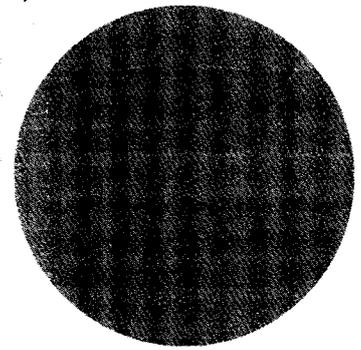


MDEU4/14

UNIVERSITE SAAD DAHLEB D- BLIDA
FACULTE DE MEDECINE
DEPARTEMENT DE MEDECINE DENTAIRE



ANNEE : 2014

MEMOIRE

Pour le

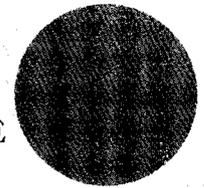
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE DENTAIRE

Réalisées par :

AZZOUZ ASMA

BELHIANI KARIMA

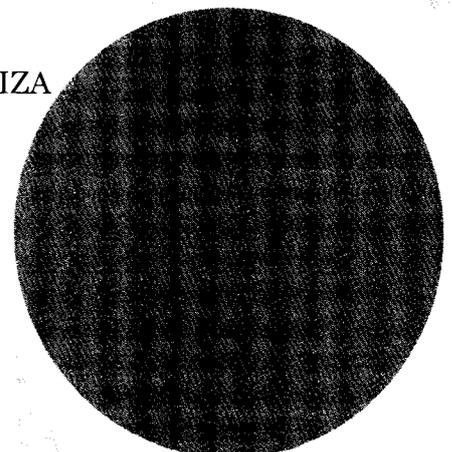
MAZARI FARIDA



Incidence de la maladie parodontale et
conséquence sur l'état général

Directeur du mémoire

MADAME LE DOCTEUR S. BOUMAIZA



Remerciements

Au bon Dieu:

« MERCI ALLAH-elhamdoulillah »

A notre directrice du mémoire

Madame le docteur S.Boumaiza

« Vous nous avez fait le grand honneur d'accepter la présidence et la direction de ce travail.

Merci de nous avoir suggéré ce sujet, de nous avoir conseillé et soutenu au cours de l'élaboration de ce travail.

L'intérêt, le soutien et les conseils que vous nous avez prodigués nous ont été d'un grand profit.

Nous vous sommes très reconnaissants pour toute l'aide que vous nous avez apporté pendant nos études que ce soit en stage clinique ou dans le cadre de la faculté. Travailler avec vous a toujours été un plaisir.

Veillez trouver ici le témoignage de nos sincères remerciements, l'expression de notre respect inconditionnel et de notre profonde admiration. »

A nos enseignants

« Nous vous remercions pour la qualité de l'enseignement que vous nous avez apporté durant notre cursus universitaire. Vous nous avez fait bénéficier de votre expérience avec enthousiasme et grande écoute. Votre disponibilité et votre gentillesse pour les patients nous sont un exemple. »

« Tous nos remerciements pour vos encouragements, votre sympathie et votre disponibilité. »

« Veuillez trouver dans ce travail le témoignage de notre très sincère reconnaissance et de notre respectueuse estime »

A nos parents

« Nous ne savons pas quoi vous dire si ce n'est tout simplement : merci de nous avoir toujours soutenu à tous moments... nous vous aimons. »

A nos amis

« Parce que vous êtes les meilleurs. »

A

« Tous ceux avec qui nous avons passé des moments inoubliables, ceux qui ont égayé nos études et qui ont participé de près ou de loin à ce travail »

Sommaire

Introduction

Chapitre 01 : parodonte et maladie parodontale

1. Le parodonte

1.1. La gencive

1.2. Le desmodonte

1.3. L'os alvéolaire

1.4. Le cément

2. La maladie parodontale

2.1. Définition

2.2. Facteurs étiologiques

2.3. Physiopathologie /Immunopathologie

2.4. Diagnostic

Chapitre 02 : Les effets systémiques de la maladie parodontale

1. Maladie parodontale et pathologies cardiovasculaires

1.1. Rappel de cardiologie

1.2. Epidémiologie

1.3. Maladie parodontale et l'athérosclérose

1.4. Maladie parodontale et dyslipidémie

1.5. Maladie parodontale et SCA

1.6. Maladie parodontale et AVC

1.7. Maladie parodontale et l'endocardite infectieuse

2. Maladie parodontale et diabète

2.1. Le diabète

2.2. Le diabète et l'inflammation

2.3. Incidence de la maladie parodontale sur le diabète

3. Maladie parodontale et affections respiratoires

3.1. L'hygiène bucco-dentaire et les affections respiratoires

3.2. Maladie parodontale et BPOC

3.3. Maladie parodontale et les pneumonies bactériennes

3.4. Maladie parodontale et abcès du poumon

3.5. Mécanismes pathogéniques

4. Maladie parodontale et naissances prématurées spontanées

4.1. Naissance prématurée

4.2. Mécanismes infectieux et travail prématuré

4.3. Lien entre la maladie parodontale et l'accouchement prématuré

5. Maladie parodontale et polyarthrite rhumatoïde

5.1. La polyarthrite rhumatoïde

5.2. Conséquences des maladies parodontales sur la polyarthrite rhumatoïde

Chapitre 03 : Traitement parodontal –Santé générale

1. Concepts et orientations thérapeutiques

2. Impact du traitement parodontal sur l'état générale

2.1. Traitement parodontal-Athérosclérose et ces complications

2.2. Traitement parodontal-Diabète

2.3. Traitement parodontal-Maladies respiratoires

2.4. Traitement parodontal-Grossesse

2.5. Traitement parodontal – Polyarthrite rhumatoïde

Conclusion

Bibliographie

Introduction :

Les maladies parodontales sont des maladies inflammatoires d'origine infectieuse, multifactorielles, très répandues. Elles sont associées à un état infectieux chronique et induisent en retour un état inflammatoire chronique. Les patients souffrant de parodontite (près d'un tiers de la population après 35 ans) présentent une réponse de l'hôte accrue et des modifications métaboliques systémiques. Des bactéries impliquées dans l'étiologie et la pathogenèse des maladies parodontales contribuent directement et/ou indirectement à un état inflammatoire systémique.

De nombreuses pathologies générales sont susceptibles de réduire les capacités de défense de l'organisme et donc d'influer sur la progression d'une maladie parodontale. Par ailleurs, les infections présentes dans la cavité buccale, et tout particulièrement les atteintes parodontales, sont susceptibles d'influer sur la santé générale. De nombreuses études semblent montrer un lien entre les pathologies parodontales et diverses pathologies générales.

La relation entre les affections de médecine générale et les affections parodontales est de plus en plus mise en évidence. Dans quelle mesure et sous quelle forme ces affections ont-elles une interaction sont des questions qui font actuellement l'objet de nombreuses études.

Au cours des 15 dernières années, de nombreuses publications ont identifié l'infection et l'inflammation bucco-dentaires/parodontales comme des facteurs de risque dans le développement et/ou la sévérité de certaines maladies et certains troubles systémiques. Ces recherches se sont concentrées sur le diabète sucré, les maladies cardiovasculaires, les complications à la naissance, la PR et les maladies respiratoires. D'autres associations ont été reportées (comme la démence, les maladies rénales chroniques et certaines formes de cancer), mais les publications sur ce sujet ne sont pas fiables. Outre l'importance de telles recherches pour la santé générale et la santé bucco-dentaire des patients suivis par des professionnels de la santé bucco-dentaire, leurs répercussions sont fondamentales pour l'avenir de la médecine bucco-dentaire dans le cadre des soins de santé, de l'enseignement et de la pratique interprofessionnels.

- Les publications portant sur l'association entre infection et inflammation bucco-dentaires/parodontales et certains troubles et maladies chroniques (ex : diabète sucré, maladies cardiovasculaires, complications à la naissance et maladies respiratoires) sont conséquentes, et comprennent des analyses in vitro, des études sur modèle animal, des études cliniques et des analyses épidémiologiques portant sur d'importantes bases de données de population.
- Ces associations sont biologiquement plausibles. Des effets directs de microorganismes buccaux sur les tissus et organes à distance (infection

focale) peuvent exister, tout comme l'effet systémique de médiateurs de l'inflammation produits dans les tissus atteints d'une affection parodontale en réponse à la flore microbienne. Il est également important de prendre en compte les cofacteurs communs qui existent entre les parodontites et de nombreuses maladies chroniques.

- Des méta-analyses et des revues systématiques suggèrent que le traitement conservateur des maladies parodontales chez les patients atteints de diabète sucré pourrait réduire les taux de HbA1c, au moins pendant 3 mois. Les études d'intervention menées chez les patients présentant un risque de développer des maladies cardiovasculaires se sont concentrées sur les marqueurs de substitution (ex : fonction endothéliale), dont les effets se sont révélés prometteurs, mais pas sur des résultats cliniques spécifiques (ex : infarctus du myocarde). Les études cliniques examinant l'effet de la thérapie parodontale sur les complications à la naissance ont révélé des résultats contradictoires.

- Il est important de souligner que les études d'intervention ne démontrent pas forcément un lien de cause à effet. **Des études cliniques supplémentaires, à long-terme et suffisamment puissantes, sont nécessaires afin de déterminer l'effet de la thérapie parodontale sur les résultats cliniques des maladies chroniques et des affections spécifiques.**

*L'existence de telles associations, malgré les controverses, renforce la nécessité d'une étroite collaboration entre le médecin et l'odontologiste, collaboration qui permet une prise en charge globale et optimale du patient.

La médecine parodontale correspond à une double relation dans laquelle, d'une part, les maladies parodontales ont une influence délétère sur certaines maladies systémiques et d'autre part, des pathologies générales aggravent l'évolution et la sévérité des parodontites. Ce domaine d'étude revêt une importance particulière, et ce pour plusieurs raisons. D'une part, il devient nécessaire de prendre en compte **le traitement parodontal comme thérapeutique préventive indispensable en santé publique et, d'autre part, d'intégrer la parodontologie à l'équipe médicale.**

Au travers ce travail, nous exposerons un panorama des différentes pathologies présentant des relations avec la maladie parodontale.

Chapitre 01 : Parodonte et maladie parodontale

1. Le parodonte :

C'est l'ensemble des tissus de soutien de la dent. Il est constitué de 4 tissus différents : la gencive, le ligament parodontal, l'os alvéolaire et le cément. Ces tissus sont distincts anatomiquement mais d'un point de vue fonctionnel ils sont interdépendants en ce qui concerne le maintien d'une structure de soutien saine et viable de la dent.

1.1. La gencive :

*Anatomie :

Le terme gencive désigne la muqueuse buccale qui entoure la dent et recouvre les procès alvéolaires dans leur portion coronaire. On peut écarter de la surface dentaire sa partie marginale, qui est la gencive libre, ou gencive marginale. Elle est attachée à la surface de la dent par l'épithélium de jonction, qui constitue le fond du sillon gingivo-dentaire ou sulcus gingival, sa profondeur est de l'ordre de 1 à 2 mm sur les côtés lingual et vestibulaire, et de 2 à 3 mm sur les faces proximales. L'attache épithéliale sépare les tissus du parodonte sous-jacent (conjonctif de la gencive, cément, os alvéolaire et desmodonte) du milieu buccal septique (salive et flore microbienne). Les tissus gingivaux interproximaux constituent la papille gingivale. La gencive attachée est fermement solidarisée à la dent et à l'os sous-jacent.

La gencive saine est ferme, de couleur rose pâle, présente un aspect en peau d'orange, le liseré gingival doit suivre de façon harmonieuse le collet de la dent sur tout son pourtour.

*Histologie :

La gencive se compose de tissu conjonctif fibreux recouvert d'épithélium pavimenteux stratifié

-L'épithélium gingivale de surface : Sa structure histologique est de type pavimenteux stratifié et kératinisé avec : une couche germinative, une couche épineuse, couche granuleuse et une couche cornée. Environ 90% des cellules de l'épithélium gingival sont kératogène (kératinocytes) Les autres cellules sont les mélanocytes, les cellules de Langerhans, et les cellules non spécifiques.

-Le tissu conjonctif: Plus de la moitié de cellules gingivales sont des fibroblastes (plus de 50%), les mastocytes et les macrophages sont en grand nombre. On reconnaît dans le tissu conjonctif trois types de fibres : collagènes, réticulaires, et élastiques. Les cellules, les fibres, les nerfs et les

vaisseaux de la gencive sont enfouis dans une substance fondamentale visqueuse constituée de protéoglycanes et d'acide hyaluronique.

1.2. Le desmodonte : ligament alvéolo-dentaire ou périodonte :

C'est une articulation très peu mobile : amphiarthrose. C'est un tissu conjonctif constitué par tout un réseau de fibres orientées, groupées en faisceaux, qui sont ancrées dans le ciment par une extrémité et dans l'os alvéolaire par l'autre. Le desmodonte comble l'espace existant entre la racine et l'os alvéolaire. Son rôle majeur est de fixer les dents dans leur alvéole et de supporter les forces auxquelles elles sont soumises pendant la fonction masticatoire, et les para fonctions, bruxisme, etc. Le desmodonte est fortement innervé et irrigué par la circulation sanguine, d'où il participe à la nutrition du parodonte (vaisseaux sanguins et lymphatiques), et la régénération (cellules : fibroblastes)

1.3. L'os alvéolaire :

L'os alvéolaire est le principal soutien de l'organe dentaire. Il entoure la racine de la dent qui s'y attache par les fibres desmodontales.

L'os alvéolaire naît, vit et disparaît avec la dent. Sa crête se situe à environ 2 mm de la jonction émail/ciment. Il est constitué par de l'os compact, interne et externe, bordant l'os spongieux. Le périoste (membrane blanchâtre et fibreuse) recouvre la surface externe de l'os, son rôle est très important car c'est un tissu ostéogène. L'os présente trois types de cellules : les ostéoblastes, les ostéocytes et les ostéoclastes.

1.4. Le ciment :

C'est un tissu minéralisé (45 % de sels minéraux) qui recouvre toute la surface externe de la dentine radulaire. Au niveau du collet, il fait suite à l'émail. Il joue un rôle dans la protection de la dentine : Le ciment est un tissu calcifié analogue à l'os. Sous l'effet de stimulations fonctionnelles, il peut, comme l'os, subir des remaniements (résorption, apposition). Le ciment permet l'accrochage du ligament parodontal, de l'os alvéolaire à la racine de la dent. Les fibres desmodontales sont fixées au ciment et à l'os alvéolaire. Le ciment assure donc l'attache et la fixation de la dent.

2. La maladie parodontale:

2.1. Définition

Selon l'ANAES (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé), les maladies parodontales peuvent être définies comme des maladies infectieuses multifactorielles. Elles sont caractérisées par des symptômes et des signes cliniques qui peuvent inclure une inflammation visible ou non, des

saignements gingivaux spontanés ou provoqués d'importance variable, la formation de poches en rapport avec des pertes d'attache et d'os alvéolaire, une mobilité dentaire et peuvent conduire à des pertes de dents.

L'Académie Américaine de Parodontologie propose, en 1999, une classification de ces pathologies dans laquelle on distingue deux grands types d'atteinte des tissus de soutien de la dent : les gingivites et les parodontites

-La gingivite :

La gingivite est une inflammation localisée à la gencive. Elle se caractérise par l'absence de migration de l'épithélium de jonction le long de la surface radiculaire et l'absence de perte osseuse. Elle est associée à un changement quantitatif de la flore bactérienne locale au sein de la plaque. Cette situation est considérée comme réversible.

La forme la plus commune de gingivite est celle induite par la plaque dentaire. Sa gravité suit généralement une progression linéaire qui, pour des raisons didactiques, est divisée en quatre stades à savoir le stade I ou la lésion initiale, le stade II ou la lésion précoce, le stade III ou la lésion établie et enfin le stade IV ou la lésion avancée.

- La parodontite :

La parodontite est une maladie inflammatoire et infectieuse d'origine polymicrobienne. Cette maladie est induite par des bactéries anaérobies à Gram négatif. Cliniquement et radiologiquement, elle se distingue de la gingivite car elle affecte les tissus de soutien de la dent, ce qui se traduit par une destruction progressive du ligament parodontal et une migration apicale de l'attache épithéliale le long de la surface radiculaire associée à une destruction de l'os alvéolaire de support. Cliniquement, les changements se traduisent par la formation d'une poche parodontale, c'est-à-dire la migration apicale de l'épithélium de jonction, accompagne ou non de récessions gingivales, et souvent de mobilités dentaires.

2.2. Facteurs étiologiques :

La maladie parodontale est d'origine multifactorielle. La présence de germes pathogènes et les facteurs de risque du patient vont s'associer pour déclencher le processus pathologique. On distingue différents types de facteurs étiologiques :

- les facteurs locaux ou extrinsèques
- les facteurs fonctionnels
- les facteurs systémiques ou intrinsèques.

-les facteurs de risque

2.2.1. Facteurs locaux :

Il s'agit de facteurs retrouvés dans l'environnement immédiat du parodonte et constitués principalement par le biofilm (plaque bactérienne).

Le biofilm est une communauté microbienne riche en bactéries aérobies et anaérobies, enrobées dans une matrice intercellulaire de polymère d'origine microbienne et salivaire (MOUTON et ROBERT, 1994). Il adhère fortement à la surface des dents, sur les différents matériaux de restauration dentaire ainsi que sur les prothèses.

La flore bactérienne parodontopathogène est une flore particulièrement complexe impliquant à la fois des bactéries commensales, saprophytes, des bactéries opportunistes et des bactéries spécifiques responsables d'une infection ou d'une surinfection. Parmi les bactéries spécifiques responsables des parodontites, certaines sont bien connues : *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Bacteroides forsythus*, *Fusobacterium nucleatum*, *Treponema denticola*.

En fait ces bactéries sont plus ou moins regroupées sous forme de complexes associant des bactéries commensales à des bactéries spécifiques (YAO et coll., 1995).

A côté du biofilm bactérien, il existe des facteurs prédisposant qui favorisent la formation ou l'accumulation de la plaque bactérienne. Parmi eux, nous citerons le tartre sus et sous gingival, l'encombrement des dents sur l'arcade, les caries, la dentisterie restauratrice iatrogène, les artifices orthodontiques, la mauvaise hygiène buccale, le tabagisme.

2.2.2. Facteurs fonctionnels :

Ils sont représentés par :

-les dents absentes non remplacées, -la malocclusion, -les obturations débordantes, -les para fonction

2.2.3. Facteurs étiologiques systémiques :

Certaines pathologies systémiques peuvent lorsqu'elles sont associées à la présence du facteur local faciliter la destruction des tissus parodontaux. Elles agissent en abaissant la résistance des tissus parodontaux à l'agression bactérienne. Ces facteurs systémiques peuvent être :

-les maladies métaboliques (diabète)

-la prise de certains médicaments (anticonvulsifs, immunosuppresseurs, contraceptifs oraux),

-les maladies hématologiques (leucémie, thrombopénie, neutropénie cyclique), la malnutrition etc....

2.2.4. Facteurs de risque :

Des études épidémiologiques montrent qu'il existe des facteurs de risque déclenchant ou aggravants de la maladie parodontale.

Ce sont :

-les facteurs environnementaux et comportementaux tels que le stress psychologique, le tabagisme,

-les facteurs socio-économiques, les facteurs constitutionnels tels que l'hérédité, l'âge, le sexe, la race,

-les facteurs systémiques physiologiques (grossesse, puberté).

La prise en compte de ces facteurs de risque donne des indications non seulement sur les risques d'évolution de la maladie, mais aussi sur le choix thérapeutique en parodontologie.

2.3. Physiopathologie e / immunopathologie :

Les mécanismes de destruction des tissus parodontaux font intervenir l'action toxique directe ou indirecte de certaines bactéries et le dérèglement de la réponse immunitaire (Charon, 2009).

a. Agression bactérienne :

Plus de 500 taxons ont été isolés à partir de sulci gingivaux sains et/ou pathologiques et seuls quelques uns agissant seuls ou en combinaison ont la capacité d'exprimer un potentiel parodonto-pathogénique.

Ces pathogènes sont en majorité anaérobies et à Gram négatif. *Aggregatibacter Actinomicet-emcomitans* (A.a), *Porphyromonas Gingivalis* (P.g.) et *Treponema Denticola* (T.d.) sont notamment particulièrement virulents. Les bactéries exercent leurs effets destructeurs sur les tissus parodontaux soit de manière directe, soit de manière indirecte.

De manière directe par sécrétion ou suite à leur autolyse les bactéries libèrent des enzymes protéolytiques qui s'attaquent aux protéines constitutives du parodonte :

- Des protéases, non spécifiques, qui engendrent des lyses tissulaires, l'adhérence et la croissance bactérienne et des perturbations des défenses immunitaires de l'hôte.

- Des protéinases, spécifiques, responsables de la dégradation du collagène de manière directe et/ou en mobilisent les cellules de l'hôte à produire des collagénases tissulaires.

Ces destructions tissulaires qui fragilisent la barrière épithélio-conjonctive, permettent aux bactéries d'envahir le conjonctif sous-jacent.

De manière indirecte les bactéries sont capables d'entraîner la production d'enzymes lytiques par certaines cellules comme les macrophages, les fibroblastes et les kératinocytes, par reconnaissance de molécules bactériennes comme le lipopolysaccharide (LPS), constituant majeur de la membrane externe de toutes les bactéries à gram négatif. Ces enzymes appartiennent à la famille des métalloprotéinases matricielles (MMP) : des endopeptidases qui clivent les constituants de la matrice extracellulaire. Le LPS favoriserait également « l'explosion respiratoire » des PMN, augmentant ainsi la production de métabolites de l'oxygène, à l'origine d'effets délétères sur le parodonte. (Charon, 2009).

Indirectement encore les bactéries peuvent induire la libération de médiateurs de la réaction inflammatoire. Les cellules de l'immunité activées par les antigènes bactériens du parodonte produisent des médiateurs de l'inflammation tels que l'IL-1 β et le TNF- α . Ces cytokines à leur tour activent chez certaines cellules cibles (PMN, macrophages, fibroblastes, kératinocytes, cellules endothéliales, ostéoblastes) un ou plusieurs mécanismes de dégradation. Ces mécanismes endogènes de destruction tissulaire font appel aux voies des MMP, de la phagocytose et de la résorption osseuse. (Charon, 2009).

Bien qu'indispensables à la pathogénèse des parodontites les bactéries ne permettent pas à elles seules d'expliquer l'importance des destructions tissulaires. C'est la nature de la réponse immunitaire de l'hôte face à l'agression bactérienne qui déterminera l'évolution de la pathologie.

b. Dérèglement de la réponse immunitaire :

*** Les polymorphonucléaires neutrophiles (PMN)**

Première ligne de défense face aux bactéries, les polymorphonucléaires neutrophiles provenant des vaisseaux sanguins du tissu conjonctif gingival se retrouvent au niveau du sillon gingivodentaire (Nussbaum et Shapira, 2011)

Les PMN, par reconnaissance de molécules de l'hôte liées aux bactéries, « engloutissent » ces dernières par invagination de la membrane plasmique et

emprisonnent les microorganismes dans un phagosome afin de les détruire. La destruction se fait par l'intermédiaire de deux types de mécanismes : l'un dépendant de l'oxygène avec génération d'espèces oxygène réactives, et l'autre indépendant de l'oxygène, faisant intervenir des molécules microbicides contenues dans les granules cytoplasmiques du neutrophile.

La destruction extracellulaire fait intervenir les mêmes outils à savoir des molécules oxydatives et enzymatiques, qui bien que s'opposant à la diffusion des microorganismes est susceptible de causer d'importants dommages collatéraux au niveau des tissus conjonctifs. Enfin dernière étape, la résolution est un préalable nécessaire à la réparation tissulaire, un défaut de clairance des neutrophiles prédisposerait à la mise en place d'une inflammation chronique comme c'est le cas dans les parodontites. (Nussbaum et Shapira, 2011).

Bien que les neutrophiles soient indispensables à la santé parodontale, c'est d'avantage leur persistance et leur hyper activation, accompagnée de l'augmentation de la libération de cytokines, d'espèces oxygène-réactives et d'enzymes de dégradation de la matrice, qui serait à l'origine des destructions tissulaires au cours des parodontites. (Nussbaum et Shapira, 2011).

*** Les médiateurs de l'inflammation :**

**** Les médiateurs pro-inflammatoires**

a. Les cytokines :

Les cytokines sont des peptides, de bas poids moléculaire produites par des cellules immunitaires et non immunitaires qui permettent aux cellules de communiquer entre elles.

Elles exercent leurs actions sur des cellules cibles à la surface desquelles elles se fixent par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques, déclenchant une série de signaux intracellulaires qui conduisent à une réponse biologique plus ou moins intense et plus ou moins durable. Ces cytokines fonctionnent en réseau, elles interagissent entre elles dans l'orchestration des réactions inflammatoires et l'étendue des destructions parodontales est le résultat d'une balance entre les cytokines proinflammatoires, anti-inflammatoires et la régulation de leurs récepteurs. (Charon, 2009 ; Pershaw et Taylor, 2011).

Les principales cytokines pro-inflammatoires impliquées au cours de la maladie parodontale sont, comme nous l'avons vu précédemment, l'IL-1 et le TNF- α .

L'IL-1 existe sous deux formes IL-1 α et IL-1 β . Elle est synthétisée et excrétée par un grand nombre de cellules : macrophages, cellules épithéliales, cellules endothéliales, fibroblastes, ostéoblastes et polymorphonucléaires

neutrophiles. Cette production est stimulée par les bactéries, les virus, les molécules du complément et les tissus lésés. Sa régulation in-vivo se fait par l'intermédiaire d'un récepteur antagoniste IL-1RA auquel l'IL-1 se lie sans entrainer de signal. L'IL-1 est retrouvée à des concentrations élevées au niveau des tissus parodontaux et du fluide gingival des patients atteints de parodontites et cette concentration tend à diminuer après traitement parodontal. Sécrétée en quantité normale elle permet la mise en place d'une réaction immunitaire protectrice mais des concentrations trop fortes d'IL-1 sont délétères pour les tissus parodontaux. Le TNF- α partage un grand nombre d'activités avec l'IL-1, il est sécrété par les mêmes cellules.

D'autres cytokines sont impliquées dans la promotion de l'inflammation au cours des parodontites, notamment l'IL-6, l'IL-8 et l'IL-17.

b. Les prostaglandines :

Les prostaglandines sont de puissants agents inflammatoires, appelés éicosanoïdes, provenant du métabolisme de l'acide arachidonique membranaire. Les PGE2 sont produites par les macrophages et les fibroblastes sous l'impulsion de l'IL-1 et du TNF- α . La production de prostaglandines par le tissu gingival est très nettement augmentée au cours des périodes inflammatoires et jouent un rôle majeur dans la résorption osseuse au cours des parodontites. (Charon, 2009)

c. Les cytokines anti-inflammatoires :

Les deux principales cytokines anti-inflammatoires sont l'IL-10 et le Transforming Growth Factor bêta (TGF β).

L'IL-10: produite par les lymphocytes T, les lymphocytes B et les macrophages, possède le potentiel de réduire la progression des lésions parodontales. Elle induit la diminution de la production d'IL-1 et de TNF- α par les monocytes et les PMN, probablement en induisant la production de l'IL-1RA.

Le TGF β : est produit par les monocytes sanguins non stimulés et possède des propriétés puissamment anti-inflammatoires. Il induit la formation osseuse et inhibe la synthèse d'IL-1 β . Ces deux cytokines inhibent la synthèse des métallo protéinases par les fibroblastes et les macrophages et accélèrent celle de leurs inhibiteurs tissulaires (TIMP), elles ont donc un rôle protecteur au cours des parodontites. (Charon, 2009).

2.4. Diagnostic :

ANAES / Service des recommandations et références professionnelles / mai 2002. Le diagnostic des maladies parodontales repose classiquement sur les bases d'un examen clinique et radiologique. (ANAES, 2002)

2.4.1. Diagnostic clinique :

Le diagnostic des maladies parodontales est évoqué initialement en présence de signes cliniques (rougeur, œdème, inflammation). L'examen clinique parodontal doit évaluer la présence et la quantité de plaque bactérienne, la recherche d'un saignement au sondage, la mesure de la profondeur des poches, le niveau d'attache clinique, évaluer la mobilité et/ou le déplacement dentaire et éventuellement l'augmentation de la température locale.

Le saignement au sondage est considéré comme un indicateur de l'inflammation gingivale.

Son absence est un critère de stabilisation dans l'évolution de la maladie sauf chez le fumeur.

Le diagnostic de gingivite est établi en présence de signes cliniques de rougeur, œdème, hypertrophie-hyperplasie gingivale, de saignement au sondage sans perte d'attache.

La mesure de la profondeur de poche et du niveau d'attache peut se faire soit avec une sonde manuelle graduée, soit à l'aide d'une sonde à pression contrôlée avec contrôle visuel des valeurs de sondage, soit avec une sonde électronique à pression contrôlée avec enregistrement informatique des données.

Le diagnostic de parodontite est établi en présence de pertes d'attache. C'est un signe pathognomonique. Il est recommandé de rechercher une mobilité dentaire lors de l'examen clinique. Lors de l'examen parodontal, il est recommandé d'établir dans le dossier du patient une carte topographique de la perte d'attache, de la profondeur des poches et de reporter un indice d'inflammation gingivale, de saignement au sondage, de mobilité et de plaque (accord professionnel).

2.4.2. Diagnostic radiologique :

Les examens d'imagerie aideront à préciser et confirmer le diagnostic. En général, les mesures radiographiques sous-évaluent l'étendue des pertes osseuses.

Un status radio est recommandé pour le diagnostic et le suivi de la maladie parodontale lorsque le sondage parodontal permet de suspecter une perte osseuse (accord professionnel). La technique de choix pour représenter les pertes osseuses parodontales est le bilan complet T.I.B. réalisé à l'aide de clichés rétro-alvéolaires et rétro-coronaires. La technique des plans parallèles dite « long cône » est préférable à celle de la bissectrice qui conduit en général à une sous-estimation de la perte osseuse.

***Marqueurs biologiques :**

Le dosage des marqueurs biologiques de la maladie parodontale dans le fluide gingival pourrait avoir un intérêt diagnostique et/ou pronostique. Il pourrait avoir de l'intérêt pour identifier parmi les patients ayant une parodontite ceux qui seraient réfractaires à un traitement. À ce jour, aucun test diagnostique n'est suffisamment sensible et spécifique pour envisager son utilisation en pratique courante. Ils restent encore du domaine de la recherche clinique (accord professionnel).

2.4.3. Diagnostic microbiologique :

Le diagnostic microbiologique peut faire appel à 3 méthodes : bactériologique, immunologique et moléculaire. Ces examens ne sont pas de réalisation systématique pour le diagnostic des maladies parodontales. Certains peuvent être proposés en cas de parodontite agressive ou en cas de maladie parodontale réfractaire au traitement.

Chapitre 02: Les effets systémiques de la maladie parodontale

1. Maladie parodontale et pathologies cardiovasculaires :

1.1. Rappel de cardiologie :

Cardiopathies : Classiquement la médecine regroupe les cardiopathies en quatre grandes familles :

-Cardiopathies coronaires ou ischémiques :

Cette famille regroupe les pathologies cardiaques de type angor ou infarctus myocardique engendrées par une ischémie myocardique. L'ischémie myocardique correspond à l'insuffisance d'oxygénation du muscle cardiaque. Le rétrécissement voir l'occlusion des artères coronaires irriguant le cœur crée une diminution du débit sanguin local, donc une diminution de l'apport en oxygène, ce qui engendre une souffrance myocardique. On trouve cinq entités différentes de cardiopathies ischémiques : l'angor stable, l'ischémie silencieuse, le syndrome coronarien aigu (regroupant angor instable et infarctus myocardique), l'insuffisance cardiaque et la mort subite.

*Angor

Aussi appelé douleur d'angine de poitrine, il s'agit de la traduction clinique de l'ischémie myocardique transitoire. L'angor peut être stable et chronique. L'angor instable, aigu, est grave et inclus dans le syndrome coronarien aigu au même titre que l'infarctus du myocarde.

*Syndrome coronarien aigu

Angor instable et infarctus ont la même étiopathogénie : une rupture de plaque d'athérome dans une ou plusieurs artères coronaires. Cela entraîne une brusque réduction du flux sanguin coronarien. Lorsque l'artère est partiellement obstruée donc que la vascularisation continue légèrement et empêche la nécrose myocardique, on parle d'angor instable. Lorsque l'artère est complètement obstruée par le thrombus, le sang n'irrigue plus certaines parties du myocarde, et la nécrose s'installe : c'est l'infarctus myocardique.

*Insuffisance cardiaque

Un infarctus du myocarde étendu peut engendrer une insuffisance cardiaque gauche ou droite ou endommager les piliers soutenant les valvules cardiaques. L'insuffisance cardiaque est en fait un symptôme clinique complexe qui se définit par une contraction inadaptée chronique du cœur ; cette incapacité à bien fonctionner entraîne une déficience de la distribution sanguine aux organes vitaux.

- Cardiopathies valvulaires (hors endocardite) :

Les valvules cardiaques peuvent être atteintes de manière congénitale ou acquise au cours de la vie. On retrouve trois grands problèmes principaux ; l'insuffisance de la valve, le rétrécissement de la valve et l'endocardite. Une insuffisance correspond à un défaut de fermeture de la valve, avec une fuite sanguine, entraînant un reflux du sang dans la cavité qu'il vient de quitter qui ne devrait pas exister. Un rétrécissement ou sténose, correspond à une diminution du calibre de l'orifice valvulaire, qui empêche l'évacuation complète du sang de la cavité attenante à la valve et entraîne une défaillance de cette cavité.

*** Les endocardites infectieuses :**

L'endocardite infectieuse est une maladie grave mais peu fréquente. Elle se caractérise par la colonisation de l'endocarde, la tunique interne du cœur, sain ou pathologique par un micro-organisme. Elle peut toucher les parois cardiaques mais surtout se greffer sur les valvules. Elle est majoritairement causée par un passage de bactéries dans le sang qui viennent se mettre sur les valves et provoquent des lésions ulcéreuses ou végétantes. Rarement, elle est dite abactérienne et s'observe chez les patients cachectiques ou atteints de cancer. On les divise en deux grandes familles. D'une part, les endocardites lentes, subaiguës : c'est la maladie d'Osler ; à germes peu virulents, elles surviennent plutôt sur une cardiopathie préexistante. On trouve d'autre part les endocardites aiguës, à germes virulents et qui surviennent majoritairement sur un endocarde sain : la porte d'entrée est principalement iatrogène, ou chez des sujets toxicomanes.

Germes en cause : Les germes en cause retrouvés dans les endocardites infectieuses sont essentiellement

- Des streptocoques : *S. mutans*, *viridans*, *mitis*, *sanguis* et *salivarius* notamment. Entraînant des endocardites de type Osler, ils sont peu virulents et sensibles à la pénicilline. Leur porte d'entrée : bucco-dentaire principalement. Ils font partie de la flore commensale buccale et colonisent les dents, les gencives et les autres muqueuses orales. Ils sont également responsables du processus lésionnel carieux.

- Des streptocoques D et des entérocoques, de type *S. bovis* et *faecalis*, d'origine digestive ou urologique.

- Des staphylocoques, *S. auréus* ou *epidermidis* que l'on retrouve de plus en plus fréquemment (plus de 20% des cas) et notamment chez les toxicomanes par voie intraveineuse et chez les porteurs de prothèse valvulaire. On les retrouve également après un acte iatrogène comme une dialyse, un cathétérisme, un acte gynécologique ou via une porte d'entrée cutanée (mal

perforant plantaire des diabétiques, furoncle). Ils sont responsables d'endocardites aiguës. Plus rarement, on trouve des pneumocoques, des levures (*Candida*) et des bactéries HACEK (*Haemophilus*, *Actinobacillus*, *Cardiobacterium*, *Eikenella*, *Kingella*). La plupart de ces germes sont bien connus de notre profession. Ils peuvent être retrouvés en bouche et passer dans la circulation sanguine lors d'une bactériémie iatrogène ou spontanée.

-Cardiomyopathies :

Ou myocardopathie, c'est-à-dire une affection primitive et grave du muscle cardiaque d'origine inconnue. On les distingue en cinq grandes formes : une forme dilatée ou non obstructive ; une forme obstructive (génétique), une forme hypertrophique, une forme restrictive (rare) et une forme oblitérante (ou endocardite de Löffler) L'étiologie est variée : génétique, inflammatoire, virale, bactérienne, toxique, rejet de greffe, trouble métabolique...

-Les cardiopathies congénitales :

Il s'agit de malformations du cœur dues à des anomalies de développement embryologique du cœur et/ou de l'appareil circulatoire. Les bébés mis au monde ont des cœurs avec des cavités mal cloisonnées, des shunts, ou des malpositions des gros vaisseaux. Le sang artériel et le sang veineux ne sont pas correctement isolés dans leurs circuits ; l'oxygénation sanguine se fait mal, et entraîne des hypoxies, c'est pourquoi on parle souvent de « maladie bleue

1.2. Epidémiologie:

Les maladies cardio-vasculaires constituent à la fois les principales maladies non transmissibles et l'un des principaux problèmes de santé publique. Dans les pays industrialisés, elles sont en augmentation dans les pays en développement. Aujourd'hui, il est bien admis que les cardiopathies occupent une place importante dans la morbi-mortalité des populations africaines. La relation privilégiée entre la flore buccodentaire et les maladies cardio-vasculaires (en particulier les endocardites infectieuses) a été reconnue depuis le début du XX^{ème} siècle. Mais, la première étude ayant suggéré une association entre l'inflammation parodontale et certaines cardiopathies a été publiée en 1963 par Mackenzie et coll. Il faut attendre ensuite 1987 pour que cette problématique soit reprise par les travaux de Nery et coll. Ces auteurs ont montré que l'affection médicale la plus fréquemment rencontrée chez les patients souffrant de maladie parodontale était la pathologie cardio-vasculaire. A la suite de Mattila et coll. De Stefano et coll. en 1993 ont évalué dans une étude prospective sur 9760 sujets et après avoir neutralisé les facteurs de risque (âge, lipides sanguins, indice de masse corporelle, hypertension artérielle, tabac et classe sociale) l'impact des maladies parodontales sur le taux d'infarctus et de mortalité à l'hôpital. Ces

résultats montrent un risque accru de 25% de faire un infarctus chez les patients présentant une maladie parodontale par rapport aux sujets au parodonte sain. Les mêmes auteurs ont montré aussi, que la santé bucco-dentaire était un facteur prédictif des accidents coronariens. Beck et coll. en 1996 puis Arbes et coll, en 1999 se sont intéressés à la perte osseuse lors de la maladie parodontale. Pendant 18 ans, ces auteurs ont suivi 1147 personnes avec une évaluation de la résorption osseuse et des mesures de la profondeur des poches parodontales. Ils concluent qu'une augmentation de la sévérité de l'alvéolyse de 20% entraîne une augmentation de l'indice de cardiopathies ischémiques de 40%. Bien plus, il a été montré que les marqueurs biologiques des maladies cardio-vasculaires étaient plus élevés chez les patients atteints de parodontite. Trois théories reliant les infections parodontales aux effets systémiques ont été proposées :

- **La théorie sur l'infection** : les infections bactériennes comme celles causées par les infections parodontales ont été proposées comme étant des facteurs de risque pour plusieurs maladies athéroscléreuses. Certains récepteurs de surface des bactéries notamment *Streptococcus sanguis* et *Porphyromonas gingivalis*, rassemblement aux récepteurs normaux des plaquettes qui participent à la formation du thrombus. Ensemble, ces phénomènes contribuent à la genèse des athéromes et des événements trombo-emboliques. De plus, *Porphyromonas gingivalis* peut se multiplier à l'intérieur des cellules endothéliales et peut les activer fournissant ainsi, un support à l'association entre la pathologie parodontale et cardio-vasculaire comme l'athérosclérose.

- **La lésion à distance** : une lésion à distance peut être causée par des toxines microbiennes buccales qui circulent dans l'organisme ou par des produits associés à la bactériémie. Bien que les mécanismes moléculaires ne soient pas encore très bien connus, une possibilité serait que les lipopolysaccharides provenant des bactéries provoquent une réaction hyperactive des leucocytes de sorte que les deux processus s'associent pour entraîner une pathologie cardio-vasculaire. Havaszthy et coll. en 2000, en examinant des fragments de carotides en particulier, les plaques athérosclérotiques ont montré que des bactéries étaient présentes dans 72% des spécimens. De plus, 44% de ces spécimens positives ont démontré la présence de pathogènes parodontaux (*Bactéroïdes forsythus* dans 30% des spécimens, *Bactéroïdes gingivalis* dans 26% et *Actinobacillus actinomycetemcomitans* dans 18%). Ils en déduisent que les bactéries parodontopathogènes pourraient jouer un rôle dans les maladies vasculaires coronariennes. Dans les endocardites infectieuses, les bactéries identifiées sont fréquemment présentes dans la plaque bactérienne des parodontites. Le point de départ serait l'invasion du sang par les bactéries ce qui mène à la bactériémie

- **L'inflammation à distance** : Il a été suggéré que l'infection parodontale peut produire des changements des fonctions immunitaires occasionnant un dérèglement du métabolisme des lipides sériques par le biais des cytokines pro inflammatoires. Ces cytokines pro inflammatoires sont métabolisées localement et peuvent avoir des effets systémiques en prédisposant le patient à un trouble systémique comme l'athérosclérose. Cette hypothèse est appuyée par des découvertes récentes selon lesquelles le cholestérol total, les lipoprotéines de basse densité et les triglycérides sont nettement plus élevés chez les sujets souffrant de parodontite que chez les témoins (Losche W.). Cherchant le lien entre l'état parodontal, et les facteurs de risque cardiovasculaire (sérum total, cholestérol HDL, protéines C réactives et fibrinogène) Wu et coll. ont réalisé une étude auprès de 10.146 participants lors d'une enquête nationale sur la nutrition et la santé. Les résultats ont montré une relation significative entre une mauvaise santé parodontale et une augmentation des protéines C réactives qui sont des marqueurs sériques non spécifiques de l'inflammation aiguë, et le fibrinogène. Par contre l'association entre le taux de cholestérol total est faible, tandis qu'elle est nulle avec le taux de cholestérol HDL. Toutes ces études ne font pas l'unanimité. Ainsi, Hujoel et coll. en 2002 établissent que la maladie parodontale n'augmente pas le risque de rechute chez les individus ayant fait une première attaque coronarienne. L'étude de Buhlin et coll. en 2002, établie à partir d'un questionnaire envoyé à 2.839 sujets, conclut qu'il n'existe aucune association entre les poches parodontales et la présence d'une maladie cardio-vasculaire même si elle a montré une association entre l'inflammation parodontale et celle-ci. Des connexions étroites existent aussi entre inflammation, hémodynamique artérielle [Amar et al.2003a; Amar et al.2005; Savoia et al.2011] et insulino résistance [Amar et al.2006]. Des études ont mis à jour des liens entre infection parodontale, inflammation et les paramètres hémodynamiques tels l'augmentation de la masse ventriculaire gauche [Angeli et al.2003; Franek et al.2009], la diminution de la dilatation induite par le flux sanguin [Amar et al.2003b], l'hypertension artérielle [Ogawa et al.1998; Desvarieux et al.2010; Vidal et al.2011]. Concernant l'hypertension artérielle toutefois, la question de l'association avec les paramètres infectieux oraux fait débat : Rivas-Tumanyan et al. 2012, n'ont pas mis en évidence dans une étude longitudinale une augmentation de l'incidence de l'hypertension artérielle chez les sujets atteints de parodontite, alors que d'autres auteurs évoquent une relation mais dans l'autre sens, les conditions défavorables liées à l'hypertension pourraient affecter les tissus parodontaux [Odili et al.2010; Tsioufis et al.2011]. Une amélioration des fonctions endothéliales consécutive au traitement de la parodontite a pu être observée [Mercanoglu et al.2004; Seinost et al.2005; Elter et al.2006; Tonetti et al.2007]. Au total, les données de la littérature ne permettent pas de conclure de façon certaine sur l'existence d'une relation entre la maladie parodontale et la survenue d'une affection cardiaque

1.3. Maladie parodontale et l'athérosclérose:

1.3.1. Définition:

Selon l'OMS: " L'athérosclérose est une association variable de remaniements de l'intima des artères de gros et de moyen calibre consistant en une accumulation locale de lipides, de glucides complexes, de sang et de produits sanguins, de tissus fibreux et de dépôts calcaires; le tout s'accompagnant de modification de la media."

1.3.2. Etudes épidémiologiques :

Ces dix dernières années, de nombreuses études confirmaient ou infirmaient l'existence d'une corrélation entre les maladies cardiovasculaires et les maladies parodontales. En 2005, dans la revue *Circulation*, Desvarieux a recueilli des échantillons de plaque dentaire et a mesuré parallèlement le diamètre de leurs artères carotides par imagerie. Il montre une corrélation entre un fort taux bactérien d'origine dentaire et un diamètre fin des carotides. Cette relation est spécifique et la protéine C-réactive (CRP) (marqueur de l'inflammation systématiquement dosée dans les pathologies cardiovasculaires) était indépendante de cette relation. De plus, un méta analyse, publiée en 2007, s'est intéressée aux marqueurs d'une exposition bactérienne systémique responsable de la parodontite et des maladies cardio-vasculaires. Les auteurs concluent que la maladie parodontale avec une forte exposition bactérienne est associée aux problèmes coronariens et aux phénomènes d'athérosclérose. Ceci suggère que le niveau d'exposition bactérienne systémique provenant de la maladie parodontale est un critère biologique pertinent en regard du risque athérosclérotique. D'autres études ont montré une association entre les maladies parodontales et le développement de plaques d'athéromes. Une étude de Lopez Jornet et coll publiée en novembre 2011, conclut que la sévérité de la parodontite influence la présence de plaques athéromateuses carotidiennes. De plus, une étude récente de Tonetti et coll. En 2007 a montré qu'un traitement parodontal améliore la fonction endothéliale sur une période de 6 mois.

En conclusion, d'après une revue récente de la littérature [Lochkart et al. 2012], l'association entre la présence de parodontite et les maladies liées à l'athérosclérose est reconnu avec un niveau de preuve élevé. En revanche, les données actuelles n'accréditent pas l'hypothèse que la parodontite et l'inflammation qu'elle génère, puissent constituer un facteur causal dans la chaîne de développement des maladies athéromateuses.

1.3.3. Mécanismes physiopathologiques :

Trois principales théories de l'association entre maladies parodontales et athérosclérose existent : -la théorie infectieuse

-la théorie inflammatoire

- la théorie immunitaire

1.3.3.1. La théorie infectieuse :

Des bactéries parodontopathogènes telles que Porphyromonas Gingivalis (PG), Aggregatibacter Actinomycet (AA), Prevotella Intermedia(PI), Tannerella Forsythia(TF) ont été retrouvées au sein des plaques d'athérome .une étude de Toyofuku et coll. Publiée en 2011 et menée sur 53 patients a mis en évidence la présence de ces bactéries dans les plaques d'athéromes de 52% des patients atteints d'athérosclérose. Une étude de Roth G et coll. Publiée en 2006 précise que PG augmente l'adhésion des leucocytes mononucléaires aux cellules endothéliales et non par LPS. L'invasion de ces cellules par PG induit l'expression de récepteurs (VCAM-1, ICAM-1et E' sélectine) à leur surface et la production de cytokines (IL-6, IL-8 et MCP-1). Cela favorise les leucocytes et l'augmentation de la production de cellules musculaires lisses. En effet, cette bactérie aurait un haut pouvoir invasif des cellules épithéliales aortiques, ce qui expliquerait sa présence dans des athéromes coronaires et carotidiens.

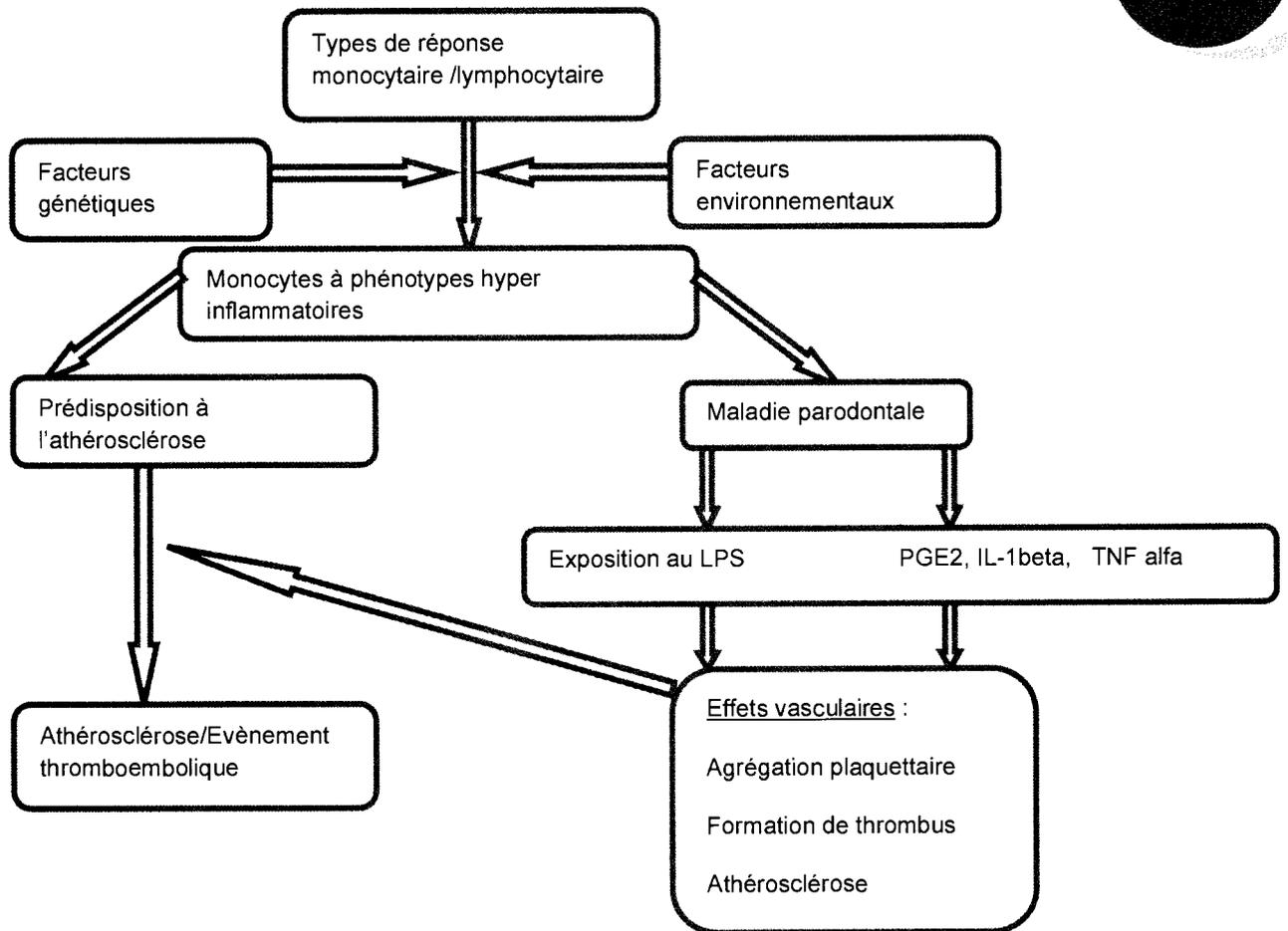
1.3.3.2. La théorie inflammatoire :

a. Notion de métastases toxiques :

Certaines bactéries ont la capacité de produire des exotoxines, elles comprennent des enzymes cytolytique et des toxines dimériques composées de 2 sous-unités (A et B). Les endotoxines quant à elles font partie de la membrane des bactéries et sont relâchées après sa mort. Une endotoxine est un lipopolyscharide (LPS) qui engendre chez l'hôte un grand nombre de manifestations pathologiques. Des LPS sont continuellement libérés par les parodontopathogènes bacille Gram négatif. Les LPS agissent sur les cellules immunitaires de l'hôte : les cellules T et les monocytes libèrent des médiateurs pro- inflammatoire tels que PGE-2, IL-1B et TNFA. Certains individus répondent de manière anormalement élevée et libèrent ces médiateurs pro-inflammatoires en quantité beaucoup plus importante. Il y a donc des différences entre les individus quant à la réponse inflammatoire, c'est le polymorphisme génétique. Deux facteurs interviennent et sont à prendre en considération : les gènes régulant la réponse des cellules T et des monocytes, et les facteurs environnementaux. Une réponse inflammatoire aigue ou chronique, et systémique est donc entretenue par la maladie parodontale. Cet état inflammatoire a des conséquences sur la formation de la lésion athéromateuse.

b. Conséquence cardiovasculaire :

Il a été prouvé qu'un niveau élevé de LPS est un facteur de risque important de développement d'athérosclérose. cela vient corroborer par différentes expérimentations sur l'animal pour lequel une injection de LPS accélère l'installation de lésion athérosclérotique. L'adhésion de leucocytes aux cellules vasculaires et leurs migration sont des étapes importantes de l'initiation de processus inflammatoire à l'origine du développement des athéromes. L'expression accrue de molécules d'adhésion et la production renforcée des cytokines pro-inflammatoires jouent un rôle clé pour les leucocytes infiltrant et la formation de plaques athérosclérotiques. La parodontite comme toute infection, par la bactériémie et l'action des LPS stimule la production de CRP (protéine c réactive), IL-6, et fibrinogène. La CRP se lie aux cellules endothéliales endommagées et fixe le complément qui active les phagocytes, notamment les neutrophiles. La CRP est d'ailleurs utilisée par certains auteurs comme marqueur pour évaluer le niveau de la parodontite et son potentiel à favoriser des conséquences systémiques mais aussi pourrait servir comme marqueur pronostic des cardiopathies ischémiques. La CRP mais aussi l'ensemble des marqueurs de l'inflammation, ont un rôle comme facteurs de risques de l'athérosclérose. une étude de Cairo et coll. Publié en 2009 a montré que la profondeur des poches et l'indice de saignement pourrait déterminer l'athérosclérose sans signe clinique et l'inflammation systémique chez les adultes jeunes avec une parodontite sévère.



1.3.3.3. La théorie immunitaire :

Cette théorie a été formulée par Beck en 1996 avec une première partie traitant de polymorphisme génétique et une deuxième portant sur le mécanisme de réactivité croisée. Certains patients sont capables de produire 3 à 10 fois plus de facteurs pro-inflammatoires (IL-1, PGE-2, TNF alpha) en réponse à une agression bactérienne par rapport à des patients aux monocytes à phénotype normal, c'est le phénotype hyper inflammatoire. Cette situation serait en rapport avec une prédisposition génétique et est souvent rencontrée chez des patients présentant un diabète insulino-dépendant, des parodontites agressives ou des sites réfractaires. Les risques de développer des maladies parodontales et des cardiopathies ischémiques sont alors nettement accrus. Le phénomène de réactivité croisée est la conséquence de la ressemblance entre des protéines de l'endothélium (Hsp) (exprimées en réponse à un stress comme l'hypercholestérolémie, stimulation des LPS par PG) et des protéines bactériennes. Du fait de l'homologie les anticorps anti-Hsp bactériennes vont endommager les bactéries mais également les cellules endothéliales. Cette réaction se produit majoritairement au niveau de la lésion athéromateuse. En effet à cet endroit il y a un taux élevé d'anticorps anti-Hsp. En prenant en compte la présence de cellules T dirigées contre PG dans la circulation générale des patients de parodontite et d'athérosclérose la relation entre ces

deux pathologies peut être expliquée. Cette hypothèse est confirmée par une étude de Chun et coll. Montrant la possibilité que ce mécanisme initialise et développe l'athérosclérose.

1.4. Maladie parodontale et dyslipidémie :

Plusieurs études ont montré que le cholestérol total, le cholestérol LDL et les triglycérides sont plus élevés chez les sujets souffrant de parodontopathies que chez les témoins. À l'inverse, d'autres études ont rapporté que les patients souffrant d'une dyslipidémie ont des maladies parodontales plus profondes et étendues que les sujets sains. Par ailleurs, des études interventionnelles ont montré que le traitement d'une maladie parodontale permet de réduire le taux de ces lipides circulants, chez des patients par ailleurs indemnes de dyslipidémie.

1.5. Maladie parodontale et survenue de syndrome coronarien aigu (SCA) :

Les dyslipidémies et le processus athéromateux sont reconnus comme étant des cofacteurs majeurs des maladies vasculaires, les plus importantes en termes de morbi-mortalité étant les syndromes coronaires aigus (SCA) et les accidents vasculaires cérébraux (AVC). En 1993, en analysant les données issues de la cohorte NHANES, De Stefano et al ont rapporté qu'après ajustement sur l'âge, la présence d'une gingivite n'apparaissait pas associée à une augmentation significative de la survenue de SCA, mais était corrélée à la mortalité globale (sans ajustement réalisé sur les autres facteurs de risque cardiovasculaire). En revanche en cas de maladie parodontale diagnostiquée à l'inclusion, les auteurs ont relevé une augmentation significative de la survenue de SCA et de la mortalité globale. Ils ont d'ailleurs souligné que ce lien semblait plus marqué chez les hommes âgés de moins de 50 ans. Une étude de cohorte finlandaise portant sur 6527 patients âgés de 30 à 69 ans a ainsi étudié sur 12 ans l'association des différents facteurs de risque (hypertension artérielle, dyslipidémie, diabète, tabagisme). Les auteurs ont remarqué que si lors de l'analyse univariée plusieurs marqueurs de mauvaise santé bucco-dentaire étaient corrélés avec la morbi-mortalité due à des SCA, ces corrélations disparaissaient après ajustement sur les facteurs de risque 'classiques', qui eux restaient significatifs. Ils ont alors émis l'hypothèse que cette association initialement supposée pouvait s'expliquer par le facteur confondant du 'comportement face à sa santé', relatif à une moins bonne éducation et insertion socioprofessionnelle, aux comportements à risque, ainsi qu'à un moindre recours aux soins. À l'inverse, selon une autre étude cas-témoins finlandaise ayant observé 256 patients adressés pour SCA, plusieurs marqueurs de la santé bucco-dentaire sont apparus être corrélés avec la survenue de SCA. Les auteurs ont alors conclu qu'une absence de suivi bucco-dentaire depuis plus de 10 ans, une faible fréquence du brossage

des dents, ou encore un nombre de dents restantes en bouche inférieur à 10 pouvaient être considérés comme des facteurs prédictifs de survenue de SCA, faisant de leur recherche un moyen simple de dépistage du risque cardiovasculaire. Du fait de résultats contradictoires, plusieurs équipes ont tenté de regrouper ces études en méta-analyses afin d'augmenter le niveau de preuve global et de limiter les biais, notamment ceux liés à l'utilisation des différentes classifications des maladies parodontales antérieures à 1999. La première méta-analyse publiée en 2003 par Janket et al. a permis de regrouper 9 études de cohortes (dont la cohorte NHANES et 8 autres études prospectives), pour un total de 7035 événements cardiovasculaires sur 107 011 patients suivis. Après ajustement sur tous les facteurs de risque y compris sociaux-environnementaux, ses auteurs ont conclu à une association significative entre maladie parodontale diagnostiquée à l'inclusion et survenue d'un décès lié à un SCA lors du suivi, avec un risque relatif estimé à 1,54 (IC95% [1,10– 2,17]). Dans la seconde méta-analyse publiée en 2007, 5 études de cohortes, 5 études cas- témoins et 5 études transversales ont été analysées séparément, pour un total de 86 092 patients. Les auteurs ont conclu que la prévalence et l'incidence des SCA étaient corrélées au degré d'atteinte parodontale, avec un risque relatif estimé entre 1.14 pour les études de cohorte (IC95% [1,07–1,21]), 1.59 pour les études longitudinales (IC95% [1,33–1,91]), et 2,22 pour les études cas-témoins (IC95% [1,59–3,12]). Les auteurs ont remarqué que les ajustements réalisés lors des études prises séparément étaient probablement surestimés, du fait que les facteurs de risque des maladies cardiovasculaires sont souvent coexistant chez les mêmes patients. Néanmoins, même sans modification de cette probable surévaluation, leurs résultats sont restés significatifs. Ils ont également retrouvé un risque majoré de survenue de SCA dans la sous-population de patients ayant moins de 10 dents restantes en bouche (risque relatif de 1,24 (IC95% [1,14–1,36])). Les auteurs de la troisième méta-analyse, publiée en 2008, n'ont conservé pour analyse que 7 études de cohorte considérées comme homogènes, regroupant 170 000 patients américains et finlandais avec un suivi compris entre 5 et 21 ans selon les études. Après ajustement sur tous les facteurs de risque cardiovasculaires connus, le risque relatif est également apparu significatif, de l'ordre de 1,24 (IC95% [1,01–1,51]), avec encore une fois un risque majoré chez les patients ayant moins de 10 dents restantes. Les auteurs en ont conclu que la présence d'une maladie parodontale pouvait être considéré comme un facteur de risque de faible importance de survenue d'événements coronariens, mais apparaissant indépendant des autres facteurs connus. La dernière méta-analyse, publiée en 2009 par une équipe française, a conservé pour analyse les 7 études de cohortes précédentes, en y ajoutant 22 études longitudinales ou cas- témoins considérées comme homogènes, initialement étudiées séparément afin de limiter les biais, puis regroupées. Cette fois, le risque relatif est apparu significatif, de l'ordre de 1,34 (IC95% [1,27–1,42]), permettant aux auteurs de

conclure à l'existence d'une corrélation faible entre maladie parodontale et survenue d'événement cardiovasculaire, mais indépendante des autres facteurs de risques 'classiques'. En résumé, même si une faible mais certaine corrélation semble exister entre l'atteinte parodontale et la survenue de SCA, indépendante des autres facteurs de risque cardio-vasculaires 'classiques', une relation de causalité ne peut en aucun cas être affirmée à ce jour. Les auteurs des méta-analyses citées ont toutefois tous estimé que, même si ce sur-risque peut paraître peu élevé (et probablement sous-évalué du fait de la fréquente coexistence des autres facteurs de risques ajustés), sa prise en compte pourrait avoir un impact important en terme de santé publique, du fait de la forte prévalence des maladies parodontales.

1.6. Maladie parodontale et survenue d'accidents vasculaires cérébraux(AVC) :

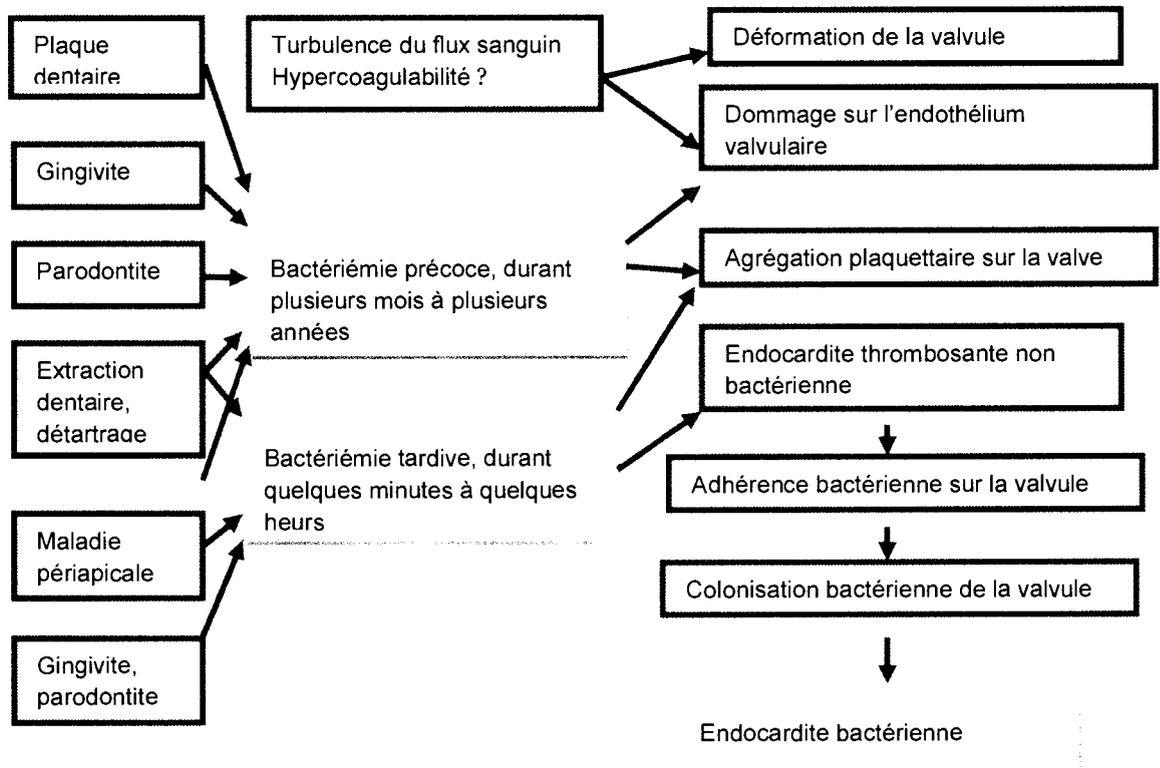
La première étude étudiant cette corrélation a été publiée en 2000 suite à l'analyse de la cohorte NHANES. Lors de la période de suivi, 803 AVC sont survenus dans cette cohorte, dont 91 hémorragiques et 596 ischémiques, ainsi que 116 accidents ischémiques transitoires. Après ajustement sur les facteurs de risque cardiovasculaires (diabète, tabagisme, surpoids, taux de cholestérol total) et le mode de vie (âge, sexe, revenus, niveau d'études), les auteurs ont retrouvé un risque relatif de survenue d'AVC significatif, d'environ 1,66 (IC95% [1,15–2,39]) en cas de maladie parodontale à l'inclusion. En dissociant les types d'AVC, ce risque relatif est apparu majoré à 2,11 (IC95% [1,30–3,42]) pour les AVC ischémiques, et non significatif pour les AVC hémorragiques. Il n'est pas non apparu majoré en cas de seule gingivite, cette donnée apparaissant concordante avec les autres études de cohorte concernant le diabète de type II et les coronaropathies. Tout comme la plupart des autres études répertoriées, les auteurs ont rapporté l'existence probable d'un biais lié à la seule analyse de la présence de maladie parodontale à l'inclusion sans possibilité de modification de ce paramètre au cours du suivi. Toutefois comme l'ont remarqué certains auteurs, ce biais irait plutôt dans le sens d'une sous-évaluation du risque. La méta-analyse publiée en 2003 par Janket et al. Déjà citée dans le cadre des relations entre maladies parodontales et survenue d'évènements coronariens, s'est également attachée à rechercher une corrélation entre maladies parodontales et AVC, dont la survenue a été notifiée dans la cohorte NHANES ainsi que dans les 8 autres études de cohorte incluses. Après ajustement sur tous les facteurs de risque précédemment décrits (cardiovasculaires et socio-environnementaux), ses auteurs ont retrouvé un risque relatif significatif de survenue d'AVC de 2,85 (IC95% [1,78–4,56]) en cas de maladie parodontale diagnostiquée à l'inclusion. Ils rappellent encore une fois que les ajustements réalisés lors des études prises séparément entraînent probablement une sous-évaluation de ce risque, du fait que les facteurs de risque des maladies vasculaires sont

souvent associés chez les mêmes patients. De la même façon que pour les évènements coronariens, il semble ainsi exister une corrélation faible mais certaine entre maladies parodontales et survenue d'AVC, ce qui semble logique compte tenu de leur mécanismes physiopathologiques communs. Néanmoins, une relation de causalité ne peut pas être affirmée à ce jour.

1.7. Maladie parodontale et l'endocardite infectieuse :

Elle est par son importance clinique, la première des métastases infectieuses d'origine dentaire chez l'homme. Une inflammation locale, causée par des facteurs systémique ou locaux, modifiées l'endothélium cardiaque, ce crée un site favorable à l'attachement et à la multiplication des micro-organismes. Lors de bactériémie, les bactéries vont adhérer à l'endothélium. Les endocardites infectieuses résulteraient d'une bactériémie liée à un traitement dentaire dans 4% à 12% des cas. En moyenne, 7,5% font suite à des soins dentaires et 7,6% à des infections ou des maladies dentaires. Il semble que les endocardites bactériennes d'origine dentaires résultent d'une infection chronique liée à une mauvaise hygiène buccale plutôt qu'aux traitements dentaires eux-mêmes. Selon Lockhart, 25% des endocardites infectieuses seraient dues à des Streptocoques provenant de la cavité buccale. Une étude montre que sur 13 patients atteints d'endocardite et porteurs d'une prothèse valvulaire 6 ont reçu des soins dentaires ou ont une dentition en mauvais état. L'adhésion des bactéries aboutit à la formation d'une masse bactérienne qui est rapidement recouverte de fibrine, de plaquettes et quelque phagocyte. Le thrombus ainsi formé peut s'emboliser. Dans 50% des cas, les endocardites infectieuses sont dues à des Streptocoque non groupables typique de la cavité buccale, principalement streptococcus sanguis et S. mitis mais aussi aux Streptocoque du groupe mutans et S. salivarius. Certaines bactéries ont, en effet, une capacité à adhérer aux structures cardiaques plus développer que d'autres, à cause de leurs production de dextrans et polysaccharides. Les bactéries de la plaque présentent d'importantes capacité d'adhésion, se qui accroît donc leurs pathogénicités dans se contexte. C'est notamment le cas des Streptocoques buccaux possédant des lévanes ou dextrans. Gong et al. Ont montrés que S.sanguis pouvait utilisées le même système d'adhésion dans la cavité buccale et sur les plaquettes. Chez 2 patients atteints d'endocardite Streptocoque, Fiehn et al. Ont isolés les souches de Streptocoque présente dans la cavité buccal. Après comparaison biochimique et génétique, les souches isolées dans le sang et dans la bouche se sont révélées être totalement identique. Chez l'homme des bactéries à Gram négatif de la cavité buccale ont été isolées chez des patients atteints d'endocardite infectieuse subaigüe, notamment Haemophilus aphrophilus, Aa, Capnocytophaga sp, Stomtococcus mucilaginosus, Eikenella corrodens et Fusobacterium nucleatum. Aa est de plus en plus souvent mis en

cause .enfin, citons, que Aa a également été mis en évidence dans des péricardites et des endartérites.



2. Maladie parodontale et diabète :

L'influence des parodontites sur les pathologies systémiques est de mieux en mieux documentée. L'étiologie infectieuse et les processus inflammatoires associés aux maladies parodontales permettent de mettre en relation leur physiopathologie avec des phénomènes à distance.

La relation entre diabète et maladie parodontale a clairement été définie et acceptée par la communauté scientifique internationale. A tel point qu'en 2003, l'American Diabète Association reconnaissait la maladie parodontale comme la 6e complication du diabète.

De nombreuses études ont démontré qu'un mauvais contrôle parodontal influencerait de façon négative sur le contrôle de la glycémie.

Ces découvertes ont mis l'accent sur le rôle prépondérant du chirurgien-dentiste dans le cadre de la prise en charge globale d'un patient atteint de diabète.

2.1 Le diabète :

2.1.1. Définition du diabète :

Selon l'OMS le diabète se définit comme étant un état d'hyperglycémie permanente avec une glycémie à jeun supérieure ou égale à 1,26g/l à deux reprises ou une glycémie faite à n'importe quel moment de la journée ≥ 2 g/l plus symptômes.

2.1.2. Classification :

- Diabète de type 1: due à une insulinopénie se divise en :

Type 1a = auto-immune 90% Type 1b = idiopathique 10%

- Diabète de type 2 : se caractérise par une insulino-dépendance relative et/ou une insulino-résistance

- Diabète gestationnel : diabète au cours de la grossesse qui disparaît après l'accouchement.

2.1.3. Diagnostic et suivi :

Le diagnostic de certitude est purement biologique et repose sur le dosage de la glycémie. Il existe plusieurs méthodes.

* La glycémie

Le diagnostic du diabète repose sur la mesure de la glycémie (taux de sucre dans le sang), pour cela trois méthodes sont possibles. Le patient sera

considéré comme diabétique dans les situations suivantes : (American Diabètes Association, 2009)

- Glycémie à jeun (absence d'apport calorique depuis au moins 8 heures) : \geq 126 mg/dl ou 7 mmol/l à au moins deux reprises.
- Glycémie à un moment quelconque de la journée \geq 200 mg/dl ou 11,1 mmol/l
- Glycémie à la 2^e heure d'une HGPO (hyperglycémie provoquée par voie orale selon les recommandations de l'OMS en utilisant une charge orale en glucose anhydre égale à 75g dissout dans de l'eau) : \geq 200 mg/dl ou 11,1 mmol/l (American Diabètes Association, 2009)

***L'hémoglobine glyquée(HbA1c)**

C'est la glycation d'une extrémité des chaînes de la globine au niveau de l'extrémité NH₂ –terminale qui transforme ainsi, l'hémoglobine A qui est une principale hémoglobine de l'adulte (90%), en hémoglobine dite glyquée ou hémoglobine A 1 (HbA1).

Le taux d'hémoglobine glyquée s'élève en cas d'hyperglycémie, et cette élévation est fonction de l'intensité et de la durée de l'hyperglycémie. En général, le dosage de l'hémoglobine glyquée doit se faire tous les deux à trois mois et le taux ne doit pas dépasser 7 à 8%.

2.1.4. Physiopathologie :

2.1.4.1. Diabète de type 1 :

Le diabète de type I, anciennement appelé diabète insulino-dépendant, est caractérisé par une carence en insuline qui est la conséquence d'une destruction sélective des cellules β des îlots de Langerhans. C'est une réaction auto-immune dirigée contre des antigènes cibles exprimés par les cellules β .

Un infiltrat de cellules mononucléées : lymphocytes T, macrophages et de lymphocytes B est observé.

La destruction des cellules β de Langerhans est essentiellement due à une infiltration de lymphocytes T de phénotype CD4, CD8 cytotoxiques.

Les cytokines telles que l'interleukine 1 et le TNF- (tumeur necrosis factor alpha) produites localement semblent également participer directement à la destruction des cellules par activation des protéines kinases C (PKC) et des voies du JNK (Jun N-terminal kinase) et du NF- κ B (Nuclear Factor Kappa B) avec production consécutive de radicaux libres et d'oxyde nitrique (Dubois-Laforgue, 2010 ; Donath *et al.*, 2003).

2.1.4.2. Diabète de type 2 :

Le diabète de type 2 est une maladie non auto-immune; Sa découverte se fait lors de l'apparition des symptômes caractéristiques (polyurie, polydipsie, polyphagie), ou bien, par une découverte fortuite d'une hyperglycémie sur un bilan sanguin, ou plus rarement lors d'une complication (exemple : rétinopathie).

Le diabète de type 2 est le résultat de deux composantes physiopathologiques : des anomalies de la sensibilité à l'insuline et des anomalies de sa sécrétion.

a. Atteinte de la fonction sécrétoire du Pancréas :

Le diabète de type 2 s'accompagne d'un défaut quantitatif et qualitatif de la sécrétion d'insuline évoluant vers une réduction progressive de cette sécrétion sous-tendue par des phénomènes d'apoptose des cellules β du pancréas (Monnier, 2010). Plusieurs mécanismes ont été évoqués pour expliquer les pertes de ces cellules et les niveaux élevés de cytokines et chimiokines retrouvés au niveau des îlots des diabétiques de type 2 placent à nouveau l'inflammation au cœur des processus pathogéniques.

b. L'insulino-résistance :

L'insulinorésistance est définie comme une diminution de l'action de l'insuline au niveau des tissus cibles : les muscles, le foie et le tissu adipeux, se traduisant par des défauts de captation du glucose au sein de ces tissus et un moindre frein de la production de glucose par le foie en réponse à l'insuline (Monnier, 2010).

*** L'insulino résistance adipocytaire et musculaire :**

Une alimentation trop riche entraîne généralement accroissement de la masse adipocytaire chez le diabétique de type 2. L'augmentation du tissu adipeux diminue l'action de l'insuline au niveau du corps en raison d'une sécrétion de cytokines comme le $TNF\alpha$ et la libération d'acides gras libres dans circulation. Ces derniers limitent la captation musculaire du glucose et augmentent sa production par le foie.

*** Insulino-résistance et protéines inflammatoires**

Depuis quelques années, d'autres facteurs ont été mis en exergue dans le phénomène de l'insulino résistance. En effet, ont été démontrées des relations existantes entre insulino résistance, inflammation, protéines inflammatoires et risque de diabète type 2.

De la même manière, IL-6 et TNF α semblent impliqués eux aussi dans le phénomène d'insulino-résistance, notamment en agissant sur la captation du glucose musculaire (en l'augmentant)

2.1.5. Les complications à long terme du diabète :

Les complications à long terme du diabète sont classiquement divisées en deux catégories : les complications macroangiopathiques : maladies cardiovasculaires dont les facteurs de risque sont l'hyperglycémie, l'insulinorésistance, des carences en insuline, des acides gras libres dans le sang, l'hypertension, l'hyperlipidémie, et l'inflammation. Les complications microangiopathiques : neuropathie, néphropathie et rétinopathie dont le facteur de risque majeur est l'hyperglycémie (King, 2008)

En 2003, l'American Diabetes Association (ADA) a reconnu la maladie parodontale comme étant la 6^{ème} complication du diabète.

Le diabète est, sans aucun doute, un facteur de risque de la maladie parodontale. En effet, un sujet atteint d'un diabète de type 2, présente trois fois plus de risque de développer une atteinte parodontale qu'un sujet non diabétique.

2.2. Le diabète et l'inflammation :

* L'inflammation est fortement mise en cause dans la pathogénie du diabète 2. De nombreuses études ont montré une augmentation du nombre de protéines de la phase aiguë (protéine C-réactive (CRP), plasminogène, ...), d'acide sialique, de cytokines et de chimiokines dans le plasma des patients atteints de diabète de type 2 et des niveaux élevés d'interleukine 1 α (IL-1 α), d'IL-6, et de CRP sont prédictifs d'un diabète de type 2. (Donath et Shoelson, 2011)

* Le TNF-alpha a été largement impliqué comme acteur majeur de la physiopathologie de l'insulinorésistance chez le rongeur (Hotamisligil GS et al., 1993).

Un des principaux mécanismes d'action de cette cytokine passerait par la phosphorylation anormale sur des résidus sérine d'IRS (insulin receptor substrate)-1, empêchant ainsi son interaction avec le récepteur de l'insuline (Bastard et al. 2004).

Les souris déficientes en TNF-alpha ou pour le gène codant son récepteur TNFR1 (*Tnfr1*) ne développent pas de résistance à l'insuline lorsqu'elles sont confrontées à une alimentation riche en matières grasses ou à l'obésité (Uysal et al. 1997).

* Bien qu'ils aient des origines étiologiques et pathogénétiques différentes le diabète de type 1 et le diabète de type 2, ils ont comme dénominateur commun la mort des cellules par apoptose au cours de laquelle les médiateurs inflammatoires, notamment l'IL-1, peuvent représenter une voie finale commune de la pathogénèse de ces deux types de diabète (Donath *et al.* 2003). * De récentes études suggèrent que l'IL-1 pourrait être impliquée dans la résistance à l'insuline. En effet, dans une étude cas témoins, les individus caractérisés par des taux circulants d'IL-1 détectables et d'IL-6 élevés présentaient un risque accru de développer un diabète de type 2 par comparaison aux individus avec un taux d'IL-1 non détectable (Spranger *et al.* 2003).

En outre, IL-1 induit une libération accrue de chimiokines, ce qui conduit au recrutement des macrophages (M-Schnetzler Boni *et al.* 2008). Ceux-ci produisent ensuite une grande quantité d'IL-1 et d'autres facteurs cytotoxiques, qui va ensuite nuire au fonctionnement de la cellule. Il est important de noter que ces mécanismes peuvent être responsables de la diminution et de l'altération des fonctions cellulaires (Weksler-Zangen S *et al.* 2008).

Une étude concernant des patients diabétiques de type 2 recevant ou non 100 mg d'anakinra (un recombinant humain de l'antagoniste du récepteur de l'IL-1) en sous-cutané une fois par jour pendant 13 semaines, met en évidence que le blocage de l'IL-1 par l'anakinra améliore la glycémie ainsi que la fonction sécrétrice des cellules, tout en réduisant les taux de marqueurs de l'inflammation tels que l'IL-6 et la CRP (Larsen *et al.* 2007).

* Des études récentes suggèrent que l'IL-6 pourrait être impliquée dans l'insulinorésistance et ses complications. L'IL-6 est une cytokine multifonctionnelle qui agit sur de nombreux tissus et cellules (Lacquemant Corinne *et al.* 2003). Un des effets importants de l'IL-6 est le contrôle de la production hépatique de CRP (Hillaire S., Valla D., 1996).

* Le processus inflammatoire est ainsi retrouvé dans la progression des diabètes de type 1 et 2 et dans l'apparition des complications vasculaire à long terme provoquées par l'hyperglycémie (King, 2008).

2.3. Incidence de la maladie parodontale sur le diabète :

2.3.1. Epidémiologie :

- Alors que l'impact du diabète sur les maladies parodontales est reconnu de longue date, une relation inverse a émergé plus récemment soutenant l'idée d'un impact des maladies parodontales sur l'équilibre glycémique (Pershaw *et al.* 2012). Il apparaît que les maladies parodontales peuvent avoir un impact significatif sur le statut métabolique des personnes diabétiques, en

augmentant le risque de mauvais contrôle glycémique (Mattout, 2008 ; Mealey et Oates, 2006).

- Il a été démontré ces dernières années, que la maladie parodontale a une influence directe sur le contrôle de la glycémie. La prévalence de l'hyperglycémie chez les patients atteints de pathologies parodontales est significativement supérieure à ce qu'elle est chez les sujets indemnes de lésions parodontales (12,5 % versus 6,3 % dans l'étude NHANES III aux États-Unis).

- L'effet des parodontites chroniques sur le statut métabolique apparaît également dans une étude longitudinale de 2973 participants non diabétiques en Allemagne. Les personnes qui avaient le moins bon état parodontal ont eu une augmentation de 0,08 point de pourcentage en plus de leur HbA1c à 5 ans comparés à ceux présentant un bon état parodontal au départ ($\Delta\text{HbA1c} = (\text{HbA1c à 5 ans}) - (\text{HbA1c initiale}) = 0,106 \pm 0,03\%$ et $0,023 \pm 0,02\%$ respectivement) soit une augmentation 5 fois plus importante des différences absolues d'HbA1c. La présence de parodontite est donc également prédictive d'une augmentation de la valeur d'HbA1c chez des individus non diabétiques (Demmer *et al.* 2010).

- Une étude longitudinale de deux ans portant sur des indiens de la Gila River diabétiques de type 2, âgés de 18 à 67 ans ayant tous au départ une HbA1c inférieure à 9%, montre que la présence de parodontite au début du suivi était prédictive d'un risque d'environ 6 fois plus élevé d'un moins bon équilibre glycémique à 2 ans. Cette étude suggère donc que la présence d'une parodontite sévère interfère avec le maintien d'un bon équilibre glycémique (Taylor *et al.* 1996).

- Cependant l'augmentation de la valeur d'HbA1c chez des individus non diabétiques en présence de parodontite (Demmer *et al.* 2010) nous permet de penser qu'il compliquerait également le maintien de l'équilibre glycémique des diabétiques de type 1. La présence de complications vasculaires chez les diabétiques de type 1 a été associée à une augmentation de l'inflammation systémique (Devaraj *et al.* 2007).

- Dans une étude longitudinale complète sur 2 ans de Taylor *et al.* (1996), l'inflammation parodontale affectait le contrôle glycémique aussi bien du diabète de type 1 que de type 2. Les patients atteints de parodontite avaient un risque accru de cétoacidose, rétinopathies et neuropathies par rapport à des diabétiques sans parodontite.

- Le faible contrôle glycémique est un facteur de risque des complications à long terme du diabète. Les personnes diabétiques atteintes de parodontites sévères pourraient ainsi être particulièrement susceptibles à des

complications micro et macro vasculaires responsables d'une augmentation de la morbidité et de la mortalité associées au diabète.

2.3.2. Mécanisme de l'impact de la maladie parodontale sur le diabète :

Au cours de la maladie parodontale l'épithélium de poche inflammatoire et ulcéré constitue une porte d'entrée pour les micro-organismes de la cavité buccale. Les produits bactériens comme le LPS sont retrouvés dans des quantités significativement plus importantes dans le sang périphérique des sujets atteints de parodontite comparés à ceux présentant un parodonte sain (Amir *et al.* 2011). De même les médiateurs inflammatoires produits localement tels que l'IL-1, l'IL-6, le TNF, PGE2 sont susceptibles de se retrouver dans la circulation systémique et exercer des effets à distance.

L'hôte répond à la dissémination bactérienne par la production de protéines de la phase aigue de l'inflammation par le foie comme la protéine-C-réactive (CRP). Cette production est également visible au cours des processus chroniques, ainsi on observe une augmentation des concentrations sériques d'IL-6 et de CRP chez les patients atteints de maladie parodontale, selon l'étendue de la maladie parodontale (Loos, 2005). De même une augmentation significative des récepteurs du TNF observable chez des patients atteints de parodontite présentant un IMC < 24,6 kg/m² (Genco *et al.* 2005) Les changements observables au niveau des cellules et des molécules de l'immunité au niveau périphérique sont modestes mais la chronicité de cette élévation des marqueurs de l'inflammation systémique est susceptible d'exacerber des processus inflammatoires en cours (Loos, 2005). Chez les diabétiques, cette augmentation de l'inflammation peut aggraver l'insulino-résistance se traduisant par une élévation de la glycémie et par conséquent des risques de complications à long terme du diabète (Genco *et al.* 2005).

En présence d'hyperglycémie prolongée chez les diabétiques, Les produits terminaux de la glycation AGEs (Advanced Glycation End products) formés suite à la glycation irréversible des protéines sont responsables de nombreuses complications au cours du diabète (Schmidt *et al.* 1999).

Leurs récepteurs RAGE sont présents à la surface des cellules endothéliales et des cellules monocytaires, et leur activation par liaison des AGE entraîne la génération d'intermédiaires réactifs de l'oxygène et de cytokines pro inflammatoires par l'intermédiaire de la voie du NF- κ B (Engebreston *et al.* 2004).

Les récepteurs RAGE sont présents en quantité deux fois plus importante au niveau du parodonte des diabétiques comparés aux non diabétiques (Katz *et al.* 2005)

Les parodontites, en amplifiant la capacité des macrophages à répondre aux AGE, seraient responsables d'une augmentation des cytokines. Elles auraient la capacité d'induire un état d'insulinorésistance contribuant à l'hyperglycémie, l'accumulation des AGE amplifiant la dégradation du tissu conjonctif.

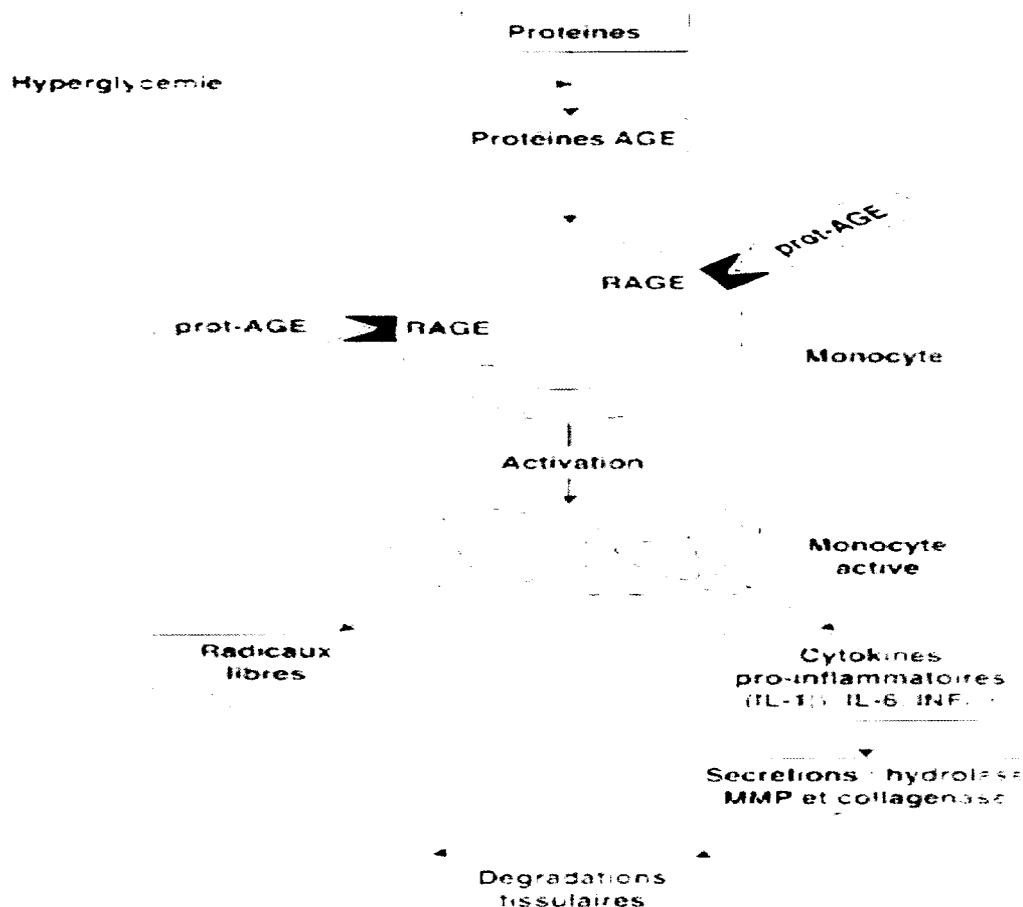


Figure 1 : Action des AGEs sur les cellules monocytaires

D'autre part, il a été démontré que la résistance à l'insuline était aussi due à une surproduction en monoxyde d'azote (NO), au niveau des cellules des organes cibles, induite par la synthèse du monoxyde d'azote inducible (iNOS) elle-même stimulée par les cytokines inflammatoires dont le LPS. Or, la maladie parodontale est une pathologie productrice de cytokines inflammatoires telles que le LPS. De nombreuses études ont montré que la translocation de germes oraux pathogènes dans la circulation systémique pouvait agir directement sur des organes tels que le foie, le cœur ou le tissu adipeux. Il en résulte une réaction inflammatoire à l'origine par exemple d'une résistance des tissus à l'insuline (article de Vincent 92). On en déduit qu'il s'agit là d'un autre mode d'influence négative sur le contrôle glycémique.

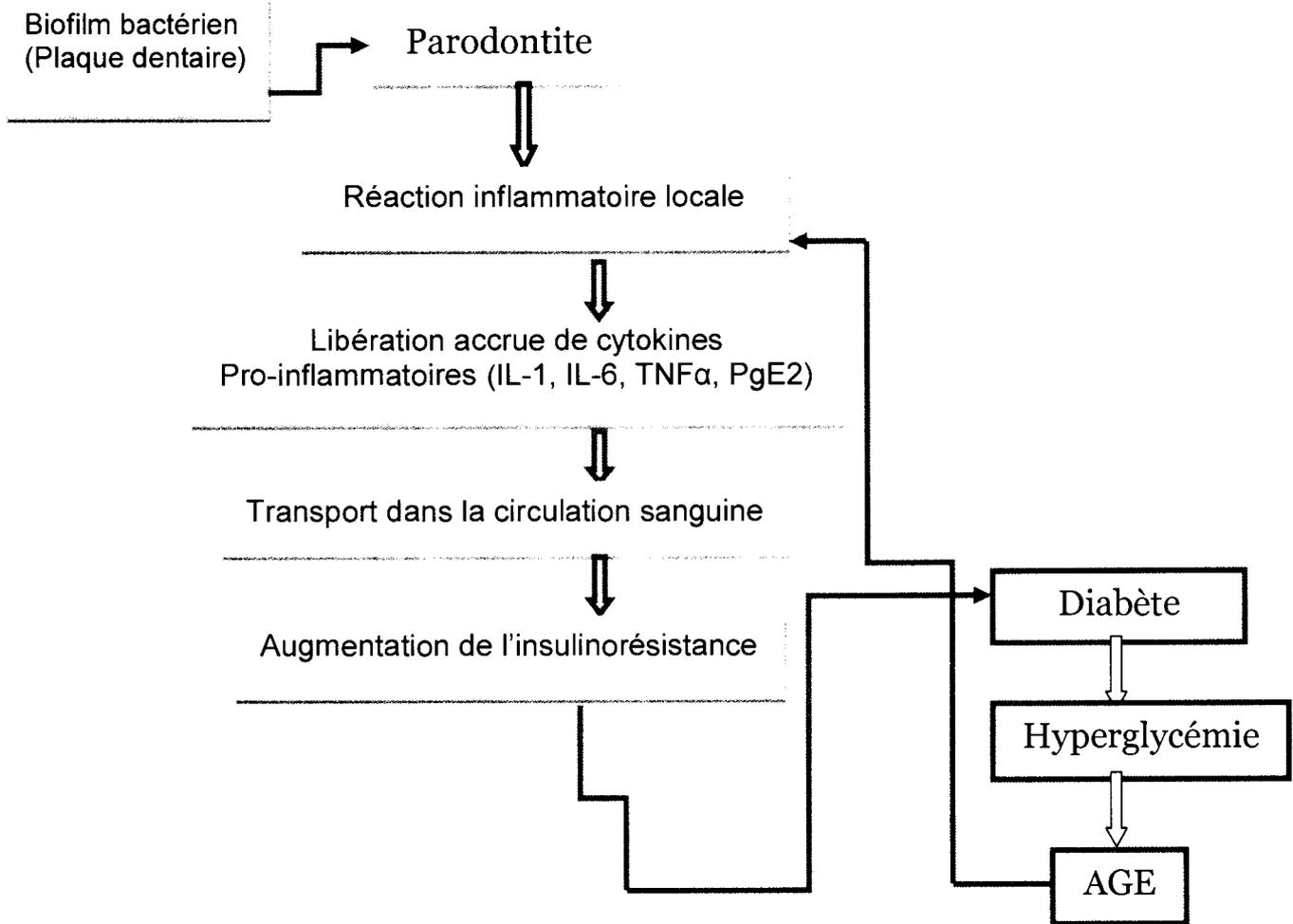


Figure 2: Relation entre parodontite et diabète sucré

3. Maladie parodontale et affections respiratoires:

Les affections respiratoires sont complexes et multifactorielles; traditionnellement l'usage du tabac, le vieillissement et la présence d'autres états pathologiques affaiblissent le système immunitaire et constitueraient des facteurs de risque des maladies pulmonaires. Mais depuis la dernière décennie de nombreux travaux consacrés aux relations entre les maladies parodontales et les affections pulmonaires tendent à prouver que les maladies parodontales pourraient être aussi un important facteur de risque des infections respiratoires et aggraverait du même coup certaines maladies respiratoires. Ces travaux sont pour l'essentiel des études épidémiologiques transversales, des rapports de cas, des études croisées et des études cas-témoin.

3.1. L'hygiène bucco-dentaire et les affections respiratoires :

Scannapieco et al ont montré chez l'homme que les sujets ayant une hygiène buccale de mauvaise qualité présentent un risque supérieur de colonisation de l'appareil respiratoire. Ils sont ainsi plus sujets aux infections respiratoires.

En 1998 une étude réalisée aux Etats-Unis par Papandonatos et al a permis d'établir un lien entre l'hygiène buccodentaire et les maladies respiratoires en calculant l'indice orale d'hygiène. Plus cet indice est bas plus le sujet sera exposé aux maladies respiratoires chroniques.

Une étude plus récente a évalué l'influence de l'hygiène buccodentaire sur la fréquence des pneumonies chez des sujets âgés et suivis pendant deux ans. Une pneumonie est diagnostiquée chez 19% des patients sans soins bucco-dentaires contre 11% dans l'autre groupe.

Les auteurs concluent alors que le risque de développer une pneumonie lorsqu'il n'y a pas de soins bucco-dentaires actifs est 1,67 fois supérieur par rapport à une situation où des soins dentaires sont apportés ($p = 0,04$).

De Riso et al ont travaillé en 1996 sur des patients hospitalisés pour subir une intervention de chirurgie cardiaque. Ils comparent l'incidence des infections nosocomiales respiratoires lorsqu'un antiseptique est utilisé pour rincer la cavité buccale. Les infections du tractus respiratoire sont réduites de 69% dans le groupe de patients traités avec un rinçage de la cavité buccale avec de la chlorhexidine à 0,12% (17/180 vs 5/73 ; $p < 0,05$). Une réduction de la mortalité est également notée dans le groupe traité par rapport au groupe contrôle (1,16% vs 5,56%). D'autres études ont démontré qu'une hygiène buccale mécanique quotidienne avec ou sans utilisation d'un antiseptique oral réduit non seulement la prévalence de la colonisation par les agents pathogènes buccaux mais réduit aussi le taux de pneumonie d'environ 50 %. Les travaux d'Abe (2001) et Adachi (2002) confirment les résultats déjà trouvés.

3.2. Maladie parodontale et BPOC :

La BPCO est l'obstruction généralisée des bronches de petit calibre, Elle se caractérise par une inflammation des bronches qui provoque le rétrécissement des voies respiratoires et leur obstruction par du mucus. Elle s'observe dans la bronchite chronique et l'emphysème pulmonaire chronique, il y a des preuves importantes d'une association entre les maladies parodontales et l'obstruction pulmonaire chronique. Hyman et Reid suggèrent que le tabac peut être un cofacteur dans l'association entre les maladies parodontales et les maladies pulmonaires obstructives. La maladie parodontale en concert avec le tabac peut contribuer à la progression des pneumopathies obstructives chroniques. Ainsi, une maladie parodontale sévère augmente le risque de BPCO avec un odd ratio de 1,8 à 4,5 (intervalle de confiance = 95%). Ceci est en accord avec les résultats obtenus par Hayes et coll. qui montrent qu'une augmentation de l'alvéolyse est associée à une augmentation du risque de BPCO.

Scannapieco et Ho dans une étude rétrospective ont montré que les sujets avec une histoire de BPCO avaient plus de perte d'attache parodontale que de sujets sans BPCO. De plus les sujets avec perte de l'attache parodontale ≥ 3 mm avaient un plus haut risque de BPCO que ceux ayant une perte d'attache < 3 mm. Enfin la fonction du poumon semble diminuée avec une perte croissante de l'attache parodontale. Une étude de Compagnon et coll. en France en 2003 a montré que la maladie parodontale peut entraîner une évolution sévère des infections respiratoires et particulièrement la BPCO après examen de 51 patients à des degrés divers de sévérité d'infection, par l'appréciation de l'indice d'hygiène, l'indice gingival.

3.3. Maladie parodontale et pneumonies bactériennes :

Les pneumopathies aiguës bactériennes communautaires sont des infections aiguës bactériennes non tuberculeuses des alvéoles, de l'interstitium pulmonaire et/ou des bronchioles terminales. Elles comprennent :

- la pneumonie qui est une alvéolite homogène systématisée dont un des contours anatomique et/ou radiologique est définie par une paroi pleurale interlobaire.

- la bronchopneumonie est une inflammation des bronches, des bronchioles et des alvéoles pulmonaires ainsi que du tissu interstitiel pulmonaire.

Les broncho-pneumopathies bactériennes regroupent les pneumopathies à bacille Gram positif, les pneumopathies à bacille Gram négatif et les pneumopathies à germes anaérobies. Elles sont dites communautaires car acquises en dehors d'une structure hospitalière. Les principaux agents pathogéniques de la pneumonie sont des bactéries endogènes de la salive et

de la plaque dentaire telles que *Streptococcus pneumonia* et *Haemophilus influenzae* (El-Solh, 2003). Des études récentes ont démontré que des bactéries qui se trouvent dans la cavité buccale peuvent se propager aux poumons et causer des maladies comme la pneumonie, particulièrement chez les personnes atteintes de maladies parodontales

Dans plusieurs cas d'infection de pneumonie nosocomiale le pathogène isolé en premier est la plaque bactérienne. La cavité orale paraît être un nid important d'infection pour les maladies respiratoires chez les sujets à haut risque, tels que les hospitalisés.

3.4. Maladie parodontale et abcès du poumon :

Un abcès du poumon est une cavité néoformée au sein du parenchyme pulmonaire par une inflammation aiguë bactérienne non tuberculeuse. Il a été estimé qu'environ le tiers des cas d'abcès pulmonaires sont causés par des microorganismes d'origine buccale qui pénètrent soit par inhalation directe de salive ou de plaque dentaire, soit par dissémination sanguine d'une embolie septique. Takiguchi et Terano ont rapporté 9 cas d'abcès pulmonaire dû à *A. Actinomyces*. Malgré la rareté de ces cas l'association de cet organisme devrait être considérée même chez les individus sains.

3.5. Mécanismes pathogéniques:

Quatre types de mécanismes pathogéniques ont été décrits chez l'homme.

*L'inhalation de germes colonisant la cavité buccale en est le premier. Les bactéries de la cavité buccale peuvent passer de la plaque dentaire aux sécrétions salivaires et alors être aspirées dans l'appareil respiratoire profond. Ainsi des infections pulmonaires liées aux bactéries anaérobies peuvent survenir surtout chez des patients atteints de parodontite. 30 à 40 % des cas de pneumonies par aspiration, de pneumonies nécrotiques et d'abcès pulmonaires impliquent des bactéries anaérobies telles que *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Prevotella nigrescens*, *Bacteroides oxalis*, *Bacteroides gracilus*, *Bacteroides buccae*, *Fusobacterium nucleatum*, *Fusobacterium necrophorum*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Peptostreptococcus*, *Clostridium* et *Actinomyces*. Les *Streptocoques viridans* pourraient également favoriser le déclenchement ou l'aggravation de la pneumonie.

* Les enzymes associées aux maladies parodontales peuvent favoriser l'adhésion puis la colonisation buccale par des germes pathogènes au niveau respiratoire. La fibronectine ainsi que d'autres composants de la surface muqueuse sont modifiés sous l'action d'enzymes lytiques présentes dans la salive, et ceci peut démasquer des récepteurs pour des adhésines bactériennes. Chez les individus atteints de maladie parodontale avec un taux élevé de bactéries protéolytiques telles que les spirochètes et *P. gingivalis*,

l'activité protéasique altère l'épithélium de la muqueuse, favorisant l'adhésion et la colonisation par des bactéries pathogènes respiratoires. De nombreuses enzymes peuvent intervenir telles que la mannosidase, l'hexaminidase, la sialidase.

* Les cytokines produites par l'inflammation existant lors des maladies parodontales peuvent altérer l'épithélium respiratoire et favoriser l'infection. En effet les bactéries de la maladie parodontale stimulent les cellules du parodonte (cellules épithéliales, cellules endothéliales, fibroblastes, macrophages, cellules immunitaires). Celles-ci vont alors produire des cytokines (IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8, TNFa) et d'autres molécules biologiquement actives. Elles modifient l'expression des molécules d'adhésion cellulaire à la surface des cellules épithéliales, ce qui modifie les interactions avec les bactéries pathogènes respiratoires.

Ainsi, les germes buccaux peuvent stimuler la production de cytokines par les cellules de l'épithélium buccal. Ces molécules peuvent alors infecter l'appareil respiratoire et stimuler à leur tour les cellules de l'épithélium respiratoire, les quelles libèrent d'autres cytokines. Toutes ces perturbations sont favorables à la colonisation bactérienne.

*Enfin, les bactéries de la cavité buccale peuvent détruire la pellicule salivaire protectrice. L'accumulation de la plaque bactérienne entraîne une augmentation du taux d'enzymes lytiques qui peuvent détruire les composants du système de défense de l'hôte. En dehors des bactéries parodonto-pathogènes, d'autres bactéries peuvent passer de la cavité buccale au poumon. Lorsque l'hygiène buccale est de mauvaise qualité, il y a une augmentation de la plaque bactérienne en masse et en complexité. Ainsi des relations inter bactériennes peuvent s'établir entre les bactéries indigènes de la plaque et des agents pathogènes respiratoires reconnus comme *Pseudomonas aeruginosa* ou des bacilles entériques. IL y a donc une colonisation de la plaque par des agents pathogènes respiratoires qui sont ensuite difficiles à éliminer car ils sont plus résistants aux antibiotiques lorsqu'ils se trouvent dans le bio film salivaire.

On peut conclure et dire que les sites d'infection parodontales peuvent agir comme réservoir bactérien, et les agents pathogéniques peuvent coloniser le tractus œsophagique et par conséquent attendre les vois respiratoires inférieure et ainsi causer ou amplifier des infections pulmonaires d'où le contrôle de la condition d'hygiène et parodontale diminuent le nombre des bactéries pathogéniques et expose moins au risque.

4. Maladie parodontale et naissances prématurées spontanées

Les naissances prématurées représentent un problème majeur de santé publique. Plusieurs causes sont évoquées, utérines, placentaires et infectieuses. Parmi les facteurs de risques incriminés, certaines conditions socio-économiques et habitudes de vie favoriseraient par ailleurs le phénomène pathologique. Mais depuis quelques années les parodontites, en tant que pathologies chroniques d'origine bactérienne, sont également suspectées comme facteurs endogènes pouvant augmenter la probabilité de survenue des accouchements prématurés. Les enquêtes américaines, menées par l'équipe d'Offenbacher, ont été les premières à mettre en avant cette notion qui fut par la suite infirmée ou confirmée par d'autres auteurs. Le débat est donc loin d'être clos.

4.1. Naissance prématurée :

4.1.1. Définition :

Une grossesse humaine menée à terme dure 40 semaines. Toute naissance avant le terme de 37 semaines révolues mais au moins 22 semaines, quel que soit le poids (mais au moins 500 g) est considérée comme prématurée (OMS). Une naissance prématurée peut être spontanée ou provoquée par le médecin. La plupart des séquelles et des décès du nourrisson surviennent lorsque l'accouchement a lieu avant 34 semaines. Il est par conséquent souvent pratique de diviser les naissances prématurées en sous-catégories :

- Prématurité, naissance entre 23 et 37 semaines
- Prématurité légère, naissance entre 34 et 36 semaines
- Prématurité modérée, naissance entre 32 et 34 semaines
- Grande prématurité, naissance avant 32 semaines
- Très grande prématurité, naissance avant 28 semaines

* Naissance prématurée spontanée :

Selon la classification habituelle, la naissance prématurée spontanée est associée à un travail prématuré ou à une rupture prématurée des membranes fœtales (RPM).

* Le travail prématuré correspond à un travail (contractions régulières et maturation du col) qui débute avant 37 semaines complètes de gestation.

*La rupture des membranes fœtales avant 37 semaines de gestation entraîne très souvent une naissance prématurée.

*** Faible poids à la naissance :**

L'Organisation Mondiale de la Santé définit les enfants prématurés et de faible poids en fonction du nombre de semaine de gestation et du poids à la naissance. on distingue plus précisément:

- les enfants de faible poids : poids à la naissance < 2500 g
- les enfants de très faible poids : poids à la naissance < 1500 g
- les enfants d'un extrême faible poids : poids à la naissance < 1000 g

4.1.2. Facteurs de risque :

Huit catégories de facteurs de risque peuvent être dénombrées : les risques génétiques, psychosociaux, obstétricaux, nutritionnels, toxiques, infectieux, les maladies maternelles et le mauvais suivi prénatal. 30 à 50% des naissances prématurées ont une origine infectieuse d'ordre local (génitale ou urinaire) ou d'ordre général (rôle des maladies parodontales).

Selon Barnett et coll., 25% des naissances prématurées et de faible poids se produisent sans facteurs de risque connus.

4.1.3. Processus biologiques entraînant une naissance prématurée :

Les études relatives à l'épidémiologie et à la pathophysiologie du travail prématuré suggèrent quatre processus biologiques pouvant entraîner une naissance prématurée.

- Infection et inflammation
- Activation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) maternel/foetal
- Hémorragie déciduale (saignement)
- Distension utérine

Les facteurs de risque de naissance prématurée sont souvent à l'origine des processus pathogéniques entraînant la naissance prématurée. Chacun des quatre processus aboutit à un processus final commun entraînant des contractions utérines, une dilatation du col, une rupture des membranes et enfin un accouchement prématuré. Les quatre processus pathogéniques entraînant une naissance prématurée comportent chacun un ensemble unique de médiateurs biochimiques. Un cinquième processus potentiel serait la sensibilité aux toxines environnementales.

- **Infection et inflammation** : Les inflammations causées par une infection urogénitale maternelle ou une infection systémique sur un autre site sont

responsables d'environ 40 % des naissances prématurées. Le mécanisme de la naissance prématurée pourrait impliquer l'activation de cytokines, notamment l'interleukine-1 β (IL-1 β) et TNF- α . Les cytokines stimulent la synthèse de prostaglandines et augmentent également la production de métalloprotéinases matricielles et d'IL-8, entraînant ainsi la rupture des membranes fœtales et la maturation du col utérin.

-Activation de l'axe hypothalamohypophyso surrénalien maternel/fœtal :

L'activation prématurée de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HSS) maternel ou fœtal en réponse à un stress maternel ou fœtal serait responsable d'environ 30 % des naissances prématurées.

Le stress augmenterait le risque d'accouchement prématuré en stimulant la production de corticolibérine (CRH). Chez la mère et son fœtus, la CRH est le médiateur de la sécrétion d'hormones corticotropes pituitaires (ACTH) qui stimulent à leur tour la sécrétion du cortisol surrénalien. L'élévation du taux de cortisol augmente rapidement le taux de CRH circulante, qui stimule la production de prostaglandines. Les prostaglandines entraînent des contractions (elles agissent comme des utérotoniques directs) et la maturation du col utérin.

- **Hémorragie déciduale** : L'hémorragie déciduale est un saignement de la caduque (tissu de l'endomètre de l'utérus qui est en contact avec les membranes fœtales et la plaque chorale). Ce processus est responsable d'environ 20 % des naissances prématurées. Une des raisons possibles de ce saignement est un décollement placentaire (détachement du placenta de la paroi utérine). Les facteurs de risque incluent l'hypertension chronique et des coagulopathies héréditaires.

- **Distension utérine** : Un accouchement prématuré peut être déclenché par une distension mécanique du myomètre causée par une augmentation de la taille de l'utérus que ce dernier ne peut pas compenser. Les facteurs de risque sont les grossesses multiples (jumeaux) triplés ou l'hydramnios (liquide amniotique en excès). Ce mécanisme stimule la production de cytokines et de prostaglandines.

4.1.4. Séquelles de la naissance prématurée:

La mesure de l'âge gestationnel souligne l'importance de la maturité fœtale qui conditionne les possibilités d'adaptation à la vie autonome. Toute naissance prématurée comporte le risque que certaines fonctions ne s'établissent pas. Les étiologies de la mortalité néonatale des prématurés sont dominées par les détresses respiratoires réfractaires, les hémorragies cérébrales et les infections.

La prématurité représente un des domaines médicaux d'intérêt des pouvoirs publics et des structures de santé publique et de recherche médicale, en raison de l'incidence élevée des accouchements prématurés, de la gravité des complications, de la complexité de leur prise en charge, et des perspectives de prévention. Dans la cohorte française EPIPAGE, le taux de survie à l'hospitalisation est de 97% à 32 SA. Ce taux diminue régulièrement pour chaque semaine de gestation en moins : 78% à 28 SA, 31% à 24 SA, et jusqu'à 0% à 22 SA. L'évaluation du pronostic à long terme est un élément important de la décision de l'équipe périnatale. La grande prématurité est à l'origine de la moitié des handicaps d'origine cérébrale de l'enfant. Les hémorragies intracérébrales sévères et les leucomalacies péri-ventriculaires sont les principales complications exposant au risque de séquelles neuropsychiques chez les enfants nés prématurément. Les troubles du développement psychomoteur semblent associés à l'âge gestationnel à la naissance, mais aussi aux causes de la prématurité. D'autres séquelles, d'ordre respiratoire ou digestif, peuvent survenir de façon retardée durant la petite enfance.

4.2. Mécanismes infectieux et travail prématuré :

Les infections materno-foetales présentent un lien de causalité avec les AP. Même si leur prévalence est faible (0,5 % des naissances), elles ont un potentiel de gravité élevé rendant compte de 10 % environ de la mortalité néonatale précoce (Rambaud 2003).

Concernant l'épidémiologie bactérienne des infections materno-foetales, la plupart des auteurs font la part belle aux streptocoques du groupe B et aux bactéries Gram- anaérobies.

Tableau 01 : Epidémiologie bactérienne des infections materno-foetales (Rambaud 2003).

Streptocoques B	25-60 %
G- anaérobies dont Escherichia coli K1	20-40 %
Streptocoques non B	5-10 %
Listeria monocytogenes	< 5 %
Autres :	
	- Entérobactéries
	- Chlamydia
	- Mycoplasmes
	- Staphylocoques
	- Levures

Goldenberg et al. ont indiqué que jusqu'à 80 % des femmes qui accouchent avant 30 semaines de gestation présentent des signes d'infection bactérienne du liquide amniotique et/ou des membranes, contre seulement 30 % des femmes qui accouchent après 37 semaines.

Gibbs et coll. rapportent que les produits bactériens, notamment les LPS dans le cas d'une infection à Gram négatif ou le peptidoglycane dans le cas d'une infection à Gram positif, peuvent stimuler la production des prostaglandines à la fois par les macrophages, l'amnios et la membrane déciduale. (Les bactéries sécrètent des phospholipases à l'origine de la formation d'acide arachidonique, à partir duquel sont produites les prostaglandines). Ils rapportent également que les effets des produits bactériens sur cette production de prostaglandines sont fortement dépendants de la dose qui peut même parfois être inhibitrice. Enfin ils précisent que la concentration de LPS requise pour induire la production de prostaglandines par les cellules amniotiques est rarement présente dans le liquide amniotique.

Bennett et coll. ont montré que les produits bactériens provoquent chez le rat une mise à bas prématurée et de faible poids et ce possiblement à cause de l'augmentation locale de la biosynthèse des métabolites des PGF2a.

Keelan et coll. ont mis en évidence, lors d'une étude *in vivo*, que les femmes qui accouchaient prématurément ou pas présentaient des niveaux élevés d'IL-1 β , d'IL-6 et d'IL-8 au niveau amniotique. En présence d'une infection intra-utérine et d'un accouchement prématuré, seule la concentration d'IL-1 β était significativement augmentée dans le liquide amniotique.

Gibbs et coll. ont tenté d'expliquer les différents rôles des cytokines inflammatoires dans les accouchements prématurés. D'après ces auteurs l'IL-1 et le TNF α , produits par la déciduale humaine en réponse aux produits bactériens entraînent la production de prostaglandines *in vivo* au niveau de l'amnios et de la membrane déciduale. Les deux cytokines sont présentes dans le liquide amniotique lors d'un accouchement prématuré en présence d'une infection. Dans ces mêmes conditions, la concentration et la bio activité de l'IL-1 est plus importante au cours du travail. L'administration chez l'animal d'IL-1 ou de TNF α provoque un travail prématuré ou un avortement. Enfin la perfusion *in utero* d'IL-1 chez l'être-humain provoque des contractions utérines.

Au cours d'un travail prématuré induit par une infection intra amniotique, les femmes montrent un taux amniotique d'IL-6 plus élevé que celles qui présentent un travail prématuré mais sans infection.

Gibbs et coll. rapportent des évidences qui supportent la participation des prostaglandines dans le travail au cours de l'accouchement chez les espèces mammifères notamment: l'administration de prostaglandines (elles agissent

comme des utérotoniques directs) qui entraîne un avortement ou un travail, un traitement avec des inhibiteurs de prostaglandines qui retarde l'avortement en milieu de trimestre et arrête le travail prématuré, le déclenchement à terme associe à des concentrations plasmatiques et amniotiques élevées de prostaglandines, les concentrations d'acide arachidonique qui augmentent dans le liquide amniotique pendant le travail et enfin l'administration intra amniotique d'acide arachidonique qui provoque le travail.

Ils rappellent également que les métabolites (leukotrienes) de l'acide arachidonique pourraient participer aux mécanismes de l'accouchement prématuré en présence d'une infection.

Bien qu'il y ait une forte relation entre les chorioamnionites (inflammation placentaire plus fréquente chez les femmes ayant accouché prématurément) et les infections placentaires, 18% à 49% des placentas avec une évidence de chorioamnionites présentent des cultures négatives.

Donc il existe une évidence que l'inflammation de l'unité foeto-placentaire peut être présente sans signes d'infection bactérienne. De plus, des infections du tractus génito-urinaire peuvent être associées à des bébés de faible poids en absence d'une infection de l'unité foeto-placentaire.

Toutes ces observations supportent l'hypothèse et l'opinion actuelle, que les naissances prématurées causées par des infections, le soient par l'intermédiaire de la translocation des produits bactériens tels que les endotoxines (LPS) et par l'action des produits maternel de l'inflammation.

4.3. Lien entre la maladie parodontale et l'accouchement prématuré :

4.3.1. Hypothèses :

*** Offenbacher (1996) : (l'infection parodontale est un facteur de risque pour l'accouchement prématuré) :** Fut le premier en 1996 à énoncer l'idée que l'infection parodontale pouvait être un facteur de risque potentiel pour l'accouchement prématuré.

Ces bases de départ sont deux valeurs scientifiquement reconnues, à savoir :

- la maladie parodontale est une infection bactérienne anaérobie gram négatif.
- les infections ont un risque d'engendrer une naissance prématuré et/ou un bébé de faible poids.

*** Les 3 théories de liaisons (McGaw 2002) :**

Mc Gaw et son équipe sont partis du principe que les infections restent la principale cause d'accouchement prématuré. Les infections bactériennes

peuvent entraîner une chorioamnionite qui provoque une rupture prématurée des membranes et donc mènent à l'accouchement prématuré.

Il a été rapporté de nombreux cas de chorioamnionites sans infection locale active au niveau uro-génital et des résultats de cultures bactériennes associées négatif. Donc les foyers infectieux seraient sur un site distant. C'est donc cette réflexion qui a mené Mc Gaw à formuler 3 hypothèses qui suivent :

- La translocation directe des pathogènes parodontaux vers l'unité foeto-placentaire
- L'action d'un réservoir d'endotoxines LPS (lipopolysaccharides) sur l'unité foeto-placentaire.
- L'action d'un réservoir parodontal de molécules pro-inflammatoires sur l'unité foeto-placentaire.

***Les mécanismes sous-jacents sans lien de causalité (McGaw 2002) :**
Mac Gaw énonce la possibilité d'une prédisposition génétique à une réponse hyper-inflammatoire lors d'une agression bactérienne. Il faut analyser plus en amont le mécanisme qui relierait les maladies parodontales et les complications de grossesse. Dans cette hypothèse les 2 éléments n'ont pas de lien de causalité direct, mais les mécanismes qui contribuent à leur apparition auraient une origine commune. Effectivement, des personnes avec une forte charge bactérienne peuvent avoir une réponse inflammatoire minime, alors que d'autre, avec une charge bactérienne peu importante, ont une réponse inflammatoire disproportionner.

Selon Mac Gaw, « il est bien connu aujourd'hui que les patients atteints de parodontites à début précoce ou de parodontites réfractaires (selon les anciennes classifications) ont des monocytes qui sécrètent jusqu'à 10 fois plus de cytokines lorsqu'ils sont exposés au LPS ». Donc il semblerait, qu'il existe terrain génétique qui prédispose aux maladies parodontales.

4.3.2. Origine des hypothèses :

4.3.2.1. Les effets de la grossesse sur le parodonte :

L'inflammation gingivale, initiée par la plaque, est exacerbée par les changements hormonaux lors de la grossesse. On parle alors de gingivite de grossesse. Les paramètres tels que la profondeur au sondage, le saignement au sondage, et la mobilité dentaire sont augmentés.

L'aggravation de la gingivite chez les femmes enceintes au cours de la grossesse a été en partie attribuée à l'augmentation du niveau de progestérone circulante et à ses effets sur les vaisseaux capillaires. Cette hormone augmente la dilatation et la perméabilité des capillaires ainsi que

l'exsudat gingival. Il est responsable de la destruction des mastocytes, avec la libération d'histamines et d'enzymes protéolytiques. Ces molécules contribueraient à la réponse gingivale inflammatoire exagérée face aux irritants locaux.

Cette élévation du niveau hormonal altère également le degré de kératinisation de l'épithélium gingival et la substance fondamentale du tissu conjonctif. Ces changements de structure favoriseraient la diminution d'efficacité de la barrière épithéliale chez la femme enceinte. Par conséquent, les modifications des facteurs hormonaux, affectant l'épithélium et la perméabilité vasculaire, peuvent contribuer à une réponse exagérée à la plaque bactérienne.

Certains auteurs rapportent que la flore sous gingivale évolue, en parallèle avec l'évolution de la grossesse, vers une flore plus anaérobie. Au cours de cette période, il y a une augmentation d'environ 55 fois du nombre de certains parodontopathogènes, notamment *P. intermedia*, entre le 3^{em} et le 4^{em} mois de gestation.

4.3.2.2. Bactériémie, dissémination hématogène et translocation bactérienne :

Deux études rapportent que la mise en culture du liquide amniotique de femmes présentant une vaginite, contenaient rarement des bactéries du tractus vaginal, mais fréquemment arboraient des espèces du genre *Fusobacterium* communément retrouvées dans la cavité buccale, les voies respiratoires supérieures et le tractus gastro-intestinal.

Il faut remarquer également que lors d'une infection du tractus génital, la route d'infection la mieux documentée est une voie ascendante par le vagin et le col. Des similarités dans les organismes isolés au niveau du liquide amniotique et du tractus génital inférieur supportent cette voie pathogénique. Il est donc permis de spéculer que les bactéries peuvent entrer dans la cavité utérine ou le placenta par voie hématogène (on parle alors de dissémination hématogène). Par extension on peut extrapoler ce même phénomène aux maladies parodontales.

Les femmes enceintes sont souvent atteintes de gingivite gravidique, donc le saignement rend le brossage plus pénible et il se peut que la femme soit un peu plus négligente de son hygiène. En présence d'une maladie parodontale modérée, une bactériémie et une endotoxémie périodiques et transitoires sont des caractéristiques de la maladie. Elles sont accompagnées d'une réponse systémique importante. Ce phénomène est lié à l'ulcération de la paroi des poches parodontales sur une surface estimée d'environ 50 cm².

Plus précisément, la forte prévalence des IgM foetaux en réponse à *C. rectus* chez les bébés prématurés suggère que cet organisme est plus efficace pour atteindre le fœtus in utero que les autres bactéries. Ce phénomène peut être dû à une plus forte prévalence de la dissémination systémique de *C. rectus*, à un tropisme vers l'unité foeto-placentaire ou encore à une caractéristique virulente qui rend ce microorganisme capable de traverser la barrière placentaire.

Les auteurs rappellent notamment que les espèces du genre *Campylobacter* sont connues pour traverser la barrière placentaire et induire un avortement ou des naissances prématurées chez le mouton ou le bétail. Cette découverte met en avant une voie infectieuse de nature systémique conduisant à une exposition directe du fœtus et serait un mécanisme pathogénique majeur de la prématurité associé aux parodontites.

La littérature rapporte également que l'espèce *F. nucléatum* subsp. *nucléatum* a été régulièrement retrouvée au niveau de l'unité foeto-placentaire, mais cette dernière bactérie, contrairement à *C. rectus*, n'est pas une espèce spécifique de la cavité buccale puisqu'elle est retrouvée également au niveau des voies aériennes supérieures et du tractus gastro-intestinal.

En général ce mécanisme de translocation bactérienne implique également les médiateurs de l'inflammation (PGE2, l'IL-6, l'IL-1 et le TNF α) et les composantes bactériennes (LPS). Les études animales tendent à supporter ce scénario. Ces molécules sont libérées aussi au sein du parodonte malade et peuvent s'échapper dans la circulation générale avec les produits bactériens, tels les LPS, les fragments de peptidoglycane et les enzymes hydrolytiques. Si ces facteurs traversent la barrière placentaire, alors ils peuvent augmenter potentiellement les niveaux physiologiques de PGE2 et de TNF α dans le liquide amniotique et induire le travail prématuré.

Bien que la capacité de ces molécules à traverser la barrière placentaire n'ait pas été démontrée, les études montrent que les endotoxines et les médiateurs de l'inflammation stimulent la production de PGE2, d'IL-1, de TNF α et d'IL-6 par l'amnios, le chorion et la membrane déciduale.

Les données recueillies jusqu'à présent laissent à penser que les médiateurs de l'inflammation et les produits bactériens jouent un rôle essentiel dans le mécanisme de pathogenèse des naissances prématurées.

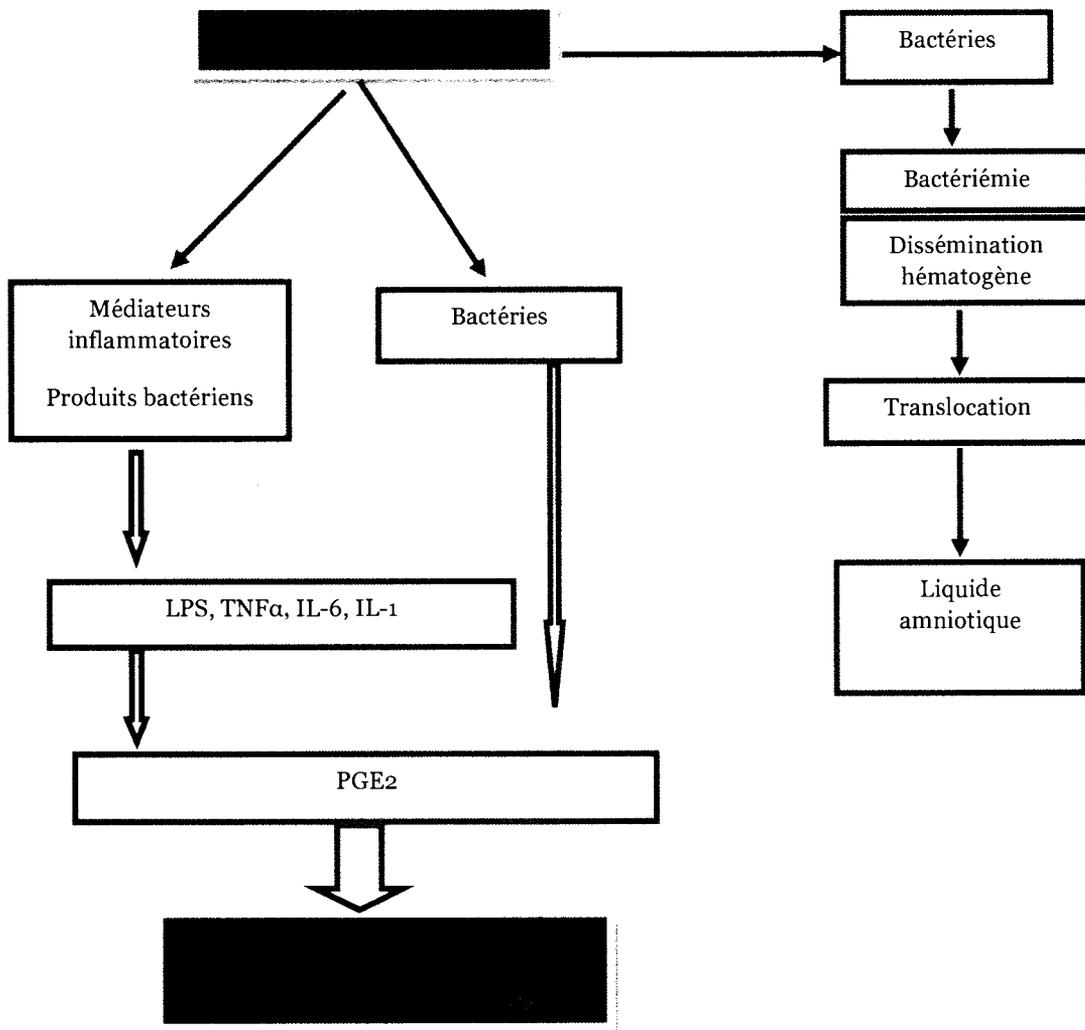
4.3.2.3. Existence d'une interaction gène/environnement :

Une prédisposition génétique associée à un environnement particulier expliquerait pourquoi certaines femmes accouchent prématurément tout en étant plus susceptibles aux infections anaérobies à l'origine des vaginoses et des maladies parodontales. L'allèle TNF-2 par exemple, polymorphisme d'un

seul nucléotide dans la région promotrice du gène TNF α est associé à une augmentation de la transcription (Wilson et coll., 1997). Les femmes possédant cet allèle et qui sont atteintes de vaginoses ont un risque augmenté d'accoucher prématurément (odds ratio 6,1, IC 95 %, 1,9-2,1) alors que les femmes non atteintes d'infection vaginale ont un risque moindre (odds ratio 1,7, IC 95 %, 1,0-3,1) (Macones et coll. 2004).

Toute infection anaérobie s'accompagne d'une production de TNF α . Mais lorsque l'allèle est muté, la production de la cytokine est tellement intense qu'elle deviendrait nocive pour le bon déroulement de la grossesse. L'environnement agirait donc sur le phénotype en exacerbant la réponse inflammatoire.

Hypothèse de relation entre la maladie parodontale et les naissances prématurées



4.3.3. Les évidences scientifiques actuelles :

4.3.3.1. Les études animales :

En 1994, l'équipe d'Offenbacher a étudié chez le hamster les effets d'une injection intraveineuse de lipopolysaccharides (LPS) provenant d'*Escherichia coli* et de *Porphyromonas gingivalis*. Les résultats de leur travail montrent que l'injection des toxines pendant la gestation s'accompagne d'une diminution significative du poids fœtal (Collins et coll., 1994 a). L'inoculation de *Pg* a des effets tout aussi néfastes, que la bactérie soit morte ou vivante, l'infection provoque une augmentation de la concentration sérique de PGE2 et de TNF α corrélée à un taux de mortalité embryonnaire et de malformations fœtales particulièrement élevé pour les femelles infectées comparées aux femelles témoins. La virulence de la bactérie est plus prononcée quand elle est vivante.

De plus, une pré-immunisation à *Pg* avant l'accouplement ne protège pas les femelles mais accentue au contraire les effets observés sur les fœtus (Collins et coll., 1994b). Pour chaque expérience, les auteurs ont pris soin de vérifier que l'inoculation des toxines ou des bactéries n'altérait pas la santé des animaux.

Kajikawa et coll. (1998) révèlent également des retards de croissance quand des souris gestantes sont exposées à l'acide lipotéichoïque caractéristique des bactéries à Gram+.

Toutefois, Galvao et coll. en 2003 n'ont pas pu confirmer d'atteintes fœtales en cas de parodontite expérimentale chez la rate, ce qui remet en cause les conclusions précédentes. Par conséquent, seules certaines études sur l'animal ont permis de renforcer l'idée d'une possible corrélation entre la prématurité de l'accouchement et les maladies parodontales d'origine bactérienne.

4.3.3.2. Etudes chez la femme :

- Les premières études cas/témoins à suggérer que les mères, donnant naissance à des bébés prématurés et/ou de faible poids, avaient une prévalence de maladie parodontale plus élevée que les mères qui accouchaient à terme, sont parues en 1996. Elles concluaient que la parodontite conférait un risque considérable d'avoir un enfant prématuré ou de faible poids indépendamment des autres facteurs de risque connus en obstétrique.

- D'autres études épidémiologiques ont examiné la relation entre les signes cliniques des maladies parodontales chez les mères atteintes et l'issue de la grossesse. Les résultats suggèrent que toutes les patientes atteintes de parodontites n'étaient pas à risque. En effet une étude cas/témoins menée à

l'est de Londres, chez une population issue majoritairement du Bangladesh, montrait qu'il n'y avait pas plus de parodontite sévère chez les mères de bébés prématurés ou de faible poids.

- Une étude prospective, en revanche, menée à l'Université d'Alabama auprès de 1300 patientes a confirmé que la parodontite était un facteur de risque indépendant pour les naissances prématurées. Ces mêmes auteurs rapportaient que la sévérité de la prématurité était fonction du degré de sévérité de la parodontite.

- En 2001, dans une étude prospective, Offenbacher et coll., montrent une forte association supportant l'hypothèse qu'une parodontite associée à la grossesse est un facteur de risque indépendant pour les naissances prématurées et/ou les bébés de faibles poids. Ces mêmes auteurs rapportent également que la progression de la maladie parodontale lors de cette même grossesse accentuait la restriction de la croissance du fœtus. Cette étude démontre que l'augmentation du degré de prématurité et du faible poids à la naissance est liée au degré de sévérité et à la progression de la maladie parodontale.

- Dans une autre étude d'intervention menée par Lopez et coll. au Chili, les femmes étaient assignées au hasard dans deux groupes selon qu'elles recevaient ou non, à 22 semaines de gestation, un traitement parodontal. Ils ont pu alors observer un taux de prématurité de 1,84% chez les femmes qui avaient bénéficié d'un traitement. Ce taux passait à 10,11% chez les femmes qui étaient traitées après l'accouchement (PO.001).

- Dans une autre étude d'intervention, les résultats suggèrent également que les mères qui reçoivent un traitement parodontal connaissent un taux substantiellement plus faible de prématurité que celles qui ne reçoivent pas de traitement. Mais cette réduction n'est pas statistiquement significative.

- En 2008, les avis divergent. Les résultats d'une étude de PITIPHAT et al. suggèrent que la parodontite est un facteur de risque indépendant dans les classes moyennes ou de modeste association selon AGUEDA et al. Par ailleurs, il serait imprudent de se prononcer sur l'existence de lien ou non selon les études d'EL MOUADDEN et al.

Les disparités des résultats peuvent être expliquées par les diversités des populations étudiées et des protocoles des différentes études.

5. Maladie parodontale et polyarthrite rhumatoïde :

5.1. La polyarthrite rhumatoïde :

5.1.1. Définition :

La polyarthrite rhumatoïde est un rhumatisme inflammatoire chronique responsable d'une destruction progressive de l'articulation entraînant un handicap fonctionnel

Son étiologie reste encore aujourd'hui mal connue, et comprend plusieurs facteurs hormonaux, génétiques et environnementaux (J.Morel,P Miossec,B.Combe 2004).

Elle est classée parmi les maladies auto-immunes en raison de la production d'auto anticorps et d'anticorps dirigés contre les résidus citrullines présents sur différents protéines.

Cliniquement la PR présente comme caractéristiques la douleur, la tuméfaction, la destruction articulaire et la déformation. Elle touche dans la plupart des cas l'articulation des mains, des poignets, des pieds, des chevilles, des genoux et des épaules plus rarement des hanches ou des coudes. Toute articulation périphériques et le rachis cervical peuvent être affectés.

5.1.2. Epidémiologie :

La PR est le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires chroniques chez l'adulte, avec une prévalence variant de 0,5 à 1% (Wegner et al, 2010).

Elle affecte trois fois plus les femmes que les hommes.

Elle débute le plus souvent vers 45-50 ans mais on observe également un faible pic d'apparition vers 20-25 ans. Elle peu aussi survenir plus tardivement vers 70 ans voire chez l'enfant (X.Le Loet,V Goeb,T.Lequerré 2006)

5.2. Conséquences des maladies parodontales sur la polyarthrite rhumatoïde:

Les parodontites et les polyarthrites rhumatoïdes partagent un grand nombre de similitudes (Mercado et al, 2003) au point que, certains auteurs ont émis l'hypothèse que la réponse immunitaire humorale à certaines bactéries parodontopathogènes engendrerait un stimulus propice au développement de la PR (Rosenstein et al, 2004).

5.2.1. Processus moléculaire:

*La citrullination :

Elle correspond à la modification post traductionnelle des résidus arginine d'une protéine. La réaction est catalysée par une famille d'enzyme les peptidylarginine déiminase (PAD), qui sont des enzymes calcium dépendante.

La citrullination modifie la structure tridimensionnelle d'une protéine et également sa fonction. La modification tridimensionnelle entraîne donc la possibilité de nouvelles interactions (M. Sebbag, 2004, Wegner et al, 2009).

La parodontite a été reliée à la polyarthrite rhumatoïde par des études épidémiologique (Rutger Persson, 2012). Cette maladie infectieuse est déclenchée par de nombreuses bactéries et notamment Porphyromonas Gingivalis. Cette bactérie est la seule bactérie identifiée pour exprimer une PAD, enzyme responsable de la citrullination des protéines ce qui en fait un candidat intéressant pour jouer un rôle dans la triade gène –environnement-auto antigène à l'origine de la polyarthrite rhumatoïde.

5.2.2. Processus bactérien :

De nombreuses études suggèrent que les PR peuvent être initiés par certains produits d'origine bactérienne, ou par les bactéries elles-mêmes, chez des individus qui présentent une certaine susceptibilité immunogénétique (Bartold et al, 2005). Parmi les bactéries impliquées, il est retrouvé des bactéries parodontopathogènes, comme *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Yoshida et al, 2001), *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythensis*, *Prevotella melaninogenica* et *Porphyromonas gingivalis* (Moen et al, 2003, 2006 ; Ogrendik et al, 2005 ; Lundberg et al, 2008). Parmi ces bactéries parodontopathogènes, *Porphyromonas gingivalis* retient particulièrement l'attention, et fait l'objet d'un nombre d'étude toujours croissant (Liao et al, 2009).

5.2.2.1. *Porphyromonas Gingivalis* :

La parodontite peut avoir des conséquences sur des maladies systémiques. En effet des bactéries pathogènes peuvent maintenir une bactériémie chronique qui peut endommager des organes à distances comme l'endocarde ou les articulations (M. Ogrendik, 2009, P. Mark Bartold, 2010). *Porphyromonas Gingivalis* a la capacité d'interagir avec l'endothélium pour avoir un accès direct à la circulation systémique et se déplacer dans l'organisme. Chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, on a constaté une augmentation du nombre d'anticorps spécifiques et l'ADN de cette bactérie dans le sang et le liquide synovial de ces patients (Lalitha TA, 2011)

a. P Gingivalis et PAD :

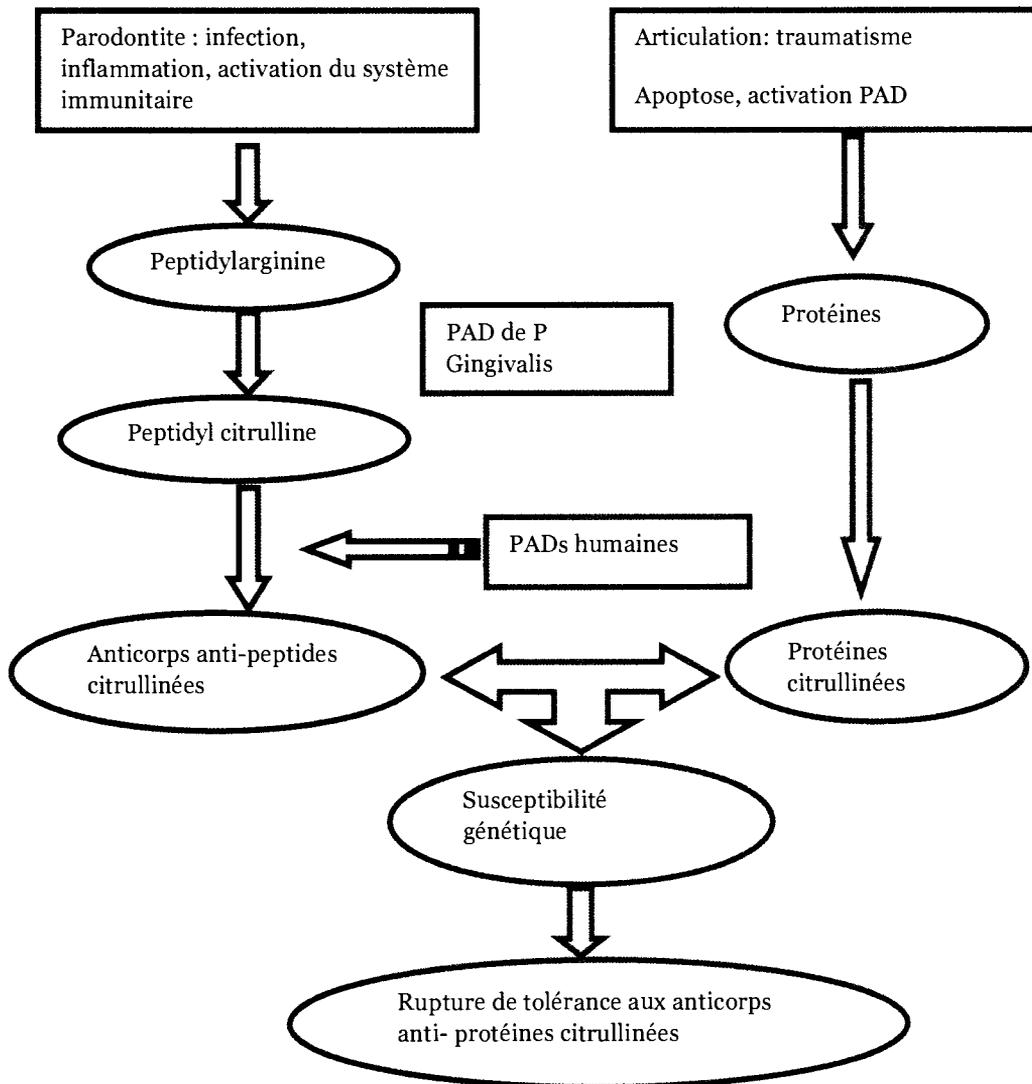
Il a été récemment mis en évidence que des anticorps anti-protéines citrullinées pouvaient être à l'origine de la réaction inflammatoire responsable de la polyarthrite rhumatoïde.

Une étude a montré une corrélation entre la présence de P.Gingivalis et le taux d'anticorps anti-CCP (Lalitha TA, 2011) ce qui en fait un candidat environnemental idéal dans le déclenchement d'une polyarthrite rhumatoïde. P.Gingivalis est la seule bactérie actuellement connue pour exprimer la peptidylarginine déiminase qui est un facteur pathogène important de la polyarthrite rhumatoïde, car responsable de la citrullination de protéines (Wegner et al, 2009, M.Ogrendik, 2009, J.Detert, 2010, P.Mangat, 2010).

La PAD de P.Gingivalis n'est pas entièrement homologue à la PAD humaine mais conduit à une modification post traductionnelle irréversible des résidus arginine en résidus citrulline avec par conséquent une modification de la structure de protéine et de sa capacité antigénique (Lalitha TA, 2011, J.Detert, 2010). Par le biais de cette PAD, P.Gingivalis est donc responsable d'une accumulation de protéines citrullinées.

On peut donc émettre l'hypothèse que chez un patient ayant une prédisposition génétique, avec présence sur les gènes codant pour les molécules HLA de l'épitope partagé, l'augmentation de la citrullination sous l'influence de *Prophyromonas Gingivalis* provoque une rupture de tolérance aux antigènes citrullinés endogènes. Cette interaction gène- environnement entraîne le déclenchement d'une réponse immunitaire aux auto antigènes citrullinés et ainsi l'apparition d'une polyarthrite rhumatoïde (J.Detert, 2010).

Figure 03: influence de P Gingivalis par l'intermédiaire de PAD sur la citrullination des protéines



b. P Gingivalis et le facteur rhumatoïde

Le facteur rhumatoïde est un auto anticorps qui réagit avec la portion Fc des IgG.

Il est détecté dans la gencive, la salive, le sérum des patient souffrant de parodontite. les bactéries au niveau orales induisent la production du facteur rhumatoïde à la fois directement et indirectement tant au niveau local qu'au niveau systémique.

Ces auto anticorps peuvent être des IgM, des IgA ou des IgG. Bonagura et al ont identifié les séquences de lysine et l'acide aminé arginine sur la région Fc des IgG. P Gingivalis décompose la lysine grâce à des protéinases.

Du faite de cette modification l'IgG devient une cible pour les facteurs rhumatoïdes produits par les cellules rhumatoïdes, à l'origine d'une réaction auto immune qui entraine la réaction inflammatoire caractéristique de la polyarthrite rhumatoïde (M. Ogrndik, 2009).

5.2.2.2. Autres bactéries orales impliquées :

***Protéines de choc thermiques heat shock proteins (HSP):**

Ce sont des protéines présentes physiologiquement dans les cellules. Elles réalisent un système intracellulaire d'autodéfense. En cas d'élévation soudaine de la température ou tout autre forme de stress, ces protéines sont exprimées à des taux élevés .elle ont un rôle important dans la stabilisation des protéines, et dans le repliement des protéines dénaturées.

Des taux élevés de HSP sont retrouvés dans le sérum des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Les HSP de *Prevotella Intermedia* et *P. Melaninogenica* d'un poids de 70KDa ont été identifiées dans le processus de la maladie parodontale (M.Ogrendik, 2009, Llitha TA, 2011).

Des anticorps HSP 70 ont été retrouvées dans la synoviale des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. lorsque l'expression de HSP 70 est induite par certains facteurs de stress, des cytokines pro inflammatoires (TNF-alfa, IL-1 et IL-6) apparaissent dans la synoviale des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (M .Ogrendik, 2009,Lalitha TA,2011). Seulement les HSP ne sont pas seulement spécifique des bactéries orale.

***Super antigènes :**

Ce sont des protéines qui induisent l'activation des cellules T et leur prolifération en se liant simultanément aux cellules T et CMH 2 et donc peuvent amplifier et maintenir la réaction inflammatoire dans la polyarthrite rhumatoïde.

Ces super antigènes peuvent être influencés par les bactéries buccales et favorisent ainsi la réaction inflammatoire.

A la fin on dit que la polyarthrite rhumatoïde est une maladie qui peut participé à diminuer la résistance du malade face aux bactéries buccales et la prolifération de certains bactéries buccales favorise l'expression de la polyarthrite rhumatoïde car les patient présentant une polyarthrite rhumatoïde sont des patients à risque et la maladie parodontale est infectieuse et que la faiblesse méthodologique des différentes études concernant la PR ne permet pas de conclure à la participation des parodontites comme facteur de risque de cette pathologie.

Chapitre 03 : Traitement parodontal-Santé générale

1. Concepts et orientations thérapeutiques :

Les nouvelles connaissances importantes acquises au cours des dernières années, en particulier en matière d'étiologie et de pathogenèse, ont entraîné un changement de paradigme dans les concepts thérapeutiques. Cette évolution est clairement visible dans de nombreux domaines : les méthodes et le succès de la prévention nécessitent impérativement un diagnostic et un traitement précoce. Alors qu'auparavant, l'élimination des poches et l'absence de plaque se trouvait au tout premier plan, de nombreuses autres possibilités de maîtrise d'une parodontite sont aujourd'hui intégrées aux traitements.

***Élimination /réduction du nombre des bactéries pathogènes**

L'absence totale de plaque ne peut être obtenue ni au niveau supra gingival, ni au niveau sous-gingival. c'est pourquoi l'on ne se concentre pas sur l'élimination des germes pathogènes pour le parodonte, mais « uniquement » sur une importante réduction du nombre total de micro-organismes présents dans la cavité buccale. L'objectif est d'établir un équilibre entre les bactéries résidentes et l'organisme de l'hôte. Les micro-organismes non pathogènes sont utiles dans la mesure où ils sont capables de « tenir en échec » certains germes pathogènes pour le parodonte.

***Élimination du bio film-Thérapie causale**

Un tel équilibre est tout d'abord atteint grâce à un traitement mécanique, car le système fermé du bio film de la poche parodontale est ainsi rompue dans la mesure du possible. De cette manière, l'accès est ouvert aux défenses de l'hôte et éventuellement à des substances appliquées localement. Ce traitement des poches (en premier lieu, le traitement des surfaces radiculaires) peut être réalisé à l'aide de moyens mécanisés-notamment avec des instruments à ultrasons ou à l'aide d'instrument manuels, etc, par voie chirurgicale ou non chirurgicale.

Le traitement mécanique par voie non chirurgical habituel est actuellement mis en œuvre avec beaucoup de succès sous le nom de full mouth therapy(FMT, traitement global de la cavité buccale ; Quirynen et al.1995.de Soete et al.2001,Saxer 2002a,b).Durant l'assainissement radiculaire, les poches sont également rincées en permanence à l'aide de solutions désinfectantes-par exemple CHX, Bétadine, etc.

Cette technique combinée améliore significativement le succès du traitement, en particulier lorsque tous les quadrants sont traités en l'espace de 24 heures

Le traitement par voie chirurgicale partage le même objectif principal, c'est-à-dire l'élimination du bio film, des micro-organismes pathogènes pour le

parodonte. Ensuite, la morphologie de la lésion des poches osseuses peut être améliorée, c'est-à-dire corrigée.

***Traitement des lésions-thérapie correctrice**

Les nouvelles connaissances permettant également de prévoir relativement la reconstruction des structures parodontales détruites :

-Comblement des lésions des tissus durs par de l'os et des substituts osseux

-Régénération tissulaires guidée (RTG) par membranes (éventuellement combinaison des deux systèmes)

-Utilisation de molécules-signaux comme les protéines matricielles, les facteurs de croissance, etc.

***Influence de l'hôte**

A ce jour, il n'est pas possible d'avoir un impact sur les facteurs de risque non modifiables comme les déficiences génétiques ; les maladies systémiques doivent par contre être diagnostiquées et traitées par le médecin. Ainsi, il est possible d'administrer à un diabétique bien contrôlé un traitement parodontal prometteur sans autre mesure.

Les facteurs de risques modifiables du patient doivent dans tous les cas être éliminés ou fortement réduits.

***Maintient des micro-organismes utiles**

Un équilibre écologique « bien établi » doit régner dans la cavité buccale après le traitement parodontal. Il faut donc veiller, en cas de soutien médicamenteux éventuel du traitement mécanique, à n'administrer aucun antibiotique qui élimine également les micro-organismes bénéfiques.

2. Impact du traitement parodontal sur l'état général :

Nous avons vu précédemment que la parodontite par l'intermédiaire de Porphyromonas Gingivalis et d'autres bactéries de la flore buccale étaient un facteur de risque environnemental dans le déclenchement des pathologies générales telles que ; les maladies cardiovasculaires, le diabète, la PR, les accouchements prématurés et les maladies respiratoires.

Le lien physiopathologique maintenant établi, il est désormais nécessaire d'explorer l'impact des thérapeutiques sur l'une ou l'autre des pathologies. **De nombreuses études ont été faites dans ce sens, avec souvent des résultats encourageant mais rarement significatifs.** D'autres expériences seront donc indispensables pour développer en pratique courante des

protocoles nécessaire au traitement et à la prise en charge globale des patients

On peut donc se demander si le traitement parodontal pouvait avoir une incidence sur ces pathologies. Cependant cette hypothèse n'a pas encore été profondément étudiée.

A travers ce chapitre nous allons exposer quelques études, recherches concernant l'impact du traitement parodontal sur l'amélioration et/ou le rétablissement de la santé générale alors que nous ne disposons pas encore suffisamment de preuves pour conclure que la parodontite cause ces états systémiques complexes.

2.1. Traitement parodontal-Athérosclérose et ces complication :

Le travail récent de Tonetti montre pour la première fois l'impact du traitement des lésions parodontales sur la fonction endothéliale. Les patients ont tous bénéficié d'un traitement soit conventionnel (détartrage et polissage supragingivaux), soit intensif (détartrage sous-gingival et radiculaire, extractions dentaires, administration locale de minocycline) et à 2 jours, puis 6 mois, d'une étude de la vasodilatation, des bio marqueurs de l'inflammation (CRP et interleukine-6), de marqueurs de l'activation endothéliale (sélectine-E soluble) et de la coagulation (t-PA, Plasminogen Activator Inhibitor-1 et facteur von Willebrand). Les auteurs démontrent à 6 mois une amélioration de la vasodilatation flux-dépendante dans le groupe «traitement intensif» par rapport au groupe «traitement conventionnel». Ils montrent surtout qu'elle est corrélée à la diminution du nombre de lésions parodontales. Les auteurs ne retrouvent aucun impact sur les marqueurs de l'inflammation, mais constatent en revanche dès le 2^e mois dans le bras « intensif » une diminution significative du taux de la molécule d'adhésion endothéliale sélectine-E soluble. Ces résultats sont très encourageants car ils suggèrent que le traitement des lésions parodontales, en améliorant la fonction endothéliale et en diminuant le taux de sélectine E, pourrait avoir un rôle favorable sur l'impact du développement de l'athérosclérose et ses complications.

2.2. Traitement parodontal-Diabète :

Des études cliniques ont cherché à mettre en évidence un éventuel impact du traitement de maladies parodontales sur l'équilibre du diabète, à travers l'étude des variations du marqueur sanguin HbA1c reconnu depuis 1981 comme étant un bon marqueur du contrôle glycémique.

Miller et al. (1992), Au cours d'une étude pilote sur 9 sujets atteints de diabète de type II et bénéficiant d'une thérapeutique parodontale non chirurgicale, ont observé un meilleur contrôle de la glycémie, chez les 5 patients qui présentaient une diminution du saignement au sondage parodontal,

contrairement à ceux chez lesquels l'infection parodontale n'avait pas été maîtrisée. Ils ont conclu qu'une amélioration de la santé parodontale s'accompagnerait d'un meilleur contrôle métabolique du diabète.

Grossi et al. (1996) ont suivi 113 sujets souffrant d'un diabète de type II et d'une parodontite ; ils les ont répartis en 5 groupes selon le traitement parodontal reçu au cours de la préparation initiale. Les groupes traités par doxycycline par voie générale avaient un taux d'HbA1c réduit de 10 % par rapport à la valeur initiale. cependant ce taux remontait légèrement entre 3 et 6 mois et cette situation pourrait correspondre au retour d'une flore pathogène pas totalement éradiquée.

Christgau et al. (1998), associant diabètes de type I et II, n'ont pas constaté d'amélioration significative du contrôle métabolique du diabète après mise en état parodontal. Cependant ce groupe de patients était relativement bien contrôlé dès le départ.

Dès 2001, Taylor prouva grâce à une étude, l'incidence du traitement de la maladie parodontale sur les chiffres de l'HbA1c. L'étude a montré une diminution moyenne de 0,4% de l'HbA1c après traitement parodontal, parfois jusqu'à 0,95%.

2.3. Traitement parodontal-Maladies respiratoires :

Concernant l'impact du traitement parodontal sur les pneumopathies des études cas témoins suggéraient que le niveau d'hygiène orale avait une incidence significative sur les pathologies pulmonaires chroniques. Les auteurs concluent alors que le risque de développer une pneumonie lorsqu'il n'y a pas de soins bucco-dentaires actifs est 1,67 fois supérieur par rapport à une situation où des soins dentaires sont apportés ($p = 0,04$).

Les résultats de plusieurs études indiquent que l'amélioration des mesures d'hygiène et le contrôle de la condition parodontale diminuent la présence de bactéries pathogéniques de la pneumonie dans la cavité buccale (Abe, 2001, Adachi, 2002). De plus, Yoneyama et al. (2002) ont démontré que l'amélioration des mesures d'hygiène en milieu institutionnel avec ou sans utilisation d'un antiseptique oral réduit la prévalence de la colonisation par les agents pathogènes buccaux et réduit par conséquent le taux de pneumonie environ à 50% .Une pneumonie est diagnostiquée chez 19% des patients sans soins bucco-dentaires contre 11% dans l'autre groupe qui a fait déjà un assainissement de la cavité buccale ; donc diminue significativement le risque de fièvre et de pneumonie .

Adachi et al, (2002) ont observé une diminution du taux de mortalité à la suite d'une pneumonie lorsque les patients maintenaient une meilleure hygiène

buccale. Bref, la prévention de la colonisation bactérienne de la cavité buccale par un maintien de la santé parodontale semble un bon moyen de prévenir la pneumonie...

2.4. Traitement parodontal-Grossesse :

Des études épidémiologiques ont suggéré que les maladies parodontales pouvaient être un facteur de risque d'accouchement prématuré ou de prématurés de petit poids. Par conséquent l'hypothèse a été émise que le diagnostic d'une maladie parodontale chez une femme enceinte et son traitement pourraient réduire les effets négatifs de cette infection sur la grossesse.

Dans une étude d'intervention menée par Lopez et coll. au Chili, les femmes étaient assignées au hasard dans deux groupes selon qu'elles recevaient ou non, à 22 semaines de gestation, un traitement parodontal. Ils ont pu alors observer un taux de prématurité de 1,84% chez les femmes qui avaient bénéficié d'un traitement. Ce taux passait à 10,11% chez les femmes qui étaient traitées après l'accouchement (PO.001).

- Dans une autre étude d'intervention, les résultats suggèrent également que les mères qui reçoivent un traitement parodontal connaissent un taux substantiellement plus faible de prématurité que celles qui ne reçoivent pas de traitement. Mais cette réduction n'est pas statistiquement significative.

- Mais, selon une nouvelle étude américaine sur le sujet, publiée dans le New England Journal of Medicine, le traitement d'une parodontite durant sa grossesse est efficace et sûr, mais ne semble pas réduire les risques d'accouchement prématuré.

Les chercheurs ont donc sélectionné 823 femmes enceintes souffrant d'une parodontite, traitées spécifiquement pour cette affection entre 13 et 17 semaines de grossesse et recevant des conseils d'hygiène buccale, comparées à un groupe contrôle, c'est-à-dire ne prenant aucun traitement pour la même cause.

Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes en termes d'accouchements prématurés. En outre, 12% des femmes du groupe traité ont donné naissance à des enfants de faible poids ou de petite taille comparativement à l'âge gestationnel, versus 12,8% dans le groupe contrôle, soit une différence non significative. Aucune différence non plus n'a été établie entre les deux groupes en termes de poids de naissance ou de pourcentage d'enfants nés avec une petite taille par rapport à l'âge gestationnel.

Dans un éditorial accompagnant l'article, les Drs Robert Goldenberg et Jennifer Culhane de l'université de Drexel à Philadelphie suggèrent que le traitement parodontal pourrait être envisagé avant qu'une femme démarre

une grossesse, afin de réduire les risques délétères sur le déroulement de celle-ci. Ils notent également que trois autres grandes études sur l'effet d'un traitement parodontal pendant la grossesse sont en cours.

2.5. Traitement parodontal – polyarthrite rhumatoïde :

Des études ont indiqués que le traitement visant le TNF-alfa et l'IL1, qui ont prouvés leur efficacité dans la PR ont également eu un impact sur la parodontite dans des modèles animaux (Di Paola et al 2007).d'autres études ont rapporté que les patient atteints de parodontites sous traitement anti – TNF pour la PR ont rapporté que cette thérapie n'avait aucun effet sur l'inflammation gingivale mais une réduction de la perte osseuse alvéolaire (Culshaw et al 2011).

De plus il a été suggéré que le traitement de la parodontite améliore la réponse au traitement de la PR.

Ribeiro en 2005 a étudié cette hypothèse. Il a mené une expérience comprenant 42 sujets tous atteints de PR et de parodontite. Les patients ont été réparti en deux groupes, le groupe G1 qui comprend 16 patients et le groupe G2 qui comprend 26 patients. Le premiers groupe a été soumis à l'apprentissage des méthodes d'hygiènes buccales et un nettoyage supra gingival alors que le deuxième groupe à bénéficié d'un traitement en full-mouth. Différents critères cliniques et biologiques de mesure sont utilisés pour comparer les deux groupes. Pour la PR la vitesse de sédimentation et le taux de d'IgM ont été mesurés. Pour la parodontite, les mesures ont été effectuées sur 6 sites des dents et comprenant le saignement au sondage, la présence de plaque supra gingivale, la profondeur de poche et le niveau clinique d'attache. Les critères ont été mesurés au départ et trois mois après la réalisation du traitement parodontal.

Les mesures effectuées après l'étude ont mis en évidence une amélioration de l'ensemble des critères parodontaux dans les deux groupes sans différence significative entre les deux méthodes mis à part pour le niveau clinique d'attachement pour lequel une différence significative est notée pour le groupe G2. Les mesures du taux d'IgM avant et trois mois après le traitement parodontal et les mesures entre chaque groupe n'ont pas montré une réduction de la vitesse de sédimentation même si on peut noter une diminution du taux d'IgM chez les deux groupes après le traitement parodontal. Le groupe G2 a montré une réduction de la vitesse de la sédimentation même si aucune différence significative n'a pu être mise en évidence.

Ribeiro a donc mis en évidence que le traitement parodontal en full-mouth pouvait améliorer les critères mesurés, à savoir le taux d'IgM, la vitesse de sédimentation, chez les patients atteints de PR sans que ces améliorations ne

soient significatives. Cependant cette étude fut menée sur un nombre restreint de sujet et nécessiterait un nombre plus important de patients pour en rendre les résultats intéressants

En 2009 Ortiz et ces collaborateurs veulent aller plus loin en examinant les effets du traitement parodontal sur les signes et les symptômes de la PR chez des patients qui suivent ou non un traitement anti-TNF.

Les résultats indiquaient une amélioration significative de la vitesse de sédimentation, du nombre d'articulation gonflée, de la profondeur de sondage, du saignement au sondage chez les patients ayant reçu un traitement parodontal. Aucune différence significative n'a été mesurée sur ces mêmes critères chez les patients n'ayant pas reçu de traitement parodontal. Cependant aucune différence significative n'a été noté sur les critères précédents entre les patients sous traitement anti-TNF et les patients ne suivant pas ce traitement. on peut donc en déduire que le contrôle de l'infection parodontale et de l'inflammation au moyen de détartrage et du surfaçage radiculaire chez les sujets ayant une maladie parodontale modérée ou sévère pourrait contribuer à une réduction des signes et des symptômes de la PR active ainsi qu'une réduction du taux sérique de TNF-alfa.

Cependant comme pour l'étude de Ribeiro cette étude a été menée chez un nombre restreint de patients.

Les études portant sur les effets du traitement parodontal sur la PR donnent donc des résultats encourageant. Cependant d'autres études seront encore nécessaires pour prouver l'efficacité sur un nombre plus large de patients et pour étudier les effets des traitements parodontaux en association avec les traitements de la PR afin de les développer en pratique courante.

Conclusion

La cavité buccale est le miroir qui reflète l'état de santé général. En effet plusieurs maladies systémiques peuvent avoir des manifestations au niveau de la cavité buccale et en l'occurrence au niveau parodontal; ce qui contribue à l'initiation et/ou à l'aggravation des parodontopathies. Cependant, les maladies parodontales en tant qu'infections poly microbiennes seraient aussi un danger pour la santé surtout chez des patients à risque. Dans cette revue de la littérature nous avons essayé de montrer l'implication des maladies parodontales dans la survenue ou l'aggravation de certaines situations pathologiques tels que, les cardiopathies, les maladies respiratoires, le déséquilibre du diabète et les accouchements prématurés. Si le rôle de la maladie parodontale dans la pathogénie de ces différentes situations n'est pas encore complètement élucidé, la **prévention** s'impose. D'où le rôle du parodontiste dans une prise en charge parodontale adéquate de ces patients.

Bibliographie :

- Andrés López Bernal. Naissance prématurée 1244-9856-01, janvier 2009, PerkinElmer Life and Analytical Sciences.
- Anne-Christine Durand. **La sixième complication du diabète**, thèse de chirurgie dentaire Année : 2012, N° : 29017. Préparée à l'UFR d'odontologie de BREST.
- Antoine Trigalou, **Le resveratrole : une thérapeutique d'avenir pour la maladie parodontale chez le patient diabétique**, thèse de chirurgie dentaire, année 2012- N° 2013 tou3 3061.
- Boulle Gildas, **les maladies parodontales : un facteur de risque additionnel pour les accouchements prématurés**. Thèse de chirurgie dentaire, Année : 2005
- Christine Ramagna .Yves Lauvent .Fanny Lauvent .Yves Cottin. **Le lien établie entre pathologie cardiovasculaires et buccodentaires**, la revue de la prévention et de l'éducation de la santé janvier-février 2012 ; n°417. Consensus cardio pour le praticien, Février 2008 ; N°360.
- Condylis Benjamin, **intérêt du dépistage et du traitement des maladies parodontales chez la femme enceinte** : revue de la littérature, Année 2011, N°039.
- Dr Christian, Article scientifique (**Maladies cardiovasculaires et athérosclérose**). Journal de l'ordre des dentistes de Québec, (**Les maladies systémiques et parodontopathies**), supplément, Avril 2007.
- Dr Mathieu Fremont, Dr en chirurgie dentaire, **Relation entre maladies systémiques et maladies parodontales**. Le fil dentaire, mars 2008, N° 31.
- Emilie Guiraud, **maladies parodontales et diabète enquête observationnelle smil' bucco-diabète**, thèse de pharmacie, année : 2013, n° 2013 tou3 2087.
- Fatou THIAM, **diabète et parodontopathie. étude cas-temoins chez des enfants agés de 6 à 15 ans**. Thèse de chirurgie dentaire année 2006, N° 09.
- Jean-Noel VERGNES, **épidémiologie des maladies bucco-dentaires chez la femme enceinte : facteurs de risque et association avec l'accouchement prématuré**. Année 2011.
- Julie JACQUET, **Grossesse et prévention**. Université Henri Poincaré, Nancy I.

- Herbert F. Wolf Edith M & Klaus H. Rateitschak. **Atlas "Parodontologie"**, 3^e édition. Traduction coordonnée par Pierre-Jean Loup et réalisée par Suzanne Assénat et Celine Bodo. MASSON.
- H.Tenembaum, **pathologie générale et parodonte**. Encyclopedie medico-chirurgical, 23-447-A-10, 2003. Recherches médicales santé MAG .N°10 – Septembre 2012.
- KHELIF Nafissa, **implication de l'inflammation dans la physiopathologie du Diabète de type 2**, mémoire de Biologie, année : 2011.
- L'ANAES (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé) / Service des recommandations et références professionnelles / mai 2002.
- **Parodontite pendant la grossesse** : un traitement spécifique ne réduit pas le risque d'accouchement prématuré, (New England Journal of Medicine, 2 novembre 2006). Réalisé et validé en collaboration avec des professionnels de la santé sous la direction du Dr Anne Richard.
- S.M. DRIDI et col, **naissances prématurées spontanées et maladies parodontales : le débat continue**. Rev Odont Stomat 2008; 37:19-42.
- S.P. RAMFJORD M.M. ASH, Jr. **Parodontologie et parodontie, aspects théoriques et pratiques**.
- Thèse : **Etat buccodentaire et désordres métaboliques** (Université Toulouse 3 Paul Sabatier).
- Thèse : **Relation entre maladies parodontales, Diabète de type 2 et risque cardio vasculaire, Revue méthodique de la littérature, Etude qualitative auprès de médecins généralistes parisiens** (université Paris Descartes Paris 5), année 2012.
- Thèse : **Maladies parodontales et pathologies cardiovasculaires Enquête sur l'état des connaissances auprès des praticiens et des patients** (Université de Nantes), année 2012.
- Thèse : **Etat parodontale et affection cardiovasculaire (À-propos d'une étude cas –témoins portant sur 169 sujets à la clinique de cardiologie de l'hôpital Aristide LEDANTEC 2007.U.CHETKHA Anta. Diopde DAKARR.**
- Thèse : **Conséquence des maladies parodontales chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïdale** (Université de Nantes), année : 2012.

Le Chef De Service:

P. Z. HADJI
Chef de Service
Stomatologie - Zabana
C.H.U Blida

Le chef de département

[Signature]

Promoteur

Dr S. BOUMAIZA
Maître Assistante
PARODONTOLOGIE