



DEPARTEMENT DE MEDECINE DENTAIRE

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES POUR
L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN MEDECINE DENTAIRE

Thème :

INFECTIONS ENDODONTIQUES ET RISQUE DE CANCER :
Revue systématique de la littérature

Présenté par :

TOUAZI Hanane

BENMOSTEFA Fatima Zohra

Soutenue publiquement le 09 mai 2019 devant le jury

Pr. N. CHABNI	Maitre de Conférence sA en Epidémiologie CHU Tlemcen	Présidente
Pr. F. BENAMARA	Maitre de Conférences B en Chirurgie Générale CHU Tlemcen	Examineur
Dr N. ALLAL	Maitre Assistante en Odontologie Conservatrice CHU Tlemcen	Examinatrice
Dr I. BEN YELLES	Maitre Assistante en Odontologie Conservatrice CHU Tlemcen	Encadreur
Pr. L. HENAOUI	Maitre de Conférences A en Epidémiologie CHU Tlemcen	Co-encadreur

Année universitaire 2018-2019

Avant-propos

Remerciements

A notre juge Nafissa CHABNI
Maitre de Conférences A en Epidémiologie CHU Tlemcen

Nous vous prions de trouver ici l'expression de notre profonde gratitude, d'avoir fait l'honneur d'accepter de présider ce jury, d'examiner ce mémoire et de participer ainsi à la conclusion de notre modeste travail

A notre juge Fouad BENAMARA
Maitre de Conférences B en Chirurgie Générale CHU Tlemcen

Nous vous remercions pour l'honneur que vous nous faites en acceptant d'être dans notre jury de mémoire.

A notre juge Nawal ALLAL
Maitre Assistante en Odontologie Conservatrice CHU Tlemcen

Nos vifs remerciements pour vous d'avoir accepté d'examiner notre travail ainsi de l'enrichir par vos propositions.

A notre Encadreur Ilham BEN YELLES Maitre Assistante
Odontologie Conservatrice CHU Tlemcen

Tout d'abord, ce travail ne serait pas aussi riche et n'aurait pas pu voir la lumière sans votre aide et votre encadrement.

Nous sommes très reconnaissantes pour vos efforts fournis, votre patience, votre rigueur et votre disponibilité et surtout vos judicieux conseils durant tout notre cursus et pendant la réalisation de ce mémoire.

A notre Co-Encadreur Latifa HENAOUI
Maitre de Conférences A en Epidémiologie CHU Tlemcen

Vous nous avez fait l'honneur d'avoir accepté d'être notre co-encadreur pour ce mémoire, vos critiques nous ont été précieuses pour son élaboration. Que ce travail soit pour vous la preuve de la gratitude et du respect que nous vous portons.

A tous nos enseignants

Dr ZOUAOUI Maitre assistante en Parodontologie CHU Tlemcen

Dr GHEZZAZ Maitre-Assistant en Pathologie Buccodentaire CHU Tlemcen

Dr BENYOUB Maitre assistante en prothèse dentaire CHU Tlemcen

Dr CHERIF Maitre assistante en ODF CHU Tlemcen

Dr GHEMBAZA Maitre-assistant en médecine interne

Nous garderons en mémoire votre sympathie et votre disponibilité tout au long de notre cursus. Veuillez trouver ici le témoignage de notre gratitude.

A tous ceux qui ont participé de près ou de loin à l'élaboration de ce travail.

DEDICACES

Je dédie ce travail ;

A mes chers parents

Ceux qui m'ont donné la vie, qui m'ont toujours soutenu.

Tous mes sentiments de respect, d'amour, de gratitude et de reconnaissance à mon père, qui n'a jamais cessé de m'encourager de me soutenir, et tous les sacrifices qu'il a déployé pour m'élever dignement et assurer mon éducation dans les meilleures conditions. Je le remercie infiniment d'être pour moi un exemple de persévérance, de foi en l'avenir, et d'ambition.

À ma mère, qui a œuvré pour ma réussite, de par son amour, son soutien, tous les sacrifices consentis et ses précieux conseils, pour toute son assistance et sa présence dans ma vie, reçois à travers ce travail aussi modeste soit-il, l'expression de mes sentiments et de mon éternelle gratitude.

A mes deux chers frères

Merci d'être toujours là pour moi, Je vous souhaite un avenir plein de joie, de bonheur, de réussite et de sérénité.

Que ce travail soit l'expression de ma grande affection et un témoignage de mon attachement et de mon grand profond amour.

A la mémoire de ma grand-mère maternelle, et mes grands-pères :

Puisse Dieu vous avoir en sa sainte miséricorde et que ce travail soit une prière pour votre âme.

A ma grand-mère paternelle :

Merci pour tout et que Dieu vous donne bonne santé et longue vie parmi nous.

A mes amis, mon binôme Benmostefa et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin pour l'élaboration de cette thèse, je vous dis merci.

TOUAZI Hanane

DEDICACES

De mon cœur je dédie ce modeste travail à tous ceux qui me sont chers :

A l'âme de ma mère :

Qui m'a toujours poussé et motivé dans mes études. J'espère que, du monde qui est fière maintenant, elle apprécie cet humble geste comme preuve de reconnaissance de la part d'une fille qui a toujours prié pour le salut de son âme. Puisse Dieu, le tout puissant, l'avoir dans ta vaste Paradis.

A mon père

Aucun hommage ne pourrait être à la hauteur de l'amour dont il ne cesse de me combler. Je veux dire merci pour tes sacrifices, ta tendresse, ton soutien et toutes les prières tout au long de mes études. Que dieu te procure bonne santé et longue vie.

A ceux que j'aime beaucoup et qui m'ont soutenu tout au long de ce projet ; **mon frère Sidi Mohammed El Amine, mes sœurs**, sans oublier **ma belle-mère**.

A toute ma famille, et mes amis, A mon binôme **TOUAZI Hanane** et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin pour que ce projet soit possible, je vous dis merci.

BENMOSTEFA Fatima Zohra

Sommaire

AVANT-PROPOS	II
SOMMAIRE	VI
LISTE DES ABREVIATIONS	IX
LISTE DES FIGURES	XIV
LISTE DES TABLEAUX	XV
1. INTRODUCTION	1
Chapitre 1 : Revue de la littérature	
1. INFECTION ENDODONTIQUE	5
1.1. Anatomie endodontique	5
1.2. Colonisation du système canalaire	5
1.2.1. La flore endodontique	5
1.2.2. Adhérence aux parois dentinaire intra radiculaire	7
1.2.3. Invasion microbienne du système endodontique	8
1.2.3.1. Formation de la chaîne bactérienne	8
1.2.3.2. Paramètres caractérisant l'invasion bactérienne	8
1.2.3.3. Congrégation bactérienne	10
1.2.3.4. Invasion virale du système endodontique	11
1.2.3.5. Invasion fongique du système endodontique	11
1.2.4. La maturation de la micro flore endodontique	12
1.2.5. Explication microbienne des échecs endodontiques	13
1.2.5.1. Cause des échecs du traitement endodontique	13
1.2.5.1.1. Résistance au traitement canalaire mécanique	13
1.2.5.1.2. Résistance au traitement canalaire chimique	13
1.2.5.1.3. Adaptation microbienne face aux modifications environnementales après un traitement canalaire	15
1.2.5.2. Notion de charge bactérienne (critique)	15
1.2.5.3. Flore microbienne associée aux échecs du traitement endodontique	15
1.3. Complication inflammatoire péri apicale	16
1.3.1. Présence de micro-organismes au niveau du péri apex	16
1.3.1.1. Franchissement microbien au niveau du péri apex	16
1.3.1.2. Virulence des microorganismes au niveau du péri apex	17
1.3.2. Progression de la lésion	21
1.3.3. Parodontite apicale	23
1.4. Complication à distance et sites de colonisation secondaires	24
1.4.1. Complications aiguës	24
1.4.2. Complications chroniques	24
2. CANCER	26
2.1. Aspects fondamentaux de biologie cellulaire	26
2.1.1. Signaux de prolifération et leurs régulations	26
2.1.2. Cycle de division cellulaire et sa régulation	26
2.1.3. Mort cellulaire, apoptose	27
2.1.4. Sénescence cellulaire et cancer	27
2.1.5. Différenciation cellulaire, développement et cancer	27
2.1.6. Adhésion, motilité et migration cellulaire	28
2.1.7. Angiogenèse tumorale	29
2.1.8. Communication jonctionnelles inter cellulaire	29
2.2. Mécanismes fondamentaux de l'oncogenèse	29
2.1. Transformation cellulaire maligne	29
2.2. Oncogenèse	29
2.3. Gènes suppresseurs de tumeurs	30

2.4. Réparation de l'ADN et cancer	31
3.INFECTION ENDODONTIQUE ET CANCER	33
3.1.Infection et cancer	33
3.2.Inflammation et cancer	38
3.3.Nouveaux concepts « para inflammation et cancer »	45
3.4. Microfloreendodontique et cancer.....	45
3.4.1 Rôles des bactéries dans la cancérogenèse	45
3.4.1.1. Helicobacter pylori.....	46
3.4.1.2. Fusobactériumnuculéatum	47
3.4.1.3. Mycoplasmas	47
3.4.1.4. Streptococcus	47
3.4.1.5. Staphylococcus	48
3.4.1.6. Treponema denticula	48
3.4.1.7. Porphyromonasgingivalis	48
3.4.1.8. Bactéroidesfragilis.....	48
3.4.1.9. Enterococcus faecalis	48
3.4.2. Rôles des virus dans la cancérogenèse.	48
3.4.2.1. Le cytomégalovirus humain (HCMV)	48
3.4.2.2. Le virus d'Epstein-Barr (EBV).....	48
3.4.3. Candidas albicanset cancérogenèse.....	49
3.4.3.1. Colonisation de l'épithélium.	49
3.4.3.2. Capacité de produire des carcinogènes et d'amorcer la cancérogenèse	49
3.4.3.3. Capacité de favoriser la cancérogenèse dans l'épithélium initié.....	49
3.4.3.4. Capacité de métaboliser les pro-carcinogènes.....	49
3.4.3.5. Capacité de modifier le microenvironnement et d'induire une inflammation chronique.	50
4. PROBLEMATIQUE	51
CHAPITRE 2 : MATERIELS ET METHODES	53
2.1. Objectif	53
2.2.Type d'études.....	53
2.3. La recherche en ligne	53
2.3.1. MEDLINE / PubMed.....	53
2.3.2. SpringerLink.....	53
2.3.3. Google Scholar	54
2.3.4. ScienceDirect.....	54
2.4. Stratégie de recherche	54
2.4.1. Réalisation d'une recherche libre	54
2.4.2. Réalisation d'une recherche avancée.....	56
2.4.2.1. Sur google scholar	56
2.4.2.2. Par la sélection des mots-clés dans le MeSH.....	56
2.4.3. Critères d'inclusion.....	62
2.4.4. Critères de non inclusion.....	62
CHAPITRE 3 :RESULTATS	64
3.1. Bibliométrie	64
3.2. Le type de publications	66
3.3. L'origine des articles	66
CHAPITRE 4 :INTERPRETATION DES RESULTATS	67
4.1. Caries, leurs complications et risque de cancer	67
4.2. Inflammation et risque de cancer	72
4.3. Infection bactérienne et risque de cancer	75
4.4. Infection fongique et risque de cancer.....	82
4.5. Infection virale et risque de cancer	86

CHAPITRE 5 : DISCUSSION	93
5.1. Caries, leurs complications et risque de cancer	94
5.2. Inflammation et cancer	95
5.3. Infection et cancer	95
5.3.1. Bactéries et cancer	96
5.3.2. Virus et cancer	96
5.3.3. Candidas et cancer	97
5.3.4. Microbes /alcool, tabac et risque de cancer :.....	97
CONCLUSION.....	100
REFERENCESBIBLIOGRAPHIQUES.....	103

Liste des abréviations

A

- AAA : Abscès Apical Aigu
AAC : Aggregatibacter actinomycetemcomitans
ADA : Association dentaire américaine
ADH : L'hormone antidiurétique
ADN : Acide désoxyribonucléique
AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens
ALDH : Aldéhydes déshydrogénases
AP : Apical periodontitis
ARN : Acide ribonucléique

B

- B4 : Leucotriène B₄ (LTB₄)
BCA-1/CXCL13 : B cell-attracting chemokine 1;
Bcl-2 : B-cell lymphoma 2
bft : bactéroïde fragilis toxine

C

- CAK : Cdk-activating kinase
CagA : (cytotoxin-associated gene A)
Cdk : Les kinases dépendantes des cyclines
CKI : Cyclin-dependent kinase inhibitor protein
CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité
COX : Cyclo-oxygénase
CRP : C-reactive protein

E

E2F : Facteur de transcription
EBV : Epstein-Barr Virus
EGF : Epithelial Growth Factor
EGFR : Epithelial Growth Factor receptor
EMT : Transition épithélio-mésenchymateuse
ENA78/CXCL5 :epithelial neutrophil-activating peptide

F

Fas : L'acide gras synthase

G

g-IFN : Interferon gamma (IFN γ)

H

HCMV : Human cytomégalovirus

HLA : Human leukocyte antigen

H₂O₂ : Peroxyde d'hydrogène

HPV : Papillomavirus humain

HSP :Heat-shock protein

HSP : Heat-shock protein

HSV : Herpès Simplex Virus

I

IgA : Immunoglobulines de type A

IgE :Immunoglobulines de type E

IgG : Immunoglobulines de type G

IgM :Immunoglobulines de type M

IC :Intervalle de confiance

IKK β :Inhibitor of nuclear factor kappa-B kinase

IL : Interleukines

L

LMPs : Protéines membranaires

LPS :Lipopolysaccharides

LT :Leucotriènes

M

MAPkinas : Mitogen-activated protein kinases

MeSH : Medical Subject Headings

MDC/CCL22: macrophage-derived chemokine;

MIG/CXCL9 :monokine induced by gamma interferon.

MMPs : Les métalloprotéases matricielles

N

NaOCL : L'hypochlorite de sodium

NF-kB : Nuclear factor-kappa B

NK : Natural killer

NLM : National Library of Médecine

NO : Monoxyde d'azote

NOS : Oxyde nitrique synthase

O

OR :Odd ratio

OSCC :Oral squamous cell carcinoma

P

PAF :Facteur d'activation plaquettaire

PAS : Parodontite Apicale Symptomatique

PG : Prostaglandines

PGE ₂	: Prostaglandines E2
PGI	: Prostacyclin
PGI ₂	: Prostaglandine I ₂
PL3kinase	: Phosphoinositide 3-kinase
PMN	: Polymorphonucléaire
PNN	: Polynucléaires neutrophiles
PPA	: Parodontites apicales aiguës.
PPAp	: Parodontite apicale aiguë débutante puis installée
PPAa	: Parodontite apicale aiguë primaire abcédée
PPAs	: Parodontite apicale aiguë secondaire.
PAC	: Parodontite apicale chronique
PACg	: Parodontite apicale chronique granulomateuse
PCAk	: Parodontite apicale chronique kystique
PCAf	: Parodontite apicale chronique avec fistule
PCAo	: Parodontite apicale chronique avec ostéite condensante/ Hypercémentose.
pRB	: Protéine du rétinoblastome
R	
RB	: Rétinoblastome
RNI	: Reactive nitrogen intermediates
ROS	: Reactive oxygen intermediates
RR	: Risque relatif
R-EGF	: Récepteur de l'EGF (Epidermal Growth Factor)

S

STAT3 : Signal transducer and activator of transcription 3

STM : Sciences, Technologies et Médecine

T

TARC/CCL17 :Thymus activation regulated chemokine

TGF- α :Transforming growth factor alpha

TGF- β : Transforming growth factor bêta.

TH :Lymphocytes T auxiliaires (L.T helper)

TNF : Facteur de nécrose tumorale

TNF α : Le facteur de nécrose tumorale alpha

TNM :Tumeur, ganglion, métastases

TX : Thromboxanes

V

VEGF : Vascular endothelial growth factor

VSC : Volatile sulfur compounds

VZV : Varicelle Zoster Virus

Liste des figures

Figure 1 : Illustration schématique sur les phénomènes de formation du biofilm des canaux endodontiques	8
Figure 2 : Invasion microbienne des tubules dentinaires.....	9
Figure 3 : Invasion microbienne des canaux accessoires	9
Figure 4 : Microorganismes au niveau du péri apex après traitement endodontiques ..	14
Figure 5 : Dynamique de la lésion périapicale et de la résorption osseuse	17
Figure 7 : Les voies de l'inflammation et de la résorption osseuse par les médiateurs non spécifiques de l'inflammation et les réactions immunitaire spécifiques	21
Figure 8 : Représentation schématique de la dynamique inflammatoire au cours des réactions périapicales.....	22
Figure 9 : La signalisation de la prolifération cellulaire.	26
Figure 10 : La prolifération cellulaire. En situation saine et dans les situations cancéreuses.....	28
Figure 11 : Signalisation et réparation des dommages de l'ADN.	31
Figure 12 : Différentes associations pathos-biologiques entre les maladies infectieuses et le cancer	33
Figure 13 : Microorganismes métabolisent l'éthanol en acétaldéhyde qui favorise l'apparition des cancers. l'alcool déshydrogénase (ADH) joue un rolex dans le processus.....	38
Figure 14 : Rôle de l'inflammation dans l'initiation de la tumeur	41
Figure 15 : Effet de l'activation de NF-kB ?.....	43
Figure 16 : Schéma explicatif sur le rôle d'infection chronique parodontale dans le cancer de la tête et cou	45
Figure 17 : Schémas explicatif du mécanisme de la cancérogénèse lié aux infections dentaires chronique	46
Figure 18 : Recherche libre sur Google Scholar	55
Figure 19 : Recherche libre sur PubMed	55
Figure 20 : Recherche avancée sur Google Scholar.....	56
Figure 21 : Recherche par la sélection des mots-clés dans le MeSH.....	57
Figure 22 : Résumé des résultats de recherches.....	65

Liste des tableaux

Tableau 1 : Les genres bactériens représentés dans les infections endodontiques(16) :	6
Tableau 2 : Tableau comparatif des différentes toxines	10
Tableau 3 : Facteurs des virulence <i>des Candidas albicans</i> et leurs impact au niveau des parodontites apicales	12
Tableau 4 : Les différentes cellules intervenant dans la réaction inflammatoire.....	18
Tableau 5 : Classification des lésions inflammatoires périapicales d'origine endodontique	23
Tableau 6 : Le rôle du microbiote orale dans la cancérogénèse.....	38
Tableau 7 : Fonctions promotrices de tumeurs des cellules immunitaires inflammatoires	42
Tableau 8 : Equation de recherche PubMed	59
Tableau 9 : Equation de recherche Pub Med	60
Tableau 10 : Equation de recherche Pub Med	61
Tableau 15 : Caries, leurs complications et risque de cancer :.....	67
Tableau 11 : Inflammation et cancer	72
Tableau 12 : Infection bactérienne et cancer.....	75
Tableau 13 : Infection fongique et cancer :.....	82
Tableau 14 : Infection virale et cancer.....	86

1. Introduction

1. Introduction

Le cancer est à l'origine de 12,5% ou d'un huitième de tous les décès dans le monde. En 2008, le cancer seul a causé 7,6 millions de décès dans le monde, dont plus de 70 % sont survenus dans des pays à revenus faibles ou moyens. L'évolution du cancer est en progression continue. A cet effet, 11 millions de nouveaux cas par an sont diagnostiqués en 2006, pour en arriver à plus de 12 millions en 2008. Les projections de l'OMS d'ici 2020 montrent que le nombre des nouveaux cas de cancers augmentera de presque 50% et les nouveaux cas de décès, suite à cette maladie, sera de l'ordre de 10 millions⁽¹⁾.

En Algérie, le taux d'atteinte est passé de 80 cas pour 100.000 habitants durant les années 1990, à 130 cas pour le même nombre d'habitants en 2014, Ainsi, le nombre de nouveaux cas de cancers enregistrés en Algérie est de 40 000 par an sur les 48 wilayas du pays⁽¹⁾.

La prévention primaire de cette maladie multifactorielle, considérée comme le fardeau mondial, repose sur l'identification et la connaissance de l'ensemble des facteurs de risque⁽²⁾. Sur 14 millions de nouveaux cas de cancer en 2012, 2,2 millions étaient attribuables aux infections cancérogènes. Les agents infectieux les plus incriminés importants dans le monde sont : *Helicobacter pylori* (770 000 cas), le virus du papillome humain (640 000) et le virus Epstein-Barr (120 000)⁽³⁾. En Afrique 26% des cas de cancers sont consécutifs à des infections chroniques⁽⁴⁾.

A cet égard, les scientifiques se sont focalisés sur le rôle des différents germes, dans les tissus tumoraux, dans les conditions précancéreuses, et aussi dans des endroits éloignés de la tumeur primaire⁽⁵⁾.

Des recherches récentes ont montré des associations statistiques entre les infections dentaires et le cancer en général, mais les mécanismes restent moins clairs⁽⁵⁾. La majorité des études se sont focalisées sur le rôle des maladies parodontales dans la cancérogénèse, le rôle endodontique a rarement été abordé, malgré que leur implication dans diverses pathologies dégénératives a été alarmant depuis diverses années⁽⁶⁾. Sachant aussi que les parodontites apicales d'origine endodontique s'y sont estimées à elles seules d'une prévalence de 30 à 80% dans différentes populations⁽⁷⁾.

Le monde n'a qu'une idée très partielle de ce que sont les maladies endodontiques et ce qu'elles peuvent engendrer sur la santé.

Compte tenu de ces constations, nous avons entrepris la réalisation d'une recherche dans la littérature et mettre l'accent sur cette pandémie restée ignorée, en passant en revue les connaissances actuelles sur l'interaction entre les infections endodontiques, micro-organismes, inflammation chronique et le cancer.

De ce fait, nous exposons dans le premier chapitre des généralités sur les infections endodontiques puis en deuxième lieu nous présenterons une vue générale sur le cancer pour en finir la partie théorique par la définition de la relation entre ces deux pathologies.

Pour la partie pratique, il s'agit d'une collection de plusieurs études faites dans le monde entier à propos de notre thématique.

Ce travail se voudrait un préambule à la réalisation de futures études nationales, pour permettre de mieux appréhender le sujet et améliorer la qualité de vie des gens.

Aussi la sensibilisation des professionnels de santé est essentielle de par leur lien étroit avec leurs patients.

.

Revue de littérature

1. Infection endodontique

1.1. Anatomie endodontique

La configuration canalaire jugée complexe présente des variations intra et inter populationnelle⁽⁸⁾, influencée par divers facteurs notamment génétiques et ethniques⁽⁹⁾.

Des aberrations anatomiques sont souvent rencontrées lors des traitement endodontiques⁽¹⁰⁾ (racines ou canaux supplémentaires, canaux accessoires, isthmes, les courbures, les bifurcations, les ramifications et les sorties foraminales) des canaux et racines supplémentaires passant inaperçus sont responsables de plus de 42% des échecs des thérapeutiques⁽⁸⁾⁽⁹⁾.

L'isthme qui est un espace canalaire reliant deux ou plusieurs canaux peut se trouver au niveau du 1/3 coronaire voire même 1/3 moyen ou apical du canal endodontique et doit absolument être exploité lors du traitement⁽¹⁰⁾.

D'autres anatomies telle que la microdontie, dentin vaginée et le taurodontisme dont leur micro anatomie endodontique devient encore plus complexe rend les traitements endodontiques encore plus difficiles ⁽¹¹⁾.

1.2. Colonisation du système canalaire

1.2.1. La flore endodontique

L'infection endodontique primaire est une infection polymicrobienne causée principalement par les bactéries anaérobies gram-négatifs.

Les anaérobies stricts constituent :

- 9 1% des souches retrouvées dans des canaux nécrosés fermés,
- 68% des souches retrouvées dans la zone apicale de dents nécrosées suite à une atteinte carieuse,
- 90% des souches retrouvées dans des canaux nécrosés de dents Lactéales ⁽¹²⁾.

Prevotella, *Porphyromonas* et *Fusobacterium(F)nucleatum* sont bien sélectionnés au niveau de la flore endodontique et sont considérés comme pathogènes pour les infections odontogènes⁽¹³⁾.

Les Cocci Gram-positifs pénètrent aussi facilement dans les tubules dentinaires.

Historiquement, *E. faecalis* a été considéré comme un envahisseur majeur de la dentine *Granulicatella*, *Streptococcus(S) oralis*, *S. mitis* et *S. gordonii* qui, à l'exception de *Granulicatella*, ont déjà été impliqués dans des invasions tubulaires ont été identifiés. Des plus, toutes ces bactéries, y compris *Granulicatella*, sont des organismes qui ont été liés à

l'endocardite infectieuse. *Enterobacter*(E), *Klebsiella*, semblaient, à première vue, être inhabituels. Cependant, des espèces d'*Enterobacter* et de *Klebsiella* ont été identifiées dans le microbiote sous-gingival. Plus récemment, *Klebsiella* a été identifié dans des lésions carieuses profondes sous des restaurations et *E. hormaechei* a été cultivé dans des tissus athérosclérotiques humains ⁽¹⁴⁾.

Des résultats d'une recherche montrent que les canaux radiculaires des dents lactéales infectées peuvent être un réservoir pour *Helicobacter (H)pylori* vivant qui pourrait servir de source potentielle de transmission dont parmi 10 canaux radiculaires 2 canaux les avaient présenté⁽¹⁵⁾.

Tableau 1 :Les genres bactériens représentés dans les infections endodontiques⁽¹⁶⁾ :

Bactéries à Gram négatif		Bactéries à Gram positif	
Anaérobies	Facultatifs	Anaérobies	Facultatifs
Bâtonnets		Bâtonnets	
<i>Dialister</i> <i>Porphyromonas</i> <i>Tannerella</i> <i>Prevotella</i> <i>Fusobacterium</i> <i>Campylobacter</i> <i>Pyramidobacter</i> <i>Catonella</i> <i>Selenomonas</i> <i>Centipeda</i>	<i>Capnocytophaga</i> <i>Elkenella</i> <i>Haemophilus</i>	<i>Actinomyces</i> <i>Pseudoramibacter</i> <i>Filifacter</i> <i>Eubacterium</i> <i>Mogibacterium</i> <i>Propionibacterium</i> <i>Eggerthella</i> <i>Olsenella</i> <i>Bifidobacterium</i> <i>Slackia / atopobium</i> <i>Solobacterium</i> <i>Lactobacillus</i>	<i>Actinomyces</i> <i>Corynebacterium</i> <i>Lactobacillus</i>
Cocci		Cocci	
<i>Veillonella</i> <i>Megasphaera</i>	<i>Nelsseria</i>	<i>Parvimonas</i> <i>Peptostreptococcus</i> <i>Finegoldia</i> <i>Peptoniphilus</i> <i>Anaerococcus</i> <i>Sterptococcus</i> <i>Gemella</i>	<i>Streptococcus</i> <i>Enterococcus</i> <i>Granulicatella</i>
Spirilla			
<i>Treponema</i>			

Source: Mahmoud Torabinejad, Ashraf F. Fouad, Richard E. Walton. *Endodontie principes et pratique. In : 5th Edition. 2016*

Les interactions microbiennes par mutualisme et commensalisme augmentent les capacités de survie des bactéries en interagissant et potentialisant la probabilité de voir certaines espèces vivre dans le même lieu formant ainsi des colonies⁽¹⁶⁾. Une étude rapporte que *F. nucleatum* a été trouvé dans 38 canaux radiculaires ; Dans les infections canalaire dans lesquelles *F. nucleatum* a été isolé, neuf espèces différentes ont été trouvées en moyenne. Statistiquement, la présence de *F. nucleatum* était associée à la présence de *porphyromonas (P)gingivalis*, *Prevotella*, et *Eubacterium* etc....

F. necrophorum a été isolé dans 18,2% des canaux radiculaires (20/110). Des corrélations statistiquement significatives n'ont été trouvées qu'entre *F.necrophorum* et odeur nauséabonde ($p = 4\%$, les résultats ont démontré aussi que *F.necrophorum* se trouvait avec *Gemellaspp*, *Gemellamorbillum*, *Prevotallaoralis*, *Prevotellaintermedia*, *Staphylococcus epidermidis* et d'autres espèces ⁽¹⁷⁾.

Une enquête révèle qu'au niveau canalaire les champignons étaient présents dans 57 % des dents atteintes d'infection endodontique *Candida(C)* et *Malassezia* étaient les champignons les plus répandus⁽¹⁸⁾ l'étude au microscope électronique a révélé la présence des *candidas* au sein des canaux endodontiques ouverts à la cavité buccale. Les champignons présentent seuls ou associés à des bactéries ⁽¹⁹⁾ aussi sur 406 cas 114 ont présenté des *Cytomégalo virus* et *Epstein Barr* selon une autre étude :

Les *herpès virus* sont composés de trois groupes :

-*Alphaherpesvirinae* (*herpès*) groupe viral simplex, constitué du virus de l'*herpès simplex* [HSV] 1 et 2 et de la *varicelle zoster virus* (VZV),

-*Betaherpesvirinae* (groupe *cytomégalo virus*, constitué de *virus humains*

Cytomégalo virus [HCMV] et *herpès virus humains* 6 et 7.

-*Gammaherpesvirinae* (groupe lymphoprolifératif constitué du virus d'*Epstein-Barr* [EBV] et du virus d'*Epstein-Barr herpès virus 8 humain* ou *herpès virus* associé au sarcome de Kaposi). Le HCMV semble résider dans les macrophages parodontaux et les lymphocytes T et les EBV latents dans le lymphocyte B et les deux *herpès virus* sont souvent au cœur des maladies endodontiques.

HSV-1 établit une latence dans les ganglions nerveux. Les protéines membranaires latentes EBV (LMPs) sont similaires aux récepteurs de la superfamille des récepteurs du facteur de nécrose tumorale (TNF). et peut activer les voies de signalisation immunitaire pour produire plusieurs cytokines ⁽²⁰⁾

1.2.2. Adhérence aux parois dentinaire intra radiculaire.

Les bactéries présentent un pouvoir d'adhésion aux parois dentinaires radiculaires. Les bactéries capables d'envahir les tubules dentinaires coronaires gardent cette capacité dans des conditions environnementales différentes et envahissent les tubules dentinaires radiculaires.

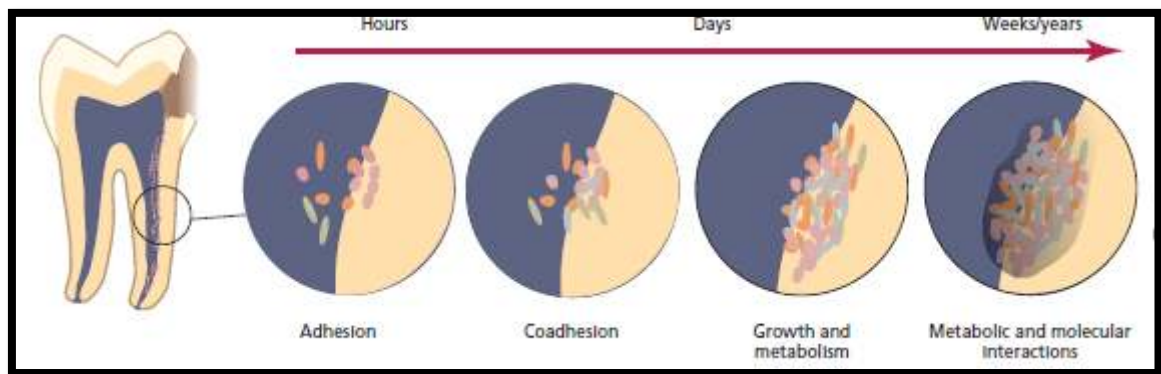
Il est également possible que les bactéries soient capables de survivre dans les conditions environnementales particulières du système canalaire et des tubules dentinaires (milieu humide à faible teneur en oxygène)⁽⁷⁾.

1.2.3. Invasion microbienne du système endodontique

1.2.3.1. Formation de la chaîne bactérienne

La quasi-totalité des bactéries adhérant à une surface forment une structure complexe appelée biofilm, agrégats de bactéries incluant dans une matrice extra cellulaire protectrice comportant des canaux hydriques par lesquels circulent les nutriments, l'oxygène ainsi que les produits de dégradation du métabolisme bactériens englobant des tours bactériennes sous forme de champignons, la matrice d'exopolymères est d'environ 85% du volume des biofilms⁽²¹⁾.

Par phénomènes d'adhérence et Co adhérence, le biofilm continue à s'épaissir ⁽¹⁹⁾

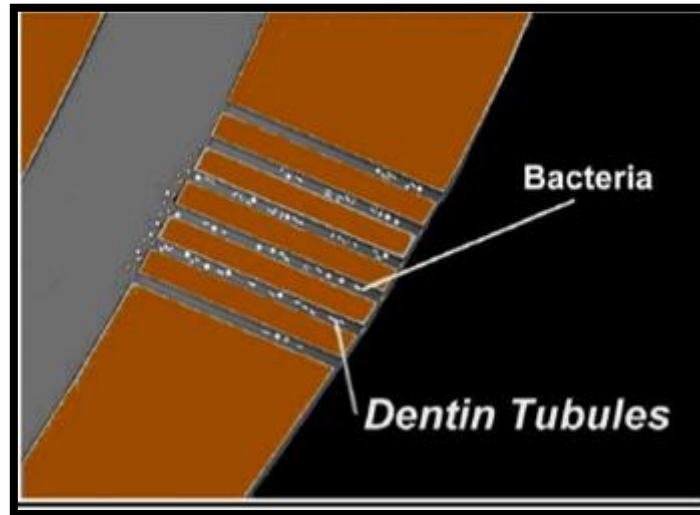


Source: Gunnar Bergholt, Preben Hørsted-Bindslev, ClaesReit. *Textbook of Endodontology*. 2^{ème} éd. 2010

Figure 1 : Illustration schématique sur les phénomènes de formation du biofilm des canaux endodontiques ⁽¹⁹⁾

1.2.3.2. Paramètres caractérisant l'invasion bactérienne

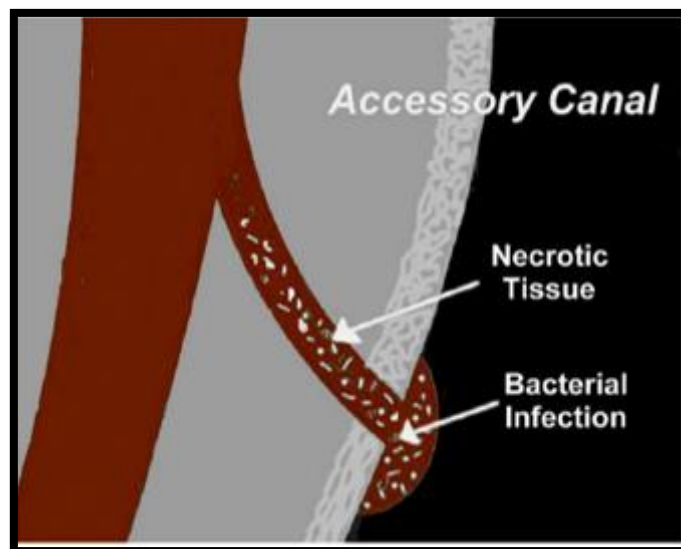
La dentine présente des canalicules traversant toute son épaisseur. Le diamètre le plus petit d'un canalicule est parfaitement accessible à la plupart des espèces bactériennes buccales dont le diamètre varie habituellement de 0,2 à 0,7 mm.



Source : <https://www.westonaprice.org/health-topics/dentistry/root-canal-dangers>

Figure 2 : Invasion microbienne des tubules dentinaires

L'invasion bactérienne se propage dans les canalicules dentinaires plus rapidement dans les dents à pulpe non vitale que dans les dents vivantes ⁽²²⁾



Source : <https://www.westonaprice.org/health-topics/dentistry/root-canal-dangers>

Figure 3 : Invasion microbienne des canaux accessoires

Les espèces disposées en biofilm dans la partie apicale du canal sont dans une position stratégique pour acquérir des nutriments et endommager les tissus péri radiculaires⁽²³⁾. Les bactéries sont situées dans des endroits inaccessibles comme les racines à anatomie compliquée et les tubules dentinaires, dont il est difficile de livrer des agents antibactériens à ces endroits. Les bactéries peuvent survivre et se recoloniser au niveau de l'espace canalaire chaque fois que l'occasion se présente, et cela peut devenir une source centrale d'infection persistante⁽²⁴⁾. La virulence bactérienne est due en grande partie à la présence des sous-produits plus que les germes eux même parmi eux on trouve :

- **Leurs produits de métabolisme** : acides organiques, l'ammoniaque, l'hydrogène sulfuré, l'acide sulfhydrique
- **Les enzymes protéolytiques** favorisant la pénétration tissulaire, ou bien la destruction des complexes immuns rendant indisponible les anticorps pour la défense humorale
- **Les toxines** :
endotoxines et exotoxines⁽²⁵⁾

Tableau 2: Tableau comparatif des différentes toxines⁽²⁵⁾

Endotoxines (Lipopolysaccharides)	Exotoxines (toxines protéiques)
Composants de la membrane des bactéries à gram négatif libérés lors de la croissance des bactéries mais surtout lors de leur destruction	Protéines produites par les bactéries Gram positif et négatif
Nature lipopolysaccharidique Composant toxique : lipide A	Nature protéique De haut poids moléculaire
Thermostables	Détruites par la chaleur
Puissant pyrogène	Non pyrogène
Activité toxique généralisée	Activité toxique puissante et spécifique
Faible pouvoir antigénique	Fort pouvoir antigénique induisant la production d'anticorps neutralisants

Source : Impact des foyers infectieux bucco-dentaires sur les tendinopathies (BRAYCZEWSKI T 2016)

L'infection bactérienne combinée présente dans les canaux radiculaires, induit une réponse inflammatoire plus sévère par rapport aux souches individuelles, le taux élevé d'endotoxines n'était pas seulement lié à l'exsudation (associée positivement au nombre d'espèces bactériennes gram-négatives) mais aussi à la présence de *P. nigrescens* et/ou infection concomitante par les deux *P. endodontalis* et *F. nucleatum*.

Différents auteurs ont montré le rôle possible du PGE2 dans la pathogénèse de la parodontite apicale. Les composants de LPS de *F. nucleatum* sont similaires à ceux d'*Escherichia coli* (connue comme la structure LPS la plus toxique), présentant ainsi une réponse immunitaire puissante⁽¹³⁾.

1.2.3.3. Congrégation bactérienne

Leur vie en synergie au sein du canal endodontique constitue un moyen de virulence par augmentation de leurs résistances après s'être fixés, les bactéries colonisatrices primaires ou pionnières se multiplient.

La phase de congrégation bactérienne survient alors qu'une première couche de microorganismes est accrochée irréversiblement à la surface dentaire. Cette phase est définie comme le procédé permettant la fixation d'une bactérie à une autre bactérie d'espèce différente, ou de la même espèce, par l'intermédiaire de molécules spécifiques.

L'auto-agrégation est définie comme l'adhérence entre bactéries de la même espèce.

La Co-agrégation a lieu entre deux ou plusieurs bactéries d'espèces différentes. La congrégation est considérée comme un facteur de virulence. Il s'agit d'un des premiers moyens de survie de la bactérie. Cet attachement ne se fait donc pas au hasard ⁽²⁶⁾.

1.2.3.4. Invasion virale du système endodontique

HCMV et *EBV* ont des rôles apparents dans l'adhésion, c'est-à-dire, la molécule d'adhésion intercellulaire, l'activation du facteur nucléaire kappa B, et diverses chimiokines et la production de cytokines. Les herpès virus peuvent déclencher un tableau de réponses de l'hôte qui inclut la dysrégulation des macrophages et les lymphocytes diminuant la réponse immunitaire. La déficience de l'hôte comprend le fait de l'inhibition de l'apoptose et la destruction des composants des cellules tueuses le CMH de classe I à l'intérieur des macrophages, ce qui altère de façon marquée leur capacité d'absorption qui ont un rôle principal dans la présentation de l'antigène. En outre, le *HCMV* code un homologue unique de l'IL-10, une cytokine Th de type 2 qui s'antagonise avec Th1, Ses propriétés immunosuppressives pourraient aider le *HCMV* à contourner la détection et la destruction par la défense de l'hôte.

Le *HCMV* a également la capacité d'inhiber l'expression des récepteurs de surface des macrophages pour les lipopolysaccharides, qui altère la sensibilité aux infections bactériennes gram-négatif.

L'inhibition de l'apoptose pourrait entraîner une inflammation continue avec une scène de production des cytokines.

La réactivation du *HCMV* a le potentiel de transactiver l'*EBV*, ce qui pourrait constituer un mécanisme de pathogénicité accrue. Une corrélation directe significative entre *EBV*, *HCMV* et TNF, γ -IFN, IL-1 et IL-12 dans les lésions péri apicales a été distinguée ⁽²⁷⁾

1.1.2.3.5. Invasion fongique du système endodontique

Trouvées au niveau radiculaire, les levures ont été isolées le plus souvent avec des bactéries Gram positif facultatives, tandis que les isolats Gram négatif étaient rares peut être due aux conditions écologiques⁽²⁸⁾.

Candida prolonge la viabilité de streptocoque hémolytique ⁽²⁹⁾.

C. albicans a un certain nombre de facteurs de virulence nécessaires à la pénétration des tissus endodontiques et péri apicaux.

- Tolérance aux conditions environnementales difficiles
- Thigmotropisme (détection par contact) pour la pénétration
- Production d'enzymes protéolytiques
- Phénomène de commutation phénotypique
- Formation de biofilms
- Evasion et immunomodulation de la défense de l'hôte

Les *albicans* s'adaptent à une gamme extrême de PH, de faible teneur en oxygène et d'environnement nutritionnel.

Les espèces de *Candida* ont la capacité de produire des aspartyl-protéases sécrétées, des collagénases, de l'hyaluronidase, des phosphatases acides et alcalines qui aident à dégrader la variété de collagène dentinaire et autres protéines extracellulaires⁽²⁸⁾.

Tableau 3 : Facteurs des virulence des *Candidas albicans* et leurs impact au niveau des parodontites apicales⁽²⁹⁾

Virulence Factor	Possible Contribution to Apical Periorlontids
Adhérences	Colonization of dental hard tissues
Hyphal Formation	Penetration into dentinal tubules
Thigmotropism	Penetration into dentinal tubules
ProteaseSecretion	Survival in conditions with limited nutrient supply
Phenotypic Alteration	Adaptation in ecologically harsh conditions

Source: *Yeasts in Endodontics : Role in Apical Periodontitis and its Management.* (RaghavendraAinapur, SRINIDHI V.B, et PrashantBhasin 2013)

1.2.4. La maturation de la micro flore endodontique

Les bactéries anaérobies facultatives consomment l'oxygène disponible et permettent ainsi la croissance des bactéries anaérobies stricts grâce à la production de dioxyde de carbone et d'hydrogène durant le développement de l'infection induisent un potentiel d'oxydoréduction bas par les espèces pionnières et provoquent par la même occasion une élévation du pH canalaire⁽³⁰⁾.

La disponibilité des nutriments prend toute son importance aussi dans la sélection bactérienne et la maturation du biofilm bactérien endodontique⁽³⁰⁾.

Les bactéries profitent des produits de dégradation des prolongements odontoblastiques, le collagène dénaturé, et les cellules bactériennes mortes pendant l'évolution de l'infection. Elles utilisent aussi les tissus pulpaire nécrosés comme source de nutriments, où les bactéries y trouvent leurs éléments métaboliques de base (source de carbone, ammoniac, ions inorganiques) mais aussi des glycoprotéines, des acides aminés, des acides gras, des vitamines, de la purine et de la pyrimidine.

Cependant, ces ressources sont remplacées par des protéines qui proviennent du processus inflammatoire péri-apical, dont l'exsudat riche en protéines remonte dans le canal endodontique⁽³¹⁾.

Conditionnée par la disponibilité des nutriments au niveau du canal, l'évolution du métabolisme bactérien endodontique est différenciée en 3 phases⁽³¹⁾.

- Phase 1 : La transformation d'hydrates de carbone en acides lactique et formique par les bactéries saccharolytiques.
- Phase 2 : L'hydrolyse des protéines, la fermentation d'acides aminés et l'apparition des bactéries assaccharolytiques progressivement.
- Phase 3 : Une dégradation de la protéine et du glycoprotéine (au niveau extra cellulaire) et une fermentation exclusive des acides aminés.

1.2.5. Explication microbienne des échecs endodontiques

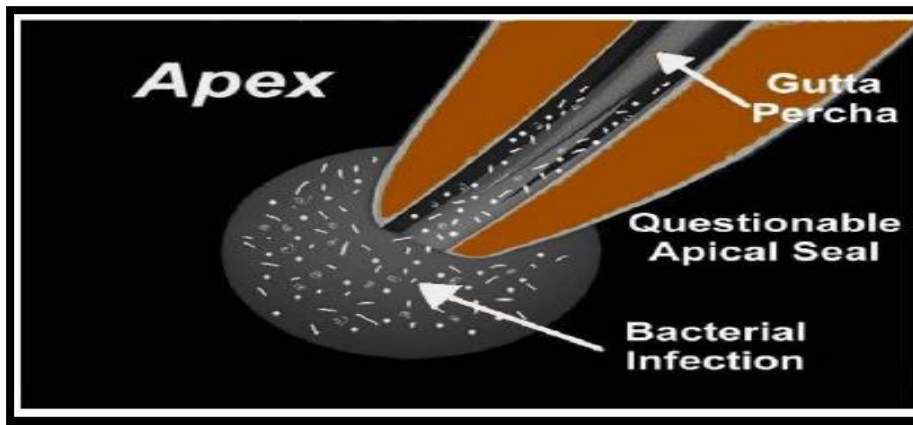
1.2.5.1. Cause des échecs du traitement endodontique.

1.2.5.1.1. Résistance au traitement canalaire mécanique.

Les bactéries colonisent les zones canalaire difficiles d'accès telles que les isthmes, les ramifications et les tubules dentinaire pour lutter contre l'effet mécanique du traitement endodontique⁽³²⁾. Une dent qui présente à l'origine une infection périapicale est beaucoup plus difficile à traiter par rapport à celle qui n'a pas. En effet, les micro-organismes sont capables de coloniser le péri-apex, d'adhérer aux parois radiculaires externes et d'y élaborer un biofilm. Mécaniquement, l'accès à ces parois semble impossible⁽³³⁾.

1.2.5.1.2. Résistance au traitement canalaire chimique.

Généralement l'association du traitement mécanique et l'irrigation à l'aide de produits désinfectants ne suffit pas pour diminuer les micro-organismes contenus dans le canal, dans ce cas, il est recommandé d'utiliser des médicaments temporaire intra canalaire⁽³³⁾.



Source : <https://www.westonaprice.org/health-topics/dentistry/root-canal-dangers/>

Figure 4: Microorganismes au niveau du péri apex après traitement endodontiques

L'efficacité des traitements antibiotiques locaux n'a pas réellement été démontrée.

L'hypochlorite de sodium est le traitement antibactérien le plus utilisé. Cependant, ce dernier doit être associé au traitement mécanique à cause de la persistance d'une charge bactérienne non négligeable dans 40 à 60% des canaux infectés ⁽³³⁾.

Nos traitements antimicrobiens sont plus efficaces sur les bactéries à Gram -, cela explique la présence des bactéries anaérobies facultatives à Gram + dans les infections endodontiques secondaires et persistantes ⁽³⁴⁾.

La résistance aux traitements chimiques découle directement et indirectement de la capacité à élaborer un biofilm structure. La matrice extracellulaire bactérienne qui compose le biofilm bactérien réduit tout d'abord la pénétration de l'agent chimique au cœur du biofilm. La synthèse de cette dernière se voit accélérée dès les premières étapes d'adhésion et d'agrégation bactérienne.

Certains agents antibactériens sont peu efficaces sur certains germes car ils ne traversent pas leurs matrice extracellulaire bactérienne ⁽³⁵⁾.

De plus, la faible quantité de nutriments disponibles dans le canal est à l'origine d'un ralentissement du métabolisme des bactéries, les rendant insensibles à nos produits de désinfection canalaire. Les bactéries présentent ainsi une croissance ralentie. Les agents antibactériens agissent préférentiellement sur les cellules en phase de division cellulaire ⁽³⁵⁾.

Enterococcus(E) faecalis possède un système de pompes à protons sur sa membrane capable de maintenir un pH intracellulaire compatible avec la survie bactérienne. De cette manière, cette bactérie absorbe les protons et diminue son pH intérieur. Donc elle joue le

rôle de tampon par l'intermédiaire de son cytoplasme qui les rend résistant surtout à l'hydroxyde de calcium ⁽³⁶⁾⁽³⁷⁾ .

Parmi les levures, *C. Albicans* est la plus commune et la plus résistante aux procédures endodontiques et a montré une capacité à coloniser les parois du canal et à envahir les tubules dentinaires⁽²⁸⁾.

Des études récentes ont démontré que la cause de l'inhibition de l'effet des désinfectants était la dentine par liaison avec l'un de ses composants, et par la smear layer, et biofilms fongiques mono ou multicouches en formant une barrière contre leurs accès aux microorganismes.

Les traitements mécanique et chimique parfois insuffisants pour éradiquer *E faecalis* et *c. albicans* ; *c albicans* résistent plus si la smear layer se trouve au niveau des parois. Si celle-ci est absente NaOCl commence à éradiquer après 30 min⁽²⁹⁾.

1.2.5.1.3. Adaptation microbienne face aux modifications environnementales après un traitement canalaire.

Les micro-organismes entrent dans une phase stationnaire qui résulte de la limitation des éléments nutritifs et de l'accumulation de déchets. Cette croissance microbienne est influencée par plusieurs facteurs, comme la disponibilité en eau, le pH, l'oxygène, la pression et nombreux autres facteurs. Cependant, beaucoup de microorganismes, les bactéries en particulier s'adaptent et se multiplient dans des conditions extrêmes, conditions difficiles qui détruiraient la plupart des organismes supérieurs. (38).

L'établissement de communautés microbiennes et l'élaboration d'un biofilm facilite et explique ces mécanismes d'adaptation aux variations des conditions environnementales de survie⁽³⁴⁾.

1.2.5.2. Notion de charge bactérienne(critique)

L'éradication de toute la flore bactérienne endodontique est illusoire. Le but de nos traitements mécaniques et chimiques est de réduire suffisamment la charge bactérienne canalaire et cela au-dessous d'un seuil ne permettant ni d'activer les défenses immunitaires de l'hôte ni de créer quelconques destructions dans les tissus péri-apicaux. Ce seuil a été évalué à 10^3 - 10^4 cellules bactériennes⁽³³⁾.

1.2.5.3. Flore microbienne associées aux échecs du traitement endodontique

Les espèces bactériennes retrouvées dans les échecs de traitement endodontique. Il s'agit essentiellement de : *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptocoques* (20%), *Candida*, *Enterococcus faecalis*, *Actinomyces*.

Les genres streptocoques et entérocoques sont les plus fréquents⁽³¹⁾. Quelques rares bactéries Gram - sont malgré tout mises en évidence telles que: *Fusobacterium nucleatum* et *Prevotellaintermedia*⁽³³⁾.

Enterococcus faecalis est difficile à éradiquer avec nos procédures de détersion chimique et mécanique, contrairement aux autres espèces colonisant l'espace canalaire, elle persiste et se multiplie après obturation canalaire et pendant les phases de médication temporaire.

Elle a une faible sensibilité aux agents antimicrobiens et est capable de les inactiver⁽³⁹⁾.

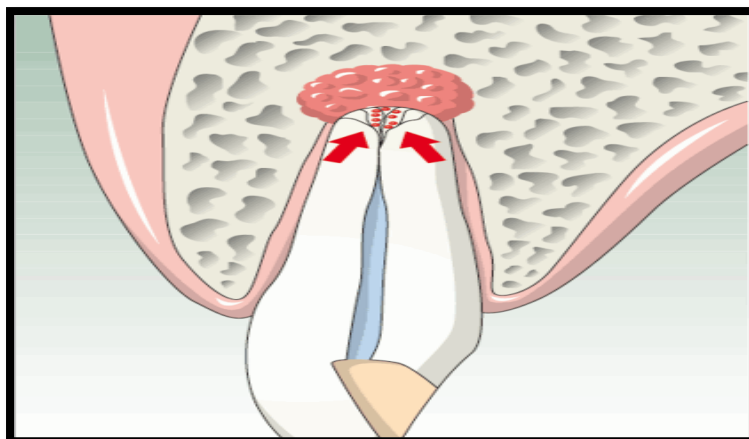
Enterococcus faecalis forme un biofilm ayant une structure de carbonato-apatites proche de celle des fluoro-carbonato-apatites de la dentine ⁽⁴⁰⁾.

1.3. Complication inflammatoire péri apicale

1.3.1. Présence de micro-organismes au niveau du péri apex

1.3.1.1. Franchissement microbien au niveau du péri apex

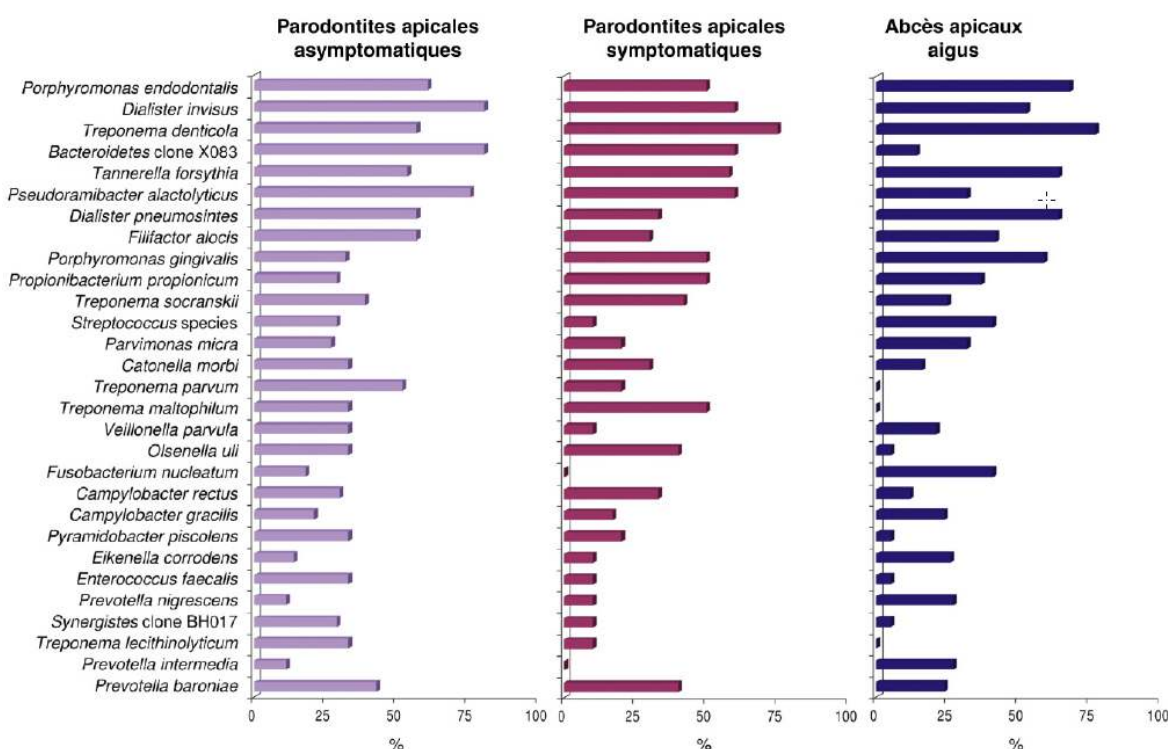
La pulpe est logée dans une cavité fermée et inextensible, elle ne dispose pas de circulation collatérale, et ses veinules, artérioles et ses lymphatiques se détruisent sous l'augmentation de la pression tissulaire qui va conduire à une nécrose pulpaire de liquéfaction. Si l'exsudat produit pendant cette pulpite irréversible, était absorbée et drainé via la lésion carieuse ou via l'exposition pulpaire dans la cavité buccale, la nécrose serait retardée et la pulpe radiculaire pourrait se maintenir vivante pendant longtemps. Par contre, l'enfermement ou le scellement d'une pulpe enflammée induit rapidement une nécrose pulpaire totale et une pathologie péri-radiculaire.



Source : <https://www.medeco.de/fr/stomatologie/traitements-dentaires-chirurgicaux/resection-apicale/>

Figure 5 : Dynamique de la lésion périapicale et de la résorption osseuse ⁽¹²⁾

La nécrose ischémique de la pulpe c'est la conséquence de la perturbation de l'irrigation sanguine. En cas d'une nécrose de liquéfaction, la chaleur appliquée cause une expansion thermique des gaz présents dans la cavité pulpaire, et provoque ainsi une douleur⁽²²⁾.



Source : Endodontie principes et pratique (Mahmoud Torabinejad, Ashraf F. Fouad, et Richard E. Walton 2015)

Figure 6 : Prévalence des bactéries détectées dans des infections endodontiques primaires de dents présentant des formes différentes de parodontite apicale ⁽¹⁶⁾.

1.3.1.2. Virulence des microorganismes au niveau du péri apex

L'hôte va activer une cascade extensive de réactions afin de lutter contre ces agressions progressives pouvant être associées à des conséquences destructrices, comme la

résorption osseuse. Les maladies péri-radiculaires varient selon la sévérité de l'irritation, sa durée et la réponse de l'hôte ⁽²²⁾.

La complexité des mécanismes de la réaction inflammatoire, empêche une description d'un schéma d'ensemble et oblige une description analytique et individuelle des cellules et des médiateurs qui la composent⁽⁴¹⁾.

1.3.1.2.1. Les cellules de l'inflammation

Tableau 4 : Les différentes cellules intervenant dans la réaction inflammatoire⁽¹⁹⁾

Cellules sanguines circulantes	Cellules résidentes tissulaires
Polynucléaires neutrophiles	Macrophages
Monocytes	Histiocytes
Polynucléaires éosinophiles	Mastocytes
Basophiles	Cellules endothéliales
Plaquettes	Fibroblastes
Lymphocytes	Cellules épithéliales de malassez
Plasmocytes	Ostéoclaste

Source : (Gunnar Bergenholtz, PrebenHørsted-Bindslev, et ClaesReit 2010)

1.3.1.2.1.1. Les polynucléaires neutrophiles

Une fois activés, les PNN synthétisent des produits d'abord stockés dans des granules primaires (lysosomes) ou secondaires, puis libérés soit à l'intérieur même de la cellule et agissant sur les substances phagocytées, soit dans le milieu extra-cellulaire. Ces produits sont nombreux : cathepsine G, myéloperoxydase, protéinase-3, chondroïtine-sulfate, héparine-sulfate, collagénase, phosphatase acide et alcaline, lactoferrine, PAF, eicosanoïdes), radicaux libres oxygénés⁽⁴¹⁾.

1.3.1.2.1.2. Les monocytes (circulantes) et macrophages(tissulaires)

L'activation des macrophages a pour conséquences :

- La phagocytose, et présentation d'antigènes aux lymphocytes T par des molécules HLA de classe II exprimés à la surface de la cellule.
- La libération de nombreux produits de sécrétion intervenant dans les mécanismes de l'inflammation : enzymes, cytokines, composants du complément, composants de la coagulation, radicaux libres⁽⁴¹⁾.

1.3.1.2.1.3. Les cellules endothéliales

Les cellules de l'endothélium des vaisseaux de petit et moyen calibre jouent un rôle actif important au cours de l'inflammation, la vasomotricité est assurée par des produits sécrétés par elle-même suite au stimulus des médiateurs de l'inflammation⁽⁴¹⁾.

1.3.1.2.1.4. Autres cellules

Les plaquettes sont activées dès qu'elles passent dans des vaisseaux situés au sein d'un foyer inflammatoire. Elles produisent alors des médiateurs à activité proinflammatoire⁽⁴¹⁾.

Les fibroblastes de la matrice extracellulaire du tissu conjonctif produisent au cours de la réaction inflammatoire des enzymes de destruction de la matrice : collagénases, gélatinases, stromélysine, cathepsines, sérine protéase⁽¹⁹⁾.

Les lymphocytes interviennent principalement dans les mécanismes de l'immunité mais ils participent à la réaction inflammatoire par leur production de différentes cytokines⁽⁴¹⁾.

Les ostéoclastes s'activent suite au processus inflammatoire et provoquent la résorption osseuse alvéolaire souvent aussi interviennent contre le ciment et la dentine⁽⁴²⁾.

Les cellules épithéliales de Malassez normalement quiescentes pouvant être stimulées par les cytokines et présentent 50% de la population cellulaire des lésions dans les kystes comme dans les granulomes⁽⁴²⁾.

1.3.1.2.2. Les médiateurs de l'inflammation

1.3.1.2.2.1. Les systèmes d'activation plasmatique

Il s'agit de systèmes multiprotéiques dont les composants sont produits à distance du foyer inflammatoire. Les différents composants de ces systèmes sont présents dans le sang circulant où ils demeurent à l'état de précurseurs inactifs, jusqu'à ce qu'ils soient mis en présence d'un activateur spécifique⁽⁴¹⁾.

1.3.1.2.2.2. Les médiateurs cellulaires

Les anticorps (Ig)

Surtout IgG (70%) puis IgA, IgE et IgM. La concentration d'IgG est multipliée par cinq dans les granulomes. On les retrouve aussi dans les parois et les cavités des kystes apicaux⁽⁴²⁾.

L'Histamine

L'histamine participe aux phénomènes de vasodilatation, d'augmentation de la perméabilité capillaire, d'œdème, de prurit, de production d'eicosanoïdes⁽⁴¹⁾.

Les Eicosanoïdes

Dérivés de l'acide arachidonique. L'acide arachidonique est libéré à partir des phospholipides membranaires des cellules inflammatoires.

On distingue deux types d'eicosanoïdes⁽⁴¹⁾ :

- Les leucotriènes (LT).

- Les prostanoides dont : les prostaglandines (PG), les thromboxanes (TX), les prostacyclines (PGI)

Les prostaglandines (PGs) sont des facteurs de vasodilatation et résorption osseuse. Les concentrations de PGE2 et PGI2 augmentent dans les épisodes aigus de P.A.,

La concentration de LT B4 (leucotriène B4), puissant agent chimiotactique pour les neutrophiles, augmente dans les parodontites apicales aiguës ⁽⁴²⁾.

Les radicaux libres

Les phénomènes de phagocytose par les polynucléaires neutrophiles induisent une augmentation de la consommation d'oxygène par ces cellules, à l'origine de la formation de radicaux libres oxygénés : superoxydes O_2^- , eau oxygénée H_2O_2 et radicaux hydroxyles OH^- . Ces radicaux libres sont potentiellement toxiques, capables de désorganiser les membranes cellulaires et de favoriser la cytolyse ⁽⁴³⁾.

Le monoxyde d'azote (NO) est un radical libre produit par oxydation de l'arginine sous l'action d'une famille d'enzymes : les NO synthases ou NOS. L'activation de certaines NOS inductibles au cours de l'inflammation génèrent des quantités importantes de NO. Le NO possède des propriétés inflammatoires : vasodilatation, œdème, érythème ⁽⁴¹⁾.

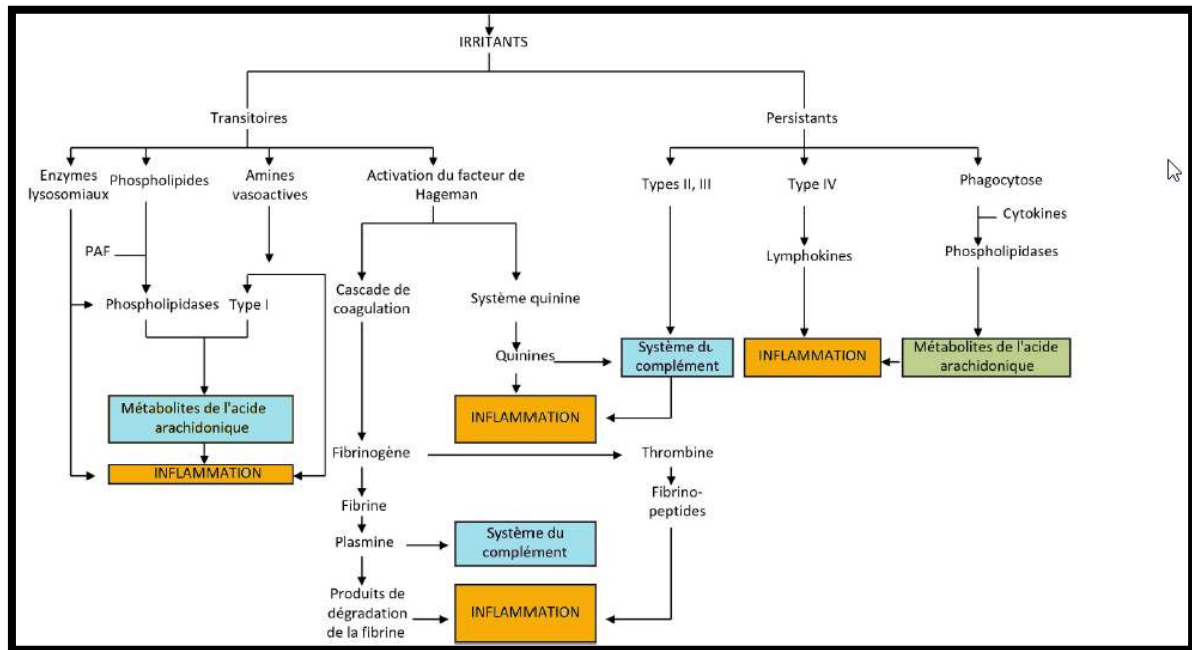
Un équilibre altéré entre la production de radicaux oxygénés par les cellules phagocytaires dans les lésions périapicales et son élimination a été suggéré pour contribuer aux dommages péri-apicaux et à la perte osseuse dans les parodontites apicales chroniques. Il a également été démontré que les ostéoclastes produisent un anion superoxyde qui participe à la résorption osseuse. De plus, l'anion superoxyde peut réagir avec un précurseur dans le plasma pour générer un facteur chimiotactique pour les neutrophiles. En plus de la production par les cellules hôtes, les bactéries peuvent également produire des anions superoxydes. La production de superoxyde par un isolat clinique d'une souche de *Streptococcus* était lytique pour les érythrocytes. La production de superoxyde extracellulaire a été signalée comme étant un trait commun aux souches d'*E. faecalis* ⁽⁴³⁾.

Les cytokines :

Outre leur effet sur la résorption osseuse, elles stimulent la production de PGE2 et de métalloprotéinases, et inhibent l'apposition osseuse.

Les métalloprotéinases

Trouvées dans les parois des kystes, participent à la progression des lésions en dégradant la matrice extracellulaire ⁽⁴²⁾.



Source : Endodontie principes et pratique (Mahmoud Torabinejad, Ashraf F. Fouad, et Richard E. Walton 2015)

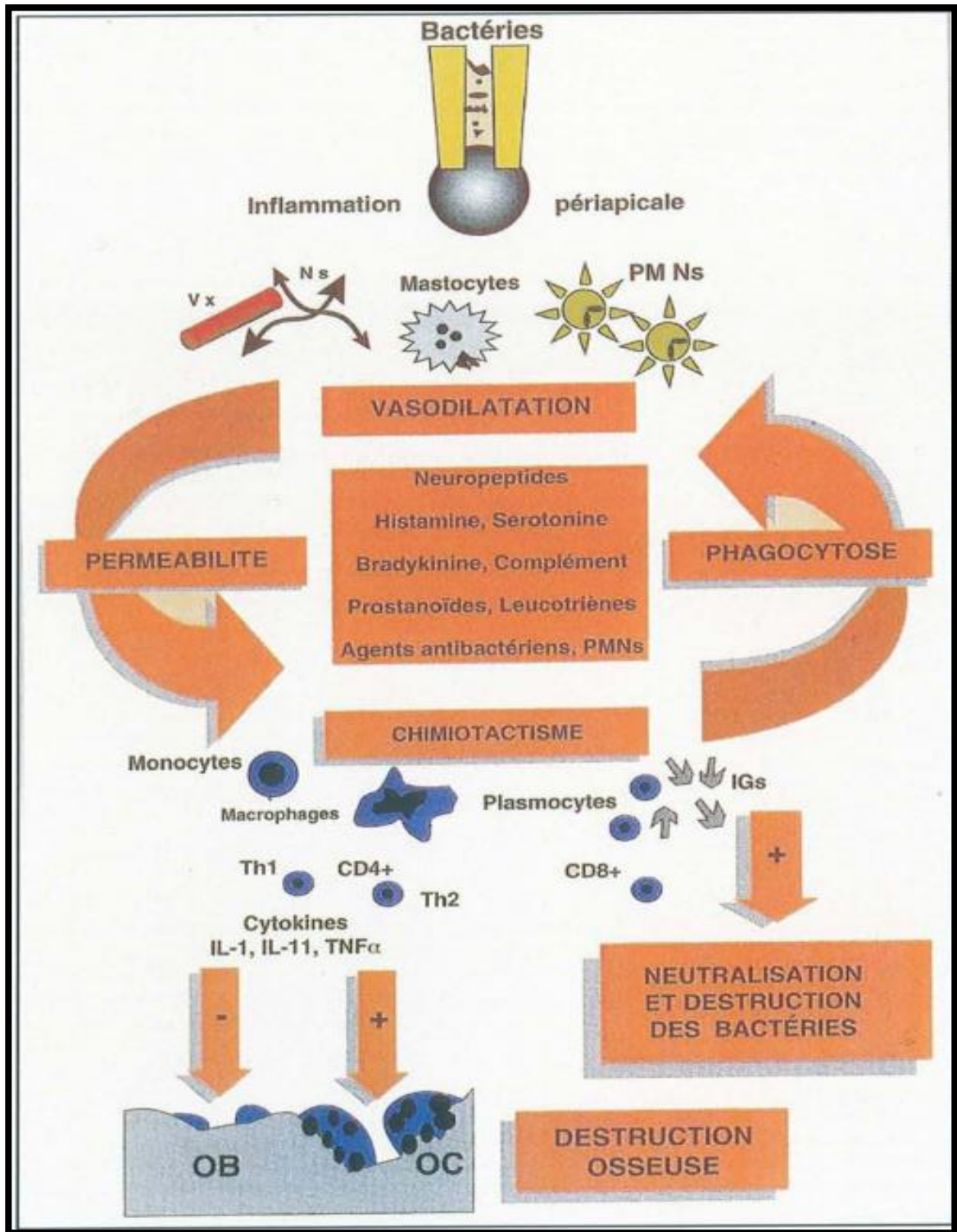
Figure 7 : Les voies de l'inflammation et de la résorption osseuse par les médiateurs non spécifiques de l'inflammation et les réactions immunitaires spécifiques⁽¹⁶⁾

1.3.2. Progression de la lésion

L'équilibre peut être rompu en cas de virulence augmentée des agents bactériens ou en cas d'immunité défaillante de l'hôte. La lésion connaît alors une phase aiguë.

L'augmentation de la réponse vasculaire provoque une destruction osseuse et une altération générale par action endocrine avec poussée aiguë de protéines et facteurs sériques ainsi qu'apparition de fièvre.

La lésion peut donner des foyers infectieux à distance par bactériémie et être à l'origine de pathologies générales⁽²²⁾.



Source :Aspects cliniques et histologiques des kystes et granulomes periapicaux : à propos de 30 cas. (GIRSCH 2006)

Figure 8 : Représentation schématique de la dynamique inflammatoire au cours des réactions périapicales⁽¹²⁾

1.3.3. Parodontite apicale

Tableau 5 : Classification des lésions inflammatoires périapicales d'origine endodontique ⁽⁴⁴⁾

Classification dynamique des auteurs	Abréviation	Classification de l'O.M.S.	Dénomination courante
Parodontites apicales aiguës	PPA	Périodontite apicale Aiguë	Desmodontite
Parodontite apicale aiguë primaire débutante puis installée.	PPAp	Périodontite apicale aiguë d'origine pulpaire.	Desmodontite, Desmodontite aigue, pulpodesmodontite
Parodontite apicale aiguë primaire abcédée.	PPAa	Abcès périapical sans fistule	Abcès dentaire, Abcès périapical primaire
Parodontite apicale aigue secondaire.	PPAs	Abcès périapical.	Flambée apicale abcès 2ère, abcès alvéolodentaire, abcès phoenix.
Parodontites apicales chroniques	PAC	Périodontite apicale chronique	Granulome et kyste
Parodontite apicale chronique granulomateuse.	PACg	Granulome apical	Granulomes dentaires et épithéliogranulomes
Parodontite apicale chronique kystique : - poches kystiques (lumière en continuité avec le canal), - kystes vrais (lumière close).	PCAk	Kyste radiculaire, comprend : Kyste radiculaire apical et latéral, résiduel, paradental, inflammatoire (à l'exclusion des kystes latéraux liés au développement).	Kyste d'origine dentaire, kyste dentaire, kyste apical, kyste en baie.
Parodontite apicale chronique avec fistule.	PCAf	Abcès périapical avec fistule s'ouvrant dans le sinus maxillaire, dans la fosse nasale, dans la cavité buccale, fistule dermique	Granulome avec fistule, Abcès dentaire avec fistule, abcès récurrent, ...
Parodontite apicale chronique avec : - ostéite condensante, - hypercémentose.	PCAo	Maladies de la pulpe et des tissus périapicaux, autres et sans précision.	Ostéoscléros- péri radiculaire ostéomyélite sclérosante, hyperplasie cémentaire

Source : Dent normal et pathologique (Piette et Goldberg 2001)

1.4. Complication à distance et sites de colonisation secondaires.

1.4.1. Complications aiguës

Les plus connues sont les : Ostéites et ostéomyélites odontogènes, les abcès sous-périostés et sous-muqueux, les Cellulites, phlegmons et abcès oro-faciaux

Thrombophlébites et Sinusites d'origine dentaire⁽⁴⁵⁾ .

Aussi il a été signalé que certaines infections systémiques à *F. nucleatum* comme l'abcès hépatique et l'arthrite septique étaient d'origine dentaire⁽⁴⁶⁾.

selon des études les pathologies péri apicales pourrait jouer un rôle dans la physiopathologie de l'anévrisme intracrânien⁽⁴⁷⁾

Glomérulonéphrite aiguë post-infectieuse a aussi été distingué ayant comme facteur de risque infections endodontique⁽⁴⁵⁾ ;

1.4.2. Complications chroniques

Comme les pathologies cardio-vasculaires, la polyarthrite chronique rhumatoïde ,les glomérulonéphrites, les prothèses orthopédiques, fausses couches et accouchements prématurés, pathologies oculaires⁽⁴⁵⁾,tendinopathies⁽²⁵⁾ ,le diabète de type 2 ⁽⁴⁸⁾.

De plus un bon nombre de cas rapportés dans des revues ont associé le carcinome muco épidermoïde avec des kystes péri-apicaux d'origine inflammatoire⁽⁴⁹⁾⁽⁵⁰⁾.

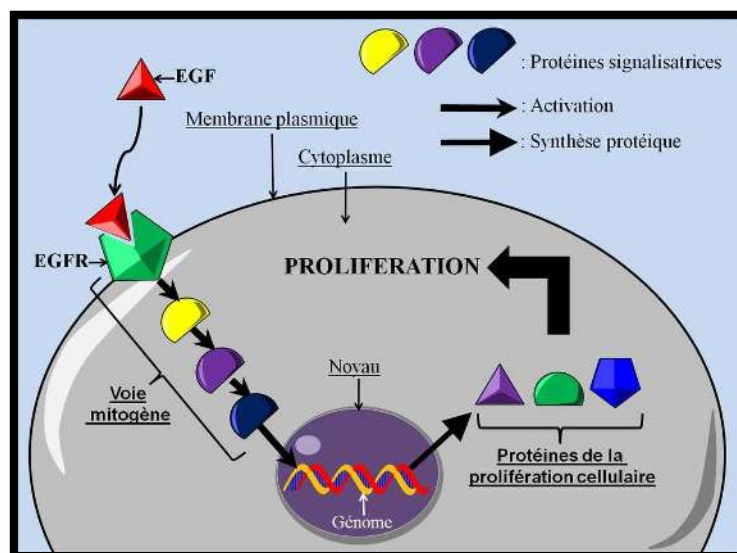
2.Cancer

2.1. Aspects fondamentaux de biologie cellulaire

2.1.1. Signaux de prolifération et leurs régulations

Une cellule normale ne prolifère que si elle reçoit les signaux de prolifération adéquats. Ces signaux sont portés par les facteurs de croissance, comme le facteur de croissance épithélial EGF (Epithelial Growth Factor) qui active la prolifération des cellules épithéliales. Ces substances protidiques agissent sur les événements du cycle cellulaire.

Ainsi une cascade d'activations en chaîne de plusieurs protéines signalisatrices s'effectue dans une voie qu'on appelle voie mitogène. La signalisation parvient jusqu'au noyau de la cellule où se trouve le génome ⁽⁵¹⁾.



Source : © Grégory Ségala (<http://www.esculape.com/textes/cancer-oncogenese.pdf>)

Figure 9 : La signalisation de la prolifération cellulaire

2.1.2. Cycle de division cellulaire et sa régulation

Chaque cycle cellulaire passe par quatre phases successives :

- ✓ Phase G1 (pour Gap ou Growth phase 1)
- ✓ Phase S (DNA synthesis)
- ✓ Phase G2 (pour Gap ou Growth phase 2),
- ✓ Phase M (pour mitose ou méiose)

On appelle G0 l'état de repos des cellules qui ne se divisent pas.

Les trois premières phases (G1, S, G2) constituent l'interphase, durant laquelle le noyau de la cellule est limité par une enveloppe nucléaire, alors que la mitose (M) est caractérisée

par la disparition de cette enveloppe et par l'apparition des chromosomes, les facteurs inducteurs de la mitose sont composés :

De protéines kinases, induisant des phosphorylations plus ou moins spécifiques, (activateurs de protéines), et qui sont dites dépendantes des cyclines (ou cdk),

Des cyclines, protéines complexes, car présentes à des taux variables dans le cytoplasme (ou pour certaines cyclines dans les noyaux) des cellules selon les étapes du cycle cellulaire (d'où leurs nom). Elles constituent la partie régulatrice du couple cycline cdk

2.1.3. Mort cellulaire, apoptose

Les cellules qui sont sénescentes, devenues inutiles, ou potentiellement dangereuses sont détruites par un processus de suicide cellulaire fortement régulé appelé mort cellulaire programmée ou apoptose⁽⁵²⁾. Ce programme s'effectue par le biais de protéases, les caspases⁽⁵³⁾.

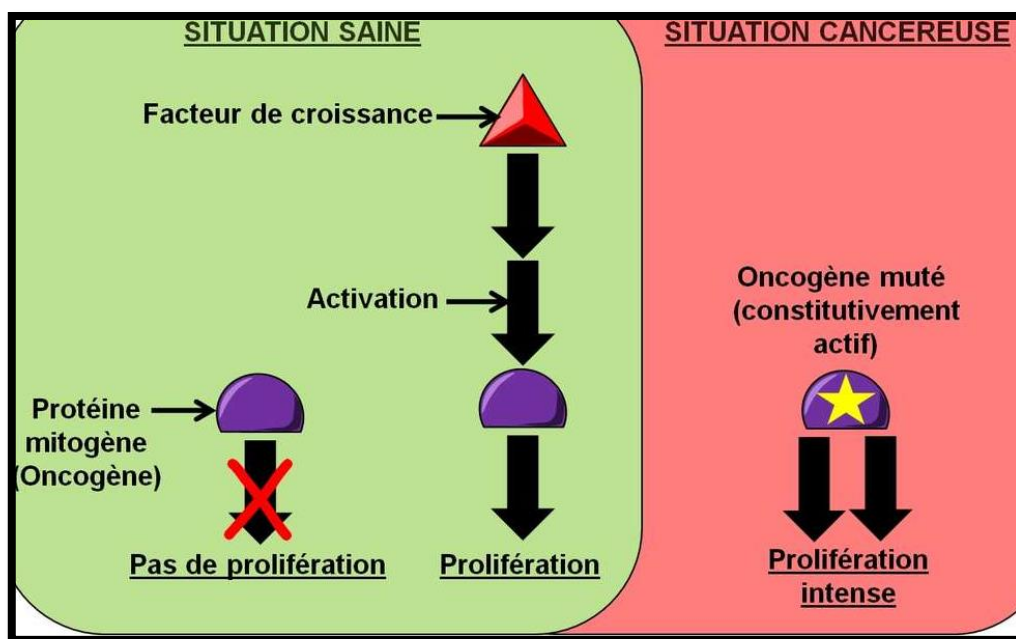
2.1.4. Sénescence cellulaire et cancer.

L'apoptose est un mécanisme régulateur essentiel qui intervient dans l'homéostasie tissulaire et dans divers processus physiologiques clés. Ainsi, tout dysfonctionnement de ce programme peut s'avérer délétère pour l'organisme et conduire au développement de diverses pathologies, en particulier le cancer.

De nombreuses études suggèrent l'existence d'un lien entre vieillissement et cancer. L'incidence des cancers augmente de manière exponentielle avec l'âge en général à partir de la seconde moitié de la vie⁽⁵⁴⁾.

2.1.5. Différenciation cellulaire, développement et cancer

Pour se proliférer sans cesse, les cellules cancéreuses court-circuitent de nombreuses régulations de la différenciation cellulaire, ce qui les amène à proliférer de manière incontrôlée⁽⁵⁴⁾.



Source : © Grégory Ségala (<http://www.esculape.com/textes/cancer-oncogenese.pdf>)

Figure 10 : la prolifération cellulaire. En situation saine et dans les situations cancéreuses.

2.1.6. Adhésion, motilité et migration cellulaire

L'adhésion des cellules endothéliales, épithéliales joue un rôle fondamental anti-métastatique. Toute altération ou mutation des structures cellulaires de jonction peut provoquer la perte de cette fonction adhésive.

Des capacités notamment protéolytiques permettent aux cellules tumorales de rompre la membrane basale et ainsi de diffuser.

Enfin, des enzymes protéolytiques synthétisées par les cellules tumorales mais également par le stroma (essentiellement les métalloprotéinases de la matrice : MMPs) mais également les cathepsines et les glycosidases vont favoriser le clivage de l'E-cadhérine qui va favoriser les disjonctions puis la disparition des jonctions intercellulaires et l'acquisition d'un phénotype mésenchymateux : c'est le phénomène de transition épithélio-mésenchymateuse (EMT).

L'EMT est induit par différents stimuli comme le TGF β , certains médiateurs de voies oncogéniques (MAPkinase, PI3kinase) ou la perte d'E-cadhérine.

Les cellules qui ont subi une EMT développent non seulement une capacité à migrer mais aussi une résistance à l'apoptose, élément important dans la cascade métastatique.⁽⁵⁵⁾

2.1.7. Angiogenèse tumorale

L'angiogenèse est un phénomène indispensable à la croissance tumorale et la diffusion métastatique par lequel les organismes multicellulaires vont recruter de nouveaux vaisseaux sanguins pour leur permettre un apport en nutriment et surtout en oxygène et assurer leur croissance et/ou leur survie.

On la retrouve au début du processus tumoral et à celui de l'implantation métastatique. Les molécules pro et anti-angiogéniques peuvent provenir non seulement des cellules tumorales elles-mêmes mais aussi des cellules endothéliales, des cellules du stroma, du sang et de la matrice extracellulaire.

Ainsi, sous l'effet notamment du VEGF, l'architecture des vaisseaux tumoraux est hautement désorganisée, anarchique, avec des diamètres très inhomogènes entraînant des shunts, des pseudo anévrysmes et des fistules artérioveineuses, autant d'anomalies pouvant conduire à des accidents hémorragiques mais également à une grande inefficacité à assurer des apports sanguins valables⁽⁵⁵⁾.

2.1.8. Communication jonctionnelles inter cellulaire

Les communications jonctionnelles sont altérées dans beaucoup de cellules néoplasiques. les cellules cancéreuses présentent une diminution du couplage jonctionnel, de l'expression des connexines et du nombre des jonctions gap⁽⁵⁶⁾

Cependant, les étapes d'extravasation sanguine et lymphatique sont précédées par une phase d'attachement des cellules tumorales aux cellules endothéliales qui bordent la paroi capillaire et cela grâce à l'expression de molécules d'adhérence spécifiques⁽⁵⁵⁾.

2.2. Mécanismes fondamentaux de l'oncogenèse

2.1. Transformation cellulaire maligne

Une altération de l'ADN confère à la cellule un avantage sélectif en termes de prolifération, de survie ou d'invasion, qui lui permettra de déjouer les différents systèmes de contrôle et de surveillance antitumoraux. Cet avantage sélectif sera transmis au cours des divisions cellulaires aux cellules filles⁽⁵⁴⁾.

2.2. Oncogenèse

Les mécanismes de l'oncogenèse intervenant peuvent être résumés en ces points ci-dessous : autosuffisance en facteurs de croissance, insensibilité aux facteurs inhibiteurs de

la croissance, évasion de l'apoptose, néo-angiogenèse, invasion et métastase, potentiel réplicatif illimité, l'instabilité génétique.

La situation serait simple si la cellule cancéreuse détournait simplement les mécanismes qui contrôlent la prolifération et la migration des cellules épithéliales, d'où sont issus la grande majorité des cancers ; mais elle est capable d'aller chercher des voies inattendues, impliquées dans l'inflammation, dans l'immunité, dans la polarité cellulaire, dans la migration axonale, dans les jonctions intercellulaires et dans bien d'autres phénomènes spécialisés dont le déroulement semblait limité à un tissu particulier, à une étape précise du développement⁽⁵³⁾.

Ce processus se fait en plusieurs étapes, découpé en 3 phases critiques : initiation, promotion et progression.

A. Initiation : une cellule devient « immortelle ».

B. Promotion : un clone de cellules acquiert les caractéristiques qui vont lui permettre de créer un cancer.

C. Progression : invasion locale et métastase

Deux grands groupes de gènes impliqués dans l'oncogenèse : les oncogènes, et les gènes suppresseurs de tumeurs.

Un oncogène est un gène altéré, dont le produit (protéine) est impliqué dans la transformation d'une cellule normale en cellule tumorale.

L'équivalent cellulaire normal de ce gène est appelé proto-oncogène. L'oncogène peut être altéré de différentes façons (mutations, amplification...) et cette altération aboutit à un gain de fonction.

- Un gène suppresseur de tumeur est un gène dont la perte de fonction est impliquée dans la progression tumorale⁽⁵⁴⁾.

2.3. Gènes suppresseurs de tumeurs

Les gènes suppresseurs de tumeurs peuvent être classés en deux familles :

- Les gènes impliqués dans le contrôle de la prolifération et de la survie cellulaire (gate keepers en anglais). Les principaux gènes suppresseurs de tumeur de cette famille sont pRb (protéine du rétinoblastome) et p53.
- Les gènes du maintien de l'intégrité du génome (care takers en anglais). Ces gènes contrôlent la stabilité et l'intégrité du génome cellulaire. On les retrouve dans tous les organismes vivants, des procaryotes aux humains.

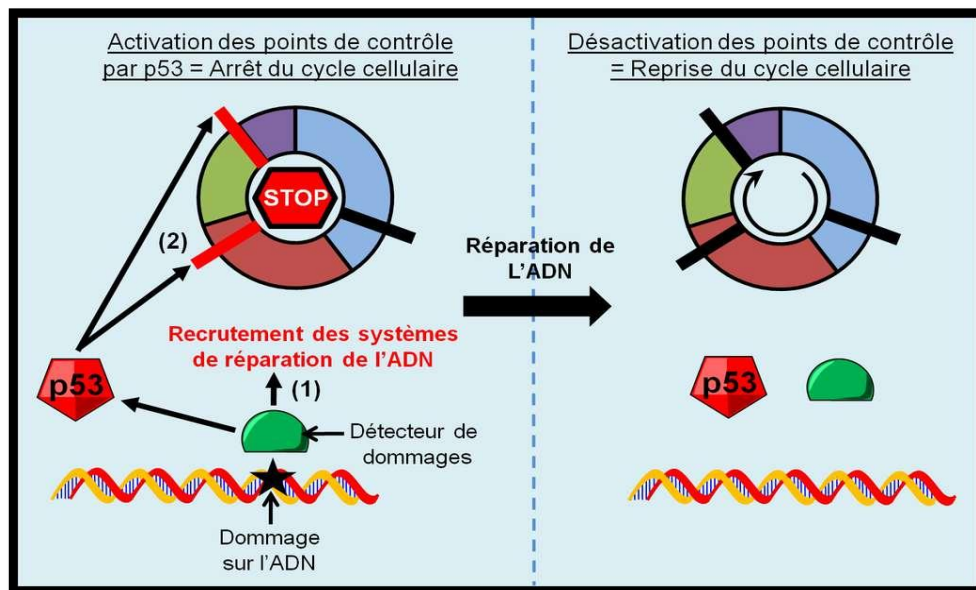
- Les gènes suppresseurs de tumeurs protègent la cellule de toute reproduction intempestive lorsque existent des anomalies de l'ADN⁽⁵³⁾.

En cas de lésion de l'ADN, le gène P53 est activé, permettant, par l'intermédiaire de p21, l'arrêt du cycle cellulaire et la réparation des lésions de l'ADN ou l'activation de l'apoptose⁽⁵³⁾.

Cependant, ce gène est le gène le plus fréquemment muté dans les cancers humains 50% des cas, ainsi la suppression du point de vérification du cycle et donc de la voie apoptotique en cas d'instabilité génomique ou d'anomalies chromosomiques⁽⁵⁷⁾.

2.4. Réparation de l'ADN et cancer

Dans les cancers, on relève un dysfonctionnement de la signalisation des dommages à l'ADN puisque la conservation de mutations de l'ADN favorise la progression de l'oncogenèse. D'autre part, ce dysfonctionnement diminue la fréquence d'activation des points de contrôle du cycle cellulaire. Le cycle cellulaire est donc moins stoppé ce qui permet aux cellules cancéreuses de proliférer plus rapidement⁽⁵³⁾.



Source : © Grégory Ségala (<http://www.esculape.com/textes/cancer-oncogenese.pdf>)

Figure 11 : Signalisation et réparation des dommages de l'ADN.

3. Infection endodontique et cancer

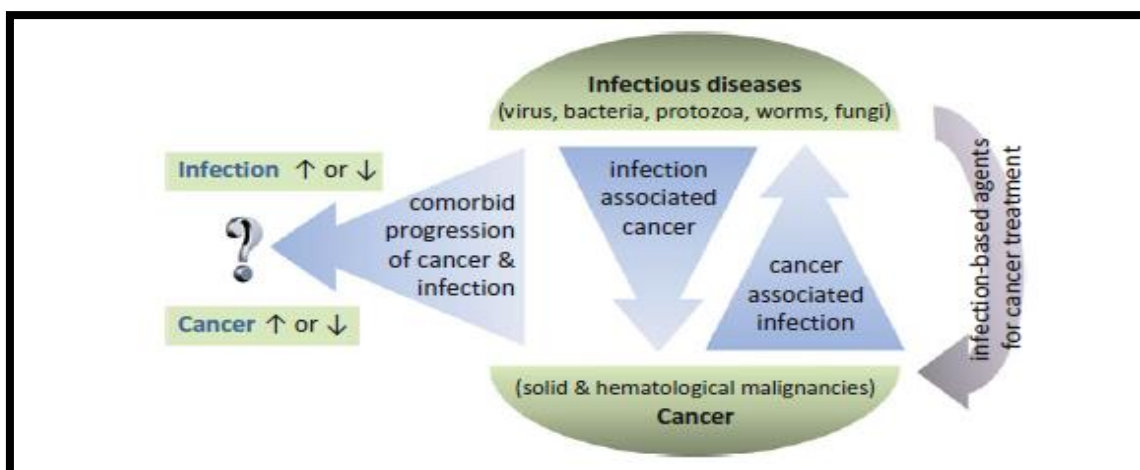
3.1. Infection et cancer

Différentes associations patho-biologiques entre les maladies infectieuses et le cancer ont prouvé que certaines infections virales, bactériennes et parasitaires sont associées au développement du cancer, c'est-à-dire peut fournir un microenvironnement pro tumorigène, qui favorise la transformation maligne et la survie des cellules précancéreuses et malignes initiales.

A l'opposé, de nombreuses maladies néoplasiques s'accompagnent d'une immunosuppression locale et souvent systémique, ce qui permet à la tumeur de s'échapper de la reconnaissance immunitaire favorisant ainsi la mise au point de maladies infectieuses spécifiques chez ces patients.

Les réactions immunologiques inflammatoires et antigéniques spécifiques associées à l'évolution de l'infection aiguë ou chronique au cours de la progression tumorale et du développement des métastases peuvent fortement affecter le développement de la maladie dans les deux sens.

Les agents infectieux sont apparus comme des déterminants notables de plusieurs maladies chroniques tel le cancer que ça soit directement ou indirectement, les agents infectieux à long terme et par différents mécanismes, y compris les voies associées à une infection aiguë, infection active persistante, infection latente persistante non répliquante, réponse immunitaire à certains agents infectieux ou à leurs produits peuvent engendrer des transformations malignes ⁽⁵⁾.



Source : (Shurin, Thanavala, et Ismail 2015) Infection and Cancer : Bi-Directorial Interactions

Figure 12 : Différentes associations patho-biologiques entre les maladies infectieuses et le cancer⁽⁵⁾

Dr Gerald H. Smith dans son livre « Reversing Cancer » estime que 70% de toutes les maladies sont directement ou indirectement causées par l'intervention humaine dans les structures dentaires (dents et mâchoires), cela comprend : les dents touchées, les dents avec infections endodontiques, les caries récentes et récurrentes sous des anciennes obturations, les kystes, les infections osseuses dans les zones de dents déjà extraites, les granulomes et les zones de condensation osseuse à l'ostéite représentent certains des facteurs les plus courants⁽⁵⁸⁾.

Boyd Haley, Ph.D., un chercheur de l'Université du Kentucky, a estimé que 75% des canaux endodontiques sont infectés. Un autre chercheur, Hal Huggins, DDS, a montré que les toxines libérées sont presque 1000 fois plus toxiques que le botulisme⁽⁵⁹⁾.

Josef Issels en 1999 rapporte une expérience clinique dont il a démontré l'existence d'un lien de causalité entre les foyers dentaires et le développement tumoral (60), et à cet égard, les résultats obtenus à l'aide d'un test infrarouge sont particulièrement significatifs⁽⁵⁸⁾⁽⁶¹⁾.

Tout foyer de maladie inflammatoire crée à la surface de la peau correspondant à une augmentation pathologique de l'émission infrarouge ; plus l'activité du foyer est élevée, plus elle est prononcée. Grâce à un instrument sensible aux infrarouges l'intensité de cette émission peut être surveillée et mesurée en continu. L'observation montre une interrelation étroite entre l'émission infrarouge des foyers de la tête et celle de la région néoplasique. C'est-à-dire qu'après le traitement, une diminution de l'activité infrarouge des foyers dentaires s'est généralement accompagnée d'une diminution de l'émission infrarouge sur les zones tumorales⁽⁵⁸⁾⁽⁶¹⁾.

Le diagnostic et le traitement des foyers dentaires restent généralement insatisfaisants. Une enquête menée dans sa clinique a révélé que quatre-vingt-dix-huit pour cent des patients adultes atteints de cancer avaient entre deux et dix dents non vitale source de toxines dangereuses.

Si un traitement complet doit être effectué, il est nécessaire d'enlever non seulement les dents dévitalisées, mais aussi les foyers dentaires cachés qui restent dans la mâchoire⁽⁶⁾.

De plus selon Joseph Issels, l'extraction totale des dents dévitalisées et de leurs racines ne doit pas être la fin des activités du dentiste. Chaque alvéole doit être nettoyé radicalement jusqu'à l'os sain. De cette façon, le développement d'une ostéite résiduelle ou d'un cystome peut être évité, ce n'est pas seulement la dent qui peut être un foyer, mais aussi l'appareil de fixation des dents adjacentes⁽⁶⁰⁾⁽⁶²⁾.

Price s'inquiétait des bactéries pathologiques que l'on trouvait dans presque tous les canaux endodontiques de l'époque. Il a réussi à transférer des maladies transmises par des

humains à partir de leurs dents extraites à des lapins en insérant un fragment d'une racine de canal radiculaire chez eux.

Dr Price a découvert que les canaux radiculaires contiennent des bactéries capables de produire de nombreuses maladies chroniques. Par l'intermédiaire d'une longue série de cas cliniques et d'expériences bien documentés, son équipe a constaté ce qui suit :

Les canaux radiculaires accumulent des bactéries qui dégagent des toxines extrêmes en quantité suffisante pour provoquer des maladies graves, y compris le cancer, les maladies cardiovasculaires, l'arthrite, troubles neurologiques, affections rénales ⁽⁶³⁾

Dr Price, alors qu'il dirigeait les recherches de l'ancienne Association dentaire nationale, a prélevé mille dents extraites. Price a désinfecté les canaux à l'aide de quarante produits chimiques différents beaucoup trop toxiques pour être utilisés *in vivo*; il voulait voir si les canaux pouvaient être désinfectés de façon permanente. Neuf cent quatre-vingt-dix sur mille bactéries toxiques sont cultivées deux jours seulement après le traitement avec des produits chimiques destinés à rendre la dent stérile.

Une vue d'ensemble de la structure d'une dent met en évidence les tubules dentinaires des canaux accessoires ou les bactéries trouvent refuge. Les tissus nécrotiques restant créent des foyers d'infections bactériennes multiples à l'extérieur de la dent dans le ligament parodontal. Avec l'apport d'aliments provenant de cette région, les bactéries anaérobies peuvent se multiplier et leurs toxines peuvent contribuer à l'apparition de la maladie.

Bien sûr, l'apex de la racine est la principale zone de concentration de l'infection. Même s'il s'agit de la dernière zone infectée, la dentisterie considère généralement qu'une dent est stérile à moins que des zones de résorption osseuse ne soient visibles à la radiographie. En refroidissant et en rétrécissant la gutta-percha laisse de l'espace à l'apex où les bactéries peuvent se développer, où ni les globules blancs du système immunitaire, ni les antibiotiques ne peuvent les atteindre⁽⁶³⁾.

Théoriquement, lorsqu'une dent a été extraite, l'espace finit par être comblé mais quand la membrane est laissée en place, une cicatrisation incomplète se produit souvent, ce qui laisse un trou ou un endroit spongieux à l'intérieur de l'os de la mâchoire. Les experts pensent que la membrane parodontale semble être une cause fréquente de cavitation.

À l'intérieur d'une cavitation, les bactéries prospèrent et les cellules mutées se multiplient. Les cavitations agissent comme un terrain fertile pour les bactéries et leurs toxines émises qui sont souvent encore plus toxiques que le mercure.

Les toxines bactériennes provenant du canal radiculaire et des cavités qui y sont associées sont extrêmement puissantes et peuvent être une source de faible niveau ou niveau élevé de stress sur l'ensemble de l'organisme. ⁽⁶³⁾⁽⁶²⁾.

Il existe quatre façons différentes par lesquelles les foyers dentaires et en fait tous les foyers peuvent affecter l'organisme et contribuer au développement de dommages secondaires⁽⁶⁰⁾ :

1. La manière "neuronale" d'affecter l'organisme

Lorsqu'un foyer se développe n'importe où dans les tissus en transit, le mésenchyme, le processus est projeté de façon centripète à partir des organes neuronaux terminaux autour de la zone irritée, le long des conduits neuronaux jusqu'aux cellules de contrôle correspondantes au sein du système nerveux central. L'irritation provenant d'un foyer peut, dans certaines conditions, déclencher le mécanisme d'une dystrophie neurale (une dégénérescence lente) qui peut se manifester par des effets localisés dans d'autres régions, mais aussi dans une perturbation dystrophique généralisée⁽⁶⁰⁾.

2. La "voie toxique" d'affecter l'organisme.

L'activité toxique des foyers odontogènes est probablement beaucoup plus périlleuse pour l'organisme que leurs effets neuronaux. Le mécanisme de cette activité toxique distante, ainsi que les caractéristiques des composés toxiques impliqués, ont été largement déterminés⁽⁶⁰⁾.

Les composés odontogènes sont le contenu gangrené d'une cavité pulpaire enflammée et de ses espaces adjacents. On les trouve couramment dans les tissus détruits par l'inflammation, la liquéfaction et la putréfaction microbienne.

Il n'y a guère de cancérigène qui remplisse aussi complètement ces conditions que les thio-éthers un type de toxine dentaire associé à d'autres soufre volatil (VSC) tels que le méthylmercaptop, le sulfure d'hydrogène⁽⁶⁴⁾. Incessamment, à partir du moment où la pulpe est retirée, des quantités minimales de ces toxines odontogènes les plus virulentes seront libérées dans la circulation à doses minimales, mais néanmoins suffisantes pour perturber plus ou moins totalement l'action aérobie de la cellule⁽⁶⁰⁾.

Les cellules cérébrales sont souvent touchées par les agents circulants et peuvent souffrir de dommages particulièrement lourds. Des changements toxiques, en particulier au sein des noyaux autonomes, sont régulièrement observés chez les patients cancéreux, comme l'a vérifié Muehlmann dans les années 1930, et ils peuvent être la conséquence d'une inhibition à vie de l'aérobiose cérébrale due à une intoxication focale⁽⁶⁰⁾.

3. La manière "allergique" d'affecter l'organisme

Les effets toxiques des thio-éthers engendrent beaucoup de problèmes, des anticorps sont formés pour combattre les substances toxiques, ainsi mènent à des processus destructeurs de cellules, des lésions secondaires peuvent être causées, des symptômes régionaux ainsi bien que généraux peuvent apparaître⁽⁶⁰⁾.

4. La manière "bactérienne" d'affecter l'organisme.

Il s'agit notamment des foyers apparaissant dans les sinus paranasaux, la vésicule biliaire, l'appendice, la prostate et le bassin rénal.

La considération primordiale ne doit pas être la conservation de la dent, mais la préservation de sa vitalité. Si cela est impossible, même la plus belle couronne ne doit pas nous faire croire que la dent sans vie en dessous est autre chose qu'un "cadavre dans un cercueil d'or", dont les toxines de décomposition détruisent lentement mais sûrement l'organisme.

Le dentiste doit toujours se rappeler qu'il a un rôle vital pour prévenir le développement de maladies chroniques et, plus important encore, pour réduire de façon décisive le risque de cancer⁽⁶⁾.

Le chercheur Robert Jones a utilisé des échantillons de toxines de plus de 900 dents à infections canalaire extraites et plus de 4 000 fragments osseux obtenus à partir d'échantillons de biopsie des cavitations. Ils ont été testés séparément pour déterminer comment chaque toxine inhibait individuellement la capacité de liaison des protéines distinguées comme suppressives de tumeurs. Il a pu démontrer une inhibition extrême ou sévère de ces protéines par exposition chronique à ces toxines. Il a étudié aussi l'effet du mercure provenant de l'amalgame dentaire et certaines toxines fongiques. Il a précisé que les toxines des cavitations étaient beaucoup plus toxiques que les toxines du canal radiculaire.⁽⁵⁸⁾⁽⁶¹⁾

Son étude a montré que trois protéines sont grandement empêchées de fonctionner correctement, des marqueurs positifs du diagnostic de tout cancer.

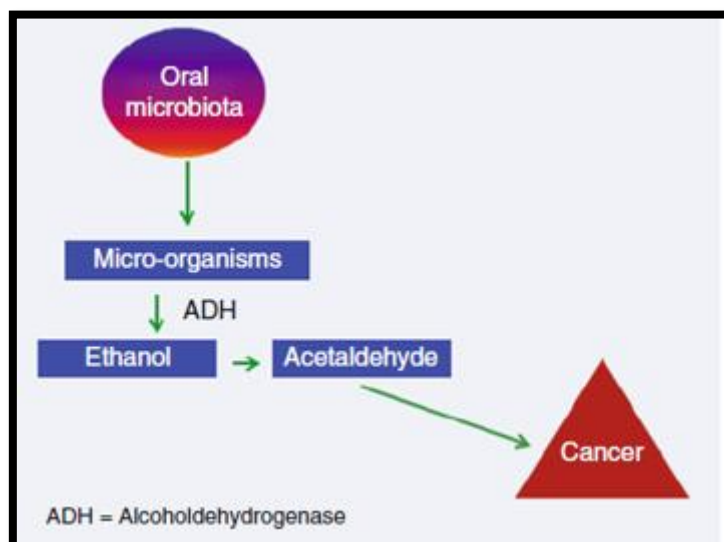
1. Inhibition de la P53 en raison de ces toxines dentaires, ce qui la rend incapable de supprimer le début ou la croissance de la tumeur.
2. Inhibition de la P21 qui provoque une réplication cellulaire incontrôlée.
3. Inhibition de la CDK2 qui crée une croissance cellulaire incontrôlée.⁽⁵⁸⁾⁽⁶¹⁾

Tableau 6 :Le rôle du microbiote orale dans la cancérogénèse⁽⁵⁾

Induction of cell proliferation
Inhibition of apoptosis Interference with signalling mechanisms
Tumor promoter activity
Up-regulation of cytokines and other inflammatory mediators
Effect on cellular sugar metabolism
Enhancing mutagenic activity in saliva
Metabolizing ethanol to acetaldehyde

Source : (Shurin, Thanavala, et Ismail 2015) *Infection and Cancer : Bi-Directorial Interactions*

Plusieurs études ont démontré que l'acétaldéhyde, premier métabolite de l'éthanol, est cancérogène. Le rôle des microbes dans la production d'acétaldéhyde dans la cavité buccale a déjà été décrit. Les streptocoques oraux et les levures couramment rencontrés dans la cavité buccale notamment *Candidas albicans* possèdent des voies métaboliques pour cette conversion⁽⁵⁾.



Source : (Shurin, Thanavala, et Ismail 2015) *Infection and Cancer: Bi-Directorial Interactions*

Figure 13 : Microorganismes métabolisent l'éthanol en acétaldéhyde qui favorise l'apparition des cancers. L'alcool déshydrogénase (ADH) joue un rôle dans le processus⁽⁵⁾.

3.2. Inflammation et cancer

L'inflammation, un phénomène de protection naturelle essentiel à notre survie, lorsqu'elle agit positivement sur notre organisme. En effet, sans elle, nous serions confrontés à des agents pathogènes néfastes qui agiraient sans que nous disposions d'un mécanisme de défense adapté ou d'un signal d'alerte pour prendre conscience de l'agression. La douleur et les manifestations inflammatoires jouent ici le rôle de signal de détresse. Néanmoins, lorsqu'elle est trop puissante ou qu'elle agit sur une période trop longue et inadaptée,

l'inflammation devient dangereuse et serait même responsable de nombreuses autres maladies. Les chercheurs associent nombre d'entre elles à certains cancers, qui seraient alors une conséquence de cet état inflammatoire chronique.

Le mécanisme d'inflammation implique un complexe de réactions immunitaires et inflammatoires aux bactéries et autres agents apparentés.

De nombreuses années ont été consacrées à révéler l'association entre l'inflammation chronique et le cancer.

Le système immunitaire, qui reconnaît les agents pathogènes ou les dommages cellulaires, active un afflux de neutrophiles et de macrophages qui se chargent de l'activité des bactéries, cellules mortes et débris, y compris les protéines, acides nucléiques et autres molécules libérées par les cellules endommagées. En réponse, les cellules produisent des produits chimiques hautement réactifs qui interviennent dans la dégradation des bactéries, se diffusent dans les tissus et peuvent causer des lésions.

L'inflammation chronique peut fournir une réponse appropriée au microenvironnement pour la transformation des cellules par insertion d'oncogènes et inhibition des suppresseurs de tumeurs conduisant au développement initial du cancer.

Les prostaglandines, espèces réactives de l'oxygène et de l'azote, microARN spécifiques, qui sont tous les principaux médiateurs du cancer induit par l'inflammation, peuvent causer des changements dans la prolifération cellulaire, la mort cellulaire, la méthylation de l'ADN et les mutations de l'ADN qui contribuent également à la carcinogenèse.

Les réponses inflammatoires induites par divers pathogènes peuvent accélérer la mutagenèse, endommager les tissus et induire le développement de malignité⁽⁵⁾.

La parodontite apicale est associée à une augmentation des niveaux de CRP, IL-1, IL-2, IL-6, diméthylarginine asymétrique, IgA, IgG et IgM chez les humains. Ces résultats suggèrent que la parodontite apicale pourrait contribuer à une réponse immunitaire systémique qui ne se limite pas à la lésion localisée, ce qui peut entraîner une inflammation systémique accrue⁽⁶⁵⁾.

Le concept de l'infection microbienne en tant que cause sous-jacente du cancer est le fruit de nombreuses années de recherche. L'idée, cependant, que même les éléments commensaux du microbiote normal sont impliqués dans la promotion des tumeurs n'a fait l'objet d'une attention particulière que récemment.

L'inflammation affecte toutes les phases de la croissance du cancer, de la néoplasie naissante de la tumeur, la progression et les métastases, du début à la fin⁽⁶⁶⁾.

a. Inflammation et initiation tumorale

L'initiation tumorale est un processus par lequel les cellules normales acquièrent la première mutation qui les envoie sur la voie tumorigène en fournissant des avantages de croissance et de survie sur leurs voisins. Dans la plupart des cas, cependant, une seule mutation est insuffisante et de nombreux cancers nécessitent au moins quatre ou cinq mutations.

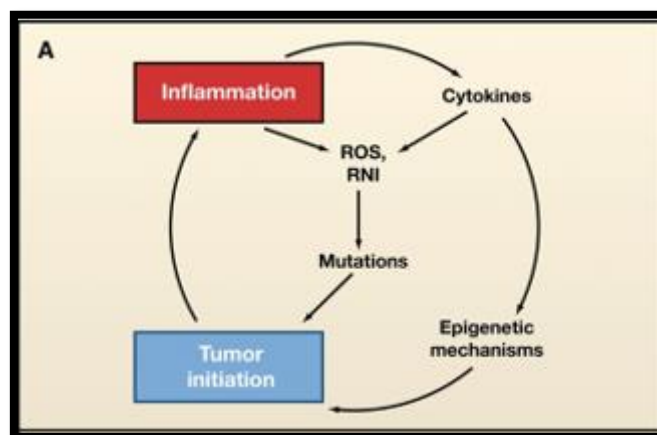
Il a été suggéré qu'un microenvironnement inflammatoire peut augmenter les taux de mutation, en plus d'améliorer la prolifération des cellules mutées. Les cellules inflammatoires activées servent de sources d'espèces réactives oxygénées (ROS) et d'intermédiaires azotés réactifs (RNI) capables d'induire des dommages à l'ADN et une instabilité génomique.

Les ROS et les RNI produits et libérés par les neutrophiles ou les macrophages (principalement pendant une inflammation aiguë) diffusent à travers la matrice extracellulaire, pénètrent dans les cellules épithéliales, traversent leurs cytoplasmes, pénètrent le noyau et réagissent avec l'ADN contenu dans la chromatine. Par ailleurs, les cellules inflammatoires peuvent utiliser des cytokines comme le TNF- α pour stimuler l'accumulation de ROS dans les cellules épithéliales voisines.

Des mutations p53, probablement causées par des dommages oxydatifs, ont été trouvées dans les cellules cancéreuses suggérant que l'inflammation chronique cause des changements génomiques⁽⁶⁶⁾.

Un autre mécanisme par lequel l'inflammation peut favoriser l'apparition de tumeurs est la production de facteurs de croissance et de cytokines.

Les cytokines produites par les cellules immunitaires infiltrant les tumeurs activent des facteurs de transcription clés, tels que NF- κ B ou STAT3, dans les cellules précancéreuses pour contrôler de nombreux processus pro-tumorigènes, notamment la survie, la prolifération, la croissance, l'angiogenèse et l'invasion. Dans le cadre de boucles positives, le NF- κ B et le STAT3 induisent la production de chimiokines qui attirent des cellules immunitaires/inflammatoires supplémentaires pour soutenir l'inflammation associée à la tumeur⁽⁶⁶⁾.



Source: Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, Inflammation, and Cancer. *Cell*. mars 2010

Figure 14: Rôle de l'inflammation dans l'initiation de la tumeur ⁽⁶⁷⁾

b. Inflammation et promotion des tumeurs.

La promotion tumorale est le processus de croissance de la tumeur d'une seule cellule initiée à une tumeur primaire complètement développée.

La croissance dépend d'une prolifération cellulaire accrue et d'une réduction de la mort cellulaire, toutes les deux stimulées par des mécanismes d'inflammation. L'inflammation peut survenir tôt ou tard dans le développement de la tumeur et peut mener à l'activation de lésions pré-malignes qui étaient dormantes pendant de nombreuses années. Elle peut aussi provoquer ce qu'on appelle le changement angiogénique, qui permet à une petite tumeur dormante de recevoir l'apport sanguin nécessaire à la phase de croissance suivante, ou bien permet la croissance de grosses tumeurs dont l'apport sanguin intra-tumoral accru est important pour le maintien des cellules tumorales et l'augmentation de la probabilité de métastases ⁽⁶⁶⁾.

Tableau 7 : Fonctions promotrices de tumeurs des cellules immunitaires inflammatoires⁽⁵⁾

Macrophages	Produce growth factors (e.g. EGF, FGF2, CSF1)
	Promote angiogenesis (e.g. by VEGFA, MMPs)
	Promote inflammation (e.g. by histamine, prostaglandins, nitric-oxide, TNF- α , IL-1)
	Recruit inflammatory cells (e.g. by CXCL chemokines)
	Promote metastasis
Dendritic cells	Promote inflammation (e.g. by histamine, prostaglandins, nitric-oxide, TNF- α , IL-1)
	Recruit inflammatory cells (e.g. by CXCL chemokines)
	Blunt tumor-specific T cell responses (e.g. by PD-L1, arginase)
	Induce T _H 2 differentiation
Neutrophils	Blunt tumor-specific T cell responses
	Promote angiogenesis (e.g. by MMPs)
	Release mitogens (e.g. elastase, reactive radicals)
	Recruit inflammatory cells (e.g. by CCL chemokines)
Myeloid-derived suppressor cells (MDSC)	Blunt tumor-specific T cell responses (e.g. by arginase, nitric oxide synthase)
T _H 1 cells	Blunt tumor-specific T cell responses (e.g. by IFN- γ /PD-L1)
T _H 2 cells	Promote epithelial cell proliferation (e.g. IL-4, IL-13)
	Polarize myeloid cell protumorigenic activation (e.g. IL-4, IL-13)
T _H 17 cells	Recruit inflammatory cells
T _{regs}	Blunt tumor-specific T cell responses
	Promote angiogenesis
B cells	Promote protumorigenic macrophage function (e.g. by TNF- α , IL-10)
	Promote metastasis (e.g. by lymphotoxin)

Source : (Shurin, Thanavala, et Ismail 2015) *Infection and Cancer : Bi-Directorial Interactions*

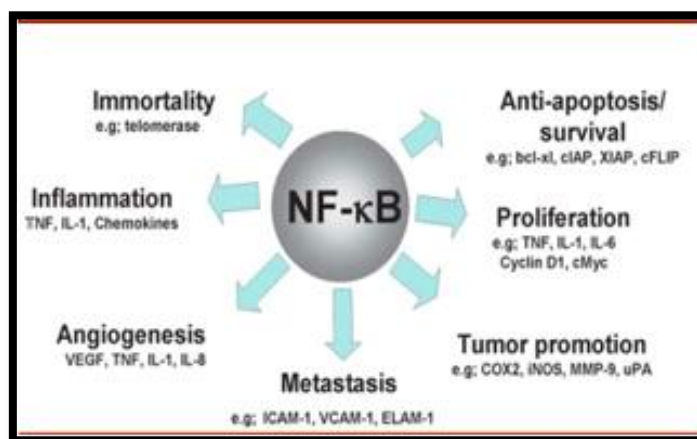
Le LPS toxine sécrétée par les bactéries Gram négatif⁽¹²⁾ joue un rôle très puissant dans le cancer, à la fois en augmentant les facteurs de risque de cancer et en produisant un état inflammatoire. Les médiateurs inflammatoires que l'organisme produit en réponse aux toxines microbiennes sont cancérogènes. La découverte du rôle des médiateurs inflammatoires dans le cancer a suscité beaucoup d'enthousiasme ⁽⁶⁸⁾. Le LPS induit les médiateurs inflammatoires énumérés ci-dessous :

IKK bêta

Les chercheurs ont découvert qu'un gène appelé I-kappa-B kinase (IKK beta), un gène pro-inflammatoire, agit différemment dans deux types de cellules pour causer le cancer. Lorsque le bêta IKK a été supprimé, l'incidence du cancer et la croissance tumorale chez la souris ont diminué de près de 80 pour cent". ⁽⁶⁹⁾

Facteur de transcription facteur nucléaire-kappa B (NF-kappaB)

IKK bêta est nécessaire à l'activation d'une protéine appelée facteur nucléaire kappa B (NF-kB), qui agit comme un interrupteur principal pour activer l'inflammation en réponse à des infections bactériennes ou virales. Dans les cellules épithéliales, la NF-kB favorise le développement du cancer non pas par l'inflammation, mais par l'inhibition d'un processus de destruction cellulaire appelé apoptose. Dans les cellules myéloïdes, le NF-kB provoque l'expression de molécules pro-inflammatoires qui stimulent la division des cellules épithéliales génétiquement modifiées et augmentent ainsi la taille des tumeurs.



Source : <https://www.hal.inserm.fr/inserm-00352349/document>

Figure 15 : Effet de l'activation de NF-kB ?

L'exposition des macrophages à des produits bactériens tels que les lipopolysaccharides (LPS) entraînent l'activation du facteur de transcription NF-kappaB, qui orchestre un programme d'expression génétique qui sous-tend la réponse immunitaire dépendant des macrophages. Ces changements comprennent l'induction ou la répression d'un large éventail de gènes qui régulent l'inflammation, la prolifération cellulaire, la migration et la survie cellulaire. Ce processus est étroitement réglementé et la perte de contrôle est associée à des affections telles que le choc septique, les maladies inflammatoires et le cancer.⁽⁷⁰⁾

COX-2

Les taux de cyclooxygénase (COX)-2 sont élevés dans plusieurs types de tissus cancéreux humains. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) non sélectifs inhibent les protéines COX-1 et COX-2, les deux enzymes qui transforment les acides arachidoniques en prostaglandines. L'utilisation régulière de ces AINS réduit considérablement le risque et la propagation de certains cancers. L'inhibition sélective de la COX-2 réduit la prolifération des cellules cancéreuses et induit l'apoptose des cellules cancéreuses⁽⁷¹⁾.

Le facteur de nécrose tumorale (TNF) et le facteur de croissance transformant (EGF).

Le TNF, qui provoque l'inflammation, conduit également à la génération de signaux EGF qui jouent un rôle dans de nombreux cancers.⁽⁶⁹⁾

L'interleukine 6 (IL 6).

IL 6 est associée à l'invasion des cellules cancéreuses.⁽⁷²⁾

La prostaglandine E2 (PGE2).

La PGE2 est associée aux métastases tumorales⁽⁷¹⁾.

Haptoglobine.

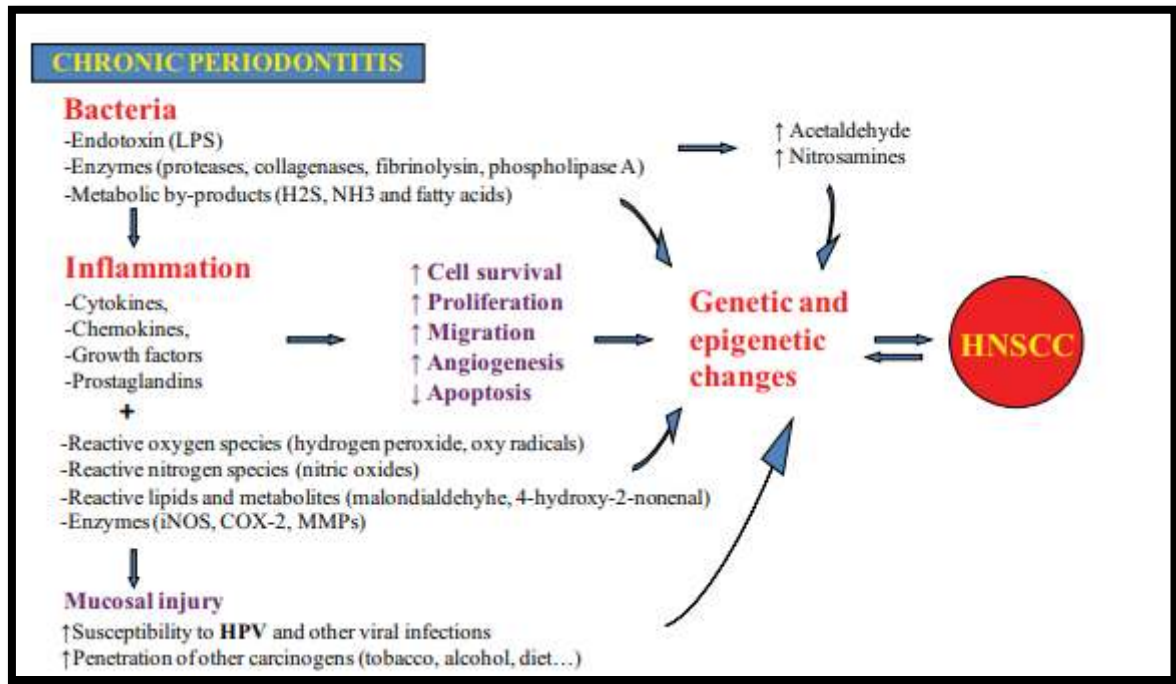
L'haptoglobine est associée à l'implantation et à l'angiogenèse⁽⁷¹⁾.

Heat choc protéins (HSP).

L'augmentation de la concentration de «heat-shock protein» (HSP) ou protéines de « stress » est proportionnelle à la diminution de la teneur en Oxygène et des sources des nutriments dans le canal radiculaire et elles sont sécrétées par les bactéries endodontiques⁽³³⁾.

Ces protéines ont à la fois un rôle d'assemblage et de pliage d'autres protéines (protéines chaperonnes) mais aussi un rôle de dégradation des protéines toxiques ou endommagées (protéases). Ces protéines du stress seraient aussi responsables des dommages tissulaires observés à l'apex d'une dent infectée. Elles interviennent aussi dans la modulation de la synthèse de protéines, la régulation des kinases, l'association à des enzymes pathogènes et la participation au déclenchement de pathologies. La majorité des protéines de stress interviennent sur les fonctions physiologiques des bactéries⁽³²⁾.

Des protéines de choc thermique ont été associées à la forme mutante du gène suppresseur de tumeur, P53, et à la résistance à la chimiothérapie du cancer ; ils fonctionnent comme des "chaperons moléculaires" par leur interaction avec des molécules plus grosses et il a été démontré qu'ils inactivent les suppresseurs de prolifération par perturbation directe ou par prévention de la liaison du répresseur à une cible ADN⁽⁷³⁾.



Source :PeriodontalDisease, Atherosclerosis, (Han et al. 2014)

Figure 16 :Schéma explicatif sur le rôle d'infection chronique parodontale dans le cancer de la tête et cou⁽⁷⁴⁾

3.3. Nouveaux concepts « para inflammation et cancer »

Au cours des deux dernières décennies, un lien a été établi entre l'infection et l'inflammation buccales chroniques de bas grade et la lente progression des effets vasculaires systémiques défavorables⁽⁶⁵⁾.

L'inflammation à bas bruit ou la réponse inflammatoire de bas grade est un stade intermédiaire entre l'homéostasie tissulaire et l'inflammation classique qui peut être induite par un stress tissulaire persistant pour restaurer l'homéostasie tissulaire⁽⁷⁵⁾.

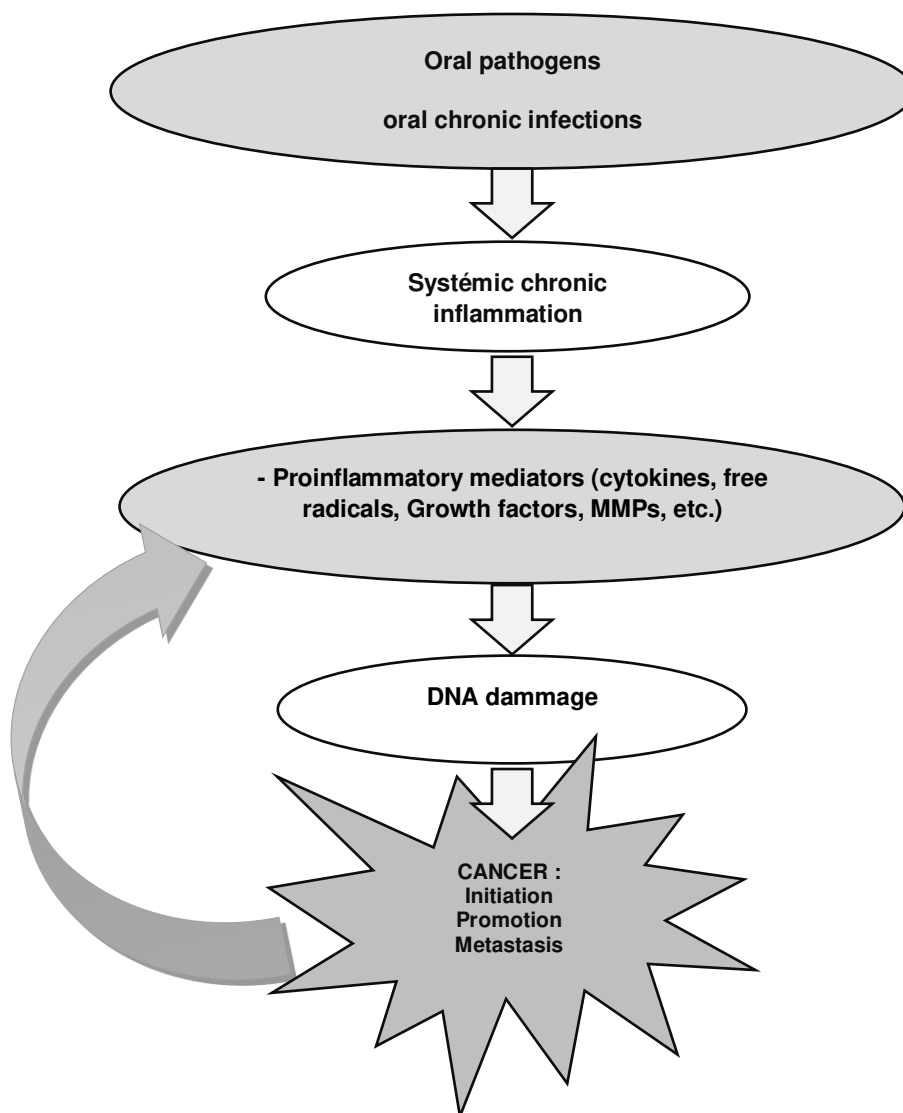
Contrairement à l'inflammation « classique », causée par une agression extrinsèque telle qu'une attaque bactérienne la para-inflammation peut se déclencher en raison d'agressions tissulaires intrinsèques, comme les dommages à l'ADN, et de coopérer avec les supprimeurs de tumeurs p53, contribuant ainsi à la sénescence protectrice des tissus et contrecarrer la progression de la tumeur. Lors de l'ablation de la p53, cependant, la para-inflammation perd son rôle bénéfique et, à la place, contribue à la cancérogenèse⁽⁷⁵⁾.

3.4. Microflore endodontique et cancer

3.4.1. Rôles des bactéries dans la cancérogenèse

Pendant la dernière période les bactéries associées au cancer, le rôle potentiel des bactéries dans la cancérogenèse a été largement décrit par le microbiologiste britannique

Milton Wainwright. À l'heure actuelle, les scientifiques étudient le rôle des bactéries, dans les tissus tumoraux, dans les conditions précancéreuses, et aussi dans des endroits éloignés de la tumeur primaire⁽⁵⁾.



Source: *History of Dental Infections Associates with Cancer in Periodontally Healthy Subjects: A 24-Year Follow-Up Study from Sweden.2014*

Figure 17 :Schémas explicatif du mécanisme de la cancérogénèse lié aux infections dentaires chronique ⁽⁷⁶⁾

Parmi les germes retrouvés au niveau endodontique et qui sont en relation avec la cancérogénèse on cite ;

3.4.1.1. *Helicobacter pylori*

Le centre international de recherche sur le cancer a démontré que *Helicobacter pylori* est un cancérogène de type I qui est responsable de la gastrite, des ulcères gastro-duodénaux,

et malignités gastriques chez l'homme. Bien qu'il s'agisse de l'une des infections les plus répandues dans le monde et qu'on sait qu'elles se transmettent dès la petite enfance, la voie exacte de transmission n'est pas encore claire. Dans une méta-analyse récente, une relation étroite a été trouvée entre l'infection à *H. pylori* dans la cavité buccale et l'estomac.

Les auteurs ont conclu que *H. pylori* dans la cavité buccale était plus difficile à éradiquer que dans l'estomac et pouvait donc être une source de réinfections gastriques.

Les niches dans le milieu bucco-dentaire ne sont pas bien connues cependant des auteurs ont rapporté que *H. Pylori* peut en effet survivre dans l'environnement oral. en particulier, il a été trouvé dans des échantillons de canal radiculaire des dents⁽¹⁵⁾.

3.4.1.2.Fusobactérium nucléatum

Il a été démontré que *F. nucleatum* développe les cellules immunitaires myéloïdes, qui inhibent la prolifération des lymphocytes T et induisent leurs apoptoses dans le cancer colorectal.

Ce résultat indique que *F. nucleatum* possède des activités immunosuppressives en inhibant les réponses des lymphocytes T humains⁽⁷⁷⁾. De nombreux mécanismes pathogènes de *F.nucléatum* à l'origine de cancers ont été décrits⁽⁷⁸⁾. Les récentes découvertes concernant l'abondance de la bactérie *F.nucléatum* dans les tumeurs colorectales (CCR), ses capacités d'envahissement endothélial et son rôle dans la stimulation de la croissance des cellules cancéreuses colorectales suggèrent que le développement du CCR pourrait être lié à la colonisation du colon par *F.nucléatum* provenant de la cavité buccale⁽⁷⁹⁾.

3.4.1.3. Mycoplasmas

Mycoplasmas qui a été bien isolé au niveau des canaux endodontiques⁽⁸⁰⁾ a été associé à des changements cellulaires, des aberrations chromosomiques et des modifications morphologiques.

Ces cellules transformées demeurent des cellules oncogènes anormales, même après l'élimination des *mycoplasmas*. D'autres études ont démontré que l'infection persistante par les *mycoplasmas* entraîne la mutations cellulaire, des altérations caryolytiques, chez l'embryon de souris nues⁽⁵⁾.

3.4.1.4. Streptococcus

Streptococcus bovis est normalement retrouvé dans le tractus gastro-intestinal humain souvent associé à des bactériémies, endocardites et infections urinaires, de plus lié au dysfonctionnement hépatique, au néoplasie du côlon, en particulier les carcinomes

des espèces de *Streptococcus*, principalement *Streptococcus aureus*, *S. anginosus*, *S. mitis* ont été identifiées dans le cancer du poumon et les carcinomes épidermoïdes⁽⁵⁾

3.4.1.5. Staphylococcus

Staphylococcus epidermis identifié comme cancérigène au niveau pulmonaire⁽⁵⁾ a bien été isolé au niveau endodontique⁽⁸¹⁾

3.4.1.6. Treponema denticula

A été associé au cancer gastrointestinal⁽⁵⁾ joue un rôle important dans le processus cancérigène de nombreux cancers de l'œsophage en provoquant de l'inflammation⁽⁸²⁾

3.4.1.7. Porphyromonas gingivalis

Exposition persistante à *Porphyromonas (P) gingivalis* favorise les Capacités de prolifération d'invasion, et les propriétés malignes des cellules épithéliales orales immortalisées⁽⁸³⁾.

3.4.1.8. Bactéroides fragilis

Bacteroides fragilis (B. fragilis), qui est un constituant de la flore endodontique⁽⁸⁴⁾ peut entraîner une maladie inflammatoire, qui prédispose à un risque accru de cancer. La toxine *B. fragilis (bft)* joue un rôle majeur dans la carcinogenèse. Cette toxine est une métalloprotéase de clivage l'E-cadhérine qui est importante pour les interactions cellule-cellule. Et entraîne la prolifération cellulaire⁽⁵⁾.

3.4.1.9. Enterococcus faecalis

Enterococcus faecalis produit du superoxyde extracellulaire et du peroxyde d'hydrogène qui endommage l'ADN des cellules épithéliales du colon⁽⁸⁵⁾.

3.4.2. Rôles des virus dans la carcinogenèse.

3.4.2.1. Le cytomégalovirus humain (HCMV)

Le *HCMV* favorise l'inflammation, pilier de la carcinogenèse, ainsi que l'échappement immunitaire. En infectant la cellule tumorale et/ou les cellules du microenvironnement tumoral et en modulant le cycle cellulaire, la survie, l'apoptose, le métabolisme cellulaire, l'angiogenèse, l'adhésion et la migration cellulaire, le *HCMV* pourrait fournir à la tumeur en formation des armes supplémentaires pour promouvoir son développement⁽⁵⁾

3.4.2.2. Le virus d'Epstein-Barr (EBV)

L'*EBV* est un virus associé à plusieurs pathologies malignes. Les mécanismes à l'origine du pouvoir oncogénique de ce virus consistent en l'induction de l'activation de voies de signalisation telles que les voies, impliquées dans la régulation de la prolifération et de la survie cellulaires. La dérégulation de ces voies par le virus peut donc contribuer à

l'oncogenèse mais également à la résistance des cellules tumorales aux traitements conventionnels⁽⁵⁾.

3.4.3. *Candida albicans* et cancérogenèse

C. albicans peuvent influencer le développement du cancer notamment celui de la bouche par divers mécanismes.⁽⁸⁶⁾

3.4.3.1. Colonisation de l'épithélium.

La capacité de *C. albicans* à coloniser, pénétrer et endommager les tissus de l'hôte dépend d'un déséquilibre entre *C. albicans* facteurs de virulence et défense de l'hôte, Deux mécanismes différents par lesquels *C. albicans* peut envahir les kératinocytes ont été proposés.

Un mécanisme implique la sécrétion d'enzymes de dégradation par le champignon, le deuxième mécanisme proposé est l'induction de l'endocytose des cellules épithéliales.⁽⁸⁶⁾

3.4.3.2. Capacité de produire des carcinogènes et d'amorcer la cancérogenèse

Candida pourrait produire directement des composés cancérigènes, par exemple, des nitrosamines. Un tel cancérogène se lie à l'ADN pour former des réactions d'addition avec des bases, Les mutations ponctuelles ainsi induites peuvent activer des oncogènes spécifiques et initier le développement du cancer notamment celui de la bouche.⁽⁸⁶⁾

3.4.3.3. Capacité de favoriser la cancérogenèse dans l'épithélium initié

Il a été démontré que *C. albicans* agit comme promoteur de la cancérogenèse *Candida* crée un environnement propice à la prolifération cellulaire qui peut entraîner une expansion clonale des cellules génétiquement modifiées.⁽⁸⁶⁾

3.4.3.4. Capacité de métaboliser les pro-carcinogènes

On sait que la consommation d'alcool est un facteur de risque important pour le développement des cancers. Des études *in vitro* sur des cellules de culture de tissus humains et des études animales ont montré que l'alcool lui-même n'est pas cancérogène. Ce sont plutôt les produits du métabolisme de l'alcool qui sont des facteurs actifs dans la carcinogenèse. Le métabolisme de l'éthanol produit des composés toxiques comme l'acétaldéhyde, les radicaux hydroxy-éthyle, les radicaux éthoxy et les radicaux hydroxy. L'acétaldéhyde est hautement toxique, mutagène et cancérigène, et cet effet a été démontré dans de nombreuses études de culture cellulaire, ainsi que dans des modèles animaux.⁽⁸⁶⁾

Les enzymes impliquées dans le métabolisme de l'acétaldéhyde sont l'aldéhyde déshydrogénase (ALDH) et l'alcool déshydrogénase (ADH). Dans la bouche, la transformation de l'alcool en acétaldéhyde peut être catalysée par les enzymes ADH de l'épithélium et aussi des micro-organismes oraux. Des études cliniques ont montré que les champignons et bactéries buccaux peuvent être une source importante d'acétaldéhyde dans la cavité buccale. De plus, *in vitro*, les cultures de *C. albicans* ont accumulé des concentrations d'acétaldéhyde plus élevées que celles d'autres espèces de *Candida*.⁽⁸⁶⁾

3.4.3.5. Capacité de modifier le microenvironnement et d'induire une inflammation chronique.

L'association entre le cancer et l'inflammation chronique est débattue depuis de nombreuses années, mais le rôle des interactions entre les tissus épithéliaux et les tissus conjonctifs et l'activité des cellules et médiateurs inflammatoires chroniques dans le microenvironnement tumoral a récemment retenu l'attention. La croissance et l'invasion tumorale impliquent de multiples interactions entre les cellules tumorales et les cellules stromales. Parmi les nombreux événements stromaux différents qui peuvent contribuer à la cancérogenèse, mentionnant l'induction d'enzymes protéolytiques spécifiques, capables de dégrader les composants de la membrane basale et/ou le stroma fibreux.

Il a été démontré que *C. albicans* sécrètent des protéinases spécifiques, capables de dégrader la membrane basale et la matrice extracellulaire.

Il a également été démontré que *C. albicans* dégrade la E-cadhérine, une glycoprotéine transmembranaire importante pour l'adhésion des kératinocytes adjacentes. Ces résultats ont des répercussions non seulement sur le potentiel des tissus, mais sur la possibilité de favoriser l'invasion des cellules épithéliales génétiquement modifiées, d'abord en réduisant la cohésion des kératinocytes, puis en aidant leur passage à travers la membrane basale⁽⁸⁶⁾.

4. Problématique

Le cancer ainsi que la maladie carieuse sont deux pathologies chroniques faisant partie du tableau des fléaux mondiaux dont la prévalence respective est fortement élevée, entretenant des relations cliniques et biologiques complexes.

En l'absence de soins ou de traitements adaptés, la maladie carieuse évolue vers des formes inflammatoires ou infectieuses pulpaires, suite à la colonisation de l'endodonte par des micro-organismes extrêmement pathogènes.

Cette nécrose, qui est la forme infectieuse peut diffuser par voie endodontique et se compliquer en s'étendant vers l'os voire donner des complications à distance.

Par ailleurs, les patients cancéreux sont des sujets vulnérables aux problèmes de santé orale, l'augmentation de l'incidence des pathologies endodontiques chez les sujets cancéreux est prouvée, l'immunodépression semble être la cause, fait important que les interactions, entre les deux maladies, les patients ayant une atteinte endodontique ou bien des parodontites apicales peuvent développer une inflammation chronique persistante qui peut donner des lésions potentiellement malignes.

En effet, Les mécanismes pathogéniques sont encore loin d'être parfaitement élucidés. La relation entre les infections dentaires et les et cancers a fait l'objet de nombreuses recherches. De récentes études montrent que les parodontites augmentent l'incidence et les complications du cancer, le rôle endodontique a été rarement abordé malgré qu'elles soient liées à de nombreuses pathologies dégénératives et conditions précancéreuses.

En terme de ces données et vue les études épidémiologiques limitées sur la relation entre ces deux pathologies, nous avons entrepris à réaliser une recherche de la littérature, sur l'interaction entre les infections endodontiques et le cancer en se basant sur les mécanismes biologiques.

2. Matériels et Méthodes

2. Matériels et méthodes

2.1. Objectif

Dans la présente étude l'objectif était de rechercher une éventuelle relation existante entre les infections endodontiques, micro-organismes, inflammation chronique et le cancer.

2.2. Type d'études

Revue systématique de la littérature étudiant la relation entre les infections endodontiques et le risque de cancer.

2.3. La recherche en ligne

Choix des bases de données et moteurs de recherche :

2.3.1. MEDLINE / PubMed

(Système d'analyse et de recherche de la littérature médicale en ligne) est une base de données bibliographique d'informations sur les sciences de la vie et le biomédical. Il comprend des informations bibliographiques pour des articles de revues spécialisées couvrant la médecine, les soins infirmiers, la pharmacie, la dentisterie, la médecine vétérinaire et les soins de santé.

Lancé dans les années 1960, il fournit maintenant plus de 22 millions de références d'articles de revues biomédicales et des sciences de la vie remontant à 1946. MEDLINE comprend des citations de plus de 5600 revues savantes publiées dans le monde entier. Les éditeurs soumettent leurs revues à un comité consultatif, qui examine la qualité du contenu scientifique d'une revue, y compris l'originalité et l'importance de son contenu pour le public mondial de MEDLINE. La base de données MEDLINE est directement interrogeable à partir de NLM (la National Library of Médecine) en tant que sous-ensemble de la base de données PubMed qui est un service de la Bibliothèque nationale de médecine des États - Unis , ce dernier offre un accès gratuit à MEDLINE, ainsi que d'autres services de recherche qui octroient une licence aux données⁽⁸⁷⁾.

2.3.2. Springer Link

Est un groupe éditorial et de presse spécialisée d'origine allemande. Au niveau mondial, c'est le troisième groupe d'édition spécialisé dans le secteur des Sciences, Technologies et Médecine (STM).

Avec environ 55 maisons d'édition et environ 5 000 salariés à travers le monde, Springer publie environ 2 000 revues et plus de 6 500 nouveaux livres par an. (Wikipédia).

2.3.3. Google Scholar

Est un service de Google permettant la recherche d'articles scientifiques. Lancé fin 2004, il publie des articles approuvés ou non par des comités de lecture, des thèses de type universitaire, des citations ou encore des livres scientifiques.

L'index de Google Scholar contient la plupart des journaux en ligne soumis à des comités de lecture, journaux provenant des grands éditeurs de littérature scientifique. Cependant la couverture réelle n'est pas connue précisément et plusieurs chercheurs ont repéré des trous dans sa couverture des archives des éditeurs⁽⁸⁸⁾. En 2014, Google Scholar prétendait couvrir 85 % des publications scientifiques. (Wikipédia).

La qualité des résultats des recherches n'atteint pas celle des bases de données classiques¹. L'attention a été attirée sur le fait que Google Scholar n'est pas un outil adapté pour des applications bibliométriques ni pour l'évaluation de l'impact des chercheurs et des revues⁽⁸⁸⁾.

2.3.4. Science Direct

Est un site web géré par l'éditeur Elsevier. Lancé en mars 1997, la plateforme permet d'accéder à plus de 3 800 revues académiques qui forment plus de 14 millions de publications scientifiques.

Les résumés de la plupart des articles sont accessibles gratuitement alors que le texte intégral est généralement accessible en payant. Pour certains journaux, le texte intégral des archives est accessible gratuitement après une période d'embargo (de l'ordre de quatre ans) (Wikipédia).

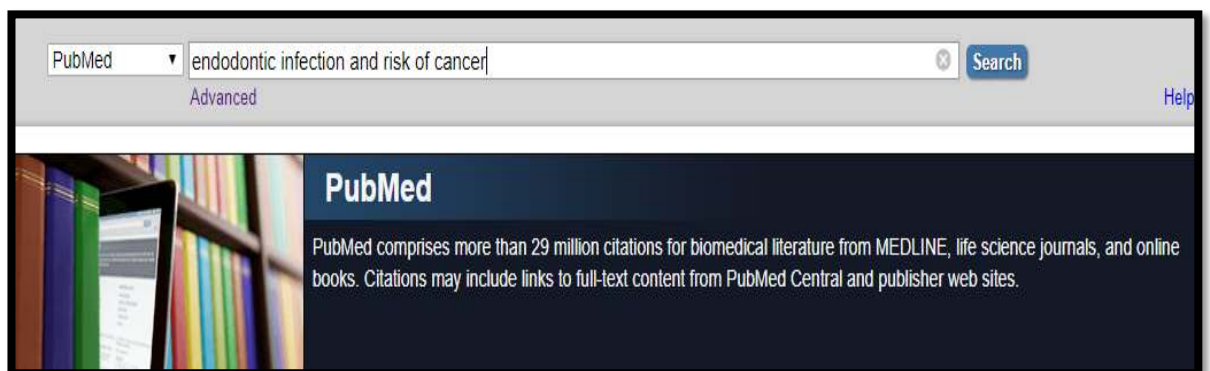
2.4. Stratégie de recherche

2.4.1. Réalisation d'une recherche libre



Source : www.googlescholar.com

Figure 18 : Recherche libre sur Google Scholar



Source : www.PubMed.com

Figure 19 : Recherche libre sur PubMed

2.4.2. Réalisation d'une recherche avancée

2.4.2.1. Sur google scholar

Source : www.google scholar.com

Figure 20 : Recherche avancée sur Google Scholar

2.4.2.2. Par la sélection des mots-clés dans le MeSH

(Medical Subject Headings) qui est un système de métadonnées médicales en langue anglaise concernant la nomenclature en se basant sur l'indexation d'articles en sciences de la vie. Cette initiative a été lancée et toujours maintenue par la Bibliothèque nationale de médecine des États-Unis, le MeSH s'appuie sur le système MEDLINE-PubMed⁽⁸⁹⁾.

Use the builder below to create your search

[Edit](#)

Builder

MeSH Terms

AND MeSH Terms

[Search](#) or [Add to history](#)

Source : www.pubmed.com

Figure 21 : Recherche par la sélection des mots-clés dans le MeSH

Notre recherche a englobé l'ensemble des dérivés des pathologies endodontiques notamment la réaction inflammatoire chronique , les métabolites de cette réponse immunitaire de l'hôte (cytokines pro inflammatoires ,chimokines, les radicaux libres ect) , les germes retrouvés au niveau des canaux radiculaires en grande partie les bactéries comme chef de fil *fusobactérium nucléatum* ,*Enterococcus feacalis* et d'autres tel AAC,les *Bactéroides*, *Porphyromonas* et *Helicobacter pylori* certain virus et l'espèce fongique la plus répandue au niveau radiculaire(*Candidas*) , ainsi que leurs produits métaboliques (toxines ect) en relation avec le déclenchement de lésions potentiellement malignes.

Les mots clés :

(*periapical periodontitis, infection, ,infection endodontique ,gangrène pulpaire ,carie profonde,Endotoxines ,Stress oxydatif , epstein barr virus ,HCMV ,candidas albicans, entérococcus feacalis, porphyromonas gingivalis ,fusobactérium nucléatum... »*), ainsi que (*tumeurs malignes, cancers, Neoplasms*)

On a utilisé une équation de recherche avec l'opérateur booléen « and » ainsi ces termes ont été utilisés de manière croisée afin d'identifier les articles à analyser.

Les termes ci-dessus ont été systématiquement recherchés dans tous les champs adaptés au langage spécifique de chacune des bases de données.

Des recherches manuelles ont été réalisées sur Google et science direct sur le thème.

Les listes de références des articles retrouvés ont été systématiquement examinées à la recherche de d'autres publications non assignées par la recherche initiale.

La recherche par auteur et certains articles de colloques, interview a aussi été faite; de ce fait 9 ouvrages ont été consulté :

- *Toxic Teeth: how a biological (holistic) dentist can help you cure cancer, facial pain, autoimmune, heart, and other disease caused by inf.*
- *The toxic tooth: how a root canal could be making you sick.*
- *Survivor's guide to reversing cancer : a journey from cancer to cure*
- *Root canal cover-up.*
- *Infections causing human cancer.*
- *Infection and Cancer : Bi-Directorial Interactions.*
- *Hidden epidemic: silent oral infections cause most heart attacks and breast cancers.*
- *Dental infections, oral and systemic.*
- *Breast Cancer NOTES*

La gestion bibliographique a été effectuée par le logiciel Zotero

Tableau 8 : Equation de recherche PubMed

Search	Add to Builder	Query	Termes found	Time
#4	Add	Search (« neoplasms » [MeSH Terms] AND « periapical periodontitis complications » [MeSH Terms]) Sort by Best Match Filers : Free full text	1	10 :36 :30
#3	Add	Search (« neoplasms »[MeSH Terms])AND « periapical periodontitis complications »[MeSH Terms]	73	09 :50 :37
#6	Add	Search(« odontogenic cyst »AND « cancer ») Sort by : Best Match	22	08 :53 :01
#5	Add	Search(« odontogenic cyst » AND cancer)	26	08 :52 :00
#9	Add	Search(« odontogenic cyst » and « tumor »)	4	08 :56 :31
#1	Add	Search (« periapical cyst » AND « cancer »)	1	08 :40 :06
#1	Add	Search (« periapical cyst » AND cancer »)	1	08 :40 :06
#7	Add	Search (« neoplasms /etiology »[MeSH Terms])AND « periapical absces/microbiology »[MeSH Terms] Filters.Free full text	2	13 :19 :13
#8	Add	Search (« neoplasms /etiology »[MeSH Terms])AND « periapical absces/microbiology » [MeSH Terms])Filters.Free full text	2	13 :13 :24
#3	Add	Search (« neoplasms »[MeSH Terms])AND periodontitis/complication »[MeSH Terms]	73	09 :50 :37
#12	Add	Search (« radicular cyst/complication »)AND « neoplasms »)[MeSH Terms] Filters :Free full text	4	13 :39 : 39
#11	Add	Search (« periapical granuloma »AND « neoplasms »)[MeSH Terms] Filters :Free full text	18	13 :28 : 33
#26	Add	Search (« cytotoxins »[MeSH Terms])AND « periodontitis » [MeSH Terms])	1	14 :24 :58

Tableau 9 : Equation de recherche Pub Med

#19	Add	Search (« periapical granuloma ») AND « neoplasms »[MeSH Termes]) Sort by Best Match	377	13 :59 :23
#11	Add	Search (« periapical granuloma ») AND « neoplasms »[MeSH Termes]) Filters : Free full text	18	13 :59 :09
#07	Add	Search (« neoplasms/etiology »[MeSH Termes]AND « periapical abces/microbiology »[MeSH Termes])	2	13 :58 :08
#04	Add	Search (« jaw diseases »[MeSH Termes] AND « periapical periodontitis »[MeSH Termes])	4630	13 :49 :47
#02	Add	Search (« jaw diseases »/ »complications » AND » neoplasm grading » [MeSH Termes])	2	13 :41 :05
#37	Add	Search (« enterococcus feacalis »)AND « neoplasms »[MeSH Termes])	1	05 :37 :03
#35	Add	Search(« candidiasis/complications ») AND « neoplasms »[MeSH Termes])	555	05 :34 :35
#35	Add	Search(« dental caries/complications » AND « neoplasms »[MeSH Termes])	60	05 :31 :02

Tableau 10 : Equation de recherche Pub Med

Search	Add to builder	Query	Termsfound	time
#45	Add	Search « tooth loss » AND « neoplasms » [MeSH Terms])	142	05 :58 :59
#21	Add	Search « periodontitis/complications » [MeSH Terms] AND « neoplasms » [MeSH Terms])	176	04 :01 :39
#20	Add	(« periodontitis/microbiology » AND « neoplasms/etiology »[MeSH Terms])	22	04 :57 :51
#46	Add	Search (« dysplasia » AND « periapical periodontitis/complications » [MeSH Terms])	7	06 :03 :38
#45	Add	Search (« tooth loss » AND « neoplasms » [MeSH Terms])	142	05 :58 :59
#44	Add	Search (« tooth » AND « neoplasms » [MeSH Terms])	5761	05 :56 :06
#5	Add	Search (« necrotic dental pulp »AND neoplasms/etiology »[MeSH Terms])	1	04 :26 :10
#4	Add	Search « endodontic infection » AND « neoplasms » [MeSH Terms])	4	04 :19 :16
#3	Add	Search « endodontic infection » AND « neoplasms » [MeSH Terms])	68	04 :17 :32
#29	Add	Search (« dental inflammation » AND « neoplasms » [MeSH Terms])	1	05 :13 :38
#16	Add	Search (« epsteinbarr virus /cytomegalovirus » AND « neoplasms »[MeSH Terms])	2	04 :48 :58
#15	Add	Search (« epsteinbarr infection » AND « cancer »)	4	04 :47 :36
#12	Add	Search « periapical abcess/complications » AND « neoplasms » [MeSH Terms])	33	04 :42 :43
#11	Add	Search « periapicalabcesses »	4	04 :39 :39

2.4.3. Critères d'inclusion

L'objectif étant de réunir l'ensemble d'articles répandant à la problématique, Ainsi toutes les publications retenues ont été classées dans quatre catégories :

- Essais expérimentaux.
- Étude cohortes.
- Étude cas témoins
- Études transversales

Aucune sélection a priori n'a été faite quant à l'âge, le sexe, tout a été inclus depuis l'an 1925 jusqu'à la date où les recherches ont pris fin le 28 janvier 2019, les articles retenus étaient rédigés en langue française et/ou anglaise

2.4.4. Critères de non inclusion

Les articles n'ayant pas le même objectif que notre revue systématique,

Les articles n'ayant aucun contenu pertinent par rapport à notre thème, les revues de littératures, ou les métaanalyses, les résumés, les lettres, les réponses et les éditoriaux tous ont été exclus.

3. Résultats

3.Résultats

3.1. Bibliométrie

Une première sélection a été réalisée à partir de la lecture des titres et des abstracts issus des moteurs de recherches. Les articles ainsi sélectionnés et ceux issus de la recherche manuelle ont été lus dans leur intégralité.

Lors de la recherche initiale 4 709 titres ont été obtenus pour choisir 139 articles la lecture en intégralité.

Soixante et un (61) articles ont été écartés faute de contenu se rapportant au sujet.

Dix (10) n'apportant rien de nouveau à la recherche ont été éliminés, ou bien ne répondant pas aux normes de rédaction ont été éliminés, quarante-six (46) revues de littérature ou métaanalyses aussi écartées, vingt-deux (23) publications ont finalement été incluses dont trois (03) livres et dix-neuf (20) articles.

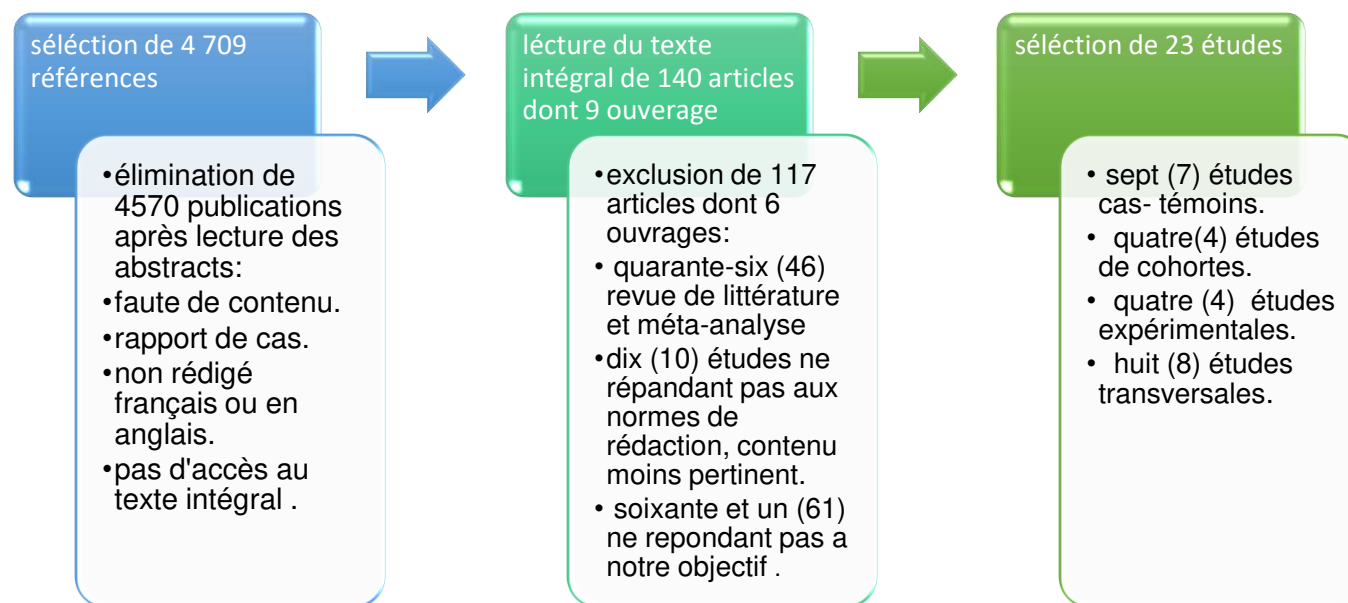


Figure 22 : Résumé des résultats de recherches

3.2. Le type de publications

Sept (07) études de cas- témoins

Quatre (04) études de cohortes.

Quatre (04) études expérimentales.

Huit (08) études transversales.

3.3. L'origine des articles

Sept (07) études faites aux U.S.A

Deux (02), en Allemagne

Une (01), en Suède

Une (01), en Bangladesh

Une (01), en Thaïlande

Une (01), en Finlande

Trois (03) en Japan

Une (01), en Corée du sud

Une (01), en Grande Bretagne

Une (01), en Etat de victoria

Une (01), en Espagne

Une (01), en Inde

Une (01), en Taiwan

Une (01) étude multicentrique faite en commun entre Dix (10) pays dont : Italie, Espagne, Irlande du Nord, Pologne, Inde, Cuba, Canada, Australie et Soudan.

4. Interprétation des résultats

4.1. Caries, leurs complications et risque de cancer

Tableau 11 : Caries, leurs complications et risque de cancer :

Au total cinq (5) études ont étudié la relation entre les pathologies carieuses, endodontiques et périapicales avec le cancer

Titre	Année/auteur	Lieux d'étude	Relation étudiée	Type d'étude	Conclusion
History of Dental Infections Associates with Cancer in Periodontally Healthy Subjects: A 24-Year Follow-Up Study from Sweden	Virtanen et al. 2014	Suède	Extractions dentaires de causes carieuses et risque de cancer	Cohorte	Le risque de cancer semble augmenter ; d'où l'appui du rôle infection/inflammation dans la carcinogenèse.
Dental infection and degenerative diseases	Price 1925	USA	Infections endodontiques et maladies dégénératives	Essai clinique	L'infection endodontique est la cause de plusieurs pathologies dégénératives
Dental caries and head and neck cancers	Tezal et al. 2013	USA	Caries et risque de cancer	Cas-témoin	Une relation inverse entre les caries et le cancer de la tête et du cou (les bactéries lactiques et la réponse immunitaire jouent un rôle protecteur
Cancer a second opinion (joseph Issels)	Joseph Issels 1970	Allemagne	Lésion cavitaires, canaux endodontiques infectés, les amygdalites et risque de cancer	Essai clinique	Les infections dentaires et amygdaliennes augmentent le risque du cancer.
Breast cancer NOTES	Robert Jones, Nguyen et al 2017	USA	Infection endodontique Et cancer	Transversale	Une corrélation extrêmement élevée entre les infections endodontiques et le cancer du sein

1) Eunice Virtanen et al., « History of Dental Infections Associates with Cancer in Periodontally Healthy Subjects: A 24-Year Follow-Up Study from Sweden », Journal of Cancer 5, no 2 (2 janvier 2014): 79-85, <https://doi.org/10.7150/jca.7402>

Objectif de l'étude :

Suivi des sujets en bonne santé parodontale ayant des antécédents d'extractions dentaires (pour caries profondes) datant de plus de 24 ans dans l'apparition des cancers.

Design de l'étude : Étude de cohorte.

Population :

La population totale (n= 1 676) dont 838 hommes et 838 femmes.

Exclusion de 286 cas de parodontites soit 17,1 %.

Les Sujets n'ayant pas de parodontite (n= 1390) 82,9% dont 713 femmes et 677 hommes dont :

Groupe de cas : (n=71) avec cancer d'âge moyen de 61,1 ans $\pm$ 2,5, et

Groupe de témoins (n=131) avec un âge de 59,5 ans $\pm$ 2,8.

Résultats :

71 sujets (5,1%) ont fait un cancer au cours du suivi dont 46 femmes soit 3,3% et 25 hommes (1,8%). La différence était significative entre les hommes et les femmes ($p < 0,05$).

L'absence de molaires dans la tranche d'âge étudiée augmente le risque de 1,91 [IC_{95%} : (1.06-3.43)].

L'absence de la deuxième molaire dans la mandibule droite augmente le risque de 2,62 [IC_{95%} : (1.18-5.78)].

2) W. A. Price, Dental Infections and the Degenerative Diseases (Penton, 1923), <https://books.google.dz/books?ISBN-13 : 978-1527856561>.

Objectif de l'étude :

Évaluer la relation entre les infections endodontiques et les maladies dégénératives. Dr Price a injecté à des lapins les bactéries colonisant les canaux endodontiques ainsi que leurs toxines prélevées chez des patients ayant des pathologies dégénératives.

Design de l'étude : Essai clinique.

Population étudiée :

L'étude est menée sur des centaines de lapins et des sujets de chaque type de maladie dégénérative (cardiaques, rénales, vésicales, arthrite, rhumatismes, maladies mentales, maladies pulmonaires).

Résultats :

Price a découvert une grande variété de risques dégénératifs transférables aux lapins, comme l'endocardite et d'autres maladies cardiaques, rénales vésicales, arthrites, rhumatismes, maladies mentales, maladies pulmonaires, complications de grossesse, presque tous les problèmes dégénératifs. Après l'extraction de ces dents un grand pourcentage de patients a récupéré.

Lorsque des dents naturelles saines et non infectées étaient en bon état implantées chez l'animal, aucun effet indésirable sur la santé n'a été observé.

3) Mine Tezal et al., « Dental Caries and Head and Neck Cancers », JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery 139, no 10 (1 octobre 2013): 1054, <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2013.4569>.

Objectif de l'étude :

Étude de l'association entre le cancer de la tête et du cou et la présence de caries, traitements endodontiques et couronnes.

Design de l'étude : Cas-témoins.

Population de l'étude :

620 participants : 399 cas avec cancer parmi les 118 femmes soit (29,6%) et 281 (70,4%) hommes, âge moyen 54,35 ans comparés à 221 témoins dont 134 Femmes (60,6%) et 87 Hommes (39,4%) d'âge moyen : 58,62 ans.

Résultats :

Une relation inverse entre le cancer de la tête et du cou et les variables étudiées

Carie [OR=0,32 ; IC95% : (0,19-0,55)] ; P=.001,

Les couronnes [OR= 0,46 ; IC95 % :(0,26 à 0,84)] ; P=0,03

Les traitements endodontiques [OR= 0,55 ; IC95 % : (0,30 à 1,01)] ; p= 0,15 ;

Ce qui montre un effet bénéfique potentiel des bactéries lactiques et la réponse immunitaire associée aux cancers. Dans le cas où plus de dix dents sont extraites pour causes parodontales le risque de cancer semble augmenter de 1.57 [IC95 % (0.95-1.58)].

4) Josef Issels, Cancer: A Second Opinion (Garden City Park, N.Y.: Avery Pub. Group, 1999), [https:// books.google.dz/ books?isbn=075700279X](https://books.google.dz/books?isbn=075700279X).

Objectif de l'étude :

Etudier les possibilités de rémission de patients cancéreux après ablation chirurgicale des tissus infectés de façon chronique, comme les lésions cavitaires et canaux endodontiques infectés et les amygdales chroniquement malades.

Design de l'étude : Essai clinique.

Population de l'étude :

252 de cas de tumeurs malignes métastatiques de stade IV en phase terminale.

Résultats :

Un taux de guérison de 16,6 % dans 252 tumeurs malignes métastatiques de stade IV histologiquement vérifiées par l'immunothérapie complète même après épuisement de toutes les méthodes classiques (taux de guérison mondial de 2 %)

L'étude menée par Josef M. Issels chez des patients présentant un cancer incurable chez qui il a pratiqué une ablation des tissus infectés les résultats ont montré que le taux rémissions complètes à long terme de "cancers incurables" chez des patients ayant subi une ablation des tissus infectés (amygdales et dents) sont demeurés sans rechute pendant 45 ans.

5) Nguyen, Trung, Breast Cancer notes, 2017, <https://books.google.dz/books?isbn=1927091314>.

Objectif de l'étude :

Rechercher la relation entre les infections des canaux radiculaires et le cancer du sein.

Design de l'étude : transversale.

Population étudiée :

Une étude de cinq ans portant sur 300 cas de cancer du sein aux USA.

Résultats :

Une corrélation extrêmement élevée entre les infections des canaux radiculaires et le cancer du sein :

93 % des femmes atteintes d'un cancer du sein avaient des canaux radiculaires infectés.

7 % avaient une autre pathologie buccale.

Dans la majorité des cas, les tumeurs sont survenues du même côté des canaux radiculaires infectés ou des autres pathologies buccales.

4.2. Inflammation et risque de cancer

Tableau 12 : Inflammation et cancer

Deux (2) études ont étudié la relation entre l'inflammation et le risque de cancer

Titre	Auteur/année	Lieux d'étude	Relation étudiée	Type d'étude	Conclusion
Oral inflammation promotes oral squamous cell carcinoma invasion	Goertzen et al. 2018	États-Unis	Inflammation et cancer	Expérimentale	Une augmentation significative de l'infiltrat inflammatoire dans le microenvironnement du carcinome épidermoïde, Tendance à l'augmentation de l'invasion du cancer après stimulation par TNF α
Circulating Inflammation Markers and Prospective Risk for Lung Cancer	Meredith S. Shiels et al 2013	Corée	Inflammation et cancer	Cas-témoins	Les médiateurs de l'inflammation augmentent le risque du cancer, Les cytokines anti inflammatoires jouent un rôle protecteur

1) Cameron Goertzen et al., « Oral Inflammation Promotes Oral SquamousCellCarcinoma Invasion », Oncotarget 9, no 49 (26 juin 2018), <https://doi.org/10.18632/oncotarget.25540>.

Objectif de l'étude :

Evaluer le lien entre l'inflammation buccale et l'invasion du cancer par un mécanisme dépendant de TNF α

Design de l'étude : expérimentale

Population étudiée :

Groupe de cas : 9 dysplasies légères

10 dysplasies modérées/sévères

10 carcinomes épidermoïdes oraux

Groupe de témoin : 9 hyperkératoses

Résultats :

- Les résultats montrent une augmentation de l'infiltrat inflammatoire global allant de l'hyperkératose à la dysplasie jusqu'aux carcinomes épidermoïdes.
- Le carcinome épidermoïde présentait la densité d'inflammation la plus élevée pour toutes les cellules, à l'exception des plasmocytes et des macrophages qui étaient semblables à ceux de la dysplasie (légère, modérée/sévère)
- Augmentation progressive et significative du rapport neutrophiles/lymphocytes et du rapport TCD4/TCD8 chez les patients atteints de carcinomes épidermoïdes comparativement à l'hyperkératose (non néoplasique)
- La stimulation par TNF α des cellules OSCC favorise la régulation à la hausse des groupes de gènes associés au recrutement des neutrophiles, à l'invadopodia et à l'invasion.

Augmentation de l'expression de 180 gènes (gènes liés aux neutrophiles, gènes liés aux invadopodes, gènes liés à l'invasion, gènes liés au cycle cellulaire) et une diminution de l'expression de 80 gènes.

Parmi les gènes qui ont montré le plus de surexpression (plus de 10 fois le changement) :

IL8 (12,5 fois l'augmentation) et MMP9 (12,5 fois l'augmentation)

2) Meredith S. Shiels et al., « Circulating Inflammation Markers and Prospective Risk for Lung Cancer », *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 105, no 24 (18 décembre 2013): 1871-80, <https://doi.org/10.1093/jnci/djt309>.

Objectif de l'étude :

Evaluer la relation entre le taux sérique des marqueurs de l'inflammation et le risque de cancer du poumon.

Design de l'étude : Cas-témoins.

Population étudiée :

526 patients atteints d'un cancer du poumon et 592 sujets témoins.

Les taux sériques de 77 marqueurs de l'inflammation ont été mesurés à l'aide d'un test à base de billes Luminex. Des modèles de régression logistique conditionnelle et des modèles de Cox pondérés ont été utilisés pour estimer OR et les risques cumulatifs, respectivement.

Résultats :

Sur 68 marqueurs évaluables, 11 étaient associés au risque de cancer du poumon. (Statistiquement significative)

-Crp a une dose ≥ 9611900 pg/ml présente un [OR=2,27 ; IC_{95%} : (1,51 - 3,41)].

- Cytokines pro- inflammatoires : ≥ 6192 pg/ml : [OR=1,50 ; IC_{95%} : (1,01- 2,21)].

- Cytokines anti-inflammatoires : [OR=0.71 ; IC_{95%} : (0,51- 1,00)].

- Facteurs de croissance ≥ 3.21 : [OR=1,56 ; IC_{95%} : (1,07- 2,27)].

-Chemokines **ENA₇₈/CXCL₅** : ≥ 1266 pg/ml : [(OR=1,68 ; IC_{95%} : (1,15-2,45)].

MIG/CXCL₉ : ≥ 766 pg/ml : [OR= 1,63 ; IC_{95%} : (1,12- 2,36)].

BCA-1/CXCL₁₃ : ≥ 25.7 pg/ml : [OR = 1,59 ; IC_{95%} : (1,10 – 2,29)].

TARC/CCL₁₇ : ≥ 168.7 pg/ml : [OR = 1,50 ; IC_{95%} : (1,06 – 2,13)].

MDC/CCL₂₂ : ≥ 1387.1 pg/ml : [OR = 1,72 ; IC_{95%} : (1,18 – 2,50)].

La durée et la quantité d'exposition aux médiateurs de l'inflammation augmente le risque de cancer.

4.3. Infection bactérienne et risque de cancer

Tableau 13 : Infection bactérienne et cancer

Sept (7) études incluses ont étudié la corrélation entre les bactéries et le risque de cancer

Titre	Auteur/année	Lieux d'étude	Relation étudiée	Type d'étude	Conclusion
The <i>Bacteroides fragilis</i> toxin gene is prevalent in the colon mucosa of colorectal cancer patients	Shiels et al. 2013	USA	Infection bactérienne (bactéroïde fragilis) et cancer	Cas-témoins	Le gène <i>bft</i> est associé à un néoplasie colorectal, en particulier dans les cas de cancer colorectal à un stade avancé.
Enterococcus faecalis Enhances Cell Proliferation through Hydrogen Peroxide-Mediated Epidermal Growth Factor Receptor Activation	Boonananantanasarn et al. 2012	USA	Infection bactérienne (entérocoque faecalis) et cancer	Expérimentale	La fréquence d'E. faecalis dans les tumeurs buccales sont importantes et sont cliniquement liées à l'activation de l'EGFR
Association of Fusobacterium nucleatum with immunity and Molecular alterations in colorectal cancer	Nosho et al 2016	Japan	Infection bactérienne (Fusobactérium nucléum) et cancer	Transversale	Les tissus du carcinome colorectal sont hautement enrichis de F. nucleatum
Fusobacterium nucleatum infection is prevalent in human colorectal carcinoma	Castellarin et al. 2012	Grande-Bretagne	Infection bactérienne (fusobactérium nucléum) et risque de cancer	Transversale comparative	Des analyses métagénomiques ont montré un enrichissement de <i>Fusobacterium nucleatum</i> dans le tissu du carcinome colorectal
Streptococcus anginosus infection in oral cancer and its infection route.	Sasaki et al. 2005	Japan	Infection bactérienne (<i>S. anginosus</i>) et cancer	Transversale	L'ADN de <i>S. anginosus</i> a été fréquemment détecté dans le carcinome épidermoïde buccale.
Human oral microbiome and prospective risk for pancreatic cancer : a population-based nested case-control study	Fan et al. 2018	USA	Infection bactérienne (<i>Porphyromonas gingivalis</i> et <i>Aggregatibacter actinomycetem comitans</i>) Et cancer	Cas-témoins	<i>Porphyromonas gingivalis</i> et <i>Aggregatibacter actinomycetem comitans</i> ont été associés à un risque plus élevé de cancer du pancréas
H. pylori infection and gastric cancer in Bangladesh : a case-control study	Sarker et al. 2017	Bangladesh	Infection bactérienne et risque de cancer	Cas-témoins	Il existe une forte association entre le cancer gastrique et l'infection à <i>H. pylori</i>

1) Annemarie Boleij et al., « The Bacteroides Fragilis Toxin Gene Is Prevalent in the Colon Mucosa of Colorectal Cancer Patients », *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* 60, no 2 (15 janvier 2015): 208-15, <https://doi.org/10.1093/cid/ciu787>.

Objectif de l'étude :

Étudier l'association entre *bft* et le cancer colorectal

Design de l'étude : Cas-témoins**Population étudiée :**

Groupe de cas : 49 cas de néoplasie colorectal dont 8 adénomes, 43 adénocarcinomes

Groupe de témoins au nombre de 49 consultants pour un dépistage du cancer en USA.

Sexe : ratio = 1

L'âge moyen estimé de 62 ans.

Résultats :

L'évaluation de l'impact du *bft* sur l'évolution des cancers colorectaux suggère qu'il est associé aux néoplasies, en particulier à un stade avancé. Les résultats concluent que l'exposition de la muqueuse au *bft*, peut être un facteur de risque pour le développement du cancer colorectal chez des patients d'âge moyen 62 ans sans y tenir compte du sexe.

Le taux de *bft* est de 75% chez les cas et 67% chez les témoins.

Bft-positive à gauche (85,7%) et à droite (91,7%) de la tumeur au niveau de la muqueuse des cas tandis que la biopsie de contrôle à gauche et droite est de (53,1% ; et 55,5% respectivement).

Au stade précoce de CCR, la présence du *bft* est 72,7% $p = 0,093$ et 100% au stade tardif

2) Mark M. Huycke, Victoria Abrams, et Danny R. Moore, « *Enterococcus Faecalis* Produces Extracellular Superoxide and Hydrogen Peroxide That Damages Colonic Epithelial Cell DNA», *Carcinogenesis* 23, no 3 (mars 2002): 529-36.

Objectif de l'étude :

Identification d'*E. faecalis* à partir de biopsies de tissus cancéreux pour mieux déterminer le rôle et le mécanisme d'*E. faecalis* dans l'activation et la prolifération cellulaire du R-EGF.

Ils ont inoculé la lignée de cellules cancéreuses buccales avec des doses croissantes d'*E. faecalis* (MOI de 10 à 1 000) pour analyser l'activation de l'EGFR par ELISA et le dosage par immunofluorescence.

Design de l'étude : Expérimentale.

Population étudiée :

Les cas de cancers buccaux (n=20) dont (10 hommes et 10 femmes) avec un âge moyen de 59 ans.

Groupe de témoins (N=20) dont 10 hommes et 10 femmes

L'âge moyen de 58 ans.

Résultats :

E. faecalis, un membre du microbiote intestinal et oral a été identifié dans 100% (20/20 des échantillons) des tumeurs buccales examinées, le taux est statistiquement significatif comparé à celui du groupe témoin, avec 25% (5/20 échantillons) des échantillons contenant *Faecalis*.

E. faecalis semble avoir la plus grande capacité à favoriser l'activation du R-EGF.

Avec une induction d'environ 1,3 fois supérieure à celle des témoins non infectés

3) Katsuhiko Noshō, « Association of *Fusobacterium Nucleatum* with Immunity and Molecular Alterations in Colorectal Cancer », *World Journal of Gastroenterology* 22, no 2 (2016): 557, <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i2.557>.

Objectif d'étude :

Évaluer la présence de *F. nucleatum* chez les sujets ayant un cancer colorectal.

Design de l'étude : transversale.

Population étudiée :

Le nombre total des cas de cancers colorectaux inclus (511) dont 225 femmes (44%) et 286 hommes (56%), âgés de $67,1 \pm 11,8$ ans.

Les cas du cancer du rectum : n= 207 (41%).

Les cas du cancer du côlon distal = 133 (26%)

Les cas du cancer du côlon proximal = 171 (33%).

Résultats :

La prévalence de *F. Nucleatum* dans le cancer colorectal est estimée à 8,6 % (soit 44/511), 43% (19) chez les hommes et 57% (25) chez les femmes.

La prévalence de *F. Nucleatum* dans le cancer du rectum est estimée à 30% (13).

La prévalence de *F. Nucléatum* dans le cancer du côlon distal est estimée de 27% (12).

La prévalence de *F. Nucléatum* dans le cancer du côlon proximal est estimée de 43% (19).

4) M. Castellarin et al., « *Fusobacterium Nucleatum* Infection Is Prevalent in Human Colorectal Carcinoma », *Genome Research* 22, no 2 (1 février 2012): 299-306, <https://doi.org/10.1101/gr.126516.111>.

Objectif d'étude :

Chercher la relation entre *Fusobactérium* et risque de cancer.

Design de l'étude : Transversale comparative.

Population étudiée :

L'ARN total a été isolé à partir de coupes congelées de 11 paires appariées de carcinome colorectal et échantillons de tissus normaux adjacents.

Résultats :

La prévalence du *F. nucléatum* était 21 % dans tous les alignements.

Dans 9/11 paires : Des séquences de *F. nucleatum* étaient présentes deux fois plus dans les échantillons tumoraux que dans les échantillons normaux.

Dans les tumeurs avec une atteinte circonférentielle > 50 : *Fusobacterium* a montré une abondance relative plus élevée ($p = 0,0023$).

Les sujets à forte abondance de *Fusobacterium* dans la tumeur, étaient plus susceptibles d'avoir des métastases ganglionnaires régionales, d'après leur score TNM (tumeur, ganglion, métastases) ($p = 0,0035$).

5) M Sasaki et al., « Streptococcus Anginosus Infection in Oral Cancer and Its Infection Route: Streptococcus Anginosus in Oral Cancer », Oral Diseases 11, no 3 (11 mai 2005): 151-56, <https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2005.01051.x>.

Objectif de l'étude :

Evaluer le taux de *S. anginosus* dans les cancers de la cavité buccale.

Design de l'étude : transversale

Population étudiée :

49 patients dont 25 hommes et 24 femmes, d'âge moyen estimé de $69,6 \pm 1,8$ ans

Résultats :

L'ADN de *S. anginosus* a été fréquemment détecté dans le carcinome épidermoïde d'une proportion de 45,2 % (19/42).

6) Xiaozhou Fan et al., « Human Oral Microbiome and Prospective Risk for Pancreatic Cancer : A Population-Based Nested Case-Control Study », Gut 67, no 1 (janvier 2018) : 120-27, <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312580>.

Objectif de l'étude :

Examiner la relation entre les pathogènes parodontales présélectionnées *Porphyromonas gingivalis* et *Aggregatibacter actinomycetem comitans* avec le risque ultérieur de cancer pancréatique.

Design de l'étude : Cas-témoins.

Population étudiée :

Cette étude a été effectuée aux USA de 12/ 2012 à 2017 sur un total de (n=361) dont 206 hommes et 155 femmes réparties en deux groupes ;

Un groupe des cas se composait de 361 de patients avec adénocarcinome du pancréas. Un groupe de témoins se composait de 371 sujets.

Résultats :

Aucun risque de cancer ne semble être décelé chez les sujets non porteurs des espèces suggérées (*Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetem comitans*, *T. forsythia*, *P. intermedia*)

La présence de *P. gingivalis* et *A. actinomycetem comitans* est liée à un risque accru de cancer pancréatique (presque de deux fois plus), (*Porphyromonas gingivalis* [OR= 1,73 ; IC_{95%} : (1,14

– 2,63)], *Aggregatibacter actinomycetem comitans* [OR=2,20 ; IC_{95%} : (1,16 – 4,18)], suivi d'un faible risque pour *P. intermedia* OR=1,30 et *T. forsythia* OR= 1,16 sans tenir compte du sexe.

7) KhandkerKawserSarker et al., « H. Pylori Infection and Gastric Cancer in Bangladesh: A Case-Control Study », *International Journal of Surgery Oncology* 2, no 10 (novembre 2017):e44, <https://doi.org/10.1097/IJ9.0000000000000044>.

Objectif de l'étude :

Évaluer l'influence maligne de *Helicobacter pylori* au niveau de l'estomac.

Design de l'étude : cas –témoins.

Population étudiée :

114 patients atteints d'un cancer gastrique (dont 81 hommes et 33 femmes) comparés à 520 patients n'ayant pas de cancer (dont 309 hommes et 211 femmes).

L'âge moyen de la population était estimé de 51,11 (± 12,65).

Résultats :

L'étude rapporte une séropositivité pour l'antigène de *H. pylori* chez les cas avec une prévalence de 86,8 % (dont 71.1% chez les hommes) ce qui est nettement supérieur par rapport aux témoins dont elle est de 67,5%. Ainsi, la présence de ces bactéries Gram négatif augmente le risque de 2,12 [IC_{95%} : (0,314-11,012)] de développer le cancer gastroduodénal dans la population étudiée sans tenir compte du sexe.

4.4. Infection fongique et risque de cancer

Tableau 14 : Infection fongique et cancer :

Trois (3) études associaient les candidas albicans avec le risque de cancer.

Titre	Auteur/année	Lieux d'étude	Relation étudiée	Type d'étude	Conclusion
Candidal Species Identification in Malignant and Potentially Malignant Oral Lesions with Antifungal Resistance Patterns	Bansal et al. 2018	<i>Canada</i>	Infection fongique et cancer	Transversale	Les Candidas peuvent jouer un rôle dans la cancérogenèse et aussi mener à la progression de la maladie pour être potentiellement mortelle
Cancer risk in patients with candidiasis: a nationwide population-based cohort study	Chung et al. 2017	<i>Taiwan</i>	Infection (candidas et cancer	Etude cohorte	Infection par candidas peut augmenter considérablement les risques de cancer
Increasing salivary acetaldehyde levels in heavy drinkers and smokers : a microbiological approach to oral cavity cancer	Homann et al. 2000	Finlande	Infection (candidas et bactéries gram +) et cancer.	Etude hybride : Cohorte + essai clinique	Les bactéries aérobies Gram positif et les levures étaient principalement associées à une production accrue d'acétaldéhyde considéré comme substance cancérigène à partir de l'éthanol

1) Rahul Bansal et al., « Candidal Species Identification in Malignant and Potentially Malignant Oral Lesions with Antifungal Resistance Patterns », Contemporary Clinical Dentistry 9, no 6 (2018): 309, https://doi.org/10.4103/ccd.ccd_296_18.

Objectif d'étude :

Estimer la prévalence de candida chez les sujets ayant :

- Des lésions cancéreuses.
- Des lésions précancéreuses.
- Des sujets ne portant aucune anomalie maligne.

Design de l'étude : transversale.

Population étudiée :

105 participants (84 hommes (80 %) 21 femmes (20 %) âgés de 25 à 70 ans) dont :

Groupe1 : 35 patients avec lésions précancéreuses.

Groupe2 : 35 cancéreux CB.

Groupe 3 :35 sujets sans cancer.

Résultats :

L'étude Confirme l'association des *Candidas* avec les lésions potentiellement malignes, elle estime une prévalence de 88,6% qui veut dire 31 sur 35 lésions cancéreuses, 45,7 % (16/35) dans les lésions précancéreuses et 0% chez les non cancéreux

Dans les lésions précancéreuses, *C. albicans* était l'espèce prédominante dans 100% des cas

Dans les cancers *C. albicans* était de 71 % des cas, *C.krusei* au taux de 19,6 % suivi de 9,7% de *C. tropicalis*.

2) Li-Min Chung et al., « Cancer Risk in Patients with Candidiasis: A Nationwide Population-Based Cohort Study », *Oncotarget* 8, n° 38 (8 septembre 2017), <https://doi.org/10.18632/oncotarget.18855>.

Objectif de l'étude :

Évaluer si l'infection à Candida est associée à un risque de cancer ultérieur à Taiwan

Design de l'étude : étude cohorte

Population étudiée :

Population totale n=69658

Non exposés (n = 34829)

Exposés au candidas albicans (n= 34829)

Résultats :

-Temps de suivi ≤1 an :

Dans les cancers de la cavité buccale : le RR = 1,31 ; [IC_{95%} (1,03, 1,67)]

Cancer de la tête et du cou : le RR=2,44 ; [IC_{95%} (0,89, 6,69)]

Lymphome non hodgkinien : le RR=6,39 ; [IC_{95%}(1,84, 22,1)]

- 1 an <Temps de suivi ≤5 ans :

Dans les cancers de la cavité buccale : le RR = 2,35 ; [IC_{95%} (1,15, 4,82)]

Cancer de la tête et du cou : le RR=2,64 ; [IC_{95%}:(1,54, 4,52)]

Lymphome non hodgkinien le RR= 1,69 [IC_{95%}:(0,66, 4,30)]

-Temps de suivi> 5 ans :

Dans les cancers de la cavité buccale : le RR= [1,68 IC_{95%}:(0,61, 4,61)]

Cancer de la tête et du cou :le RR=1,16 [IC_{95%} : (0,56, 2,38)]

Lymphome non hodgkinien : le RR= 1,05 [IC_{95%} : (0,46, 2,38)]

3) N. Homann et al., « Increased Salivary Acetaldehyde Levels in Heavy Drinkers and Smokers: A Microbiological Approach to Oral Cavity Cancer », *Carcinogenesis* 21, no 4 (1avril 2000): 663-68, <https://doi.org/10.1093/carcin/21.4.663>.

Objectif de l'étude :

- Etude cohorte

-Montrer l'association entre tabagisme et la consommation d'alcool, et l'augmentation de la production d'acétaldéhyde salivaire.

- Un essai clinique :

Une analyse microbienne chez les producteurs (élevé et faible) d'acétaldéhydes pour identifier le rôle microbien dans la production élevée d'acétaldéhyde considérée comme facteur important dans la cancérogénèse.

Design de l'étude : étude hybride (cohorte /essai clinique)

Population étudiée :

UN échantillon de 326 personnes (dont 159 femmes et 167 hommes), âgés de 41 à 58 ans en Finlande 2000 a été répartis en 4 groupes :

Groupe1 : Non-fumeur modérément alcoolique (173).

Groupe 2 : fumeur modérément alcoolique (82).

Groupe 3 : Non-fumeurs fort consommateur d'alcool (14).

Groupe 4 : Fumeurs et fort consommateur d'alcool (53).

Résultats :

L'exposition au tabac et la forte consommation d'alcool, augmente le taux d'acétaldéhyde salivaire de 60 à 75 % par rapport aux groupes témoins.

Les bactéries aérobies Gram positif et les levures étaient principalement associées à une production accrue d'acétaldéhyde.

Les levures sont présentes beaucoup plus chez les grands producteurs d'acétaldéhyde 8/10 (P=0.08) Vs2/10 (P = 0,02).

Corynebacterium a été trouvé chez tous les grands producteurs d'acétaldéhyde (10/10), par contre il est retrouvé seulement (6/10) parmi les faibles producteurs

La répartition des autres commensaux facultatifs *Streptococcus mutans*, *Haemophilus* et *Staphylococcus* dans les deux groupes ne présente aucune différence significative.

Aucune espèce bactérienne n'a été trouvée significativement plus fréquente dans la salive des producteurs d'acétaldéhyde à faible teneur.

4.5. Infection virale et risque de cancer

Tableau 15 : Infection virale et cancer

Six (6) études ont relié le cancer avec la présence de certains virus.

Titre	Auteur/année	Lieux d'étude	Relation étudiée	Type d'étude	Conclusion
Understanding personal risk of oropharyngeal cancer : risk-groups for oncogenic oral HPV infection and oropharyngeal cancer.	G D'Souza et al 2017	USA	Virus et cancer	Transversale	Papillomavirus humain (VPH) augmente Le risque du cancer de l'oropharynx
Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer.	D'Souza et al. 2007	Allemagne	Virus et cancer	Cas-témoins	Les preuves démontrent un rôle causal de <i>VPH</i> dans les cancers oropharyngés.
Human papillomavirus and oral cancer : the International Agency for Research on Cancer multicenter study.	Herrero et al. 2003	L'étude est multicentrique	Virus et cancer	Cas-témoins	Le <i>VPH</i> semble jouer un rôle étiologique dans de nombreux cancers de l'oropharynx
Association of Epstein-Barr virus infection with oral squamous cell carcinoma in a case-control study	Acharya et al. 2015	Thaïlande	Virus et cancer	Cas-témoins	<i>EBV</i> est un facteur de risque potentiel du carcinome épidermoïde
Prevalence of salivary epstein-barr virus in potentially malignant oral disorders and oral squamous cell carcinoma	Bagan et al. 2016	Espagne	Virus et cancer	Transversale	L'ADN <i>EBV</i> est corrélé plus au carcinomes épidermoïdes oraux que dans les troubles oraux potentiellement malins ou les témoins
Cytomegalovirus, Epstein-Barr virus and risk of breast cancer before age 40 years : a case-control study	Richardson et al. 2004	L'État de Victoria	Virus et cancer	Cas-témoins	Une relation semble être entre <i>CMV</i> et cancer du sein mais pas pour <i>EBV</i>

1) G D'Souza, T S McNeel, et C Fakhry, « Understanding Personal Risk of Oropharyngeal Cancer : Risk-Groups for Oncogenic Oral HPV Infection and Oropharyngeal Cancer », *Annals of Oncology* 28, no 12 (1 décembre 2017) : 3065-69, <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx535>.

Objectif :

Etudier la relation de L'ADN du *VPH* oral oncogène et le risque du cancer.

Design de l'étude : Transversale

Population étudiée :

13089 sujets ont été recensés (dont 6420 hommes et 6669 femmes) âgés de 20 à 69 ans en USA dans un délai de 5 ans (de 2009 à 2014).

Résultats :

L'ADN oncogène oral du *VPH* est estimé à 3,5 % avec (1.1%) chez les sujets âgés entre 20 et 69 ans.

VPH16 se trouve avec une proportion de 1.1%.

La plupart des groupes ont une faible prévalence oncogénique du *VPH*, le risque à vie de développer un cancer de l'oropharynx existe chez les personnes infectées mais demeure faible (37 pour 10 000).

2) Gypsyamber D'Souza et al., « Case-Control Study of Human Papillomavirus and Oropharyngeal Cancer », *New England Journal of Medicine* 356, no 19 (10 mai 2007): 1944-56, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa065497>.

Objectif de l'étude :

Évaluer l'association entre l'infection au *VPH* et le cancer de l'oropharynx.

Design de l'étude : Cas-témoins.

Population étudiée :

100 cas de cancer de l'oropharynx (dont 14 femmes et 86 hommes) âgés de 50 à 69 ans comparés à 200 sujets témoins (dont 28 femmes et 172 hommes).

Résultats :

-L'infection orale par le VPH de type 16 (VPH-16) augmente le risque de cancer avec un OR=14,6 [IC95 % :(6,3 à 36,6)].

- L'infection orale par l'un des 37 types de VPH augmente le risque de cancer avec un OR=12,3 ; IC95% :(5,4 à 26,4)]. Les preuves ci-dessus démontrent un rôle causal de VPH dans les cancers oropharyngés.

3) Rolando Herrero et al., « Human Papillomavirus and Oral Cancer : The International Agency for Research on Cancer Multicenter Study », Journal of the National Cancer Institute 95, no 23 (3 décembre 2003): 1772-83.

Objectif :

Évaluer l'association entre VPH/cancer.

Design de l'étude : Cas-témoins.

Population étudiée :

Un groupe de cas (n= 1670) participants dont (880 hommes et 535 femmes) ,1415 avec cancer de la cavité buccale et 255 avec cancer de l'oropharynx,

Groupe de témoins : n= 1732 candidats dont (1078 (62,2%) hommes et 654 (37,8%) femmes).

Résultats :

L'ADN du *VPHa* été identifié dans des échantillons de biopsie des cancers de la cavité buccale (prévalence = 3,9 %), les cancers oropharyngés (18.3%), augmentant chez les cas le risque de transformations malignes avec OR= 4,9 [IC_{95%} : (2,6 – 9,1)]

En parallèle l'ADN du *VPH* dans les cellules accroît le risque avec un OR= 2,0 [IC_{95%} : (0,7-5,1)]

4). Sulav Acharya et al., « Association of Epstein-Barr Virus Infection with Oral Squamous Cell Carcinoma in a Case-Control Study », Journal of Oral Pathology & Medicine 44, no 4 (avril 2015): 252-57, <https://doi.org/10.1111/jop.12231>.

Objectif de l'étude :

Recherche d'une éventuelle relation entre *EBV* et risque de carcinome épidermoïde oral.

Design de l'étude : Cas-témoins.

Population étudiée :

Groupe de cas (n=91) patients diagnostiqués d'un cancer (dont 53 (58,2%) femmes et 38 (41,8%) hommes) avec un âge moyen de 62,7,

Groupe témoins (n= 94), dont 56 (59.6%) femmes et 38 (40.4%) hommes), avec un âge moyen de 62 ans.

Resultats :

Epstein-Barr virus est présent avec une proportion de 45,05% chez les patients avec carcinome épidermoïde et seulement 18,08% chez des non-cancéreux (P < 0,001).

La présence de ce virus prétend augmenter avec un OR=3,76 ; IC_{95%} (1,564-7,11)] (P = 0,003)

5). Bagan et al., « Prevalence of salivary Epstein-Barr virus in potentially malignant oral disorders and oral squamous cell carcinoma », Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal, 2016, e157-60, <https://doi.org/10.4317/medoral.20785>.

Objectif de l'étude :

Recherche d'une éventuelle relation entre *EBV* et risque de cancer.

Design de l'étude : Transversale.

Population étudiée :

Un total de 91 sujets a été recensé puis divisé en trois groupes dont :

12 sujets avec carcinomes épidermoïdes oraux.

12 sujets avec troubles oraux potentiellement malins.

47 témoins sains.

Résultats :

Sans tenir compte du sexe l'analyse salivaire a démontré que l'*EBV* était présents dans :

-Groupe 1 : p= 58,3 %

-Groupe 2 : p=41,7%

-Groupe 3 : p=40,4%

6) A K Richardson et al., « Cytomegalovirus, Epstein-Barr Virus and Risk of Breast Cancer before Age 40 Years: A Case-Control Study », British Journal of Cancer 90, no 11 (juin 2004): 2149-52, <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6601822>.

Objectif de l'étude :

Etude de l'association du virus *EBV* ou *CMV* et le risque du cancer du sein.

Design de l'étude : Cas-témoins.

Population étudiée :

Des échantillons de sang ont été prélevés de 393(cas) et 295 témoins âgées moins de 40ans

Le plasma stocké était disponible pour 208 (cas) et 169 (témoins)

Résultats :

Les valeurs des IgG *CMV* et *EBV* ont été mesurées en unités de densité optique (OD)

Pas de différence dans la prévalence de la séropositivité pour le *CMV* ou l'*EBV* entre les cas et les témoins :

- Le *CMV* est présent chez 59% Vs57%chez les Témoins (P=0,8)

- L'EBV *est présent chez 97% des Cas* et 96% des témoins :96%, $P=0,7$.

Chez les femmes séropositives, les taux moyens d'IgG étaient plus élevés que chez les témoins pour le CMV (1,20 vs 0,98 OD, $P=0.005$) mais pas pour le EBV (2,65 vs 2,57 OD, $P=0.5$).

Les rapports de côtes ajustées par OD :

IGG de CMV un OR = 1,46 [IC_{95%} : (1,06 – 2,03)]

IGG de l'EBV un OR =1,11 [IC_{95%} : (0,93 –1,33)]

Une relation semble être entre L'IGG du *CMV* et cancer du sein mais pas pour *EBV*

5. Discussion

5. Discussion

Notre revue systématique de littérature vise à recueillir des informations préliminaires sur la relation entre les infections endodontiques notamment les parodontites apicales et les lésions tumorales potentiellement malignes. Elle s'avère ainsi, la première à exploiter une telle relation vue que la majorité des études retrouvées s'orientent plus à étudier la liaison entre les infections dentaires et le risque de cancer du point de vue seulement parodontal.

Quelques rares études ont étudié la corrélation entre les caries profondes⁽⁹¹⁾⁽⁷⁶⁾ ou bien les dents extraites⁽⁷⁶⁾ avec la cancérogénèse sachant bien que plusieurs études confirment que la majorité des extractions faites, étaient de cause carieuse non pas parodontales ou bien à but orthodontique.⁽⁹²⁾⁽⁹²⁾

Sur ces bases, nos recherches se sont focalisées sur l'ensemble des facteurs de risque du cancer en corrélation avec les phénomènes des pathologies endodontiques et périapicales, en utilisant les données des études épidémiologiques déjà faites dans le monde pour confirmer notre hypothèse de recherche

La revue systématique a mis l'accent sur différents types de cancer tels que le cancer gastrique et colorectal, il a été démontré que *Helicobacter pylori* peut doubler le risque de cancer gastrique, tandis que *Fusobacterium Nucleatum* et *Bactéroïde fragilis* marque seulement une présence dans les tumeurs colorectales⁽⁷⁷⁾⁽⁹³⁾⁽⁹⁴⁾⁽⁹⁵⁾, pour le cancer du pancréas une liaison a été émise avec le risque de cancer lors de la présence de *P. gingivalis* et *A. actinomycetes comitans* suivi d'un faible risque pour *P. intermedia* et *T. forsythia*, le cancer de oropharynx est associé à la présence de *E. Feacalis* *S. anginosus*, *C. albicans*, *HPV* et *EBV* le risque varie entre 1.3 et 12.3 chez les sujets présentant ces germes.⁽⁹⁶⁾⁽⁹⁷⁾⁽⁹⁸⁾⁽⁹⁹⁾⁽¹⁰⁰⁾⁽¹⁰¹⁾

Le cancer du sein semble être l'un des types de cancers dont le taux d'infections endodontiques a été trouvé en grande proportion avec une susceptibilité à avoir une néoplasie du même côté où les canaux endodontiques s'y trouve⁽¹⁰²⁾. L'un des pathogènes qui semble avoir une relation comme l'a démontré une étude rétrospective est le *CMV*⁽¹⁰³⁾.

Directement ou indirectement, les agents infectieux produisent des résultats à long terme induisant des transformations malignes ; que ça soit par leurs produits ou bien par la réponse immunitaire à ces agents infectieux. De ce faite on a opté à la recherche des études sur les infections endodontiques mais aussi sur les résultantes de cette infection (germes et leurs produits métaboliques) ainsi que médiateurs de l'inflammation et le risque de cancer⁽⁵⁾.

5.1. Caries, leurs complications et risque de cancer

Une éventuelle association entre les caries, leurs complications à savoir les infections endodontiques et péri apicales et le cancer existe en effet ;

De plus, le taux important de pathologies endodontiques chez des patientes avec cancer du sein ⁽¹⁰²⁾, une autre étude rapporte aussi le rôle caractéristique des molaires extraites suite aux caries profondes avec le risque de la carcinogenèse avec une proportion élevée chez les femmes par rapport aux hommes⁽⁷⁶⁾ ; ce qui peut être causé par les changements hormonaux ⁽¹⁰⁴⁾, soulignant que le cancer le plus répondu chez les femmes était le cancer du sein et pour les hommes était le cancer de prostate dans la tranche d'âge étudiée⁽⁷⁶⁾ ; cela appuyait la relation positive que joue l'infection/inflammation dans la cancérogenèse et le rôle des soins dentaires dans la prévention. ⁽⁷⁶⁾.

Les bactéries piégées à l'intérieur des structures dentaires migrent dans tout le corps. Ils peuvent infecter n'importe quel organe, glande ou tissu et peuvent les endommager. ⁽¹⁰⁵⁾

L'extraction des tissus infectés de façon chronique, comme les dents, favorise la rémission des patients cancéreux ⁽⁶⁰⁾.

De plus les preuves fournies par les expériences de Price suggèrent que les infections dentaires peuvent produire des réactions anaphylactiques localisées, comme des irritations de la peau et des muqueuses, qui peuvent évoluer vers des conditions précancéreuses. Les deux études de Price et Issels étaient en faveur de la position que pratiquement toutes les dents sans pulpes et infectées devraient être extraites ⁽¹⁰⁵⁾.

Tezal et al. 2013, renforce cette supposition en marquant une relation inverse entre les traitements endodontiques et le port de couronnes dentaires ce qui certifie leur rôle protecteur. En contrepartie, les dents absentes pour causes parodontales sont suggérées comme étant facteur de risque qui peut tripler le risque de cancer.

Elle a aussi démontré une tendance négative au développement des cancers de la tête et du cou chez des sujets présentant des caries, en soutenant l'idée de l'effet bénéfique potentiel des bactéries lactiques et la réponse immunitaire associée à ce type de lésions malignes ⁽⁹¹⁾.

Les preuves scientifiques à l'appui de la pertinence générale des infections endodontiques comme facteurs de risque des cancers sont demeurées maigres. Nous devrions considérer le nombre d'études disponibles comme une limitation et, par conséquent, les résultats ont un pouvoir statistique relativement faible. De plus il est impossible de sélectionner les maladies endodontiques à part pour les évaluer en tant que facteurs de risques de la cancérogénèse ;

d'autres sites infectieux peuvent être présents., ce qui peut réduire les chances de confirmation de notre hypothèse.

Pour cela, les connaissances évoluées sur les mécanismes de la maladie cancéreuse nous ont permis d'établir d'autres liaisons possibles qui pourront expliquer cette relation car plusieurs mécanismes au total, l'infection focale, les lésions toxiques métastatiques et, comme il est récemment révélé, les réactions inflammatoires pourraient être une cause majeure pour le déclenchement de lésions cellulaires à l'origine de tumeurs potentiellement malignes.

5.2. Inflammation et cancer

La dissémination des endotoxines des bactéries Gram négatif, tels que les lipopolysaccharides (LPS), directement dans la circulation sanguine, peuvent provoquer une augmentation dans la circulation des médiateurs d'inflammation systémiques, tels que la protéine C-réactive (CRP), l'IL-6 et le TNF- α . Ceci peut alors induire une inflammation chronique systémique par l'intermédiaire d'une colonisation de sites éloignés de la cavité buccale par ces bactéries endodontiques pathogènes ⁽¹⁰⁶⁾.

De leurs côtés, les médiateurs de l'inflammation favorisent la cancérogénèse et le pouvoir invasif des cellules tumorales; la relation causale des agents pro-inflammatoires avec le cancer est donc largement acceptée tandis que les cytokines anti inflammatoires jouent un rôle protecteur⁽¹⁰⁷⁾⁽⁹⁰⁾.

Rajoutant à ça que toute réaction inflammatoire peut être néfaste chez les sujets cancéreux, il est bien démontré que TNF α provoque une augmentation de l'expression de 120 gènes lié à la division cellulaire et l'invasion du cancer ⁽⁹⁰⁾.

5.3. Infection et cancer

L'étude de Prince n'était pas précise concernant la corrélation entre le cancer et l'infection endodontique, mais a ouvert par ailleurs les portes sur la théorie de l'infection focale selon laquelle de nombreuses maladies chroniques, y compris les maladies systémiques peuvent apparaître, il a démontré que les germes et leurs toxines peuvent engendrer beaucoup de troubles dans l'organisme.

Pour cela, dans la conception de notre revue systématique, nous avons mis l'accent que sur des articles évaluant l'association entre le cancer et les infections bactériennes, virales et parasitaires qu'on peut trouver dans les canaux endodontiques et infections péri apicales avec le cancer.⁽¹⁰⁵⁾

5.3.1. Bactéries et cancer

Nous concluons ainsi de cette revue que les bactéries Gram négatif ont un fort pouvoir cancérigène.

Du fait que l'*Helicobacter pylori*, *bactéroïde fragilis*, *porphyromonas gingivalis* et *AAC* peuvent doubler le risque de ce pouvoir, elles semblent avoir une liaison avec les cancers du tube digestif (gastrique, colorectal) et pancréatique ⁽⁹⁵⁾⁽⁹³⁾⁽¹⁰¹⁾.

Quant aux bactéries Gram positif, une forte abondance de *fusobactérium nucléatum* a été distinguée dans les deux études de prévalence incluses ⁽⁷⁷⁾⁽⁹⁴⁾, de même pour *Streptococcus Anginosus*⁽⁹⁹⁾.

Cependant, ces conclusions sont encore à vérifier puisqu'il n'a pas encore été démontré si l'abondance du *F. nucléatum* dans les tumeurs colorectales et *S. anginosus* dans les tumeurs orales est une cause ou plutôt une conséquence ⁽⁹⁵⁾⁽⁹³⁾⁽¹⁰¹⁾. Il est souligné que la présence de *fusobactérium nucléatum* au niveau des tissus cancéreux augmente la susceptibilité de présenter des métastases ganglionnaires régionales, telles que déterminées par leur TNM (tumeur, ganglion, métastases)

L'évaluation clinique de (Boonantananasarn et al 2012), a démontré une nette exubérance de *E. faecalis* dans les cancers buccaux et sa capacité d'activer l'EGFR par la production de H₂O₂, une molécule de signalisation qui active plusieurs voies de signalisation ⁽⁹⁸⁾. Ce qui contredit l'étude rétrospective de (Tezal et al 2013) qui rapporte que les bactéries lactiques Gram positif jouent un rôle protecteur des cancers de la tête et du cou ⁽⁹¹⁾.

5.3.2. Virus et cancer

Les récentes découvertes concernant l'abondance de *EBV* et *HPV* dans les tumeurs oropharyngées ⁽¹⁰⁸⁾⁽⁹⁶⁾, leurs capacités d'induire les transformations malignes notamment *HPV* est remarquable douze fois d'avantage. Deux études rétrospectives appuient cette avis, *HPV16* est l'un des types les plus cancérigènes, suggérant ainsi une nécessité de prévention de ce germe ⁽¹⁰⁹⁾⁽¹¹⁰⁾.

Quant à *EBV* il est fortement lié au cancer oropharyngé ; plus dans les carcinomes épidermoïdes que dans d'autres types de troubles potentiellement malins ⁽⁹⁷⁾, mais pas au cancer du sein selon nos résultats, contrairement à *CMV* dont une relation causale semble exister ⁽¹⁰³⁾.

5.3.3. Candidas et cancer

L'étude de l'association de Candidas avec le cancer a prouvé que ce dernier était retrouvé en grande abondance dans les tissus cancéreux et précancéreux de la cavité buccale, démontrant aussi que l'espèce la plus retrouvée était *Candidas Albicans*.⁽¹⁰⁰⁾

Ce qui est en concordance avec l'étude cohorte qui a prouvé une augmentation considérable du risque de différents cancers telle les cancers de la cavité buccale, cancer de la tête et du cou et lymphome non hodgkinien⁽¹¹¹⁾.

5.3.4. Microbes /alcool, tabac et risque de cancer :

Une nouvelle approche microbiologique de la cancérogenèse associée à l'éthanol au niveau des différents sites anatomiques oraux a été élucidé par une étude hybride menée en Finlande. L'étude rapporte que les mécanismes pathogéniques de la cancérogenèse associée à l'alcool dans le tube digestif supérieur ne sont toujours pas clairs, car l'alcool n'est pas cancérogène.

Cependant, il est de plus en plus évident qu'une grande partie de l'action tumorale de l'alcool pourrait être médiée par son premier métabolite l'acétaldéhyde, toxique et cancérogène. L'acétaldéhyde est produit à partir de l'éthanol dans l'épithélium par les déshydrogénases de l'alcool muqueux, mais des niveaux beaucoup plus élevés proviennent de l'oxydation microbienne de l'éthanol par la microflore orale.⁽¹¹²⁾

La salive récoltée par stimulation à la paraffine a été prélevée et la production microbienne d'acétaldéhyde à partir d'éthanol a été mesurée. Le tabagisme et une forte consommation d'alcool ont été les facteurs les plus importants dans l'augmentation de la production microbienne d'acétaldéhyde.

L'analyse bactériologique a révélé que les bactéries aérobies Gram positif et les levures généralement *Candidas albicans* étaient principalement associées à une production accrue d'acétaldéhyde.⁽¹¹²⁾

L'augmentation de l'activité microbienne locale de la production d'acétaldéhyde salivaire due à l'éthanol chez les fumeurs et les grands buveurs pourrait être une explication biologique de l'action cancérogène synergique observée de l'alcool et du tabac sur le cancer du tractus gastro-intestinal supérieur.

Nous pensons de cette étude que certains germes peuvent avoir une influence sur la production locale d'acétaldéhyde à partir de l'éthanol, ce qui nous mène à déduire l'importance de l'hygiène buccale surtout chez les buveurs d'alcool et les sujets tabagiques car ça pourrait promouvoir le risque de cancérogenèse.⁽¹¹²⁾

Ainsi, nous concluons que les données probantes émergentes peuvent fournir des indications pour des stratégies visant à cibler le microbiote, les cellules immunitaires et les altérations moléculaires tumorales pour la prévention et le traitement des cancers.

Conclusion

Conclusion

Depuis les travaux fondateurs de Weston Price (1923) et Joseph Issels(1970) identifiant un lien de causalité direct entre l'infection buccale ou précisément endodontique et les pathologies dégénératives , la recherche académique dans le domaine est florissante ;Plusieurs germes semblent être en corrélation empirique avec l'apparition des lésions tumorales, leurs propriétés virulentes présentent des répercussions graves sur l'organisme. L'inflammation était mentionnée comme l'une des voies inattendues dont les infections augmentent le risque d'oncogenèse. Plus l'hygiène dentaire est défectueuse, plus les maladies endodontiques s'y trouvent. Plus le stress cellulaire devient continu et plus les réponses immunitaires de l'hôte face aux agressions deviennent dépassées, plus les transformations malignes sont menaçantes.

Le cancer représente un véritable enjeu de santé publique avec une croissance fulgurante dans le monde entier, atteint un taux inégalé de 12 millions de nouveaux cas en 2008⁽¹⁾. Le coût sur le plan humain, social et économique est considérable en raison de la chronicité et des complications parfois sévères de cette affection.

Notre étude ne répond pas à notre problématique d'une façon linéaire car le risque de cette pandémie semble être ignorée ; elle s'avère ainsi, la première à exploiter une telle relation vue que la majorité des études retrouvées s'orientent plus à étudier la liaison entre les infections dentaires et le risque de cancer du point de vue seulement parodontale.

Cependant, bien que non spécifiques, les atteintes odontostomatologiques et endodontiques sont plus fréquentes, plus sévères et plus destructrices chez le patient cancéreux que dans la population générale. Compte tenu des implications entre les infections et le cancer, il est urgent que les professionnels de santé unissent leurs efforts dans l'intérêt du malade. Le réseau de soins est une opportunité pour parvenir à une plus grande efficacité dans la prise en charge et l'éducation de ces patients. Les dentistes doivent s'appliquer à donner les conseils essentiels à la bonne observance des recommandations utiles aux gens et à se soucier des risques potentiels de complication liés aux infections endodontiques.

Une autre étude cas témoin est actuellement en projet. Cette dernière permettra de mieux étudier cette hypothèse.

Compte tenu des difficultés rencontrées au cours de notre étude, des efforts seront réalisés pour améliorer la diffusion de l'enquête auprès des patients cancéreux mais aussi de mieux informer les professionnels de santé de ce secteur ainsi que le public.

Ce mémoire de fin d'étude nous a permis de cumuler énormément de connaissances relatives au sujet en question. Nous avons pu surpasser les difficultés rencontrées à toutes les étapes de la recherche et avons pu analyser et solutionner les carences.

Ce travail de réflexion et de recherche, que nous considérons positif dans son ensemble, reste cependant à améliorer en nous associant aux futures recherches dans le domaine.

Références bibliographiques

Références Bibliographiques

1. Zineb B, Siham M. Evaluation des coûts du cancer des poumons : Cas de la wilaya de Béjaïa. Université Abderrahmane Mira De Bejaia, Faculté Des Sciences Economiques, Commerciales Et Sciences De Gestion, Département Des Sciences Economiques.; 2014.
2. Lasserre, A. La prévention primaire des cancers en France. juin 2015;
3. Plummer M, de Martel C, Vignat J, Ferlay J, Bray F, Franceschi S. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. *The Lancet Global Health*. sept 2016;4(9):e609-16.
4. Adama LY, Jennifer Juvénal. AfroCancer : un réseau international contre le cancer. 23 mars 2018; Disponible sur: <http://lazareff-lebars.com/le-cancer-en-afrique-enjeux-de-sante-et-de-developpement-durable-table-ronde-12-fevrier-2018/>
5. Shurin MR, Thanavala Y, Ismail N, éditeurs. *Infection and Cancer: Bi-Directorial Interactions* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2015 [cité 19 déc 2018]. Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-20669-1>
6. Price, Weston Andrew. Dental infections, oral and systemic [Internet]. Vol. I, p. 644-[648] ; vol. II, p. 415-416. 1923. Disponible sur: <https://archive.org/details/dentalin02pric/page/268>
7. Fouad AF, éditeur. *Endodontic microbiology*. Ames, Iowa: Wiley-Blackwell; 2009. 352 p.
8. Beisson J. Images pathologiques d'origine endodontique et anatomies dentaires particulières : analyse par CBCT petit champ de vue. Université Toulouse III– Paul Sabatier, Faculté De Chirurgie Dentaire; 2015.
9. Paul Monsarrat, Bertrand Arcaute, Ove A., Peters, Elisabeth Maury, Norbert Telmon, et al. Interrelationships in the Variability of Root Canal Anatomy among the Permanent Teeth: A Full-Mouth Approach by Cone- Beam CT. 20 oct 2016;13.
10. SashiNallapati. Anatomie canalaire et traitement endodontique. 30 juin 2010;239-61.
11. Marie Georgelin-Gurgel. Limiter les risques d'échecs du traitement endodontique au CHU de Toulouse. Université D'auvergne – Clermont I; 2012.
12. GIRSCH P. Aspects cliniques et histologiques des kystes et granulomes periapicaux : à propos de 30 cas. Académie De Nancy-Metz, Université Henri Poincaré-Nancy 1, Faculté D'odontologie; 2006.
13. Martinho FC, Chiesa WMM, Leite FRM, Cirelli JA, Gomes BPFA. Antigenicity of Primary Endodontic Infection against Macrophages by the Levels of PGE2 Production. *Journal of Endodontics*. mai 2011;37(5):602-7.
14. Brittan JL, Sprague SV, Macdonald EL, Love RM, Jenkinson HF, West NX, et al. In vivo model for microbial invasion of tooth root dentinal tubules. *Journal of Applied Oral Science*. avr 2016;24(2):126-35.
15. Hirsch C, Tegtmeyer N, Rohde M, Rowland M, Oyarzabal OA, Backert S. Live *Helicobacter pylori* in the root canal of endodontic-infected deciduous teeth. *Journal of Gastroenterology*. août 2012;47(8):936-40.

16. Mahmoud Torabinejad, Ashraf F. Fouad,, Richard E. Walton. Endodontie principes et pratique. In: 5th edition. 2016, Elsevier Masson SAS.; 2015. p. 514. Disponible sur: www.elsevier-masson.fr
17. Jacinto RC, Montagner F, Signoretti FGC, Almeida GC, Gomes BPFA. Frequency, Microbial Interactions, and Antimicrobial Susceptibility of *Fusobacterium nucleatum* and *Fusobacterium necrophorum* Isolated from Primary Endodontic Infections. *Journal of Endodontics*. déc 2008;34(12):1451-6.
18. Persoon, I.F. Insights into the bacterial and fungal ecology of endodontic infections. UvA-DARE is a service provided by the library of the University of Amsterdam (<http://dare.uva.nl>) [Internet]. 2016; Disponible sur: (<http://dare.uva.nl>)
19. Gunnar Bergenholtz, PrebenHørsted-Bindslev, ClaesReit. Textbook of Endodontology. 2eme éd. 2010.
20. Li H, Chen V, Chen Y, Baumgartner JC, Machida CA. Herpesviruses in Endodontic Pathoses: Association of Epstein-Barr Virus with Irreversible Pulpitis and Apical Periodontitis. *Journal of Endodontics*. janv 2009;35(1):23-9.
21. Jean-Sébastien GOUET. Biofilms bactériens et implications en endodontie. *Rev OdontStomat*2011;40:18-31. 15 sept 2010;18-31.
22. Mahmoud Torabinejad, Ashraf F. Fouad,, Richard E. Walton. Endodontie PRINCIPES ET PRATIQUE. In: 5th edition. 2016, Elsevier Masson SAS.; 2015. p. 514. Disponible sur: www.elsevier-masson.fr
23. Siqueira JF, Alves FRF, Rôças IN. Pyrosequencing Analysis of the Apical Root Canal Microbiota. *Journal of Endodontics*. nov 2011;37(11):1499-503.
24. Chivatxaranukul P, Dashper SG, Messer HH. Dentinal tubule invasion and adherence by *Enterococcus faecalis*. *International Endodontic Journal*. oct 2008;41(10):873-82.
25. BRAYCZEWSKI T. Impact des foyers infectieux bucco-dentaires sur les tendinopathies : le point en 2016 [Internet]. Université Du Droit Et De La Sante De Lille, Faculte De Chirurgie Dentaire; 2016. Disponible sur: <https://pepite-depot.univ-lille2.fr/nuxeo/site/esupversions/f98ca7d6-80ac-4825-91ac-d9f5436c8686>
26. HOCEINI A. Caractérisation de la microflore constitutive du biofilm bucco-dentaire de la plaque supra-gingivale chez des sujets indemnes de caries dentaires et des sujets cariés. Université de Tlemcen, Faculté des sciences de la nature de la vie et sciences de la terre et de l'univers, Département de biologie laboratoire de microbiologie appliquée a l'agroalimentaire, au biomédical et à l'environnement; 2017.
27. Sabeti M, Kermani V, Sabeti S, Simon JH. Significance of human cytomegalovirus and Epstein-Barr virus in inducing cytokine expression in periapical lesions. *J Endod*. janv 2012;38(1):47-50.
28. Priyanka Ghogre. Endodontic Mycology: A New Perspective of Root Canal Infection. 3 nov 2013;
29. Raghavendra Ainapur, SRINIDHI V.B, Prashant Bhasin. Yeasts in Endodontics : Role in Apical Periodontitis and its Management. 2013;

30. Figdor D, Sundqvist G. A big role for the very small-understanding the endodontic microbial flora. *Australian Dental Journal*. mars 2007;52:S38-51.
31. Sundqvist G, Figdor D. Life as an endodontic pathogen. Ecological differences between the untreated and root-filled root canals. *Endodontic Topics*. nov 2003;6(1):3-28.
32. Chavez de Paz L. Gram-positive organisms in endodontic infections. *Endodontic Topics*. nov 2004;9(1):79-96.
33. Siqueira JF, Rôças IN. Clinical Implications and Microbiology of Bacterial Persistence after Treatment Procedures. *Journal of Endodontics*. nov 2008;34(11):1291-1301.e3.
34. Luis Chávez de Paz. Redefining the Persistent Infection in Root Canals: Possible Role of Biofilm Communities. *Journal of Endodontics*. juin 2007;33(6):652-62.
35. Norrington DW, Ruby J, Beck P, Eleazer PD. Observations of biofilm growth on human dentin and potential destruction after exposure to antibiotics. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. avr 2008;105(4):526-9.
36. Stuart C, Schwartz S, Beeson T, Owatz C. *Enterococcus faecalis*: Its Role in Root Canal Treatment Failure and Current Concepts in Retreatment. *Journal of Endodontics*. févr 2006;32(2):93-8.
37. Pitt Ford, T. R., Ørstavik, Dag. *Essential endodontology : prevention and treatment of apical periodontitis* [Internet]. Oxford, OX ; Malden, Mass. : Blackwell Science, 1998. 1998. Disponible sur: <https://trove.nla.gov.au/work/6297000?selectedversion=NBD25310600#>
38. Archambaud, Clavé, Grosjean, Pasquier,. *Microbiologie de Prescott* 5e édition. 5ème édition. bruxelle; 2017.
39. Sedgley CM, Lennan SL, Appelbe OK. Survival of *Enterococcus faecalis* in root canals ex vivo. *International Endodontic Journal*. oct 2005;38(10):735-42.
40. INGLE, JI, BAKLAND, LK, BAUMGARTNER, JC. *ingle's Endodontics* 6. 2008. 1981 p.
41. ZERBATO M. Intérêt du dosage par microméthode de la Protéine C Réactive au cabinet de pédiatrie. [Nancy]: Henri Poincaré, Nancy 1 Faculté de Pharmacie; 2010.
42. Lasfargues J-J, Machtou P. Pathogenèse Des Lésions Périapicales. In: *Réalités Cliniques*. 2001.
43. Indre Graunaite, Greta Lodiene,, Vita Maciulskiene. Pathogenesis of Apical Periodontitis:aLiteratureReview. 3 sept 2011; Disponible sur: URL: <http://www.ejomr.org/JOMR/archives/2011/4/e1/v2n4e1ht.pdf>
44. Piette E, Goldberg M. *La dent normale et pathologique*. De Boeck; 2001.
45. Heydel P. *Les Infections Endodontiques Secondaires Et Persistantes : Estimation Des Coûts En Santé Publique*. Académie Nancy – Metz Université De Lorraine Faculté D'odontologie; 2016.
46. Jacinto RC, Montagner F, Signoretti FGC, Almeida GC, Gomes BPFA. Frequency, Microbial Interactions, and Antimicrobial Susceptibility of *Fusobacterium nucleatum* and *Fusobacterium necrophorum* Isolated from Primary Endodontic Infections. *Journal of Endodontics*. déc 2008;34(12):1451-6.

47. Pyysalo MJ, Pyysalo LM, Pessi T, Karhunen PJ, Öhman JE. The connection between ruptured cerebral aneurysms and odontogenic bacteria. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. nov 2013;84(11):1214-8.
48. Lechner J, Baehr V von. Impact of Endodontically Treated Teeth on Systemic Diseases. *Dentistry* [Internet]. 2018 [cité 17 oct 2018];08(03). Disponible sur: <https://www.omicsonline.org/open-access/impact-of-endodontically-treated-teeth-on-systemic-diseases-2161-1122-1000476-100079.html>
49. Gingell JC, Beckerman T, Levy BA, Snider LA. Central mucoepidermoid carcinoma. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*. avr 1984;57(4):436-40.
50. Eversole LR, Sabes WR, Rovin S. Aggressive growth and neoplastic potential of odontogenic cysts. With special reference to central epidermoid and mucoepidermoid carcinomas. *Cancer*. janv 1975;35(1):270-82.
51. Pitot HC, Loeb DD. Fundamentals of oncology [Internet]. Boulder, Colo.: NetLibrary; 2002 [cité 22 nov 2018]. Disponible sur: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&scope=site&db=nlebk&db=nlabk&AN=79187>
52. Tubiana M. Généralités sur la cancérogenèse☆☆Ce texte est très largement inspiré par l'appendice sur la cancérogenèse rédigé par R. Monier et moi-même pour le rapport sur les causes du cancer en France. L'auteur remercie beaucoup R. Monier pour les nombreuses et fructueuses discussions qu'il a eues avec lui. *Comptes Rendus Biologies*. 1 févr2008;331(2):114-25.
53. Robert J. Signalisation cellulaire et cancer [Internet]. Paris: Springer Paris; 2010 [cité 19 nov 2018]. Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/978-2-8178-0028-8>
54. BOUZAHAR. Mécanismes de l'oncogenèse M1 Immunologie. République Algérienne Démocratique et Populaire Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique Université Ferhat Abbas -Sétif 1- Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie Département de Biochimie; 2016.
55. Méjean A, Lebreton T. Diffusion métastatique, angiogenèse et métastasogenèse. *Progrès en Urologie*. mars 2010;20:S5-10.
56. Mesnil M. Jonctions communicantes et cancer : implications et perspectives. *médecine/sciences*. févr 2004;20(2):197-206.
57. Thierry Soussi. Cycle cellulaire et apoptose : le gène suppresseur de tumeur p53. avr 2000;
58. Smith GH. *Survivor's guide to reversing cancer: a journey from cancer to cure*. Langhorne, PA: ICNR Pub. Co.; 2004.
59. Levy TE. Hidden epidemic: silent oral infections cause most heart attacks and breast cancers. 2017.
60. Issels J. Cancer: a second opinion [Internet]. Garden City Park, N.Y.: Avery Pub. Group; 1999 [cité 19 févr 2019]. Disponible sur: <https://books.google.dz/books?isbn=075700279X>
61. Gerald H. Smith. *How Dental Infections Allow Cancer Growths*. 1981; Disponible sur: <http://www.dragonfly75.com/eng/dentalcause.html>

62. Huggins HA, Levy TE. Uninformed consent: the hidden dangers in dental care. Charlottesville, VA: Hampton Roads Pub. Co; 1999. 278 p.
63. Meinig G. Root canal cover-up. Lemon Grove, Calif.: Price-Pottenger nutrition Foundation; 2012.
64. Lechner J, von Baehr V. Stimulation of proinflammatory cytokines by volatile sulfur compounds in endodontically treated teeth. *International Journal of General Medicine*. mars 2015;109.
65. Gomes MS, Blattner TC, Filho MS, Grecca FS, Hugo FN, Fouad AF, et al. Can Apical Periodontitis Modify Systemic Levels of Inflammatory Markers? A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Endodontics*. 1 oct 2013;39(10):1205-17.
66. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, Inflammation, and Cancer. *Cell*. mars 2010;140(6):883-99.
67. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, Inflammation, and Cancer. *Cell*. mars 2010;140(6):883-99.
68. Hsu RYC, Chan CHF, Spicer JD, Rousseau MC, Giannias B, Rousseau S, et al. LPS-induced TLR4 signaling in human colorectal cancer cells increases beta1 integrin-mediated cell adhesion and liver metastasis. *Cancer Res*. 1 mars 2011;71(5):1989-98.
69. Thun MJ, Henley SJ, Gansler T. Inflammation and cancer: an epidemiological perspective. *Novartis Found Symp*. 2004;256:6-21; discussion 22-28, 49-52, 266-9.
70. Sharif O, Bolshakov VN, Raines S, Newham P, Perkins ND. Transcriptional profiling of the LPS induced NF-kappaB response in macrophages. *BMC Immunol*. 12 janv 2007;8:1.
71. Fosslien E. Molecular pathology of cyclooxygenase-2 in neoplasia. *Ann Clin Lab Sci*. janv 2000;30(1):3-21.
72. Bromberg J, Wang TC. Inflammation and Cancer: IL-6 and STAT3 Complete the Link. *Cancer Cell*. févr 2009;15(2):79-80.
73. Gandour-Edwards R, Trock BJ, Gumerlock P, Donald PJ. Heat Shock Protein and p53 Expression in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. mai 1998;118(5):610-24.
74. Han YW, Houcken W, Loos BG, Schenkein HA, Tezal M. Periodontal Disease, Atherosclerosis, Adverse Pregnancy Outcomes, and Head-and-Neck Cancer. *Advances in Dental Research*. mai 2014;26(1):47-55.
75. Aran D, Lasry A, Zinger A, Biton M, Pikarsky E, Hellman A, et al. Widespread parainflammation in human cancer. *Genome Biology* [Internet]. déc 2016 [cité 21 nov 2018];17(1). Disponible sur: <http://genomebiology.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13059-016-0995-z>
76. Virtanen E, Söder B, Andersson LC, Meurman JH, Söder P-Ö. History of Dental Infections Associates with Cancer in Periodontally Healthy Subjects: A 24-Year Follow-Up Study from Sweden. *J Cancer*. 2 janv 2014;5(2):79-85.
77. Katsuhiko Noshio. Association of *Fusobacterium nucleatum* with immunity and molecular alterations in colorectal cancer. *World Journal of Gastroenterology*. 2016;22(2):557.

78. Zhou Z, Chen J, Yao H, Hu H. Fusobacterium and Colorectal Cancer. *Front Oncol.* 2018;8:371.
79. Idrissi Janati A, Durand R, Karp I, Voyer R, Latulippe J-F, Emami E. Association entre les affections buccodentaires et le cancer colorectal : une revue et synthèse de la littérature. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique.* avr 2016;64(2):113-9.
80. Serene TP, Anderson DL. Isolation of Mycoplasma from Human Root Canals. *Journal of Dental Research.* mars 1967;46(2):395-9.
81. Niazi SA, Clarke D, Do T, Gilbert SC, Mannocci F, Beighton D. Propionibacterium acnes and Staphylococcus epidermidis Isolated from Refractory Endodontic Lesions Are Opportunistic Pathogens. *Journal of Clinical Microbiology.* 1 nov 2010;48(11):3859-69.
82. Narikiyo M, Tanabe C, Yamada Y, Igaki H, Tachimori Y, Kato H, et al. Frequent and preferential infection of Treponema denticola, Streptococcus mitis, and Streptococcus anginosus in esophageal cancers. *Cancer Science.* juill 2004;95(7):569-74.
83. Geng F, Liu J, Guo Y, Li C, Wang H, Wang H, et al. Persistent Exposure to Porphyromonas gingivalis Promotes Proliferative and Invasion Capabilities, and Tumorigenic Properties of Human Immortalized Oral Epithelial Cells. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* [Internet]. 24 févr 2017 [cité 18 déc 2018];7. Disponible sur: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fcimb.2017.00057/full>
84. Haapasalo M. Bacteroides spp. in dental root canal infections. *Dental Traumatology.* févr 1989;5(1):1-10.
85. Huycke MM, Abrams V, Moore DR. Enterococcus faecalis produces extracellular superoxide and hydrogen peroxide that damages colonic epithelial cell DNA. *Carcinogenesis.* mars 2002;23(3):529-36.
86. Mohd Bakri M, Mohd Hussaini H, Rachel Holmes A, David Cannon R, Mary Rich A. Revisiting the association between candidal infection and carcinoma, particularly oral squamous cell carcinoma. *J Oral Microbiol* [Internet]. 21 déc 2010 [cité 7 août 2018];2. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3084579/>
87. Shashikiran N. MEDLINE, pubmed, and pubmed central ®: Analogous or dissimilar. *Journal of Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry.* 2016;34(3):197.
88. Giustini D, Boulos MNK. Google Scholar is not enough to be used alone for systematic reviews. *Online J Public Health Inform.* 2013;5(2):214.
89. Mao Y, Lu Z. MeSH Now: automatic MeSH indexing at PubMed scale via learning to rank. *Journal of Biomedical Semantics* [Internet]. déc 2017 [cité 26 mars 2019];8(1). Disponible sur: <http://jbiomedsem.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13326-017-0123-3>
90. Goertzen C, Mahdi H, Laliberte C, Meirson T, Eymael D, Gil-Henn H, et al. Oral inflammation promotes oral squamous cell carcinoma invasion. *Oncotarget* [Internet]. 26 juin 2018 [cité 6 avr 2019];9(49). Disponible sur: <http://www.oncotarget.com/fulltext/25540>
91. Mine Tezal, Frank A. Scannapieco, Wactawski-Wende J, Meurman JH, Marshall JR, Rojas IG, et al. Dental Caries and Head and Neck Cancers. *JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery.* 1 oct 2013;139(10):1054.

92. Chava V, Nuvvula S, Nuvvula S. Primary culprit for tooth loss!! Journal of Indian Society of Periodontology. 2015;0(0):0.
93. Sarker KK, Kabir MdJ, Bhuyian AKMM uddin, AlamMdS, Chowdhury FR, Ahad MA, et al. H. pylori infection and gastric cancer in Bangladesh: a case-control study. International Journal of Surgery Oncology. nov 2017;2(10):e44.
94. M. Castellarin, R. L. Warren, Freeman JD, Dreolini L, Krzywinski M, Strauss J, et al. Fusobacterium nucleatum infection is prevalent in human colorectal carcinoma. Genome Research. 1 févr 2012;22(2):299-306.
95. Annemarie Boleij, Elizabeth M. Hechenbleikner, Goodwin AC, Badani R, Stein EM, Lazarev MG, et al. The Bacteroides fragilis toxin gene is prevalent in the colon mucosa of colorectal cancer patients. Clin Infect Dis. 15 janv 2015;60(2):208-15.
96. G D'Souza, T S McNeel, Fakhry C. Understanding personal risk of oropharyngeal cancer: risk-groups for oncogenic oral HPV infection and oropharyngeal cancer. Annals of Oncology. 1 déc 2017;28(12):3065-9.
97. Acharya S, Ekalaksananan T, Vatanasapt P, Loyha K, Phusingha P, Promthet S, et al. Association of Epstein-Barr virus infection with oral squamous cell carcinoma in a case-control study. Journal of Oral Pathology & Medicine. avr 2015;44(4):252-7.
98. KanitsakBoonanantanasarn, Ann Lindley Gill, Yap Y, Jayaprakash V, Sullivan MA, Gill SR. Enterococcus faecalis Enhances Cell Proliferation through Hydrogen Peroxide-Mediated Epidermal Growth Factor Receptor Activation. McCormick BA, éditeur. Infection and Immunity. oct 2012;80(10):3545-58.
99. Sasaki M, Yamaura C, Ohara-Nemoto Y, Tajika S, Kodama Y, Ohya T, et al. Streptococcus anginosus infection in oral cancer and its infection route: Streptococcus anginosus in oral cancer. Oral Diseases. 11 mai 2005;11(3):151-6.
100. Rahul Bansal, ShambulingappaPallagatti, Sheikh S, Aggarwal A, Gupta D, Singh R. Candidal species identification in malignant and potentially malignant oral lesions with antifungal resistance patterns. Contemporary Clinical Dentistry. 2018;9(6):309.
101. Xiaozhou Fan, Alexander V Alekseyenko, Wu J, Peters BA, Jacobs EJ, Gapstur SM, et al. Human oral microbiome and prospective risk for pancreatic cancer: a population-based nested case-control study. Gut. janv 2018;67(1):120-7.
102. Nguyen, Trung. Breast Cancer NOTES [Internet]. 2017. Disponible sur: <https://books.google.dz/books?isbn=1927091314>
103. Richardson AK, Cox B, McCredie MRE, Dite GS, Chang J-H, Gertig DM, et al. Cytomegalovirus, Epstein-Barr virus and risk of breast cancer before age 40 years: a case-control study. British Journal of Cancer. juin 2004;90(11):2149-52.
104. Kamal Kaoutar. La situation de la carie dentaire chez les adolescents de la Wilaya de Marrakech (Maroc) [Internet]. 2013. Disponible sur: <http://www.didac.ehu.es/antropo/>
105. Price WA. Dental Infections and the Degenerative Diseases [Internet]. Penton; 1923. Disponible sur: <https://books.google.dz/books?ISBN-13: 978-1527856561>

106. Segura-Egea JJ, Martín-González J, Castellanos-Cosano L. Endodontic medicine: connections between apical periodontitis and systemic diseases. *International Endodontic Journal*. oct 2015;48:933-51.
107. Shiels MS, Pfeiffer RM, Hildesheim A, Engels EA, Kemp TJ, Park J-H, et al. Circulating Inflammation Markers and Prospective Risk for Lung Cancer. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 18 déc 2013;105(24):1871-80.
108. Bagan L, Ocete-Monchon M, Leopoldo-Rodado M, Murillo-Cortes J, Diaz-Fernandez J, Medina-Gonzalez R, et al. Prevalence of salivary Epstein-Barr virus in potentially malignant oral disorders and oral squamous cell carcinoma. *Medicina Oral Patología Oral y CirugiaBucal*. 2016;e157-60.
109. Gypsyamber D'Souza, Aimee R. Kreimer, Viscidi R, Pawlita M, Fakhry C, Koch WM, et al. Case–Control Study of Human Papillomavirus and Oropharyngeal Cancer. *New England Journal of Medicine*. 10 mai 2007;356(19):1944-56.
110. Herrero R, Castellsagué X, Pawlita M, Lissowska J, Kee F, Balaram P, et al. Human papillomavirus and oral cancer: the International Agency for Research on Cancer multicenter study. *J Natl Cancer Inst*. 3 déc 2003;95(23):1772-83.
111. Alnuaimi AD, Wiesenfeld D, O'Brien-Simpson NM, Reynolds EC, McCullough MJ. Oral Candida colonization in oral cancer patients and its relationship with traditional risk factors of oral cancer: A matched case-control study. *OralOncology*. févr 2015;51(2):139-45.
112. N. Homann, J. Tillonen, Meurman JH, Rintamaki H, Lindqvist C, Rautio M, et al. Increased salivary acetaldehyde levels in heavy drinkers and smokers: a microbiological approach to oral cavity cancer. *Carcinogenesis*. 1 avr2000;21(4):663-8.

Introduction :

Le cancer est à l'origine d'un huitième de tous les décès dans le monde dont plusieurs agents infectieux sont incriminés, des recherches récentes ont montré des associations statistiques entre les infections dentaires et le cancer en général.

Objectif : étudier l'association entre les pathologies endodontiques et le risque du cancer

Matériels et méthodes : il s'agit d'une revue systématique de la littérature étudiant l'association entre l'infection endodontique et le risque de cancer. Plusieurs bases de données ont été utilisées (Medline /Pubmed, Google Scholar, Science direct, Springer link) ont été inclus les articles publiés entre 1923 -2018 avec les deux langues, sont exclus les méta analyses et les revues systématiques.

Résultats : Parmi les 4709 articles sélectionnés on a retenue 23 études concernant notre thématique, il est démontré que 93% de patients avec cancer du sein présentent des pathologies endodontiques, De plus les dents extraites semblent tripler le risque, les bactéries endodontiques engendrent des irritations de la peau et des muqueuses, qui peuvent évoluer vers des conditions précancéreuses, leurs extraction favorise la stabilisation de l'état des cancéreux, malgré qu'une étude contredit ces résultats en suggérant que les caries sont des facteurs protecteurs.

Les germes existant au niveau endodontique semblent être des facteurs de risque ; l'inflammation est suggérée comme étant l'un des mécanismes expliquant cette relation, en effet *Helicobacter pylori* peut doubler le risque de cancer gastrique, en outre au niveau des tumeurs colorectales *Fusobacterium Nucleatum* et *Bactéroïde fragilis* sont présents avec une forte prévalence. Aussi *P. gingivalis* et *A. actinomycètes comitans* sont liées à un risque accru de cancer pancréatique, suivi d'un faible risque pour *P. intermédia* et *T. forsythia*, de plus L'IGG du CMV augmente le risque du cancer du sein mais pas l'EBV.

Pour les cancers oropharyngés une prévalence non négligeable de *Entérocooccus faecalis*, *S. anginosus*, *Candida albicans*, EBV et HPV est observé et le risque de cancer varie entre 1.3 et 12.3 chez les sujets présentant ces germes.

Conclusion : En termes de ces résultats une relation semble exister entre les infections endodontiques et le cancer.

Mot clés : periapical periodontitis, infection endodontique, microorganismes, inflammation ainsi que cancers.

Introduction

Cancer is the cause of one-eighth of all deaths in the world, of which several infectious agents are incriminated, recent research has shown statistical associations between dental infections and cancer in general.

Objective : to study the association between endodontic pathologies and the risk of cancer

Materials and Methods: This is a systematic review of the literature investigating the association between endodontic infection and cancer risk. Several databases were used (Medline / Pubmed, Google Scholar, Direct Science, Springer link) were included articles published between 1923 -2018 with both languages, excluding meta analyzes and systematic reviews.

Results: Among the 4709 articles selected, 23 studies were selected according to our theme, it is shown that 93% of patients with breast cancer have endodontic pathologies, In addition the extracted teeth seem to tripled the risk, the bacteria endodontics cause irritation of the skin and mucous membranes, which can progress to precancerous conditions, their extraction promotes the stabilization of the condition of cancer patients, although one study contradicts these findings by suggesting that caries are protective factors. Existing germs at the endodontic level appear to be risk factors; inflammation is suggested as one of the mechanisms explaining this relationship, in fact *Helicobacter pylori* can double the risk of gastric cancer, in addition to colorectal tumors *Fusobacterium Nucleatum* and *Bacteroid fragilis* are present with a high prevalence.

Also *P. gingivalis* and *A. actinomycetes comitans* are linked to an increased risk of pancreatic cancer, followed by a low risk for *P. intermedia* and *T. forsythia*, in addition CMV IGG increases the risk of breast cancer but not EBV. For oropharyngeal cancers, a significant prevalence of *Enterococcus faecalis*, *S. anginosus*, *Candida albicans*, EBV and HPV is observed and the risk of cancer varies between 1.3 and 12.3 in subjects with these germs.

Conclusion:

In terms of these results, a relationship seems to exist between endodontic infections and cancer.

Key words: periapical periodontitis, endodontic infection, microorganisms, inflammation as well as cancers