brûlures et traumatismes [Internet]. [cité 23 août 2021]. Disponible sur: http://www.cri-net.com/ckfinder/userfiles/files/fiches-pratiques/Anti-TNF_Dec2010/17_Chirurgie-soins-dentaires.pdf
55. Daniel Perrin. Tout ce qu'il faut savoir des urgences dentaires infectieuses [Internet]. [cité 7 déc 2020]. Disponible sur: https://www.sop.asso.fr/admin/documents/crjphoto/CRPH000672/CR-Urgences_Infectieuses-17nov2010-FSSOSIF-SOP.pdf
56. Groupe d'étude de la muqueuse. Recommandations pour la prise en charge du lichen oral [Internet]. [cité 7 déc 2020]. Disponible sur: <https://societechirorale.com/documents/Recommandations/2020-07-30-Argumentaire-LO.pdf>
57. Mariette X. Traitement actuel de la xérostomie au cours du syndrome de Sjögren. *Rev Médecine Interne*. 1 avr 2004;25(4):287-93.
58. Frédéric N. Évaluation du détartrage-surfçage radiculaire (assainissement parodontal) dans le traitement des parodontites. 2018;68.

59. Slots J. Periodontitis: facts, fallacies and the future. *Periodontol 2000*. 2017;75(1):7-23.
60. Bartold PM. Periodontitis and Rheumatoid Arthritis: A Review. :9.
61. Pers J-O, Saraux A, Pierre R, Youinou P. Anti-TNF-alpha immunotherapy is associated with increased gingival inflammation without clinical attachment loss in subjects with rheumatoid arthritis. *J Periodontol*. sept 2008;79(9):1645-51.
62. Di Paola R, Mazzon E, Muià C, Crisafulli C, Terrana D, Greco S, et al. Effects of etanercept, a tumour necrosis factor- α antagonist, in an experimental model of periodontitis in rats. *Br J Pharmacol*. févr 2007;150(3):286-97.
63. Han JY, Reynolds MA. Effect of anti-rheumatic agents on periodontal parameters and biomarkers of inflammation: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontal Implant Sci*. févr 2012;42(1):3-12.
64. Bartold PM, Dyke TEV. Host modulation: controlling the inflammation to control the infection. *Periodontol 2000*. 2017;75(1):317-29.
65. Frédéric N. Évaluation du détartrage-surfçage radiculaire (assainissement parodontal) dans le traitement des parodontites. 2019;62.
66. Gerald N. Glickman, Jordan L. Schweitzer. Endodontic Diagnosis [Internet]. [cité 15 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.aae.org/specialty/wp-content/uploads/sites/2/2017/07/endodonticdiagnosisfall2013.pdf>
67. Rechenberg D-K, Galicia JC, Peters OA. Biological Markers for Pulpal Inflammation: A Systematic Review. Kerkis I, éditeur. *PLOS ONE*. 29 nov 2016;11(11):e0167289.
68. Lasfargues J-J, Machtou P. PATHOGENÈSE DES LÉSIONS PÉRIAPICALES. 2001;12:10.
69. Sonja Pezelj-Ribaricalvic, Anicb Ivan, Bre kaloalvana Miletic, Milena Hasan, Marica Simunovic-Soskic. Detection of Tumor Necrosis Factor α in Normal and Inflamed Human Dental Pulps. *Arch Med Res*. 1 sept 2002;33(5):482-4.
70. ElSalhy M, Azizieh F, Raghupathy R. Cytokines as diagnostic markers of pulpal inflammation. *Int Endod J*. 2013;46(6):573-80.
71. Abd-Elmeguid A, Abdeldayem M, Kline LW, Moqbel R, Vliagoftis H, Yu DC. Osteocalcin Expression in Pulp Inflammation. *J Endod*. 1 juill 2013;39(7):865-72.
72. Silva ACO, Faria MR, Fontes A, Campos MS, Cavalcanti BN. Interleukine-1 beta and interleukine-8 in healthy and inflamed dental pulps. *J Appl Oral Sci*. oct 2009;17(5):527-32.

73. Matsuo T, Ebisu S, Nakanishi T, Yonemura K, Harada Y, Okada H. Interleukin-1 α and interleukin-1 β in periapical exudates of infected root canals: Correlations with the clinical findings of the involved teeth. *J Endod.* 1 sept 1994;20(9):432-5.
74. Hahn C-L, Falkler WA, Siegel MA. A study of T and B cells in pulpal pathosis. *J Endod.* janv 1989;15(1):20-6.
75. Brekalo Pršo I, Kocjan W, Šimic H, Brumini G, Pezelj-Ribaric S, Borcic J, et al. Tumor Necrosis Factor-Alpha and Interleukin 6 in Human Periapical Lesions. *Mediators Inflamm.* 2007;2007:1-4.
76. Kinesither Rev. Traduction française des lignes directrices PRISMA pour l'écriture et la lecture des revues systématiques et des méta-analyses. 2014 Elsevier Masson SAS; 2015.
77. Znaidi E, Tamine L, Latiri C. Répondre à des requêtes cliniques PICO. In: Conférence francophone en Recherche d'Information et Applications (CORIA 2016) dans le cadre de la semaine du document numérique et de la recherche d'information : SDNRI 2016 [Internet]. Toulouse, France; 2016 [cité 10 févr 2021]. p. 447-62. Disponible sur: <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01493789>
78. Descamps E, Gorlier C, Ottaviani S, Palazzo E, Dieudé P, Forien M. Screening of dental and sinus infections in rheumatoid arthritis. *Eur J Clin Invest.* avr 2021;51(4):e13437.
79. Olate S, Uribe F, Martinez F, Almeida A, Unibazo A. Osteonecrosis of the jaw in patient with denosumab therapy. *Int J Clin Exp Med.* 15 oct 2014;7(10):3707-9.
80. Werner Moeller Andersen S, Storgaard Jensen S, Schiodt M. Apical surgery in cancer patients receiving high-dose antiresorptive medication-a retrospective clinical study with a mean follow-up of 13 months. *Oral Maxillofac Surg.* 24 sept 2020;
81. Staines KS, Green R, Felix DH. The management of fistulizing oral Crohn's disease with infliximab. *J Oral Pathol Med.* 2007;36(7):444-6.
82. Cotti E, Schirru E, Acquas E, Usai P. An Overview on Biologic Medications and Their Possible Role in Apical Periodontitis. *J Endod.* déc 2014;40(12):1902-11.
83. Peddis N, Musu D, Ideo F, Rossi-Fedele G, Cotti E. Interaction of biologic therapy with apical periodontitis and periodontitis: a systematic review. *Aust Dent J.* juin 2019;64(2):122-34.
84. Cotti E, Abramovitch K, Jensen J, Schirru E, Rice DD, Oyoyo U, et al. The Influence of Adalimumab on the Healing of Apical Periodontitis in Ferrets. *J Endod.* nov 2017;43(11):1841-6.

85. de Kruif MD, van Gorp ECM, Bel EH, Gerlag DM, Kunst PW. Streptococcal lung abscesses from a dental focus following tocilizumab: a case report. *Clin Exp Rheumatol.* déc 2012;30(6):951-3.
86. Guivarc'h M, Ordioni U, Catherine J-H, Campana F, Camps J, Bukiet F. Implications of Endodontic-related Sinus Aspergillosis in a Patient Treated by Infliximab: A Case Report. *J Endod.* 1 janv 2015;41(1):125-9.
87. Tsuchiya S, Sugimoto K, Omori M, Matsuda R, Fujio M, Hibi H. Mandibular osteomyelitis implicated in infliximab and periapical periodontitis: A case report. *J Oral Maxillofac Surg Med Pathol.* 1 sept 2016;28(5):410-5.
88. Staten I, Truong A, Miller AC. Periapical abscess progressing to parotitis and descending necrotizing mediastinitis with thoracic abscess in a patient on etanercept: A case report. *Int J Crit Illn Inj Sci.* 2020;10(4):220-3.
89. Kudo C, Wakabayashi H, Shimoe M, Kobayashi H, Ito T, Ohkawa T, et al. Oral infection control to assist infliximab therapy in a Behçet's disease patient with severe eye inflammation in response to dental treatment: a case report. *Clin Case Rep.* déc 2014;2(6):274-80.
90. Cotti E, Careddu R, Schirru E, Marongiu S, Barca MP, Manconi PE, et al. A Case of SAPHO Syndrome with Endodontic Implications and Treatment with Biologic Drugs. *J Endod.* sept 2015;41(9):1565-70.
91. Cotti E, Mezzena S, Schirru E, Ottonello O, Mura M, Ideo F, et al. Healing of Apical Periodontitis in Patients with Inflammatory Bowel Diseases and under Anti-tumor Necrosis Factor Alpha Therapy. *J Endod.* déc 2018;44(12):1777-82.
92. Piras V, Usai P, Mezzena S, Susnik M, Ideo F, Schirru E, et al. Prevalence of Apical Periodontitis in Patients with Inflammatory Bowel Diseases: A Retrospective Clinical Study. *J Endod.* mars 2017;43(3):389-94.
93. Mayer Y, Balbir-Gurman A, Machtei EE. Anti-Tumor Necrosis Factor-Alpha Therapy and Periodontal Parameters in Patients With Rheumatoid Arthritis. *J Periodontol.* sept 2009;80(9):1414-20.
94. Delima AJ, Oates T, Assuma R, Schwartz Z, Cochran D, Amar S, et al. Soluble antagonists to interleukin-1 (IL-1) and tumor necrosis factor (TNF) inhibits loss of tissue attachment in experimental periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2001;28(3):233-40.

95. A. Abba, M. Niasse, LM. Diaby, H Ali. Les manifestations ostéo-articulaires des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin au Sénégal : étude de 15 observations. *Jaccr Afr.* 2021;5(2):227-37.
96. Muriel Dhénain. Niveau de preuve et gradation des recommandations de bonne pratique [Internet]. [cité 29 sept 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-06/etat_des_lieux_niveau_preuve_gradation.pdf
97. Éducation thérapeutique du patient Définition, finalités et organisation: Juin 2007. *Obésité.* mars 2009;4(1):39-43.
98. Correlation between Clinical and Histologic Pulp Diagnoses. *J Endod.* 1 déc 2014;40(12):1932-9.
99. Parhizkar A, Nojehdehian H, Asgary S. Triple antibiotic paste: momentous roles and applications in endodontics: a review. *Restor Dent Endod.* 20 juin 2018;43(3):e28.
100. Taneja S, Kumari M, Parkash H. Nonsurgical healing of large periradicular lesions using a triple antibiotic paste: A case series. *Contemp Clin Dent.* 2010;1(1):31-5.
101. T.-M. Botero-D, D. Vodopyanov, A. Degraft-Jonhson, D. Guerreiro. Procédures endodontiques régénératives [Internet]. [cité 7 nov 2021]. Disponible sur: https://www.sop.asso.fr/uploads/annexe/pdf/5bffdd9a04ae4_Rev_Odont_Stomat_2018_47_p338-350.pdf
102. Ulusoy AT, Turedi I, Cimen M, Cehreli ZC. Evaluation of Blood Clot, Platelet-rich Plasma, Platelet-rich Fibrin, and Platelet Pellet as Scaffolds in Regenerative Endodontic Treatment: A Prospective Randomized Trial. *J Endod.* 1 mai 2019;45(5):560-6.
103. Endodontic repair in immature dogs' teeth with apical periodontitis: blood clot vs plasma rich in growth factors scaffold - Dianat - 2017 - *Dental Traumatology* - Wiley Online Library [Internet]. [cité 8 janv 2022]. Disponible sur: <https://onlinelibrary-wiley-com.docelec.u-bordeaux.fr/doi/10.1111/edt.12306>
104. Al-Hezaimi K, Naghshbandi J, Alhuzaimi R, Alonaizan F, AlQwizany I, Rotstein I. Regeneration of Secondary Dentin Using Recombinant Human Platelet-Derived Growth Factor and MTA for Pulp Capping: A Randomized Controlled Human Clinical Trial. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 7 août 2020;40(4):477-85.

7. Annexes

Annexe 1

Check list

avant de débuter un traitement anti-TNF α au cours d'une MICI



Nom du patient :

Date :

LES MESURES INDISPENSABLES

Pathologies	Données cliniques	Examens complémentaires	Conduite à tenir concernant l'anti-TNF	OK
INFECTION EVOLUTIVE	Fièvre, signes d'appel.	NFS, CRP et selon contexte.	Contre-indication temporaire, jusqu'à guérison de l'infection.	<input type="checkbox"/>
ABCES ABDOMINAL	Rechercher des signes cliniques d'abcès.	Imagerie si suspicion.	Contre-indication temporaire, jusqu'à guérison de l'abcès.	<input type="checkbox"/>
ABCES PERINEAL	Rechercher des signes cliniques d'abcès.	Imagerie si suspicion.	Contre-indication temporaire, jusqu'à guérison de l'abcès.	<input type="checkbox"/>
TUBERCULOSE	Rechercher un antécédent de tuberculose latente ou active chez le patient ou son entourage proche, et un séjour en zone d'endémie. Préciser si vaccination BCG réalisée. Si oui, date :	IDR à la tuberculine (Tubertest) Un test de production d'interféron (Quantiféron ou Elispot) peut être réalisé si disponible. Il peut : 1) détecter une tuberculose latente à IDR négative et 2) éviter un traitement chez un sujet vacciné par le BCG ayant une IDR positive Radiographie pulmonaire de face ; si besoin : TDM thoracique et avis pneumologique .	Contre-indication temporaire - si tuberculose latente, le traitement est possible après au moins 3 semaines de traitement antituberculeux - si tuberculose active, après guérison et au moins 2 mois de traitement antituberculeux.	<input type="checkbox"/>
VIH	Rechercher infection VIH ou facteurs de risque.	Sérologie VIH avec accord du patient, à renouveler si facteurs de risque. Avis de l'infectiologue si nécessaire.	Contre-indication relative. A discuter au cas par cas avec l'infectiologue.	<input type="checkbox"/>
HEPATITE B	Rechercher une infection VHB, des facteurs de risque et préciser si vaccination déjà réalisée. Si oui, date :	Sérologie B incluant Ag Hbs, Ac Hbs, Ac Hbc. ADN viral si Ag Hbs+.	Si Ag Hbs+ : traitement anti-TNF possible, si indispensable. Un traitement pré-emptif antiviral doit être instauré. Proposer vaccination si sérologie négative.	<input type="checkbox"/>
CANCER	Rechercher un antécédent de cancer ou lymphome. Si oui, date :	Avis du cancérologue si nécessaire.	Contre-indication si cancer évolutif ou récent (moins de 5 ans pour la plupart des cancers) sauf cancer cutané spino- ou baso cellulaire et cancer <i>in situ</i> du col utérin traité.	<input type="checkbox"/>
MALADIE DEMYELINISANTE	Rechercher un antécédent personnel de névrite optique ou de sclérose en plaque.	Avis d'un neurologue si nécessaire.	Utilisation non recommandée.	<input type="checkbox"/>
INSUFFISANCE CARDIAQUE	Rechercher une insuffisance cardiaque.	Avis d'un cardiologue si nécessaire.	Contre-indication si insuffisance cardiaque modérée à sévère (grade III ou IV de la NYHA).	<input type="checkbox"/>
GROSSESSE	Interroger sur les désirs de grossesse.	Test de grossesse si suspicion de grossesse.	Utilisation actuellement non recommandée, à discuter au cas par cas.	<input type="checkbox"/>

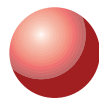
LES MESURES RECOMMANDÉES

Pathologies	Données cliniques	Examens complémentaires	Action à proposer	OK
PNEUMOCOQUE	Préciser si vaccination anti-pneumococcique. Si oui, date :		Vaccination polysaccharidique, possible en cours de traitement anti-TNF. Rappel tous les 3-5 ans.	<input type="checkbox"/>
HERPES SIMPLEX	Rechercher un antécédent d'herpès oral ou génital.		Pas de contre-indication sauf infection sévère. Antiviral oral si herpès récidivant.	<input type="checkbox"/>
VARICELLE/ZONA	Rechercher un antécédent de varicelle et/ou zona ; préciser si vaccination réalisée. Si oui, date :	Sérologie varicelle/zona en l'absence d'antécédent connu.	Pas de contre-indication sauf si infection VZV évolutive. Vaccination éventuelle, au moins 3 semaines avant anti-TNF.	<input type="checkbox"/>
HEPATITE C	Rechercher infection VHC ou facteurs de risque.	Sérologie C	Pas de contre-indication. Surveillance conseillée.	<input type="checkbox"/>
CYTOMEGALOVIRUS	Rechercher un antécédent d'infection à CMV.	Pas de test de détection, sauf si colite sévère. Dans ce contexte, rechercher une colite à CMV par des biopsies coliques si sérologie ou PCR sanguine positive.	Contre-indication temporaire si infection tissulaire à CMV.	<input type="checkbox"/>
EPSTEIN-BARR VIRUS	Rechercher un antécédent d'infection à EBV.		Contre-indication temporaire si infection EBV cliniquement évolutive.	<input type="checkbox"/>
GRIPPE SAISONNIERE	Préciser si vaccination annuelle contre la grippe saisonnière.		Proposer la vaccination anti-grippale (possible en cours de traitement anti-TNF).	<input type="checkbox"/>
GRIPPE H1N1	Préciser si vaccination contre la grippe H1N1.		Proposer la vaccination anti-H1N1 (possible en cours de traitement anti-TNF).	<input type="checkbox"/>
PAPILLOMAVIRUS HUMAIN (HPV)	Rechercher antécédent dysplasie du col utérin, condylomes.	Examen gynécologique avec frottis cervical.	Pas de contre-indication. Proposer la vaccination chez la jeune femme.	<input type="checkbox"/>
FIÈVRE JAUNE	Préciser si vaccination fièvre jaune au cours des 10 dernières années ou si voyage en zone d'endémie envisagé.		Contre-indication si vaccination contre la fièvre jaune réalisée il y a moins de 3 semaines.	<input type="checkbox"/>
STRONGYLOÏDOSE	Préciser si voyage en zone d'endémie (passé ou futur).	Eosinophiles ; sérologie de la strongyloïdose ou traitement par ivermectine.	Traitement par ivermectine avant anti-TNF.	<input type="checkbox"/>
PNEUMOCYTOSE	Préciser les associations d'immunosuppresseurs.		Traitement par co-trimoxazole si utilisation de 3 immunosuppresseurs incluant l'anti-TNF.	<input type="checkbox"/>
LUPUS	Rechercher un antécédent de lupus.	Si orientation clinique.	Utilisation non recommandée.	<input type="checkbox"/>

Références :

1. JF Rahier et al. European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis* 2009;3(2):47-91
2. Résumé des caractéristiques du produit Rémicade®.
3. Résumé des caractéristiques du produit Humira®.
4. Recommandations nationales sur la prévention et la prise en charge des tuberculoses survenant sous anti-TNFalpha. AFFSAPS (juillet 2005).
5. Test de détection de la production d'IFNg pour le diagnostic des infections tuberculeuses. Haute Autorité de santé/Service évaluation des actes professionnels/Décembre 2006.
6. Recommandation concernant la grippe H1N1 au cours des MICI (10 Novembre 2009). GETAID/SNFG.
7. Actualisation de l'avis relatif aux recommandations sur l'utilisation des vaccins pandémiques dirigés contre le virus grippal A(H1N1)v. 28 Octobre 2009; Haut Conseil de la santé publique.
8. www.lecrat.org

Avril 2010



Bilan pré-thérapeutique

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

Cette check-list a pour objectif de vous aider à rechercher systématiquement les principales contre-indications et précautions d'emploi aux traitements anti-TNF α . Elle ne comprend pas le bilan d'activité ni de sévérité de la maladie justifiant ce traitement.

À l'interrogatoire, vérifier l'absence de :

- Antécédent de cancer solide, hémopathie, lymphome
- Antécédent ou contact avec un cas de tuberculose
- Antécédent de sclérose en plaque, de névrite optique ou de neuropathie démyélinisante
- Antécédent d'infections sévères, chroniques et/ou récidivantes (bactériennes, virales)
- Antécédent d'affection prénéoplasique (polypose, broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO), oesophagite)
- Antécédent d'affection auto-immune systémique (lupus, hépatite, vascularite)
- Pneumopathie interstitielle, BPCO, asthme sévère
- Dyspnée d'effort et autres signes fonctionnels d'insuffisance cardiaque
- Vaccination récente avec vaccin vivant (fièvre jaune, BCG)
- Grossesse, désir de grossesse

À l'examen clinique, vérifier l'absence de :

- Fièvre
- Infection
- Adénopathies
- Signes orientant vers une néoplasie et/ou une hémopathie
- Signes d'insuffisance cardiaque décompensée
- Signes d'auto-immunité
- Signes d'affection démyélinisante
- Signes broncho-pulmonaires

Les vaccinations

- On proposera une mise à jour des vaccinations
- On proposera systématiquement une vaccination contre le pneumocoque si elle n'a pas été faite dans les trois à cinq ans précédents, et une vaccination anti-grippale saisonnière.

Les examens complémentaires à demander en première intention

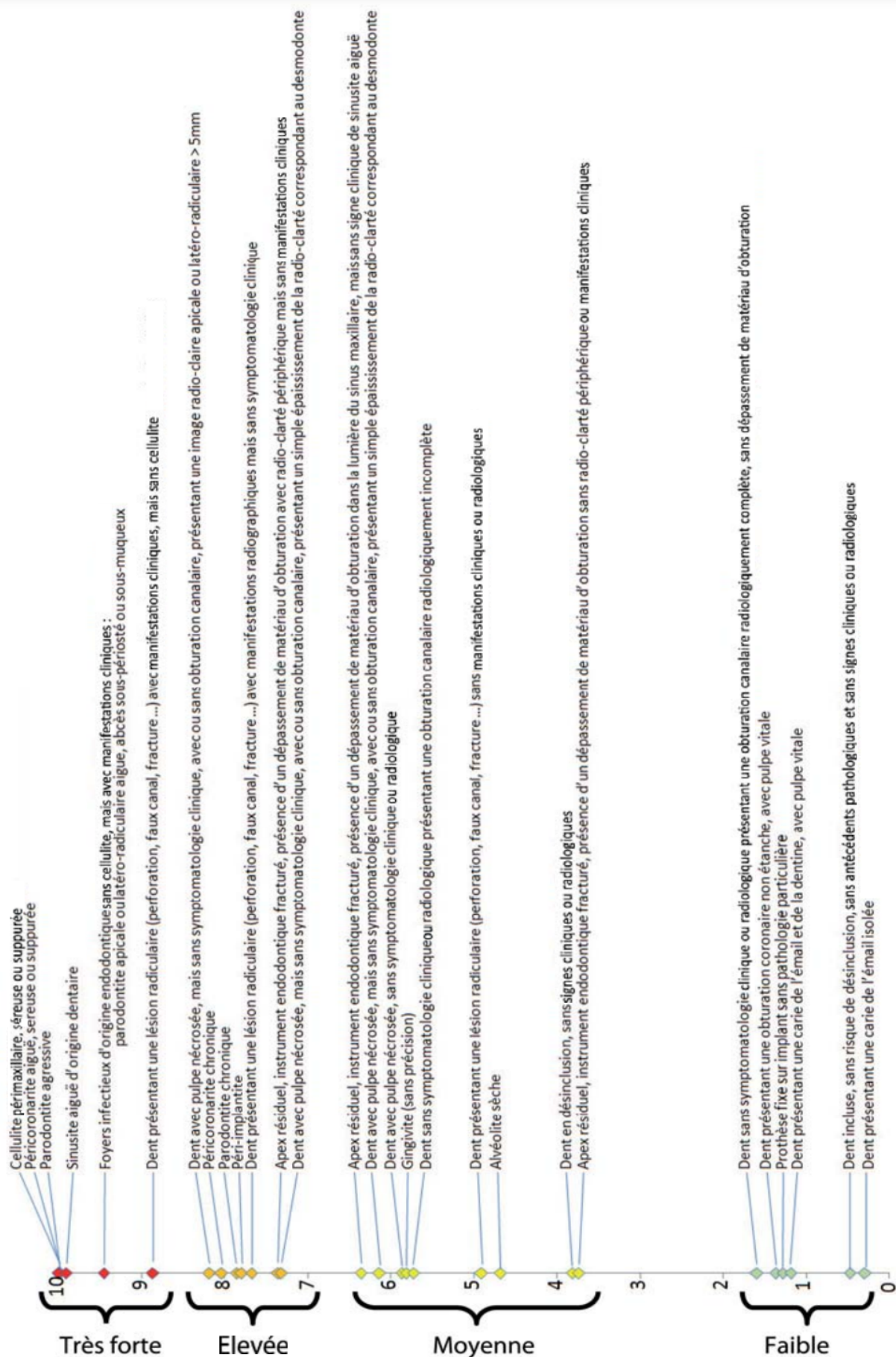
- Hémogramme
- Électrophorèse des protéines sériques
- Transaminases

- Sérologies hépatites B (antigène HBs, anticorps anti-HBs, anticorps anti-HBc) et C et, avec accord du patient, sérologie VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine)
- Anticorps anti-nucléaires et, si positifs, anticorps anti-ADN natifs
- Radiographie de thorax
- Intradermoréaction à la tuberculine à 5UI (Tubertest®) ou QuantiFERON® ou T-SPOT.TB®

Sur les examens complémentaires, vérifier l'absence de :

- Cytopénie ou autre anomalie de l'hémogramme
- Gammopathie monoclonale ou hypogammaglobulinémie
- Cytolyse hépatique
- Infection virale chronique active
- Anomalies de la radiographie de thorax
- Vérifier que l'induration lue 48 à 72 heures après l'intradermoréaction est < 5 mm ou la négativité du test QuantiFERON® ou T-SPOT.TB®.

En présence de l'un de ces signes, situations et/ou pathologies, se référer aux fiches pratiques correspondantes avant toute instauration d'un traitement par anti-TNF α .



Annexe 4

	Situations	Virulence estimée	Ecart-type
Très forte virulence	Cellulite périmaxillaire, séreuse ou suppurée	10.00	0.00
	Péricoronarite aiguë, séreuse ou suppurée	10.00	0.00
	Parodontite agressive	10.00	0.00
	Sinusite aiguë d'origine dentaire	9.91	0.20
	Foyers infectieux d'origine endodontique sans cellulite, mais avec manifestations cliniques : par odontite apicale ou latéro-radulaire aiguë, abcès sous-périosté ou sous-muqueux	9.46	0.56
	Dent présentant une lésion radulaire (perforation, faux canal, fracture...) avec manifestations cliniques, mais sans cellulite	8.86	1.10
Virulence élevée	Dent avec pulpe nécrosée, mais sans symptomatologie clinique, avec ou sans obturation canalaire, présentant une image radio-claire apicale ou latéro-radulaire > 5mm	8.18	1.17
	Péricoronarite chronique	8.05	1.06
	Parodontite chronique	7.86	0.84
	Péri-implantite	7.80	1.48
	Dent présentant une lésion radulaire (perforation, faux canal, fracture...) avec manifestations radiographiques mais sans symptomatologie clinique	7.68	1.23
	Apex résiduel, instrument endodontique fracturé, présence d'un dépassement de matériau d'obturation avec radio-clarté périphérique mais sans manifestations cliniques	7.36	1.21
	Dent avec pulpe nécrosée, mais sans symptomatologie clinique, avec ou sans obturation canalaire, présentant une image radio-claire apicale ou latéro-radulaire < 5mm	7.32	1.35
Virulence moyenne	Apex résiduel, instrument endodontique fracturé, présence d'un dépassement de matériau d'obturation dans la lumière du sinus maxillaire, mais sans signe clinique de sinusite aiguë	6.36	1.91
	Dent avec pulpe nécrosée, mais sans symptomatologie clinique, avec ou sans obturation canalaire, présentant un simple épaissement de la radio-clarté correspondant au desmodonte	6.14	1.55
	Dent avec pulpe nécrosée, sans symptomatologie clinique ou radiologique	5.86	1.67
	Gingivite (sans précision)	5.82	1.66
	Dent sans symptomatologie clinique ou radiologique présentant une obturation canalaire radiologiquement incomplète	5.73	1.74
	Dent présentant une lésion radulaire (perforation, faux canal, fracture...) sans manifestations cliniques ou radiologiques	4.91	1.38
	Alvéolite sèche	4.68	2.03
	Dent en désinclusion, sans signes cliniques ou radiologiques	3.82	1.08
	Apex résiduel, instrument endodontique fracturé, présence d'un dépassement de matériau d'obturation sans radio-clarté périphérique ou manifestations cliniques	3.73	1.01
Faible virulence	Dent sans symptomatologie clinique ou radiologique présentant une obturation canalaire radiologiquement complète, sans dépassement de matériau d'obturation	1.59	1.07
	Dent présentant une obturation coronaire non étanche, avec pulpe vitale	1.36	0.95
	Prothèse fixe sur implant sans pathologie particulière	1.27	0.88
	Dent présentant une carie de l'émail et de la dentine, avec pulpe vitale	1.18	0.90
	Dent incluse, sans risque de désinclusion, sans antécédents pathologiques et sans signes cliniques ou radiologiques	0.46	0.46
	Dent présentant une carie de l'émail isolée	0.28	0.46

Collège des Sciences de la Santé

UFR des Sciences Odontologiques

Serment

En présence de mes Maîtres et de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de l'art dentaire.

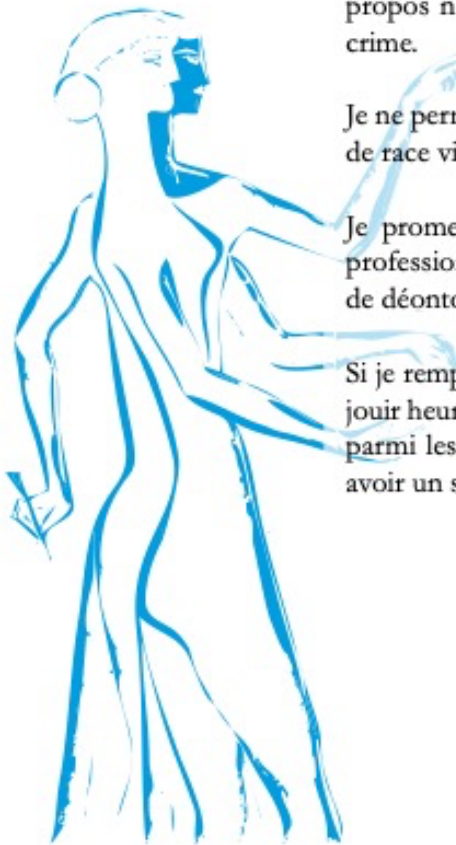
Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un honoraire au-dessus de mon travail. Ma langue taira les secrets qui me seront confiés. Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Mes connaissances et mon état ne serviront ni à diffuser des propos non avérés, ni à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des conditions de croyance, de nation et de race viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je promets et je jure de conformer strictement ma conduite professionnelle aux principes et aux règles prescrites par le code de déontologie.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.



Vu, Le Président du Jury,

Date, Signature :

Vu, la Directrice de l'UFR des Sciences Odontologiques,

Date, Signature :

Vu, le Président de l'Université de Bordeaux,

Date, Signature :

Effet des biothérapies utilisées en Rhumatologie sur les pathologies pulpaires : Revue systématique de la littérature

Résumé :

L'utilisation en Rhumatologie de médicaments biologiques issus de la production cellulaire, communément appelés "biothérapies", a considérablement augmenté ces dernières années dans le traitement des maladies rhumatismales inflammatoires. De nombreuses études ont mis en évidence les conséquences de ces thérapies ciblées sur la maladie parodontale. *A contrario*, à notre connaissance, aucune étude n'a cherché à mettre en avant leurs répercussions sur les pathologies pulpaires malgré une bonne connaissance des mécanismes pro-inflammatoires et immuno-régulateurs intervenant dans la pathogenèse de celles-ci. L'objectif de ce travail était de mettre en évidence l'influence de ces biothérapies sur les pathologies pulpaires. Une revue systématique a été réalisée selon les lignes directrices PRISMA, à partir de la base de données PubMed. Les études incluses ont été divisées en trois catégories : 1 étude expérimentale *in vivo*, 6 rapports de cas, 1 étude clinique de cohorte et 1 étude transversale. Les résultats suggèrent que les biothérapies ciblées prescrits chez les patients souffrant de maladies inflammatoires chroniques rhumatologiques pourraient améliorer la réponse au traitement endodontique, avec un meilleur pronostic et une cicatrisation lésionnelle plus rapide. Réciproquement, une bonne gestion des pathologies pulpaires pourrait alors améliorer la réponse au traitement systémique permettant une stabilisation de la santé générale des patients. Néanmoins, les biothérapies peuvent être à l'origine de complications infectieuses sévères, dans des situations cliniques particulières, graves ou incontrôlées. A l'avenir les thérapeutiques ciblées pourraient être potentiellement envisagées en traitement local au niveau de la pulpe, permettant ainsi un meilleur contrôle de l'inflammation pulpaire et un meilleur pronostic de préservation de la vitalité, mais davantage d'études sont nécessaires pour progresser dans cette voie.

Mots clés : Agent antirhumatismal, cytokine, parodontite périapicale, inflammation, pulpite

Effect of biotherapies used in rheumatology on pulp pathologies : systematic review of the literature

Abstract :

The use in rheumatology of biological drugs derived from cell production, commonly called "biotherapies", has increased considerably in recent years in the treatment of inflammatory rheumatic diseases. Numerous studies have highlighted the consequences of these targeted therapies on periodontal disease. On the other hand, to our knowledge, no study has attempted to highlight their repercussions on pulpal pathologies despite a good knowledge of the pro-inflammatory and immuno-regulatory mechanisms involved in their pathogenesis. The objective of this work was to highlight the influence of these biotherapies on pulp pathologies. A systematic review was performed according to PRISMA guidelines, using the PubMed database. The included studies were divided into three categories: 1 *in vivo* experimental study, 6 case reports, 1 clinical cohort study, and 1 cross-sectional study. The results suggest that targeted biotherapies prescribed in patients with rheumatologic chronic inflammatory diseases may improve the response to endodontic treatment, with a better prognosis and faster lesion healing. Conversely, good management of pulpal pathologies could then improve the response to systemic treatment allowing stabilization of the patients' general health. Nevertheless, biotherapies can be the cause of severe infectious complications in particular clinical situations, which are severe or uncontrolled. In the future, targeted therapies could potentially be considered for local treatment at the pulp level, thus allowing a better control of pulp inflammation and a better prognosis of vitality preservation, but more studies are needed to progress in this direction.

Keywords : Anti-rheumatic agents, cytokine, periapical periodontitis, inflammation, pulpitis

Discipline : Dentisterie restauratrice et endodontie

UFR des Sciences Odontologiques – Université de Bordeaux
146 Rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux