

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

Année : 2012

N°053

CONSEQUENCES DES MALADIES PARODONTALES
CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE POLYARTHRITE
RHUMATOIDE

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

*présentée
et soutenue publiquement par*

Kristell HAMON
Née le 10 octobre 1986

Le 17 septembre 2012 devant le jury ci-dessous

<i>Président</i>	Monsieur le Professeur Assem SOUEIDAN
<i>Assesseur</i>	Monsieur le Professeur Yves MAUGARS
<i>Assesseur</i>	Monsieur le Docteur Bénédicte CASTELOT-ENKEL

Directeur de thèse Monsieur le Professeur Assem SOUEIDAN
Codirecteur : Monsieur le Docteur Guillaume CAMPARD

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

UNIVERSITÉ DE NANTES	
Président	Professeur Olivier LABOUX
FACULTÉ DE CHIRURGIE DENTAIRE	
Doyen	Professeur Yves AMOURIQ
Assesseurs	Docteur Stéphane RENAUDIN Professeur Assem SOUEIDAN Professeur Pierre WEISS
Professeurs des Universités Praticiens hospitaliers des C.S.E.R.D.	
Monsieur AMOURIQ Yves Madame ALLIOT-LICHT Brigitte Monsieur GIUMELLI Bernard Monsieur JEAN Alain	Monsieur LESCLOUS Philippe Monsieur SOUEIDAN Assem Monsieur WEISS Pierre
Professeurs des Universités	
Monsieur BOHNE Wolf (Professeur Emérite)	Monsieur BOULER Jean-Michel
Maîtres de Conférences Praticiens hospitaliers des C.S.E.R.D.	Assistants hospitaliers universitaires des C.S.E.R.D.
Monsieur AMADOR DEL VALLE Gilles Madame ARMENGOL Valérie Monsieur BODIC François Madame CASTELOT-ENKEL Bénédicte Madame DAJEAN-TRUTAUD Sylvie Monsieur DENIAUD Joël Monsieur HOORNAERT Alain Madame HOUCHMAND-CUNY Madline Monsieur KIMAKHE Saïd Monsieur LAGARDE André Monsieur LE BARS Pierre Monsieur LE GUEHENNEC Laurent Madame LOPEZ-CAZAUX Serena Monsieur MARION Dominique Monsieur NIVET Marc-Henri Monsieur RENAUDIN Stéphane Madame ROY Elisabeth Monsieur STRUILLOU Xavier Monsieur UNGER François Monsieur VERNER Christian	Monsieur BADRAN Zahi Madame BERTHOU-STRUBE Sophie Madame BORIES Céline Madame BOUVET Gaëlle Monsieur CAMPARD Guillaume Monsieur COIRIER François Monsieur DEUMIER Laurent Monsieur FREUCHET Erwan Monsieur FRUCHET Aurélien Madame GOEMAERE-GALIERE Hélène Monsieur LANOISELEE Edouard Madame MALTHIERY Eve Monsieur MARGOTTIN Christophe Madame ODIER Amélie Monsieur PAISANT Guillaume Madame POUCH-TORTIGER Daphné Madame RICHARD Catherine Madame ROY-HYON Isabelle Monsieur TOURE Amadou (Assistant associé)

REMERCIEMENTS :

A Monsieur le Professeur Assem SOUEIDAN

Professeur des Universités.

Praticien Hospitalier.

Docteur de l'Université de Nantes.

Habilité à diriger des Recherches.

Chef du Département de Parodontologie.

-NANTES-

*Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury et la direction de cette thèse,
Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et mon plus grand respect.*

A Monsieur le Docteur Guillaume CAMPARD

Assistant Hospitalier Universitaire des Centres de Soins d'Enseignement et de Recherche Dentaires.

Département de Parodontologie et d'Implantologie.

-NANTES-

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la co-direction de ce travail.

Pour votre disponibilité et la confiance que vous m'avez accordée.

Veillez trouvez ici l'expression de ma reconnaissance, de mon admiration et de ma sympathie.

A Monsieur le Professeur Yves MAUGARS

Professeur des Universités.

Praticien Hospitalier.

Chef du service de Rhumatologie.

NANTES

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter d'intégrer ce jury.

Pour votre disponibilité et vos conseils sur ce travail.

Veillez trouver ici l'expression de ma gratitude et de mon respect.

A Madame le Docteur Bénédicte CASTELOT-ENKEL

Maître de Conférences des Universités.

Docteur de l'Université de Nantes.

Praticien Hospitalier des Centres de Soins d'Enseignement et de Recherche Dentaires.

Département d'Odontologie Conservatrice-Endodontie.

NANTES

Pour m'avoir fait l'honneur de participer à ce jury.

Pour votre disponibilité et votre sympathie.

Veuillez trouver ici le témoignage de ma gratitude.

A mes parents et ma sœur.

A Stéphane.

A mes amis.

*Aux docteurs Alain CLOUET, Florence VANDERPLAETSEN-PERIOD et à Sylvie JAFFRE
leur assistante qui ont été les premiers à me donner ma chance et qui ont parfois dû sécher
quelques larmes.*

1	INTRODUCTION	11
2	POLYARTHRITE RHUMATOÏDE ET PARODONTITE.....	12
2.1	LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE.....	12
2.1.1	Définition	12
2.1.2	Epidémiologie :	13
2.1.3	Facteurs de risques (J Roudier, 2004 ; J. Morel, P. Miossec, B. Combe, 2004 ; X. Le Loët, V. Goëb, T. Lequerré 2006)	13
2.1.3.1	Facteurs génétiques :	13
2.1.3.2	Facteurs hormonaux :	14
2.1.3.3	Facteurs environnementaux :	14
2.1.4	Manifestations extra articulaires	14
2.1.5	Diagnostic	15
2.1.6	Mécanisme physiopathologique	21
2.1.6.1	Phase d'initiation :	21
2.1.6.2	Phase de recrutement	22
2.1.6.3	Rôle des cytokines.....	24
2.1.6.4	Rôle des lymphocytes B	25
2.1.6.5	Phase de destruction articulaire	25
2.2	LES MALADIES PARODONTALES	27
2.2.1	Définition	27
2.2.2	Epidémiologie	27
2.2.3	Etiologie	28
2.2.4	Facteurs de risque.....	30
2.2.4.1	Tabac	30
2.2.4.2	Facteur génétique	30
2.2.4.3	Le stress.....	31
2.2.4.4	Le diabète	31
2.2.4.5	Modifications hormonales	31
2.2.4.6	Maladies cardiovasculaires.....	32
2.2.5	Diagnostic	33
2.2.6	Mécanisme physiopathologique	34
2.2.6.1	Inflammation et destruction tissulaire médiées par les bactéries parodontopathogènes (T. Dufour, JM Svoboda, 2008).....	35
2.2.6.2	Cytokines impliquées dans la pathogénie de la parodontite	35
2.2.6.3	La résorption osseuse parodontale.....	37
2.3	POLYARTHRITE RHUMATOÏDE ET PARODONTITE	38
2.3.1	Des étiopathogénies distinctes	38
2.3.2	Facteurs génétiques.....	38
2.3.3	Association épidémiologique.....	39
2.3.4	Physiopathogénies communes.....	45
2.3.4.1	Excès de réponse B.....	46
2.3.4.2	Le rôle des cellules T.....	47
2.3.4.3	Système RANK-RANK/L	49
2.3.5	Test de laboratoire commun.....	50
2.3.5.1	Le facteur rhumatoïde.....	50
2.3.5.2	Les prostaglandines	51
2.3.5.3	C-réactive protéine	51
2.3.5.4	CIPT : carboxy terminal peptide de type 1	52
3	CONSEQUENCES DES MALADIES PARODONTALES SUR LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE	53
3.1	PROCESSUS MOLECULAIRE : LA CITRULLINATION	53
3.1.1	Rappel physiopathologique	53
3.1.2	Auto anticorps présents dans la polyarthrite rhumatoïde	53
3.1.2.1	Le facteur rhumatoïde :	53
3.1.2.2	Les anticorps antiprotéines citrulinées.....	53
3.1.2.3	Intérêt clinique des ACPA.....	55
3.1.3	Définition de la citrullination.....	56
3.1.4	Citrullination physiologique	57
3.1.5	Citrullination pathologique.....	57

3.2	PROCESSUS BACTERIEN : <i>PORPHYROMONAS GINGIVALIS</i>	60
3.2.1	Caractéristiques	60
3.2.2	Epidémiologie :	60
3.2.3	Facteurs de virulence.....	60
3.2.3.1	Le lipopolysaccharide (LPS).....	60
3.2.3.2	Les enzymes protéolytiques.....	61
3.2.3.3	Les vésicules	61
3.2.3.4	Les adhésines.....	62
3.2.4	Rôle de <i>Porphyromonas Gingivalis</i> dans le déclenchement de la polyarthrite rhumatoïde	62
3.2.4.1	<i>P. Gingivalis</i> et PAD.....	62
3.2.4.2	<i>P. Gingivalis</i> et le facteur rhumatoïde	64
3.2.5	Autres bactéries orales impliquées.....	65
3.2.5.1	Protéines de chocs thermiques heat shock proteins (HSP)	65
3.2.5.2	Superantigènes	65
3.3	IMPACT DU TRAITEMENT DE LA PARODONTITE SUR LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE.....	68
4	CONCLUSION	74
5	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	76

1 Introduction

De nombreuses pathologies, qu'elles soient chroniques comme le diabète ou aiguës comme l'infarctus du myocarde, peuvent avoir des conséquences à distance de leur site d'origine. C'est notamment le cas des pathologies infectieuses, dont les agents bactériens peuvent accéder via la circulation sanguine à l'ensemble de l'organisme. La cavité buccale constitue un réservoir pour de nombreuses espèces bactériennes notamment celles à l'origine des parodontites. Cette maladie inflammatoire chronique d'origine infectieuse peut favoriser la dissémination de bactéries parodontopathogènes à travers l'organisme.

La polyarthrite rhumatoïde, tout comme la parodontite, est une maladie inflammatoire chronique, qui est influencée par différents facteurs notamment environnementaux. Outre des étiologies distinctes, auto-immune pour la polyarthrite rhumatoïde et infectieuse pour la parodontite, ces deux affections sont remarquablement semblables par leur mécanisme physiopathologique, qui met en jeu des mécanismes cellulaires et moléculaires communs. Plus généralement la compréhension de ces similitudes a permis de s'intéresser aux éventuelles conséquences des parodontites sur l'établissement et le développement d'une polyarthrite rhumatoïde, dans lequel *Porphyromonas Gingivalis*, bactérie parodontopathogène, joue un rôle majeur.

L'objectif de ce travail est d'effectuer une revue de la littérature, dans le but de clarifier les relations bidirectionnelles entre la polyarthrite rhumatoïde et la parodontite et qui laissent supposer que le traitement de l'une ou l'autre de ces affections pourrait avoir un impact sur leur évolution.

2 Polyarthrite rhumatoïde et parodontite

2.1 La polyarthrite rhumatoïde

2.1.1 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).

La polyarthrite rhumatoïde 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 différentes protéines.

On peut donc la décrire comme un syndrome comportant sur le plan clinique des arthrites périphériques destructrices et sur le plan biologique un syndrome inflammatoire avec la production d'auto anticorps (J. Roudier 2004).

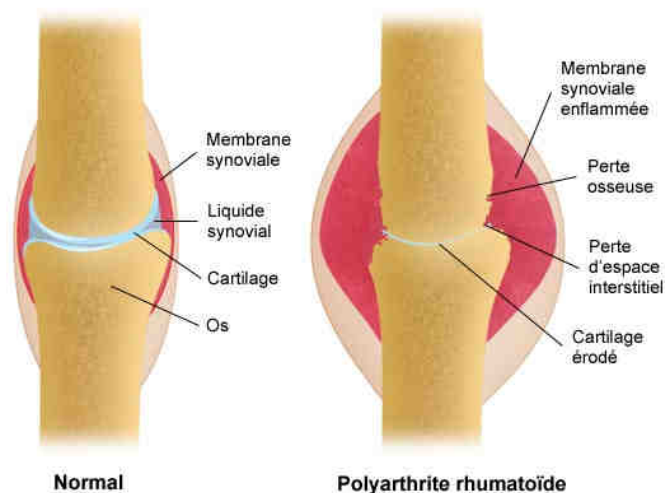


Figure 1 : schéma d'une articulation physiologie et d'une articulation atteinte de polyarthrite (inspirée du site : http://www.passeportsante.net/fr/Maux/Problemes/Fiche.aspx?doc=polyarthrite_pm)

La polyarthrite rhumatoïde se caractérise par un gonflement des articulations, une disparition du cartilage et une érosion des surfaces articulaires.

2.1.2 Epidémiologie :

La polyarthrite rhumatoïde 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 environ 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 peut aussi survenir plus tardivement vers 70 ans voire chez l'enfant (X. Le Loët, V. Goëb, T. Lequerré 2006).

2.1.3 Facteurs de risques (J Roudier, 2004 ; J. Morel, P. Miossec, B. Combe, 2004 ; X. Le Loët, V. Goëb, T. Lequerré 2006)

2.1.3.1 Facteurs génétiques :

Ils ont une contribution de l'ordre de 30% dans le déclenchement de la polyarthrite rhumatoïde (X. Le Loët, V. Goëb, T. Lequerré 2006).

Il existe un lien statistique entre la maladie et les gènes HLA DR1 et HLA DR4, mais ce lien est variable entre les pays et les ethnies.

Les molécules HLA sont surtout exprimées sur la membrane des cellules présentatrices des antigènes. L'analyse du génotype HLA DR a permis de mettre en évidence une séquence commune d'acides aminés correspondant au site de reconnaissance des antigènes. Cette séquence commune est appelée épitope partagé. Selon l'hypothèse de l'épitope partagé, il existe plusieurs allèles HLA DR vis-à-vis de la susceptibilité à la polyarthrite rhumatoïde : un allèle de susceptibilité (ceux qui possèdent cet épitope partagé), un allèle neutre et un allèle de résistance. Les génotypes homozygotes pour l'allèle de susceptibilité transmettent le plus grand risque en comparaison des autres génotypes (J. Roudier 2004).

L'épitope partagé est aussi associé à la sévérité de la maladie. Un génotype homozygote sur le gène HLA DR4 est associé à une polyarthrite agressive avec une atteinte plus précoce et plus sévère. Un génotype homozygote sur le gène HLA DR1 est associé à une polyarthrite sévère.

2.1.3.2 Facteurs hormonaux :

La population féminine est plus affectée par la polyarthrite rhumatoïde par rapport à la population masculine. Ceci pourrait suggérer une éventuelle implication hormonale dans le déclenchement de la polyarthrite rhumatoïde, et notamment en cas de grossesse. Plusieurs études ont indiqué une amélioration spontanée de la polyarthrite rhumatoïde au cours de la grossesse avec un risque de poussée en post-partum. Le risque de polyarthrite rhumatoïde diminue dans l'année qui suit la grossesse. Des facteurs immunologiques semblent donc plus vraisemblablement impliqués que des facteurs hormonaux (J. M. W. Hazes, 2011).

2.1.3.3 Facteurs environnementaux :

Les agents infectieux viraux, comme Epstein Barr, bactériens, comme Coli, et mycobactériens ont été incriminés dans le déclenchement de la polyarthrite rhumatoïde. Une infection commune sur un terrain génétiquement prédisposé pourrait déclencher la maladie par mimétisme moléculaire de certains composants de ces agents infectieux avec des composants de l'articulation. Cependant il n'y a à ce jour aucune preuve de l'implication directe de l'un de ces virus (Edwards CJ, 2006).

Le tabac constitue également un facteur impliqué dans la survenue de la polyarthrite rhumatoïde, avec un odd ratio de 2.9 :1 (Rutger Persson G, 2012).

D'autres facteurs environnementaux comme le statut social, la vie urbaine, des facteurs nutritionnels et le régime alimentaire ont été incriminés sans qu'il n'y ait d'argument scientifique solide allant dans ce sens.

2.1.4 Manifestations extra articulaires

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie essentiellement articulaire, cependant on peut observer d'autres manifestations à distance selon la gravité de la maladie. L'une d'entre elle est la présence de nodules sous-cutanés, appelés nodules rhumatoïdes dans 10 à 20% des cas. Ils ont une localisation spécifique au niveau de la face postérieure des avant-bras, au niveau des doigts, des pieds, du coude et du tendon d'Achille. Ils concernent surtout des polyarthrites avec sérologie positive au facteur rhumatoïde.

Le syndrome de Gougerot-Sjögren ou syndrome sec est également observé dans 20 à 25% des cas. Il se traduit par une xérostomie et une xérophtalmie (H. Mielants, 2009).

On peut aussi observer des complications vasculaires, neurologiques, cardiaques, pleuro pulmonaires et rénales entre autres.

2.1.5 Diagnostic

Avant de parler du diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde, rappelons que :

- une douleur est inflammatoire lorsqu'elle provoque un réveil spontané en deuxième partie de nuit, avec un dérouillage matinal prolongé (supérieur à 30-60 minutes).
- on peut parler d'arthrite lorsque l'on observe des signes objectifs de gonflement visible ou palpable des articulations s'accompagnant éventuellement de douleur lors de la mobilisation ou à la pression des articulations concernées
- le préfixe « poly » implique l'atteinte d'au moins quatre articulations (X. Le Loët, V. Goëb, T. Lequerré, 2006).

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

Le diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde est basé sur la présence de synovite et d'érosions articulaire. Lorsque ces derniers ne sont pas constatés, des critères de diagnostic sont alors utilisés.

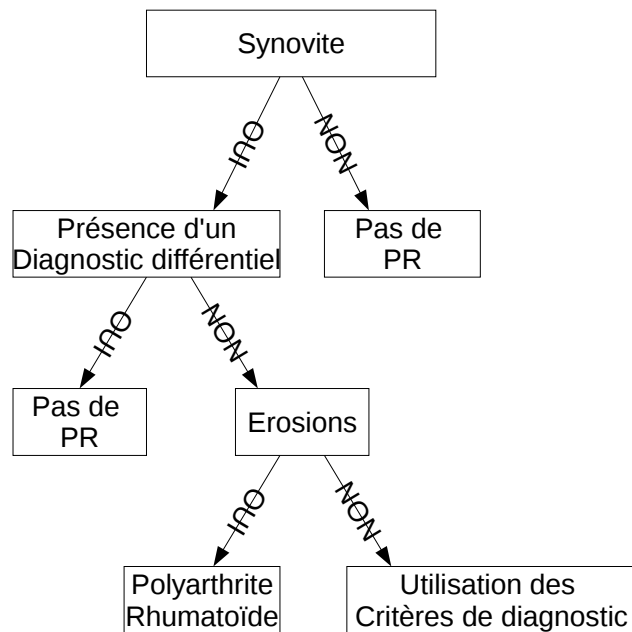


Figure 2 : Etablissement du diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde

Les critères de diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde ont évolués au cours des décennies. Les premiers ont été établis par le collège américain de rhumatologie et sont présentés dans le tableau ci-dessous.

paramètres	définitions
I- Dérouillage matinal	Dérouillage matinal pendant au moins une heure avant l'amélioration maximale
II- Arthrite d'au moins trois régions articulaires *	Au moins trois régions doivent avoir présenté simultanément une tuméfaction des tissus mous ou la présence d'un épanchement, observé par un médecin. Les 14 régions concernées sont les IPP, MCP, MTP, poignets, coudes, genoux, chevilles
III- Arthrite des articulations de la main *	Au moins une des régions IPP, MCP ou poignets, est le siège d'un gonflement
IV- Arthrite symétrique *	Atteinte simultanée, bilatérale et symétrique d'au moins une des régions articulaires (atteinte bilatérale des IPP, MCP ou MTP acceptable sans symétrie absolue)
V- Nodules rhumatoïdes	Nodules sous-cutanés observés par un médecin
VI- Facteur rhumatoïde	Facteur rhumatoïde sérique par une méthode dont les résultats se sont avérés positifs chez moins de 5% des témoins normaux
VII- Signes radiographiques	Signes radiographiques caractéristiques de la polyarthrite rhumatoïde : érosions ou décalcification osseuses non équivoques au niveau ou au voisinage des articulations atteintes

IPP : Interphalangienne proximale ; MCP : Métacarpophalangienne ; MTP : Métatarsophalangienne

Un patient est considéré comme souffrant de polyarthrite rhumatoïde s'il répond à au moins quatre de ces sept critères, ces critères étant ou ayant été présents selon une modalité cumulative.

* Ces signes doivent être présents depuis au moins 6 semaines pour être retenus.

Mais ces derniers étaient peu sensibles, d'autres moyens essentiellement cliniques étaient également utilisés :

- atteinte des poignets, des métacarpophalangiennes et des interphalangiennes proximales
- atteinte bilatérale et symétrique
- persistance de cette atteinte pendant au moins douze semaines
- une érosion épiphysaire mais les examens radiologiques sont souvent normaux au début de la maladie. L'IRM ou l'échographie peuvent alors visualiser la synovite en cas de doute.

Des moyens biologiques peuvent également être utilisés :

- syndrome inflammatoire.
- les anticorps antiprotéines citrullinées ont une spécificité importante de l'ordre de 98-99%.
- mise en évidence du facteur rhumatoïde (X. Le Loët, V. Goëb, T. Lequerré, 2006).

Face à la faible sensibilité de ces critères, en 2010, l'Association Américaine de Rhumatologie en collaboration avec la Ligue Européenne contre les Rhumatismes ont établis des critères précis de classification exposés ci-dessous.

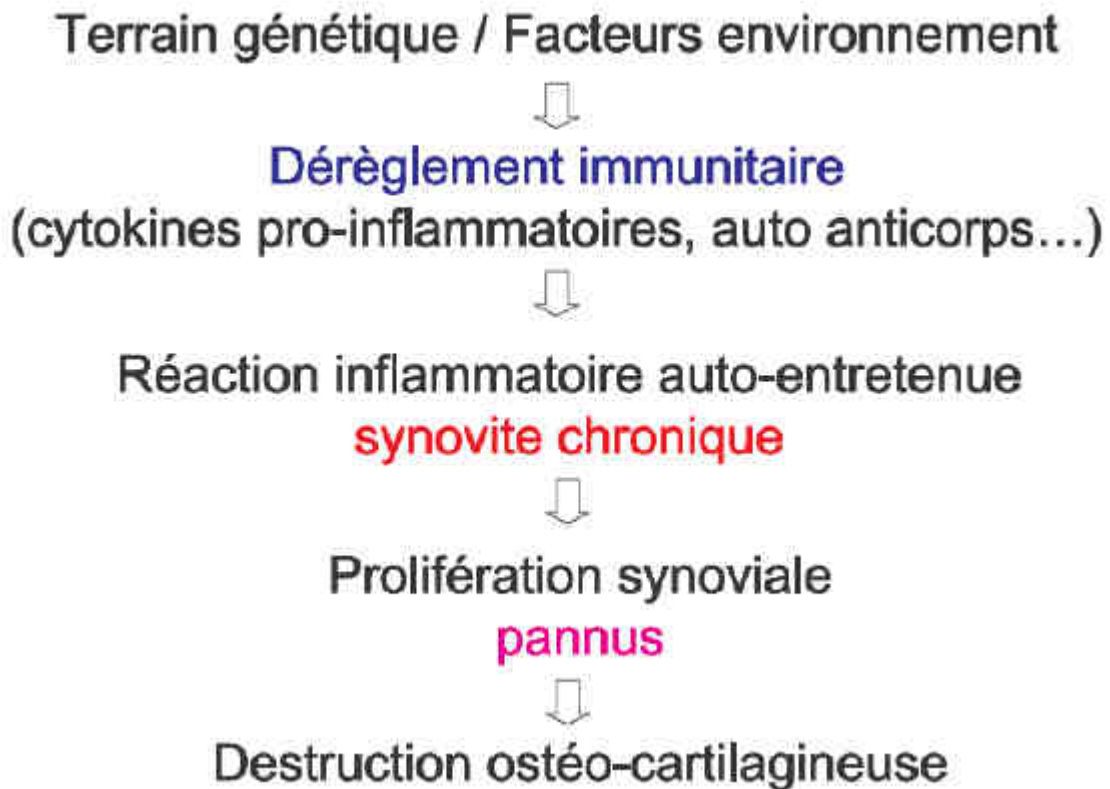
Critères	score
Population cible : patients qui : -ont au moins une articulation avec une synovite clinique définie (gonflement) (1) -que cette synovite ne soit pas expliquée par une autre pathologie (2) Critères de classification pour la polyarthrite rhumatoïde (additionner les scores des différentes catégories) Un score $\geq 6/10$ est nécessaire pour définir qu'un patient souffre d'une polyarthrite rhumatoïde A- articulations impliquées (3) 1 grande articulation (4) 0 2-10 grandes articulations 1 1-3 petites articulations (avec ou sans implication des grandes articulations) (5) 2 4-10 petites articulations (avec ou sans implication des grandes articulations) 3 >10 articulations (au moins une petite articulation) (6) 5 B- Sérologie (au moins un résultat des tests sera nécessaire pour la classification) (7) -Négatif FR et négatif ACPA 0 - faiblement positif RF ou faiblement positif ACPA 2 -RF hautement positif ou ACPA hautement positif 3 C- Réactifs de phase aigue (au moins un résultat de test sera nécessaire pour la classification) (8) -CRP normal et ESR normal 0 -CRP anormale ou ESR anormale 1 D- durée des symptômes (9) < 6 semaines 0 ≥ 6 semaines 1	

(1) : Ces critères visent à la classification de nouveaux patients. De plus les patients avec une pathologie érosive typique de la polyarthrite rhumatoïde avec une histoire compatible avec l'accomplissement

préalable des critères de 2010 devraient être classés comme ayant une polyarthrite rhumatoïde. Les patients atteints depuis longtemps d'une maladie y compris quand la maladie est inactive (avec ou sans traitement) qui, basée sur les données disponibles rétrospectivement, ont déjà rempli les critères de 2010 devraient être classés comme étant atteints de polyarthrite rhumatoïde.

- (2) Les diagnostics différentiels peuvent varier selon les patients. on peut retrouver le lupus érythémateux, l'arthrite psoriasique, et la goutte. Si les diagnostics différentiels ne sont pas clairs, un expert rhumatologue devra être consulté.
- (3) Bien que les patients ayant un score $<6/10$ ne puissent être considérés comme ayant une polyarthrite rhumatoïde, leur statut peut être réévaluer après que les critères soient remplis au fil du temps.
- (4) Les articulations impliquées se réfèrent aux articulations gonflées et sensibles à l'examen, dont la synovite est confirmée radiologiquement. Les articulations interphalangiennes distales, les premières articulations carpométacarpiennes, et les premières articulations métatarsophalangiennes sont exclues de l'évaluation. Les catégories d'articulation sont classées en fonction du nombre et de l'emplacement des articulations atteintes.
- (5) « grandes articulations » : épaules, coudes, hanche, genoux, chevilles.
- (6) « petites articulations » : articulation métacarpophalangienne, articulation interphalangienne proximale, de la deuxième à la cinquième articulations métatarsophalangiennes, articulations interphalangiennes du pouce et du poignet.
- (7) Dans cette catégorie, au moins une articulation doit être une petite articulation ; les autres articulations peuvent inclure n'importe quelle autre combinaison de grande et de petite articulation et d'autres articulations qui n'ont pas été mentionnées.
- (8) Négatives se révèlent aux valeurs UI qui sont inférieures ou égales à la limite supérieure de la normale (LSN) des dosages. Faiblement positif correspond aux valeurs qui sont supérieures à la LSN mais qui sont < 3 fois la LSN. Hautement positif correspond aux valeurs qui sont > 3 fois la LSN. L'information pour le facteur rhumatoïde (RF) étant uniquement noté comme positive ou négative, un résultat positif sera noté comme un score faiblement positif pour le RF. ACPA : anticorps anti-protéines citrullinées.
- (9) Normal/anormal : déterminé par les normes des laboratoire locaux. CRP : Réactive protéine, ESR : vitesse de sédimentation.
- (10) Durée des symptômes se réfère à l'autoévaluation des patients concernant les signes et symptômes des articulations impliquées, quelle que soit le traitement.

2.1.6 Mécanisme physiopathologique



2.1.6.1 Phase d'initiation :

Le mécanisme de déclenchement de processus pathologique reste encore inconnu. Le premier événement pourrait être une réponse inflammatoire innée, c'est-à-dire non spécifique, qui ferait suite à un stimulus non identifié. Les peptides qui déclencheraient cette réaction sont encore inconnus, même si actuellement on tend à incriminer les auto antigènes de l'articulation (collagène de type 2, protéoglycanes, protéines de la matrice) ou des peptides d'origine exogène (issus de bactéries ou de virus).

Cette première réponse inflammatoire entraîne une accumulation de monocyte et macrophages qui produisent des cytokines pro inflammatoires.

2.1.6.2 Phase de recrutement

Les macrophages initient donc le processus inflammatoire. Ils font partie des cellules présentatrices de l'antigène. Ces cellules possèdent à leur surface des molécules HLA de classe II reconnus par les lymphocytes T et indispensables à la réponse immunitaire déclenchée par ces dernières.

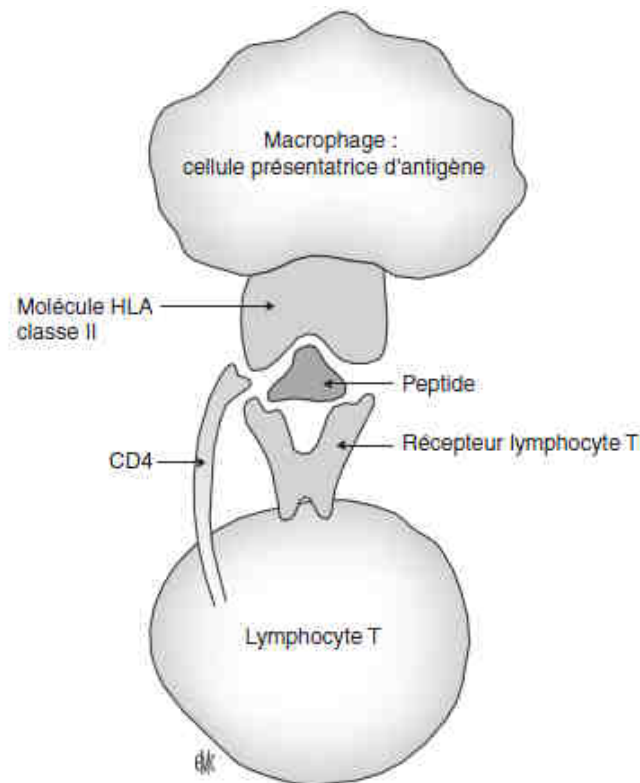


Figure 3 : schéma de la physiopathologie simplifiée impliquant la triade : complexe molécule human leukocyte antigen (HLA) II-peptide-récepteur du lymphocyte T (issue de « polyarthrite rhumatoïde » par Le Loët X et al, 2008).

Les macrophages sont retrouvés en abondance dans la synoviale. Ils pourraient participer à l'entretien de l'inflammation causé par un défaut d'apoptose. Ainsi la présence de facteurs antiapoptotiques dans la synoviale pourraient prolonger leur durée de vie et par conséquent prolonger la présentation antigénique et entretenir la réaction inflammatoire. Ils contribuent au recrutement des lymphocytes T en produisant des cytokines IL-1 et TNF- α ainsi que des chimiokines (J. Morel, P. Miossec, B. Combe, 2004).

Ce recrutement nécessite une modification de l'endothélium des veinules post-capillaires. Les cellules endothéliales sont activées par des cytokines produites par les macrophages ou les lymphocytes T activés. Une fois activées, les cellules endothéliales expriment des molécules d'adhésion à leur surface. La liaison des cellules endothéliales avec les lymphocytes se fait

tout d'abord par des sélectines (E-sélectine pour les cellules endothéliales, L-sélectine pour les lymphocytes). La liaison entre les sélectines est de faible affinité ce qui n'immobilise pas complètement les lymphocytes qui continuent à « rouler » sur l'endothélium. Ce phénomène porte le nom de rolling. Puis les cellules endothéliales expriment des intégrines (ICAM et VCAM) qui forment avec leurs ligands respectifs (LFA1 et VLA4) des liaisons de forte affinité qui immobilise complètement les lymphocytes. Le contact entre les lymphocytes T et les cellules endothéliales favorise la diapédèse des lymphocytes T dans la synoviale (J. Morel, P. Miossec, B. Combe, 2004).

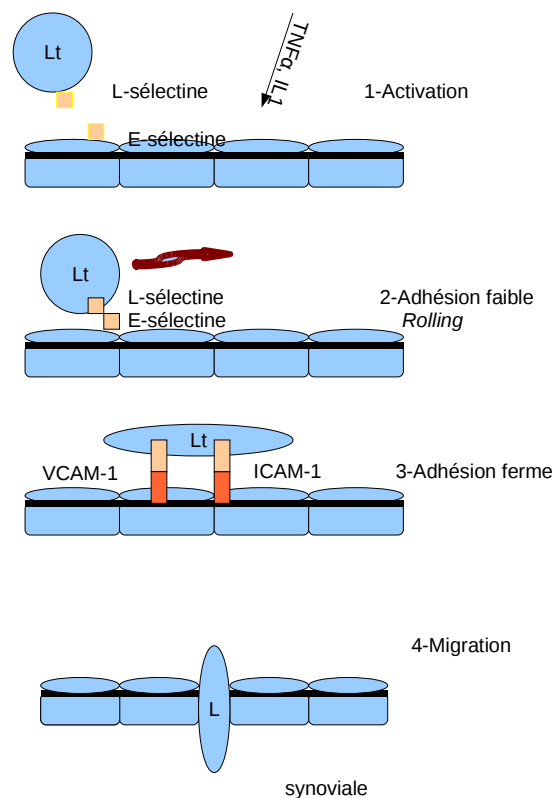


Figure 4 : les différentes étapes de la migration transendothéliale : l'activation des cellules endothéliales entraîne l'expression à leur surface de molécules responsables du ralentissement puis de l'arrêt des lymphocytes T à l'origine de leur diapédèse.

Les macrophages interagissent avec les lymphocytes T par l'intermédiaire des molécules présentes à la surface de leur membrane. Cette interaction entraîne une production accrue de cytokines et l'activation d'autres types cellulaires. Les lymphocytes T activent les cellules synoviales résidentes par l'intermédiaire des cytokines Interféron γ (IFN γ) et l'interleukine 17 (IL 17). Les cellules synoviales, les macrophages et les lymphocytes T peuvent produire des cytokines capables d'activer ou d'inhiber les cellules résidentes.

Les synoviocytes activés par les lymphocytes T produisent de nombreux médiateurs de l'inflammation mais aussi de la destruction ostéocartilagineuse tels que la prostaglandine E2, la métalloprotéinase MMP-1 et l'interleukine IL-6 (J. Morel, P. Miossec, B. Combe, 2004).

2.1.6.3 Rôle des cytokines

Elles jouent le rôle de messagers intercellulaires. Il en existe 4 grandes familles : les interleukines, les interférons, les facteurs de croissance et les chimiokines.

Elles ont un rôle important dans l'immunité innée et acquise. Dans le cadre de la polyarthrite rhumatoïde, on observe un déséquilibre entre les cytokines anti-inflammatoires et pro inflammatoires en faveur des dernières. En effet les cytokines TNF- α , l'IL-1, l'IL-6, l'IL-18, qui sont des cytokines pro inflammatoire sont présentes en concentration élevée dans le liquide synoviale des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde.

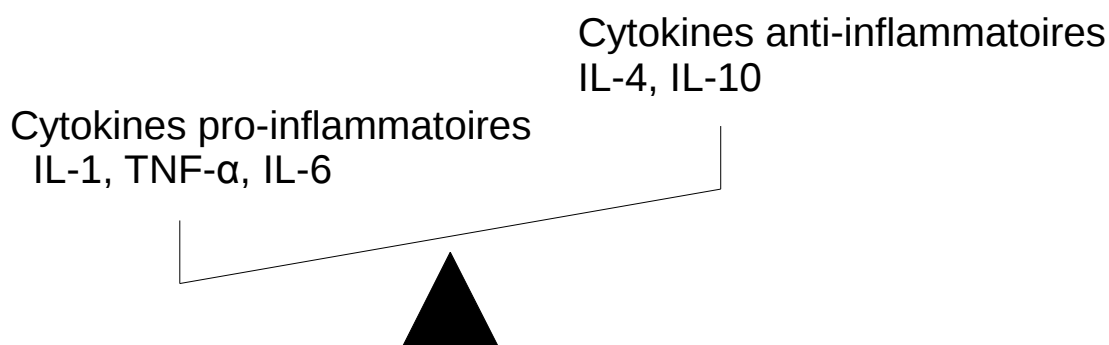


Figure 5 : schéma du déséquilibre entre les cytokines pro et anti-inflammatoires dans le cadre de la polyarthrite rhumatoïde

Les cytokines TNF- α et IL-1 jouent un rôle majeur dans l'entretien de l'inflammation. Ils contrôlent la production de nombreuses cytokines mais aussi de molécule d'adhésion indispensables au recrutement cellulaires dans la synoviale. Elles sont d'ailleurs la cible de certains traitements de la polyarthrite rhumatoïde.

L'interleukine 6 possède des propriétés à la fois pro et anti-inflammatoires. Elle induit les protéines de la phase aigue de l'inflammation et peut aussi freiner la production de TNF- α , d'IL-1 et des chimiokines. Comme pour le TNF- α et l'IL-1 β , l'IL-6 constitue une cible pour les traitements de la polyarthrite rhumatoïde (J. Morel, P. Miossec, B. Combe, 2004).

2.1.6.4 Rôle des lymphocytes B

Les lymphocytes B sont activés localement par les lymphocytes T. Ils se multiplient et se différencient en plasmocytes qui produisent des immunoglobulines et des facteurs rhumatoïdes. Ces molécules participent au mécanisme lésionnel de la polyarthrite rhumatoïde et notamment aux lésions vasculaires.

Les lymphocytes B présentent de façon efficace l'antigène aux lymphocytes T présents et participent donc à l'entretien de la réaction inflammatoire (J. Morel, P. Miossec, B. Combe, 2004).

2.1.6.5 Phase de destruction articulaire

Elle est la conséquence de la prolifération pseudo tumorale de la synoviale et de l'action des cytokines.

Les cytokines IL-1 et TNF- α jouent un rôle majeur dans cette phase de destruction articulaire. Elles induisent la production par les cellules avoisinantes de facteurs de croissance responsables de la multiplication des cellules synoviales mais aussi des collagénases dont les métalloprotéinases, responsables de la destruction des composants de la matrice collagénique. Il a également été démontré l'implication du système RANK-RANKL dans la destruction articulaire. Les cytokines IL-1 β et TNF- α contrôlent la production de RANKL, qui a été retrouvé à des concentrations importantes dans la synoviale.

Le récepteur de RANKL, RANK, se situe sur la membrane des préostéoclastes. Deux molécules peuvent s'y lier, RANKL et l'ostéoprotégérine. La liaison de RANKL à son récepteur membranaire RANK présent sur les pré-ostéoclastes, favorise leur différenciation en ostéoclastes, cellules responsables de la résorption osseuse. Par contre la liaison de l'ostéoprotégérine à RANK, qui bloque la liaison de RANKL à ce même récepteur, n'engendre pas la maturation des préostéoclastes et inhibe donc la résorption osseuse.

L'importance de la résorption dépend donc du rapport RANKL/OPG. Si la concentration de RANKL augmente, sous l'influence de IL-1 et TNF- α , RANKL est disponible pour se lier à son récepteur sur les préostéoclastes et ainsi la résorption osseuse augmente.

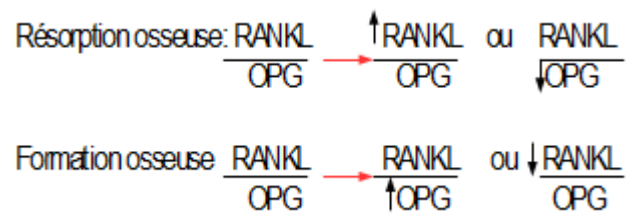


Figure 6 : la formation et la résorption osseuse dépendent du ratio RANKL/OPG, qui est fonction des niveaux relatifs de RANKL et de OPG.

La destruction articulaire est aussi la conséquence de la multiplication aberrante des cellules synoviales responsables de la formation d'un pannus. Les cellules synoviales ont des caractéristiques communes avec les cellules cancéreuses, comme leur morphologie et l'augmentation de protooncogènes tels que la phospho-inositide-3kinase (p3k). La mutation de cette protéine provoque une augmentation de la durée de vie des cellules synoviales.

La prolifération pseudo tumorale des cellules synoviales peut donc être la conséquence d'un défaut d'apoptose (J. Morel, P. Miossec, B. Combe, 2004).

2.2 Les maladies parodontales

2.2.1 Définition

Le parodonte correspond à l'ensemble des tissus de soutien de l'organe dentaire, c'est-à-dire l'os alvéolaire, le ligament alvéolaire ou desmodonte, la gencive et le cément. Entre la gencive et la dent se trouve un espace nommé sulcus, qui physiologiquement mesure 2 à 3 mm.

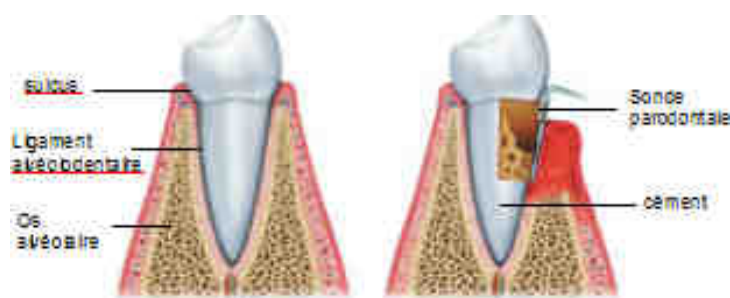


Figure 7 : comparaison entre un parodonte sain et un parodonte atteint de parodontite (inspirée du site <http://www.studiodentaire.com/conditions/fr/parodontite.php>)

La parodontite est une maladie inflammatoire d'origine infectieuse entraînant une destruction progressive des tissus de soutien de la dent.

On distingue la gingivite, qui correspond à l'inflammation réversible des tissus superficiels du parodonte sans destruction osseuse et la parodontite qui entraîne une destruction irréversible du parodonte profond (M.A. Houle, D. Grenier, 2003).

2.2.2 Epidémiologie

Dans les années 50 et 60, différentes études épidémiologiques ont été publiées sur les maladies parodontales chez l'adulte. Elles concluaient que ces pathologies affectaient les adultes après 35-40 ans avec une prévalence de 25 à 50%. Dans les années 80 d'autres études utilisant d'autres méthodes d'évaluation, et prennent notamment en compte la sévérité de la maladie parodontale, donne une image sensiblement différente de la situation. Elles évaluent

que la parodontite sévère, quelle que soit la manière de la mesurer n'affecte que 1 à 8% de la population adulte (Bercy P., Tenenbaum H., 2005).

La prévalence de la parodontite varie en fonction des pays. En effet elle est plus élevée dans les pays non développés par rapport aux pays industrialisés (F.A. Carranza, M. G. Newman, 1996).

En 2002-2003, une étude a évaluée la prévalence de la maladie parodontale en France du point de vue du niveau d'attache clinique et de la profondeur de sondage. Elle a conclut que sur la base de la classification internationale des maladies parodontales, 50% des adultes sont susceptibles de souffrir de perte d'attache sévère (D. Bourgeois, 2007).

2.2.3 Etiologie

L'hypothèse d'une infection bactérienne entraînant la parodontite fut étudiée depuis quelques années. La santé gingivale est associée à une faible masse bactérienne principalement composée de bactéries gram positive (M.A. Houle, D. Grenier, 2003). A la fin des années soixante, les travaux de Loë et Theilade ont permis de mettre en évidence qu'une accumulation de plaque dentaire entraîne l'apparition d'une gingivite, disparaissant après éviction de la plaque. Le passage de la gingivite à la parodontite nécessite une accumulation de bactéries. Seulement toutes les gingivites n'évoluent pas inévitablement vers une parodontite. A cette notion quantitative, il faut donc rajouter une notion qualitative.

Les bactéries sont organisées en biofilm, c'est-à-dire des communautés bactériennes, qui permettent la croissance des microorganismes en les protégeant contre les facteurs environnementaux. Seulement tous les biofilms ne sont pas responsables de l'installation et de la progression d'une parodontite.

En effet les travaux de Socransky en 1998 ont montré que les bactéries responsables de la parodontite peuvent être regroupées en groupes, appelé complexes. La notion de ces complexes suppose que les bactéries composant un complexe sont plus retrouvées ensemble qu'avec les autres bactéries. Les complexes peuvent aussi interagir entre eux en sécrétant des facteurs capables de favoriser la croissance des autres.

Dans le cadre de la parodontite chronique, les complexes interviennent à différent stade de la maladie. Les premiers à intervenir sont les bactéries des complexes verts et jaunes, puis les bactéries du complexes violets et enfin les bactéries des complexes oranges et rouges qui sont

retrouvées dans les poches profondes et sont révélatrices de phase active de parodontite (T. Dufour, J.-M Svoboda, 2008).

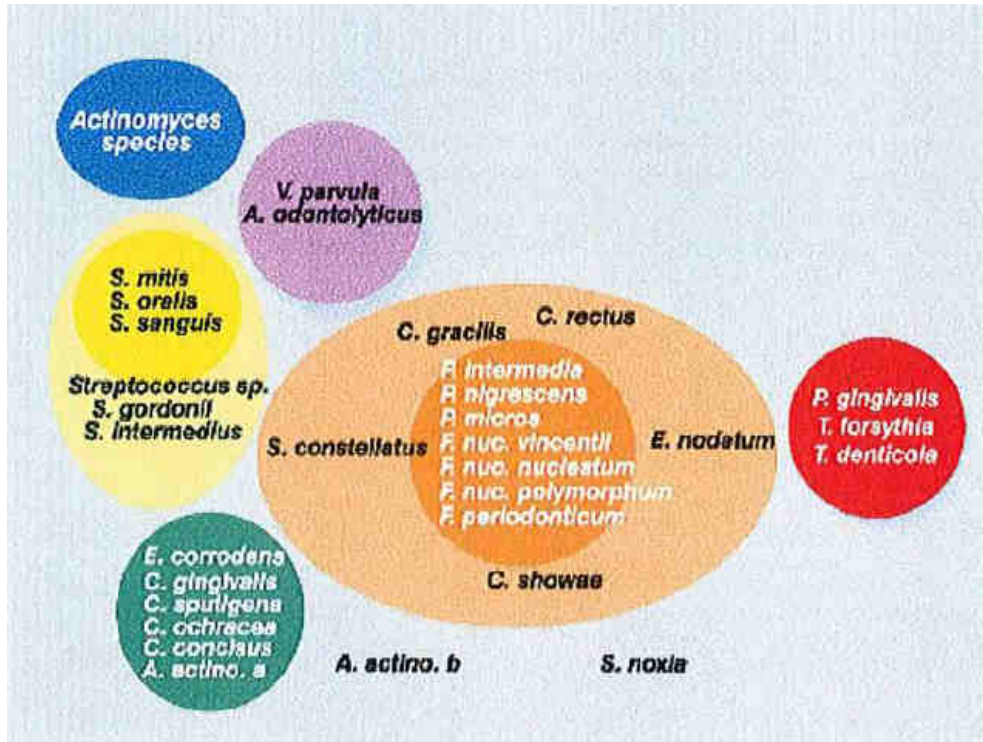


Figure 8 : les complexes bactériens de la plaque dentaire (d'après Socransky SS et Haffajee AD, 2005).

Il existe d'autres formes de maladies parodontales. La parodontite agressive, localisée ou généralisée, se caractérise par une résorption osseuse et une perte d'attache plus rapide que dans la forme chronique, un caractère familial, et le fait que en dehors d'une maladie parodontale les patients affectés sont en bonne santé. De plus, on constate généralement que les dépôts microbiens sont en inadéquation avec l'importance des atteintes parodontales, une proportion élevée d'*Aggregatibacter Actinomycetemcomitans* et dans quelques cas de *Porphyromonas Gingivalis*, des niveaux élevés de PGE2, de IL-1 β , une hyperréactivité macrophagique, et dans quelques cas un arrêt spontané de la perte d'attache et de la résorption osseuse.

On trouve également les maladies parodontales nécrosantes, qui comprennent les gingivites et les parodontites ulcéro-nécrotiques. Les premières sont associées à *Prevotella Intermedia* et des spirochètes et peuvent être favorisées par le stress, une mauvaise alimentation, le

tabagisme et une infection au VIH. Les parodontites ulcéro-nécrotiques sont généralement associées aux infections, notamment le VIH, l'immunosuppression et la malnutrition sévère. Les abcès parodontaux sont des lésions destructrices de l'os alvéolaire et du ligament parodontal, qui peuvent se développer au niveau des tissus adjacents à une poche parodontale. Les maladies parodontales sont initiées par le biofilm bactérien. Cependant si elle affecte un sujet particulier, la forme que prend la maladie et la façon dont elle progresse dépendent des défenses de l'hôte, ce qui introduit la notion de facteur de risque de maladie parodontale favorisée par des maladies de système. En effet les facteurs systémiques peuvent modifier les maladies parodontales par leurs conséquences sur les défenses immunitaires et inflammatoires, ce qui est le cas par exemple pour le diabète non équilibré, les maladies hématologiques, les infections...(Armitage GC., 1999).

2.2.4 Facteurs de risque

2.2.4.1 Tabac

C'est un des facteurs de risque les plus importants de parodontite. En effet les fumeurs de tabac ont un risque 2,5 à 6 fois plus important de développer une parodontite par rapport aux non-fumeurs (Houle MA, Grenier D, 2003).

Les fumeurs présentent des saignements gingivaux moins importants, ce qui serait dû à des modifications vasculaires liées au tabac. De plus, les traitements parodontaux donnent de moins bons résultats chez les fumeurs (Van Dyke, 2005).

Le tabagisme affecte différents aspects de la réponse immunitaire de l'hôte. Il altère la production d'anticorps, retarde la cicatrisation gingivale en inhibant les fonctions cellulaires. L'ensemble de ces éléments conduit à une destruction parodontale accrue chez les fumeurs (S. Vellappally, 2007).

2.2.4.2 Facteur génétique

Bien que la maladie parodontale soit d'origine infectieuse, des études menées sur des jumeaux montrent que la susceptibilité aux maladies parodontales serait due en partie à des facteurs de l'hôte (Van Dyke, 2005). Une autre étude, datant de 1997, menée par Kornman et coll ont mis en évidence un génotype spécifique de l'IL-1, cytokine pro inflammatoire responsable de

la dégradation de la matrice extracellulaire et osseuse dans la parodontite. Ce génotype est un facteur de susceptibilité de développer une parodontite sévère, se caractérisant par une hyperproduction d'IL-1. Ce génotype spécifique peut être mis en évidence par le test PST. Ce test n'est pas un test diagnostic mais un test de susceptibilité pour la parodontite sévère (D.F. Kinane 2003).

De plus un polymorphisme du gène codant pour les molécules CMH de classe 2, impliquées dans la réaction immunitaire, semble aussi être un facteur de susceptibilité pour la maladie parodontale (D.F. Kinane, 2003).

Enfin il a récemment été mis en évidence qu'un génotype spécifique d'IL-6 était associé à une production accrue de cette cytokine pro inflammatoire (D'Aiuto, 2008).

2.2.4.3 Le stress

Plusieurs études ont indiqué que les personnes souffrant de stress chronique sont plus susceptibles de développer une maladie parodontale. Différentes hypothèses ont été émises pour en expliquer la cause, comme par exemple une production accrue d'IL-6 ou encore une réponse immunitaire compromise face à *Porphyromonas gingivalis* (Van Dyke, 2005).

2.2.4.4 Le diabète

La parodontite et le diabète sont deux pathologies qui interagissent l'une sur l'autre. La maladie parodontale non traitée pourrait aggraver un diabète et un diabète mal équilibré pourrait aggraver une maladie parodontale. Des études ont montré des destructions parodontales accrues chez les patients diabétiques non équilibrés avec un odd ratio de 4,2 (Xiaojing Li, Kristin M. Kollveit, 2000, Van Dyke, 2005).

De plus le traitement des parodontites améliore le contrôle de la glycémie chez les patients diabétiques (Teeuw JW., 2010).

2.2.4.5 Modifications hormonales

Les modifications des taux hormonaux pendant les périodes de l'adolescence, les menstruations, la grossesse, la ménopause peuvent provoquer une gingivite. Au cours de la période prémenstruelle, une augmentation du taux de progestérone est responsable d'une

inflammation de la gencive. La progestérone dilate les vaisseaux sanguins et ainsi augmente l'importance du processus inflammatoire (E. Jagelaviciene, R. Kubilius, 2006).

La période de la ménopause se caractérise par une diminution de la salivation, des sensations de brûlure et de dysesthésie, et pourrait favoriser la progression de la parodontite, la résorption de l'os alvéolaire, et une augmentation des récessions (E. Jagelaviciene, R. Kubilius, 2006). Plusieurs études transversales ont montré que la densité de l'os alvéolaire est altérée chez les individus atteints d'ostéoporose (Van Dyke, 2005).

2.2.4.6 Maladies cardiovasculaires

Les maladies cardiovasculaires comme l'infarctus du myocarde ou l'athérosclérose sont le résultat d'un ensemble complexe de facteurs génétiques et environnementaux. La maladie parodontale peut être un facteur prédisposant du fait de l'abondance de bactéries gram négatif, un taux important de cytokines pro inflammatoires, la présence d'infiltrats inflammatoires (Xiaojing et al 2000, L. Humphrey et al, 2008).

Les bactéries *Porphyromonas Gingivalis* et *Streptococcus Sanguis* sont capable d'induire une agrégation plaquettaire et ainsi la formation d'un thrombus. Plusieurs bactéries parodontopathogènes ont été retrouvées dans des athéromes chez des patients atteints de parodontite sévère (Xiaojing Li et al 2000). Des études menées sur des lapins et des porcs ont montré que *Porphyromonas Gingivalis* provoquait un épaissement de l'intima et accélérerait l'athérosclérose (C. Hayashi et al, 2010).

La parodontite, d'origine infectieuse, peut donc produire une infection et une inflammation à distance du foyer bucco-dentaire. En effet il est devenu évident que les poches parodontales peuvent être le site d'origine favorisant la dissémination de micro-organismes pathogènes vers des sites éloignés. Cette diffusion est responsable, surtout chez des sujets immunodéprimés, de l'exacerbation de diverses pathologies à distance de la cavité buccale.

La relation entre certaines affections et la parodontite peut se faire de façon unidirectionnelle ou bidirectionnelle. En effet le diabète et la parodontite ont par exemple une relation bidirectionnelle, c'est-à-dire que la parodontite a une incidence sur l'équilibre du diabète, tout comme le diabète a un impact sur l'évolution de la parodontite. Par contre dans le cas par exemple de l'infarctus du myocarde, on retrouve une relation unidirectionnelle de la parodontite vers le cœur.

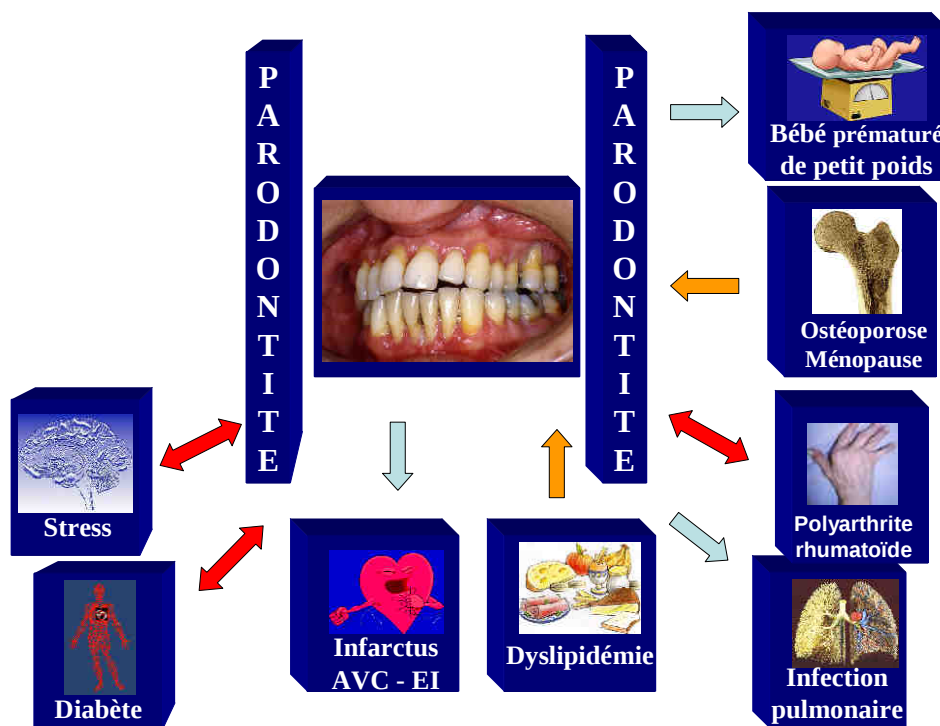


Figure 9 : Influence uni ou bidirectionnelle entre la parodontite et différentes pathologies (schéma Docteur Boutigny)

2.2.5 Diagnostic

Le diagnostic de la parodontite repose tout d'abord sur un examen clinique rigoureux. L'utilisation de sondes graduées permet de mesurer la profondeur des poches parodontales. De plus la rougeur, l'œdème, le saignement spontané, le saignement au sondage, la présence de plaque ou de tartre doivent également être pris en compte dans l'établissement du diagnostic. L'examen clinique est complété par un interrogatoire minutieux qui permettra d'établir les facteurs de risques généraux et l'hygiène buccodentaire du patient.

Un bilan radiographique complet est le premier examen complémentaire nécessaire. Il permet d'évaluer l'importance de la lyse osseuse, si cette dégradation est verticale ou horizontale.

Les analyses de laboratoires (culture de la flore bactérienne, utilisation d'anticorps ou de sonde d'ADN spécifiques aux espèces bactériennes, composition du fluide gingival), encore peu répandue, donnent également des renseignements intéressants. La composition du fluide gingivale peut en effet nous renseigner sur l'état de la pathologie.

Le diagnostic permet au praticien de déterminer de quelle type de parodontite souffre son patient, (agressive ou chronique), son étendue (localisée ou généralisée), sa sévérité (légère, modérée ou sévère), et ainsi d'adapter sa thérapeutique (M.A. Houle, D. Grenier, 2003).

2.2.6 Mécanisme physiopathologique

La présence de bactéries parodontopathogènes est indispensable à l'initiation d'une parodontite mais pas suffisante à son établissement et sa progression. En effet la réponse immunitaire de l'individu joue un rôle important.

Les bactéries présentes dans le biofilm dentaire produisent des toxines notamment le lipopolysaccharide qui entraîne une première réaction inflammatoire. La première ligne de défense est assurée par une réaction inflammatoire aigue non spécifique (David L Cochran 2008). Lors de cette phase, on note plusieurs observations : des modifications vasculaires, à savoir une dilatation et une augmentation de la perméabilité des vaisseaux. Ces modifications permettent un afflux dans le tissu conjonctif de cellules immunitaires comme les polynucléaires neutrophiles et les macrophages. Ces cellules activent la production de cytokines pro inflammatoires qui activent entre autre le système du complément. Ce système aide les anticorps à marquer les antigènes pour permettre leur destruction par d'autres cellules (Thomas E. Van Dyke, Kenneth S. Kornman 2008). La réaction inflammatoire peut s'arrêter à ce niveau si l'agent infectieux est éliminé ou inactivé. Le lipopolysaccharide active aussi la production par les macrophages de MMP (métallo protéase matricielle) qui sont des enzymes lytiques responsables de la dégradation de la matrice extracellulaire (T. Dufour, J-M. Svoboda, 2008).

Cette première réaction inflammatoire non spécifique se poursuit par une réaction immunitaire spécifique. Cette deuxième réponse permet de reconnaître l'agent agresseur, le marquer, de développer une réponse spécifique à l'antigène. Cette réponse spécifique est médiée par les lymphocytes T et B qui sont spécifiques de l'organisme à éliminer. Ils assistent ainsi les macrophages dans la destruction de l'agent pathogène. Cette réponse est donc indispensable pour le retour à l'homéostasie de l'organisme. Seulement dans les pathologies inflammatoires, cette réaction devient chronique (Thomas E. Van Dyke, Kenneth S. Kornman 2008). Les cellules impliquées dans la réponse immunitaire communiquent entre elles par l'intermédiaire de molécules, les cytokines, responsables d'activation cellulaire et de

destruction tissulaire. Ces cytokines favorisent la sécrétion par les cellules de prostaglandines E2 (PGE2) et de métallo protéases matricielles (MMP). Le PGE2 est un médiateur fortement associé à la parodontite reconnu pour ses propriétés vaso-actives et peut également favoriser la résorption osseuse (M.A. Houle, D. Grenier, 2003). Les MMP sont des enzymes impliquées dans la destruction du collagène et dans la résorption osseuse (M.A. Houle, D. Grenier 2003).

2.2.6.1 Inflammation et destruction tissulaire médiées par les bactéries parodontopathogènes (T. Dufour, JM Svoboda, 2008)

Enzymes

Le matériel enzymatique des bactéries parodontopathogènes est important. On retrouve entre autre des arginines et des lysines protéases responsables de la dégradation du tissu conjonctif. Elles possèdent aussi des collagénases, des hyaluronidases, des chondroïtines sulfatases, phospholipases responsables de la dégradation du tissu environnant.

Résorption osseuse

Les bactéries favorisent la résorption osseuse en sécrétant de l'acide lipoteichoïque, le lipopolysaccharide et de l'ammoniaque.

Destruction cellulaire

Les bactéries parodontopathogènes sécrètent des acides, comme l'acide butyrique, l'acide propionique, des amines et des composés sulfurés qui sont cytotoxiques.

2.2.6.2 Cytokines impliquées dans la pathogénie de la parodontite

Comme nous l'avons vu précédemment les destructions observées au cours de la maladie parodontale sont la conséquence de l'action directe des pathogènes parodontaux et de leurs produits mais surtout le résultat de la réaction inflammatoire. Au cours de cette réaction inflammatoire les cellules inflammatoires sécrètent des cytokines de différents types.

Les chimiokines

Elles constituent une famille de cytokine possédant des propriétés chimiotactiques. Elles sont produites par de nombreux types cellulaires présents dans le parodonte. Il en existe deux familles principales basées sur la structure de leurs ligands, ils sont désignés sous le nom de

CC et CXC chimiokines. Les chimiokines peuvent influencer la résorption osseuse notamment en intervenant dans le recrutement, la différenciation ou la fusion des cellules précurseurs des ostéoclastes pour former ou améliorer leurs survie.

IL-1

L'implication de cette cytokine pro inflammatoire dans les destructions parodontales a été mise en évidence par des essais sur les animaux et sur l'homme. Au cours de ces essais il fut démontré que l'inhibition de IL-1 réduit la perte d'attache, l'inflammation et la perte osseuse observée au cours de la parodontite (M.A. Houle, D. Grenier, 2003 D. Graves, 2008).

IL-6 et IL-11

Ces deux cytokines sont liées mais semblent avoir des actions différentes. Une étude menée sur des souris modifiées génétiquement pour ne pas produire d'IL-6 a montré que la perte osseuse était inférieure en comparaison de leurs homologues non modifiées génétiquement. Cette étude impliquerait donc que IL-6 aurait un effet amplificateur sur la perte osseuse par la stimulation de la formation des ostéoclastes, et favorise leurs productions d'anticorps (M.A. Houle, D. Grenier 2003). Une autre étude menée sur des chiens auxquels on a fait des injections d'IL-11 a mis en évidence une perte osseuse parodontale moins importante par rapport aux contrôles ce qui implique que IL-11 aurait des effets anti-inflammatoires (D. Graves, 2008).

TNF- α

Gaspersic et al ont administré du TNF recombinant chez des rats et ont mis en évidence une accélération de la parodontite.

TNF- α est donc impliquée dans la réponse inflammatoire en stimulant la production de médiateurs de l'inflammation et la perte osseuse observée dans la parodontite (M.A. Houle, D. Grenier, 2003, D. Graves, 2008).

IL-8

C'est une molécule chimiotactique qui agit sur la migration des leucocytes. Elle favorise aussi la destruction du collagène (M.A. Houle, D. Grenier, 2003).

L'action des cytokines pro inflammatoires est contrebalancée par la présence de cytokines anti-inflammatoires (IL-4, -10, -12, -13, -18, IFN- β). Cependant on observe un déséquilibre

en faveur des cytokines pro inflammatoires, à l'origine de la chronicité de l'action inflammatoire (David L Cochran, 2008, D. Graves, 2008).

2.2.6.3 La résorption osseuse parodontale

Lors de la réponse inflammatoire, les médiateurs de l'inflammation modifient le niveau d'expression d'une protéine, RANK L, et peuvent également diminuer l'expression de OPG. Il y a donc un déséquilibre du rapport RANK L/OPG en faveur de RANK L. RANK L est ainsi disponible pour se lier à son récepteur RANK situé sur les précurseurs des ostéoclastes. Cette liaison provoque la maturation des préostéoclastes en ostéoclastes et ainsi favorise la résorption osseuse. (David L. Cochran, 2008, PM Bartold 2010).

Pour des raisons de simplicité, le terme parodontite a été retenu tout au long de ce manuscrit.

2.3 Polyarthrite rhumatoïde et parodontite

Des études récentes ont montré le lien entre la polyarthrite rhumatoïde et la parodontite (Mercado et al 2000) et notamment une étude qui indique que l'incidence pour un patient de développer une polyarthrite rhumatoïde est plus importante chez un patient souffrant de parodontite par rapport à la population générale (3,98% contre 1%) (Mercado et al 2000). Cependant aucune étude n'a encore mis en évidence le lien entre la gravité de la polyarthrite rhumatoïde et la sévérité de la parodontite.

De plus des similitudes troublantes ont été retrouvées ces dernières années entre les deux pathologies.

2.3.1 Des étiopathogénies distinctes

L'origine de la polyarthrite rhumatoïde n'est pas encore précisément établie. Cependant on sait que c'est une pathologie auto-immune, c'est-à-dire causée par des auto anticorps responsable d'une réaction inflammatoire chronique.

L'étiologie de la parodontite est plus clairement connue. C'est une maladie d'origine infectieuse causée par l'accumulation au sein de la biofilm dentaire de bactéries parodontales pathogènes responsables à la fois du déclenchement d'une réaction inflammatoire chronique et de destructions parodontales.

2.3.2 Facteurs génétiques

Une étude menée sur les jumeaux homozygotes a permis de mettre en évidence une susceptibilité génétique à la polyarthrite rhumatoïde. A ce jour la plus forte corrélation génétique se trouve dans le complexe HLA et en particulier sur les gènes HLA-DRB1 et HLA-DRB4 au niveau d'une séquence particulière que l'on nomme épitope partagé. La présence de cet épitope partagé confère une susceptibilité particulière de développer une polyarthrite rhumatoïde. (Mercado et al, 2000).

L'hypothèse d'une susceptibilité génétique favorisant le développement d'une parodontite a été explorée au niveau du gène codant pour l'interleukine 1. La présence de ce génotype particulier confère une susceptibilité de développer une parodontite sévère.

Une étude menée par Michalowicz en 2000 compare le statut parodontal des jumeaux monozygotes et dizygotes pour la parodontite et la gingivite. Les jumeaux monozygotes étaient plus semblables que les jumeaux dizygotes sur l'ensemble des mesures cliniques. Le risque héréditaire pour la parodontite a été estimé à 50%, valeur qui n'a pas été modifiée après prise en compte des facteurs modifiants environnementaux. Les résultats ont confirmé que les risques pour la parodontite sont sensiblement héréditaires, à hauteur de 50%. De plus, alors que les résultats ont indiqué que les jumeaux monozygotes étaient plus semblables que les jumeaux dizygotes pour la gingivite, aucune preuve de son caractère héréditaire n'a pu être mise en évidence après intégration des facteurs modifiants environnementaux, tels que le tabagisme, l'hygiène, les soins dentaires. Le caractère héréditaire de la parodontite semble donc être de nature biologique et pas dans la nature des comportements (Michalowicz et al, 1999).

La présence d'une susceptibilité associée aux gènes HLA a été établie pour la parodontite agressive pour les gènes HLA-A9 et HLABW15. La corrélation a été établie pour la parodontite agressive généralisée et non localisée (Takashiba et al, 1994).

2.3.3 Association épidémiologique

De nombreuses études sur les associations de la polyarthrite rhumatoïde avec la parodontite ont été publiées. Seulement on retrouve peu d'études transversales sur cette association. La plupart des études ont utilisés les critères de l'ACR pour la polyarthrite rhumatoïde et les critères définis par le collège américain de parodontologie (AAP). Les odds ratio que les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde souffrent plus fréquemment et de façon plus sévère de parodontite varient entre OR : 2.2 :1 et OR : 8. 1 :1 alors qu'une étude ne trouve pas d'association significative. La maladie parodontale a été classé numéro trois comme facteur de risque prédictif pour la polyarthrite rhumatoïde après le sexe féminin (OR : 7 :1) et le tabagisme (OR : 2,9 :1) (Rutger Persson G. 2012).

Le problème dans l'étude des facteurs inflammatoires associés à la polyarthrite rhumatoïde et la parodontite réside dans les traitements de la polyarthrite rhumatoïde qui ont une influence sur les marqueurs biologiques. Ainsi l'absence de taux importants de TNF- α et de CRP dans le sérum de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et de parodontite peut être la conséquence des traitements anti-rhumatismaux. Un autre problème des études est la non prise en compte de traitements parodontaux antérieurs.

Dans une étude incluant des patients hospitalisés atteints de polyarthrite rhumatoïde, en analysant la fréquence des ADN bactériens (*A Naeslundii*, *E Nodatum*, *P Gingivalis*, *P Nigrescens*) présents dans les poches parodontales, le sérum et le liquide synovial, les auteurs y ont identifié des concentrations variables d'ADN bactériens d'origine buccale.

D'autres travaux ont montré que les taux d'anticorps anti-protéines citrullinées sont plus importants chez les patients souffrant de polyarthrite associée à une parodontite sévère en comparaison des patients atteints de polyarthrite sans parodontite (Rutger Persson G., 2012).

Le tableau ci-dessous référence les principales études établissant un lien entre la parodontite et la polyarthrite rhumatoïde. L'étude de Pischon est particulièrement intéressante car elle fournit des résultats significatifs de l'impact de la polyarthrite rhumatoïde sur la parodontite, même si elle a été réalisée sur un petit nombre de patients. Cependant certaines études, comme celle de Martinez ou Dissik, ont intégré des patients qui prennent des traitements anti-rhumatismaux ou anti-inflammatoires ce qui réduit la significativité des résultats.

Tableau référençant les principales études établissant un lien entre la polyarthrite rhumatoïde et la parodontite

Auteurs et références	Conception de l'étude et caractéristiques générales	Données cliniques	Données de laboratoire	Résultats	Conclusions commentaires
Mercado et al 2001	Etude clinique cas témoins Polyarthrite définie par les critères de l'ACR La parodontite définie comme légère, modérée ou sévère. 65 cas atteints de polyarthrite et 65 cas en bonne santé. 75% sont des femmes. 130 patients	PPD BOP radiographie panoramique	CRP, ESR	-ESR plus élevée chez les patients atteints de PR avec une parodontite sévère ($p \leq 0,001$). ---- -Plus de perte de dents chez les patients atteints de PR 14 vs 7 ($p \leq 0,001$). -BOP, indice de plaque, résorption alvéolaire supérieure chez les patients PR+ (68% vs 30%). -PPD supérieure ($p=0,07$). -Chaque augmentation de CRP de 1mg/l augmente les chances de développer une parodontite sévère.	-Une association entre polyarthrite et la sévérité de la parodontite démontrée en ce qui concerne la perte osseuse. -relation entre la parodontite et ESR incertaine. -L'étude n'apporte pas de preuve de causalité.
Moen et al 2006	Etude clinique cas témoins La PR par les critères de l'ACR 16 sujets avec PR 14 sujets avec PsA, 9 sujets contrôles avec ostéoarthrite.	PPD CAL résorption osseuse alvéolaire contrôlée par radiographie HAQ DAS28	CRP, WBC, numération plaquettaire, IgG Analyse du sérum et du liquide synovial : échantillons bactériens évalués par l'ADN en damier	- <i>A. Naeslundii</i> , <i>E. Nodatum</i> , <i>P. Gingivalis</i> , <i>P. Nigrescens</i> retrouvées exclusivement dans le sérum des patients atteint de PR. -Liquide synovial : bactérie d'origine orale chez 14/16 patients atteints de PR, 13/14 chez la PsA, et 9/9 chez l'ostéoarthrite avec les plus hauts résultats chez la PR. ($p < 0,001$). -Bactéries dans le liquide synovial chez les patients atteints de PR et d'arthrite psoriasique : <i>E. Saburreum</i> , <i>P. Micra</i> , <i>A. Israeli</i> , <i>S. Noxia</i> , <i>P. Acnes</i> , <i>C. Showae</i> , <i>T. Forsythia</i> , <i>C. Sputigena</i> , <i>L. Buccalis</i> , <i>P. Intermedia</i> .	-L'ADN bactérien de nombreuses espèces retrouvé dans le liquide synovial. -Un nombre plus élevé d'ADN bactérien retrouvé dans le liquide synovial par rapport au sérum chez les patients atteints de PR → suggère que le liquide synovial peut capturer l'ADN de bactéries orales.
De Pablo et al 2008	Etude épidémiologique (NHANES III). PR définie par les critères de l'ACR. L'étude incluse 103 sujets atteints de PR pour un total de 44 461 sujets.	CAL PPD	CRP	-Les valeurs de CRP supérieures chez les sujets atteints de PR. -Les sujets avec PR plus susceptibles d'être édentés (OR : 2.27, 95%, $p \leq 0,05$) et d'avoir une parodontite (OR : 1,82, 95%, $p \leq 0,05$)	Les personnes atteintes de PR sont plus susceptibles d'être édenté et de souffrir de parodontite.

Nilsson et al 2008	Etude clinique cas témoins PR définie par les critères de l'ACR Contrôle avec 30 sujets sains.	CAL % $\square$ 3mm, PPD% $\square$ 3mm BOP%	ESR, CRP, TNF α , IL-1 α , IL-1 β , >PGE2	-TNF- α était le seul facteur prédictif des facteurs dentaires. -- -TNF- α était prédictif de % BOP (p $\square$ 0,01), du % PPD (p $\square$ 0,05) et de % CAL (p $\square$ 0,01). -TNF- α différait selon le statut de la PR (p<0,001).	La gingivite et la parodontite sont associées à des niveaux plus élevés de TNF - α chez les patients atteints de PR.
Pischoon et al 2008	Etude clinique transversale 57 sujets atteints de PR et 52 sujets sains	PPD, CAL, indice gingival, indice de plaque, tabac, alcool, BMI	ESR, CRP, IgG, IgM, RF, anticorps contre les CCP (Elisa)	-Les patients atteints de PR avaient en moyenne 0,9mm de plus de CAL (p $\square$ 0,001) et 0,6 mm $\square$ PPD (p $\square$ 0,001). -Les patients atteints de PR ont 6 fois plus de risque d'avoir une parodontite.	-Les sujets atteints de PR ont significativement plus de parodontite par rapport aux patients sains. -L'hygiène bucco-dentaire peut en partie expliquer cette association.
Btytkoglu et al 2009	Etude clinique cas témoins PR définie par les critères de l'ACR et la parodontite définie par les critères de l'AAP. 23 sujets atteints de PR et 17 patients sains mais avec parodontite. 17 sujets sains.	PPD, CAL, indice gingival	Echantillon de fluide gingival, ESR, CRP, IL-1 β , PGE2, inactivateur du plasminogène PAI-2 et activateur du plasminogène t-PA.	Le facteur rhumatoïde, l'ESR et la CRP chez les patients atteints de PR ne diffèrent pas selon le diagnostic parodontal. Pas de différence entre les paramètres entre les patients RA+/parodontite et RA-/parodontite. chez les patients atteints de PR et de parodontite les valeurs de t-PA sont plus élevées. Les niveaux de PAI-2, IL-1 et PGE2 sont similaires entre les patients RA+ et – avec ou sans parodontite.	-La coexistence de la PR et de la parodontite ne semble pas affecter les marqueurs systémiques de la PR ou les facteurs cliniques parodontaux. -L'absence de différence peut être le résultat de l'utilisation d'anti-inflammatoires.
Martinez et al 2009	Etude séries de cas cliniques 19 sujets atteints de PR réfractaires et de parodontites. Tous les sujets sont sous stéroïdes, anti-inflammatoires, antirhumatismaux.	PPD et CAL	Echantillons de fluide gingival, de fluide synovial, de sérum Analyse en PCR de <i>A. actinomycetem comitans</i> , <i>P. gingivalis</i> , <i>P. intermedia</i> , <i>P. nigrescens</i> , <i>T. denticola</i> , <i>T. forsythia</i>	-Détecé dans la fluide synovial : <i>P. intermedia</i> (89%), <i>T. denticola</i> (31,5%), <i>P. gingivalis</i> (57,8%), <i>P. nigrescens</i> (21%), <i>T. forsythia</i> (10%), <i>A. actinomycetemcomitans</i> (15%) -Détecé dans le fluide gingival : <i>P. intermedia</i> (100%), <i>T. denticola</i> (84,2%), <i>P. gingivalis</i> (78,9%), <i>P. nigrescens</i> (68%), <i>T. forsythia</i> (52,6%), <i>A. actinomycetem comitans</i> (21%) -Détecé dans le sérum : <i>P. intermedia</i> (73,6%), <i>T. denticola</i> (21%), <i>T. forsythia</i> (31,5%), <i>P.</i>	- <i>P. intermedia</i> , <i>P. gingivalis</i> et <i>T. denticola</i> : espèces principalement retrouvées dans le fluide synovial. -Eventuellement un transport de l'ADN vers le liquide synovial -La présence de <i>P. gingivalis</i> dans le liquide synovial supporte l'hypothèse des anticorps anti-CCP et de la citrullination.

				<i>gingivalis</i> (42,1%)	
Dissik et al 2010	Etude clinique de cas témoins 69 sujets avec PR ou ostéoarthrite, 35 sujets sains. Patients atteints de PR traités avec antirhumatismaux ; anti-inflammatoires, tétracyclines, ou anti-TNF- α	PPD, CAL, BOP, radiographie panoramique	ESR, Facteur de la PR, titres d'anticorps anti-CCP, CRP	-OR d'une association entre PR et parodontite 2.1 -OR entre sexe féminin et PR/parodontite 2.9 -OR entre tabac et PR/parodontite 2.9	-Les parodontites modérées ou sévères : fréquemment détectées chez les patients atteints de PR et chez les patients avec des anticorps anti-CCP. -Le sexe féminin et le tabac : facteurs de risque pour le complexe PR/parodontite.
Mirrielees et al 2010	Etude clinique transversale 35 patients atteints de PR entre 22 et 64 ans, 35 patients sains, 35 sujets atteints de parodontite les patients atteints de PR utilisent des anti-rhumatismaux	PPD, CAL, BOP Critères de la PR	Concentrations de IL-1 β et de TNF- α salivaires évaluées par un test Luminex Test Elisa pour MMP-8	-Les niveaux salivaires de IL-1 β et de TNF- α : significativement plus élevés chez les patients ne bénéficiant pas de thérapie anti-TNF en comparaison des patients suivant ce traitement et des patients contrôles. -Les niveaux de IL-1 : plus élevés chez les patients atteints de PR par rapport aux sujets sains. -Les patients atteints de PR : scores de BOP supérieurs par rapport aux sujets contrôles.	-Les patients atteints de PR : niveaux plus élevés de parodontite par rapport aux sujets sains. -La PR en l'absence de thérapie anti-rhumatismale semble influencer les niveaux salivaires des biomarqueurs de la parodontite.
Okada et al 2011	Etude clinique de cas témoins Le but de l'étude est de voir si les anticorps contre les bactéries associées à la parodontite peuvent affecter les données cliniques et de laboratoire de la PR 38 sujets sains	Données démographiques, tabac, PPD, CAL, indice gingival. La présence de la parodontite a été définie pour PD $\geq$ 3mm, CAL $\geq$ 3mm sur plus de 1 site.	Niveau sérique de CRP, test Elisa pour les peptide anti-citrulliné, facteur de la PR, titre de IgG pour A. <i>actinomyces comitans</i> , <i>E. corrodens</i> , <i>P. intermedia</i> , <i>P. gingivalis</i>	-groupe de la PR : les titres moins élevés pour A. <i>actinomyces comitans</i> et <i>E. corrodens</i> mais élevés pour <i>P. gingivalis</i> IgG. -Les niveaux sériques des anti-CCP plus élevés chez les patients atteints de PR. -Les titres sériques d'anti P. <i>gingivalis</i> corrélés avec le facteur de PR, CAL mais pas avec BOP ou CRP	-Les résultats des patients suivant une thérapie ont pu être affectés. --- -L'administration systémique de corticostéroïdes, d'anti-rhumatismaux, d'anti-inflammatoires, anti-TNF réduisent les signes de la parodontite. -Les niveaux sériques des anticorps anti-Pg sont associés avec la PR et ont pu affectés les niveaux de RF et les conditions parodontales chez les patients atteints de PR.

Ziebolz et al 2011	Etude série de cas clinique 66 patients atteints de PR investigation des paramètres parodontaux et microbiologiques chez les patients atteints de PR	Statut parodontal, indice de dépistage parodontal, tabac, traitements rhumatismaux	Facteur de la PR, génotype de l'IL1, CRP, WBC, nombre de thrombocyte, de neutrophile, de lymphocyte et de granulocyte. Microbiologie par PCR : <i>A.</i> <i>actinomycetem comitans</i> , <i>P.</i> <i>gingivalis</i> , <i>T. forsythia</i> , <i>T.</i> <i>denticola</i> , <i>P. micra</i> , <i>P.</i> <i>intermedia</i> , <i>C. rectus</i> , <i>E.</i> <i>modatum</i> , <i>E. corrodens</i> , <i>C.</i> <i>sputigena</i>	Corrélation entre le facteur de la PR et <i>E. nodatum</i> ($p<0,05$), <i>E.</i> <i>corrodens</i> ($p<0,05$), et <i>Capnocytophaga sp</i> ($p<0,05$) mais pas avec <i>P. gingivalis</i> , <i>T.</i> <i>forsythia</i> , <i>T. denticola</i> , <i>F.</i> <i>nucleatum</i> , <i>P. micra</i> ou <i>P.</i> <i>intermedia</i> .	-La plupart des patients atteints de PR ont des parodontites modérées ou sévères -Aucune association trouvée entre le facteur de la PR et le statut parodontal ou les paramètres microbiologiques.
-----------------------	---	---	---	---	--

Abréviations : PR : polyarthrite rhumatoïde ; AAP : American Academz of Periodontology ; ACR:American College of Rheumatology; BOP: saignement au sondage; BMI : indice de masse corporel ; CAL: niveau d'attache ; CRP : C-réactive protéine ; DAS28 : niveau d'activité de la maladie ; ESR : vitesse de sédimentation ; OR : odds ratio ; HAQ : questionnaire d'évaluation de la santé ; PPD : profondeur de sondage des poches ; PR : polyarthrite rhumatoïde ; PsA : arthrite psoriasique ; RF : facteur rhumatoïde ; WBC : nombre de globules blancs

2.3.4 Physiopathogénies communes

La polyarthrite rhumatoïde et la parodontite sont deux pathologies inflammatoires chroniques dans lesquelles les cytokines ont un rôle majeur dans les destructions observées.

Dans la polyarthrite rhumatoïde, les cytokines sont retrouvées en concentration importante dans le liquide synoviale. Cependant on y retrouve une faible concentration de cytokines produites par les lymphocytes T et une concentration importante de cytokines produites par les macrophages (Mercado et al, 2003). Les macrophages produisent de l'IL-1, du TNF- α et l'IL-6, des cytokines pro inflammatoires, qui sont en partie responsables des destructions observées mais elles ne sont pas les seules impliquées.

Les cellules résidentes, comme les fibroblastes ou les phagocytes monocytaires, sécrètent en effet des molécules responsables de dégradation soit de façon directe soit de façon indirecte.

Les molécules responsables de la dégradation de la matrice sont des métallo protéases matricielles (MMP). Les MMP sont produites par les fibroblastes situés dans le liquide synovial et par des plasmocytes. De plus les cytokines pro inflammatoires IL-1 et TNF- α peuvent induire la production de MMP par les fibroblastes (Mercado et al, 2003).

Les cytokines IL-1 et TNF- α jouent donc un rôle primordial dans les différentes étapes de la polyarthrite rhumatoïde : modification de l'endothélium nécessaire au recrutement cellulaires au sein de la synoviale, activation cellulaire pour la production de MMP, de collagénases, augmentation de l'expression de RANKL. Elles sont d'ailleurs la cible de nombreux traitements dans le cadre de la polyarthrite rhumatoïde (J. Morel, P. Miossec, B. Combe, 2004).

Une autre cytokine, l'IL-6 intervient également. Elle est responsable de la production des protéines des phases aiguës de l'inflammation. Elle a également fait l'objet de recherches à visée thérapeutique pour son effet inhibiteur sur la production de TNF (J. Morel, P. Miossec, B. Combe, 2004).

Dans le cadre de la parodontite, les cytokines qui interviennent sont similaires à celles observées dans la polyarthrite rhumatoïde.

On retrouve des concentrations importantes dans les tissus parodontaux de cytokines pro inflammatoires dont IL-1, TNF- α , et de faibles taux de cytokines anti-inflammatoires (Mercado et al, 2003).

De même on retrouve de faibles taux d'inhibiteurs des métallo protéases (TIMP) et des taux élevés de MMP et de prostaglandines E2 dans les tissus parodontaux.

Dans les deux pathologies, les destructions ne sont pas unidirectionnelles, il s'agit d'un processus itératif qui est constamment ajusté par la réponse de l'hôte à l'agent agresseur. Par exemple, la dégradation de la matrice extracellulaire est sous le contrôle des MMPs et de leurs inhibiteurs.

Les conséquences tissulaires des deux pathologies sont donc le résultat d'une inflammation chronique continue du fait d'un déséquilibre entre les défenses de l'hôte et les agents agresseurs (Mercado et al, 2003).

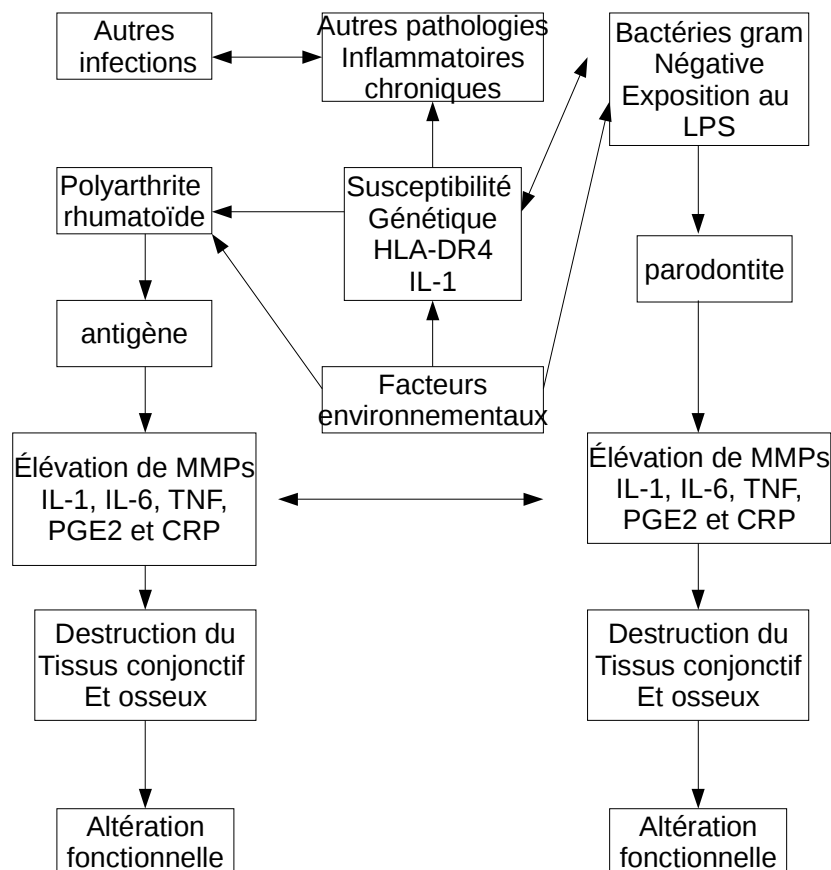


Figure 10 : modèle des relations entre la polyarthrite rhumatoïde, la parodontite et d'autres maladies inflammatoires chroniques avec les facteurs génétiques, environnementaux, et microbiens comme liens communs (inspiré de Mercado et al, 2003).

2.3.4.1 Excès de réponse B

Le chorion gingival dans la parodontite, tout comme la synoviale dans la polyarthrite rhumatoïde contiennent de nombreuses cellules de la réponse innée et adaptative.

Les macrophages, en libérant de nombreuses cytokines, participent à la modification des vaisseaux ce qui permet l'afflux de nombreux types cellulaires au sein de la gencive et de la synoviale et notamment les lymphocytes B. Les lymphocytes B deviennent des plasmocytes après maturation et finissent par représenter près de la moitié des types cellulaires présents.

Il existe des lymphocytes T régulateurs qui produisent des cytokines IL-4 et IL-10 qui sont responsables de la régulation du nombre de lymphocytes B, or ces lymphocytes ne semblent pas avoir le dessus car les taux d'IL-4 et d'IL-10 observés au niveau de la synoviale et des tissus parodontaux sont très bas (Berthelot JM, Le Goff B, 2010). L'excès de réponse immune serait donc dû dans les deux pathologies à une carence relative en cytokines anti-inflammatoires.

Du fait de la présence d'un grand nombre de plasmocytes, on retrouve de fortes concentrations d'immunoglobulines A et G. Ces deux molécules ont un effet bénéfique en contrôlant la prolifération microbienne au niveau des tissus parodontaux.

Cependant les lymphocytes B, différenciés en plasmocytes, sont les cellules qui présentent le mieux l'antigène aux lymphocytes T ce qui peut entraîner une libération excessive de RANKL et de cytokines intervenant dans l'ostéoclastogénèse ce qui favorise la résorption osseuse (JM Berthelot, B. Legoff, 2010).

2.3.4.2 Le rôle des cellules T

Le liquide synovial et les tissus parodontaux contiennent des macrophages et des cellules dendritiques qui produisent des cytokines, expriment des molécules HLA de classe 2 nécessaire à l'activation des cellules T (Culshaw et al, 2011).

Il existe différents types de lymphocytes T impliqués dans la parodontite et la polyarthrite rhumatoïde, les lymphocytes T1 et T2. Les cellules T ont en effet été divisées en deux sous-ensembles en fonction des cytokines qu'elles produisent. Les cellules TH1 impliquées dans l'immunité cellulaire produisent en majorité de l'interféron gamma et de l'IL-2, alors que les cellules TH2 sont impliquées dans l'immunité humorale et produisent de l'IL-4, -5 et -10. Bien que la polyarthrite rhumatoïde soit classiquement considérée comme médiée par les lymphocytes T1, les cytokines qu'elles produisent ne sont pas fortement exprimées dans les articulations. De plus l'interféron gamma inhibe fortement l'ostéoclastogénèse (Nakashima T., 2009). Ces observations ont permis de mettre en lumière un autre sous-ensemble de cellules T, les cellules TH17.

Les macrophages et les cellules dendritiques produisent des interleukines 1 β , 6, 21 et 23 et du TGF β qui créent un environnement favorable à la différenciation des cellules TH17. Les cellules TH17 ont des caractéristiques semblables aux cellules TH1 et produisent des interleukines comme l'IL-17, le facteur TNF- α et RANKL (Mc Iness 2011, Culshaw et al, 2011). Des études ont démontré une diminution de la gravité de l'arthrite en l'absence de l'IL-6 et -23, molécules qui favorisent la différenciation des cellules TH17. L'inhibition ou la surexpression directe de l'IL17 améliore ou aggrave l'arthrite chez le modèle de rongeurs (Culshaw et al, 2011).

Par ailleurs FoxP31 présente naturellement dans l'articulation a une fonction régulatrice sur les cellules TH17, seulement elle ne remplit pas cette fonction dans le cadre de la polyarthrite rhumatoïde (Mc Iness, 2011, Culshaw et al, 2011).

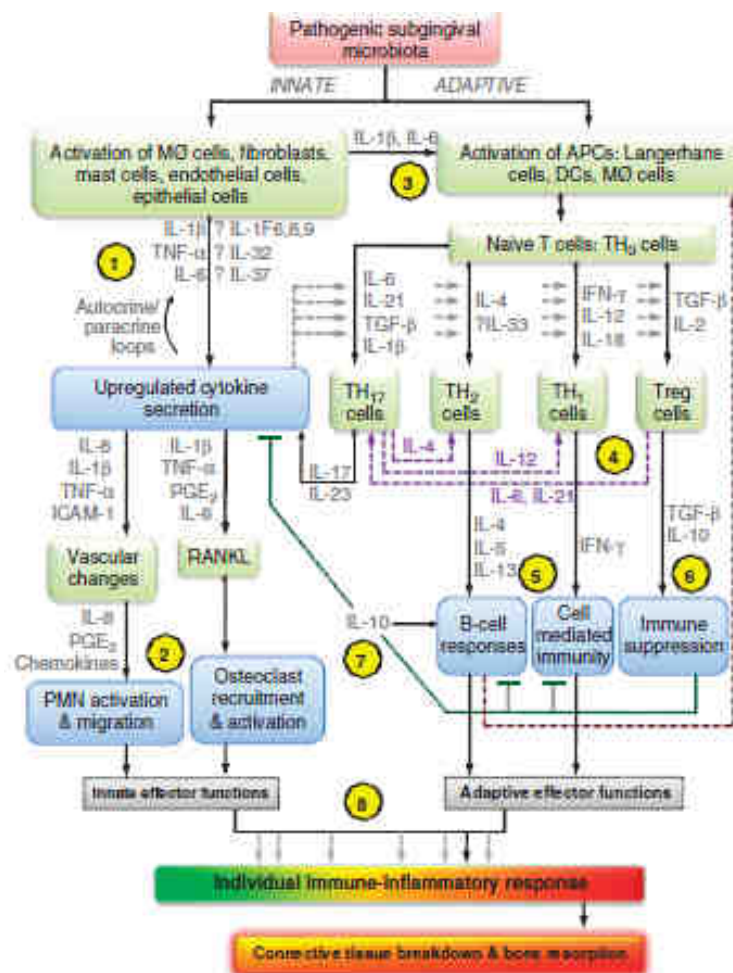


Figure 11 : différenciation des cellules T (DF Kinane, Loos B, 2011).

2.3.4.3 Système RANK-RANK/L

Comme nous l'avons vu précédemment les deux pathologies sont régies par une inflammation chronique entretenue conséquence d'un déséquilibre des défenses de l'hôte. Cette inflammation a pour conséquence la destruction osseuse des surfaces articulaires dans la polyarthrite rhumatoïde et une alvéolyse dans la parodontite. Dans les deux pathologies ces destructions sont sous la dépendance du système RANK RANKL et du rapport RANK/OPG (PM Bartold et al 2010).

Leur récepteur commun est RANK une protéine transmembranaire. La liaison de OPG à RANK inhibe la différenciation des ostéoclastes et donc la résorption osseuse alors que la liaison de son antagoniste favorise leur maturation et donc la résorption.

Un déséquilibre de ce rapport dans un sens ou dans l'autre peut induire une modification pathologique de la masse osseuse. Une formation osseuse excessive peut-être le résultat d'une augmentation du taux de OPG ou d'une réduction du taux de RANKL avec un déséquilibre du rapport en faveur de OPG (David L. Cochran, 2008, PM. Bartold 2010). Dans le cas inverse comme dans le cas de l'ostéoporose, un excès de RANK L ou une diminution de OPG entraîne une augmentation de la résorption osseuse et ainsi une diminution de la masse osseuse (David L. Cochran, 2008).

Dans la polyarthrite rhumatoïde et la parodontite, deux pathologies inflammatoires chroniques, on assiste à un déséquilibre de ce rapport en faveur de RANKL. Ceci est la conséquence de l'augmentation des cytokines pro inflammatoires. En effet RANKL peut être régulé à la hausse sous l'action de IL-1, IL-6, TNF- α et PGE2 (J. Morel, P. Miossec, B. Combe 2004, David L. Cochran, 2008, J-M Bertherlot, B. Le Goff, 2010). Le TNF- α a un rôle important dans l'augmentation de RANKL en agissant par différentes voies : augmentation de l'expression de RANKL par les ostéoblastes et les synoviocytes et expression de RANKL par les cellules T et B.

RANKL est donc plus disponible pour se lier à son récepteur favorisant ainsi la résorption osseuse.

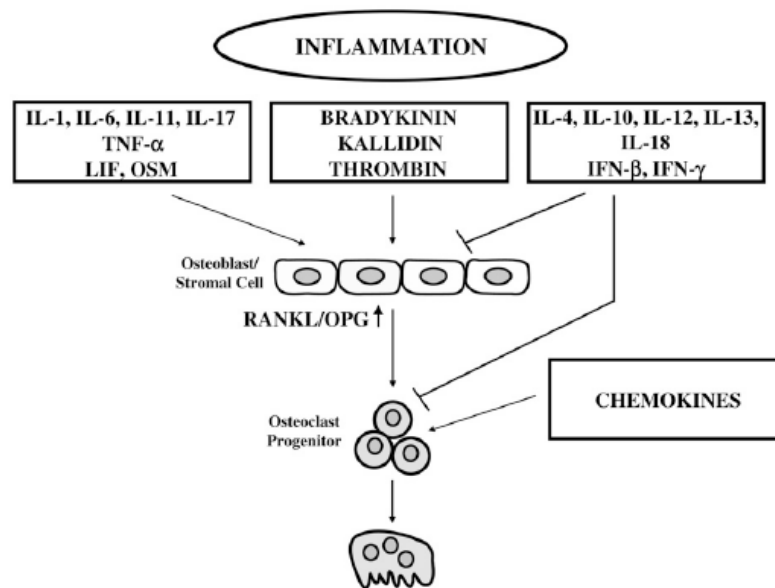


Figure 12 : stimulation et inhibition de la formation des ostéoclastes (issue de Cochran D.L., 2008).
Les cytokines pro-inflammatoires présentent abondamment augmentent la concentration de RANK

2.3.5 Test de laboratoire commun

Nous avons donc vu que la polyarthrite rhumatoïde et la parodontite avaient donc des mécanismes physiopathologiques communs. On peut donc mesurer la gravité et l'état de ces deux pathologies par des tests de laboratoire identiques.

Les marqueurs biologiques tels que le facteur rhumatoïde, les prostaglandines et la C-Réactive protéine sont modifiés dans des conditions inflammatoires telles qu'on peut les observer dans la polyarthrite rhumatoïde et la parodontite.

2.3.5.1 Le facteur rhumatoïde

Le facteur rhumatoïde est un auto anticorps qui se fixe sur la portion Fc des IgG. Il est présent dans le sérum de deux tiers des patients atteints de la polyarthrite rhumatoïde. Seulement le facteur rhumatoïde n'est pas spécifique de cette pathologie. On le retrouve dans d'autres pathologies inflammatoires chroniques et notamment dans la parodontite (Mercado et al, 2003). Comparé aux patients séronégatifs pour le facteur rhumatoïde dans la parodontite, les patients séropositifs pour le facteur rhumatoïde présentent des taux d'IgG et d'IgM plus élevés aux micro-organismes oraux. L'augmentation du taux d'IgM-Fc pourrait résulter d'une

stimulation antigénique chronique par la flore microbienne ce qui entretient la réaction inflammatoire (Mercado et al, 2003).

2.3.5.2 Les prostaglandines

Les prostaglandines, produits dérivés de l'acide arachidonique, sont des médiateurs importants de l'inflammation. Elles sont produites par différents types cellulaires sous l'effet stimulateur des cytokines pro inflammatoires. Elles ont des effets vasodilatateurs importants et induisent la production de cytokines par différents types cellulaires et sont ainsi responsables en partie des destructions osseuses et cartilagineuses observées dans la polyarthrite rhumatoïde (Mercado et al, 2003).

Dans la parodontite les prostaglandines induisent la production de métalloprotéines matricielles, d'IL-1 et d'autres cytokines par les fibroblastes. Elles sont donc considérées comme ayant un rôle primordial dans les destructions observées. Il a été démontré que l'on retrouve des concentrations importantes de PGE2 dans les tissus parodontaux au cours de la maladie (Mercado et al, 2003).

2.3.5.3 C-réactive protéine

La C-réactive protéine est produite par le foie en réaction à une inflammation due à diverses affections (traumatismes, hypoxie, infections).

Dans la polyarthrite rhumatoïde, des taux élevés de CRP sont associés à des érosions osseuses avec ou sans la présence du facteur rhumatoïde (Mercado et al, 2003).

La C-réactive protéine est également considérée comme un facteur de risque des maladies cardiovasculaires, en favorisant la formation de la plaque d'athérome (Van Dyke T.E., Kornman K.S., 2008).

La parodontite en tant que processus inflammatoire, a été associée à une augmentation des taux de protéines de phase aigue dans le fluide gingival. Les protéines de phases aigues comprennent des α 2-macroglobulines, des α 1-antitrypsine et la C-réactive protéine. Une maladie parodontale active est donc associée à un taux élevé de C-Réactive protéine (Mercado et al, 2003). De plus, on retrouve un taux élevé de C-réactive protéine associé à une infection avec des organismes souvent associés à la maladie parodontale, incluant *Pg*, *Tf*, *Pi*. (Mercado

et al, 2003). Cette même étude confirme la corrélation entre le taux de la C-réactive protéine et la sévérité de la parodontite.

La mesure des taux de CRP pourrait donc aider à identifier des groupes de patients susceptibles de développer des formes sévères des deux pathologies.

2.3.5.4 CIPT : carboxy terminal peptide de type 1

Ce sont des produits de dégradation du collagène.

Chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, différents types de collagène sont affectés : collagène de type 1 pour l'os et collagène de type 2 pour le cartilage. Des études ont mis en évidence des taux élevés de CIPT en corrélation avec des indices de gravité de la maladie (Mercado et al, 2003).

De même pour la parodontite où des taux élevés de CIPT sont observés dans le sérum par rapport aux patients sains (Mercado et al, 2000).

3 Conséquences des maladies parodontales sur la polyarthrite rhumatoïde

3.1 Processus moléculaire : la citrullination

3.1.1 Rappel physiopathologique

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie auto-immune due à des auto anticorps. Son mécanisme physiopathologique reste à l'heure actuelle encore mal compris. Cependant on sait qu'elle est le résultat d'une pathologie inflammatoire qui serait induite par des peptides non identifiés même si on tend aujourd'hui à incriminer des auto antigènes.

3.1.2 Auto anticorps présents dans la polyarthrite rhumatoïde

3.1.2.1 Le facteur rhumatoïde :

Le facteur rhumatoïde a été décrit il y a plus de 65 ans par Waller et constitue le marqueur sérologique le mieux caractérisé dans la polyarthrite rhumatoïde.

Le facteur rhumatoïde est l'auto anticorps dirigé contre le fragment Fc des anticorps. Il est présent dans le sérum de la plupart des patients sous forme d'IgM. Ils sont produits à partir de chaînes lourdes et de chaînes légères et ne sont pas spécifiques de la polyarthrite rhumatoïde puisqu'on les retrouve dans d'autre pathologie comme le syndrome de Gougerot Sjögren. Il reste malgré tout un marqueur diagnostique très fréquemment utilisé dans le diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde et fait partie des critères de classification de l'ACR. (J. Roudier, 2004).

3.1.2.2 Les anticorps antiprotéines citrullinées

Anticorps antikératine

Leur découverte est récente et date des années soixante dix (J. Roudier, 2004). Une équipe anglaise dirigée par Young a constaté que les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde présentaient un taux élevé d'anticorps fixant la couche cornée de l'épithélium oesophagien en immunofluorescence indirecte. Les kératinocytes étant les cellules les plus présentes, ces

anticorps ont été nommés anticorps anti-kératine. Ils sont presque aussi sensibles que le facteur rhumatoïde. De plus ils se sont révélés beaucoup plus spécifiques de la maladie (M. Sebbag, 2004.)

Anticorps antinucléaire

Quinze ans avant la découverte des anticorps anti-kératine, une équipe a mis en évidence dans le sérum des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, des anticorps marquant en immunofluorescence indirecte les cellules jugales de la muqueuse épithéliale humaine. Ils ont été nommés anticorps anti-nucléaire par analogie avec le facteur rhumatoïde (M. Sebbag, 2004).

Au départ les scientifiques pensaient que ces deux anticorps appartenaient à deux familles distinctes, jusqu'à ce qu'une équipe de Toulouse mette en évidence que ces deux anticorps reconnaissent une même protéine, la fillaggrine sous une forme modifiée dite citrullinée ou déiminée (Serre G., 1986). Ces deux anticorps sont en fait deux sous groupes d'une même famille, les anticorps anti-filaggrine. (J. Roudier, 2004). Seulement la filaggrine n'est pas présente dans les tissus articulaires, il a donc été émis l'hypothèse que les anticorps anti-filaggrine avaient pour cible une autre protéine citrullinée présente dans l'articulation. Ils ont ainsi mis en évidence que les anticorps antifilaggrine sont produits dans la membrane synoviale par les plasmocytes locaux et qu'ils reconnaissent une autre protéine citrullinée, la fibrine (M. Sebbag, 2004).

Anticorps anti-Sa

Un autre anticorps antiprotéine citrullinée a été caractérisé, l'anticorps anti-Sa qui est dirigé contre la vimentine. Il fut mis en évidence par le test du western blot sur des extraits de placenta (J. Roudier, 2004). Mais sa sensibilité est faible, il est donc peu utilisé pour le diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde.

Ainsi les anticorps anti-filaggrine et les anticorps anti-fibrine constituent une seule et même famille d'auto anticorps anti-protéines citrullinées, spécifiques de la polyarthrite rhumatoïde : la famille des ACPA.

3.1.2.3 Intérêt clinique des ACPA

Les premiers tests de détection des auto anticorps antinucléaires et antikératine correspondaient à leur marquage en immunofluorescence indirecte sur la muqueuse jugale et l'œsophage. Leur sensibilité diagnostic était bonne mais difficile à développer en pratique de ville (M. Sebbag, 2004).

La découverte du rôle clé de la citrullination dans la genèse des épitopes reconnus par les AKA a permis le développement de test Elisa utilisant de la filaggrine recombinante citrullinée humaine ou murine. Le test Elisa utilisant de la filaggrine de rat a une sensibilité diagnostic supérieure au test utilisant de la filaggrine recombinée humaine avec une sensibilité de 65% et une spécificité de 99% (M. Sebbag, 2004).

D'autres tests Elisa, basés sur la reconnaissance de peptide citrulliné synthétisés à partir de séquence de filaggrine humaine ont été développés en parallèle. L'une de ces peptides, cfc1, fut utilisé après que deux de ses résidus séryl aient été substitués par des résidus cysteïl, permettant la cyclisation du peptide (« cyclic citrullinated peptide » : CCP). La sensibilité de ce premier test CCP1 (pour le test de première génération) était plutôt modérée : entre 50 et 70% pour une spécificité de 98%. Des test de seconde génération présentent de meilleurs performances diagnostics, c'est-à-dire une sensibilité de 77% et une spécificité de 97%. Ces tests sont aujourd'hui largement utilisés.

Les anti-CCP2 ne sont pas pathognomoniques de la polyarthrite rhumatoïde. Ils peuvent être détectés dans d'autre pathologies, notamment le syndrome de Gougerot-Sjögren et le rhumatisme psoriasique. En revanche une forte concentration d'anticorps anti-CCP2 (c'est-à-dire un seuil de 50 unités au minimum) est très spécifique de la polyarthrite rhumatoïde. Il existe aussi une forte corrélation entre anti-CCP et le facteur rhumatoïde : quand le test de détection des auto anticorps est positif, la détection du facteur rhumatoïde est positive dans 65 à 85% des cas. Ainsi la détection des anticorps anti-CCP se révèle très complémentaire de la mesure des facteurs rhumatoïdes pour le diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde (M. Sebbag, 2004).

Les ACPA sont détectables en proportions importantes à des stades précoces de la maladie et parfois même avant son apparition. Leur grande spécificité et leur précocité d'apparition font de ces auto anticorps un élément majeur de diagnostic.

3.1.3 Définition de la citrullination

La citrullination correspond à la modification post traductionnelle des résidus arginine d'une protéine. Cette conversion réduit la charge globale d'une protéine par la perte d'une charge positive. Cette réaction est catalysée par une famille d'enzyme les peptidylarginine déiminases (PAD), qui sont des enzymes calcium dépendante c'est-à-dire dont l'activation dépend de la présence d'ions Ca^{2+} .

Cinq membres de cette famille ont été identifiés chez l'Homme. Un intérêt particulier est porté sur la PAD2 et la PAD4 dans le cadre de la polyarthrite rhumatoïde car elles ont été localisées dans les articulations et notamment au niveau de la membrane synoviale et du liquide synovial (M. Sebbag, 2004, Wegner et al, 2009).

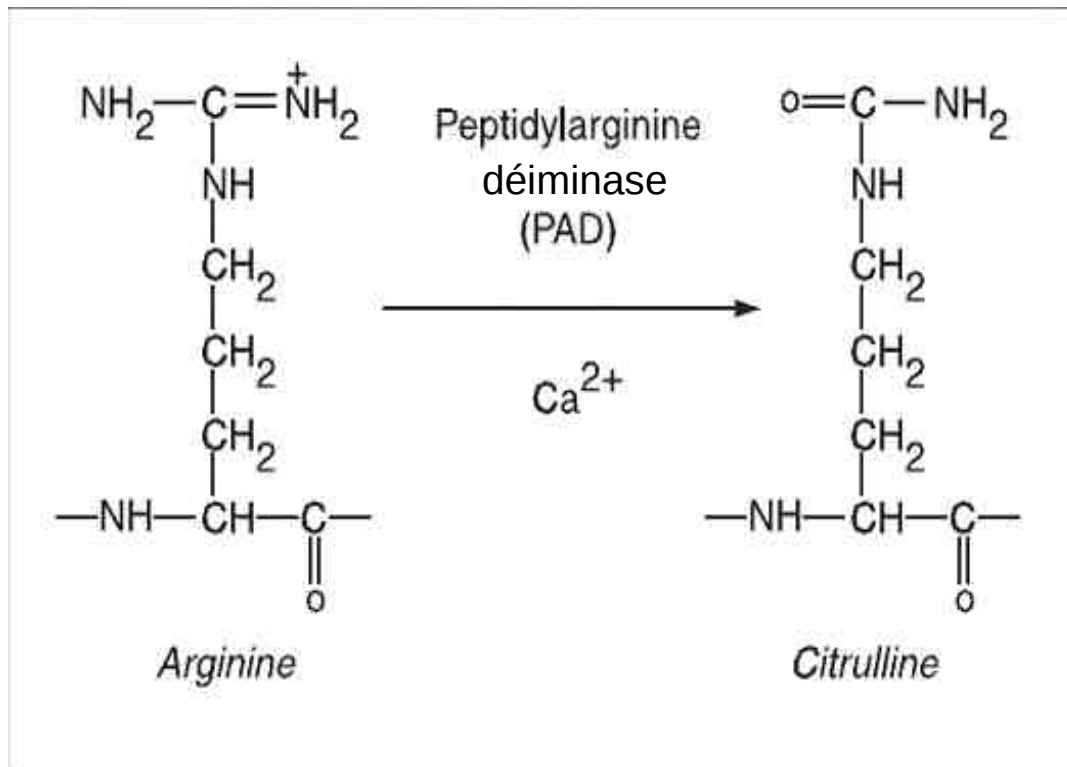


Figure 13 : processus de la citrullination médiée par une PAD

L'arginine présente au sein des polypeptides est un acide aminé primordial pour l'intégrité structurale d'une protéine. 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).

3.1.4 Citrullination physiologique

Physiologiquement on retrouve des protéines citrulinées dans de nombreux tissus.

Au niveau de l'épiderme, la citrullination de la kératine et de la fillagrine lors de la phase finale de la différenciation des kératinocytes joue un rôle important dans sa kératinisation.

Au niveau du système nerveux, la citrullination de la protéine de base de la myéline est indispensable dans l'isolation électrique de la myéline.

Au niveau du cuir chevelu, la citrullination de la protéine du follicule pileux permet la rigidification des structures (Wegner et al, 2009).

3.1.5 Citrullination pathologique

La citrullination a déjà été explorée dans le cadre de certaines pathologies autre que la polyarthrite rhumatoïde, comme par exemple dans la sclérose en plaque qui est une maladie démyélinisante, le glaucome ou la maladie d'Alzheimer.

Par contre la citrullination dans le cadre d'un processus inflammatoire telle que la polyarthrite rhumatoïde commence seulement à être étudiée.

La citrullination modifie l'architecture tridimensionnelle d'une protéine. Ce changement modifie l'antigénicité des protéines en exposant de nouveaux épitopes au système immunitaire. Ces nouveaux épitopes sont reconnus par des anticorps antiprotéines citrulinées présents au sein de l'articulation ce qui entraîne une réaction auto-immune à l'origine de la réaction inflammatoire de la polyarthrite rhumatoïde. Nous avons vu que la citrullination était sous la dépendance des enzymes PAD et notamment PAD2.

La citrullination n'est pas spécifique de la polyarthrite rhumatoïde on la retrouve dans de nombreux rhumatismes inflammatoires (Wegner et al, 2009).

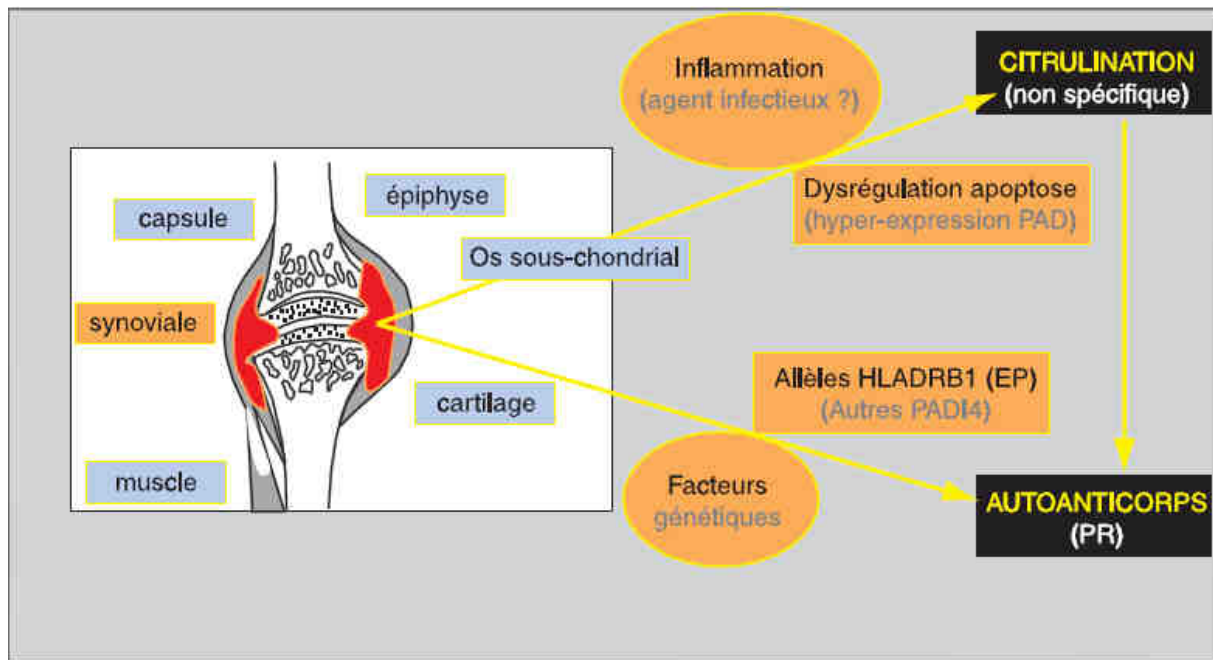


Figure 14 : les auto anticorps anti-protéines citrulinées caractéristiques de la polyarthrite rhumatoïde (Perrier J., 2006).

Quatre protéines citrulinées dans l'articulation sont maintenant identifiés : la fibrine, la vimentine, le collagène de type 2 et une énéolase.

Fibrine :

Le fibrinogène est le précurseur de la fibrine citrulinée. La fibrine citrulinée est l'un des auto antigènes spécifiques parmi les mieux étudiés dans la polyarthrite rhumatoïde. L'antigène, principalement la fibrine citrulinée, est abondamment exprimé dans les articulations inflammatoires des humains et des animaux. L'expression de l'antigène dans l'articulation et la détection d'anticorps spécifiques de la maladie dans le sérum font du fibrinogène citrulinée un antigène intéressant pour la médiation de l'immunopathologie dans la polyarthrite rhumatoïde (Wegner et al, 2009).

La vimentine

La vimentine est une protéine de filament intermédiaire qui participe à l'architecture du cytosquelette. Elle a une fonction importante dans la migration et la prolifération cellulaire.

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie auto-immune d'étiologie inconnue. Les facteurs génétiques sont connus pour avoir une influence de l'ordre de 50 à 60% du risque de développer cette pathologie. Mais des facteurs environnementaux sont également impliqués.

La caractérisation récente des protéines citrullinées comme principal cible du déclenchement de la réaction auto-immune permet d'explorer l'hypothèse que cette pathologie serait médiée par des auto anticorps spécifiques qui sont eux-mêmes induits par l'interaction de facteurs génétiques et environnementaux. Cette triade, gène-environnement-autoantigène, est un schéma un peu simpliste des voies complexes qui sous-entendent la polyarthrite rhumatoïde, mais qui permet d'aborder une question fondamentale, à savoir quelle est la cause de la maladie. (Wegner et al, 2009).

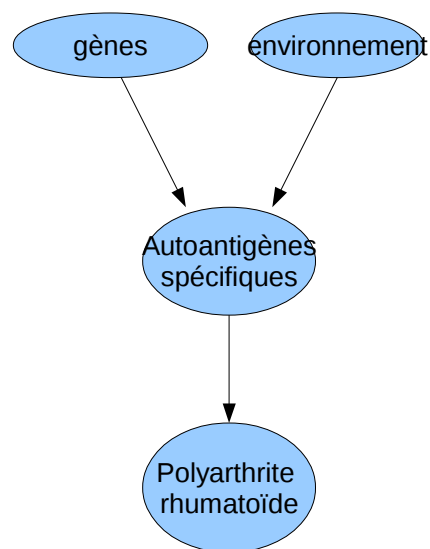


Figure 15 : triade gène-environnement-autoantigène à l'origine de la polyarthrite rhumatoïde

La parodontite a été reliée à la polyarthrite rhumatoïde par des études épidémiologiques (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-autoantigène.

3.2 Processus bactérien : *Porphyromonas Gingivalis*

3.2.1 Caractéristiques

Le *Porphyromonas Gingivalis* appartient au groupe *Porphyromonas*, groupe de bactéroïdes à pigmentation noire.

C'est une bactérie Gram négatif, mis en évidence par la technique de coloration de Gram. Les bactéries Gram négatif apparaissent alors roses au microscope, par opposition aux bactéries Gram positive qui apparaissent mauves au microscope. Cette technique de coloration repose sur les caractéristiques de la membrane et de la paroi des bactéries.

Porphyromonas Gingivalis est un organisme anaérobic strict, c'est-à-dire vivant dans un milieu dépourvu d'oxygène, non motile et assacharolytique, dont la croissance se fait sans consommation de sucres (Franck C. Gibson, 2006).

3.2.2 Epidémiologie :

Le *Porphyromonas Gingivalis* est associé depuis longtemps à la maladie parodontale. D'après les études de Socransky, elle appartient au complexe rouge, bactéries à fort pouvoir parodontopathogénique. Elle y est associée avec *T Forsythensis* et *T Denticola*.

En effet, cette bactérie est rarement présente dans le parodonte sain. Son taux est réduit dans les sites traités avec succès. Son taux est inférieur à 5% des espèces cultivables chez les patients atteints de gingivite mais son taux peut augmenter considérablement en cas de parodontite.

Chez les patients atteints de parodontite, on la retrouve aussi au niveau de la langue, des amygdales, des muqueuses et dans la salive (Franck C. Gibson, 2006).

3.2.3 Facteurs de virulence

3.2.3.1 Le lipopolysaccharide (LPS)

Le LPS est un constituant amphipathique très important de la membrane externe des bactéries à Gram négatif qui assure leur intégrité structurelle et leur activité biologique.

Il est caractérisé par un faible pouvoir endotoxique, qui pourrait leur permettre de passer inaperçus pour l'hôte et ainsi d'envahir les tissus parodontaux.

Il active indirectement la réponse inflammatoire en stimulant la production des cytokines pro inflammatoires IL-1, d'IL-6 et de TNF- α (Granck C. Gibson, 2006).

3.2.3.2 Les enzymes protéolytiques

Elles sont soit extracellulaires soit liées à la cellule.

Chez *Porphyromonas Gingivalis* on en retrouve de trois sortes : les collagénases actives sur le collagène de type I, II et III, les cystéines protéases et les X-prolyl-dipeptidyl-peptidases qui clivent les aminopeptidases.

Les cystéines protéinases clivent les protéines spécifiquement après les acides aminés arginine ou lysine. Elles ont une fonction majeure dans la survie et la croissance de *Porphyromonas Gingivalis* en permettant l'acquisition de nutriments via la dégradation des protéines en peptides.

Les protéinases donnent à *Porphyromonas Gingivalis* leur pouvoir infectieux en intervenant à 3 niveaux : l'adhérence, la croissance bactérienne et l'inactivation des défenses de l'hôte.

Porphyromonas Gingivalis produit de nombreuses autres formes d'enzymes (phosphatase alcaline, sulfatase, héparinase, chondroïtinase) qui ont une action catalytique sur les composants de la matrice extracellulaire (M. Criton, 2007).

3.2.3.3 Les vésicules

Ce sont des excroissances de la membrane bactérienne.

Elles sont de faibles dimensions ce qui leur permet de traverser les barrières épithéliales pour accéder aux tissus parodontaux sous-jacents. Elles ont donc un rôle important dans la diffusion bactérienne.

Elles contiennent les enzymes produites par la bactérie, et ont les mêmes caractéristiques que la membrane bactérienne (endotoxique et antigénique). Elles peuvent ainsi assurer la protection bactérienne en fixant sur elles une partie des anticorps dirigés contre elle (M. Criton, 2007).

3.2.3.4 Les adhésines

La surface de *Porphyromonas Gingivalis* est recouverte de fimbriae. Ce sont des filaments fins et longs constitués de la juxtaposition d'une même protéine, la fimbrilline.

Elles forment des ponts entre la bactérie et la surface à coloniser.

Elles modulent également la production de cytokines pro inflammatoires comme IL-1, IL-6 et TNF- α et l'activation des lymphocytes T (Franck C. Gibson, 2006).

3.2.4 Rôle de *Porphyromonas Gingivalis* dans le déclenchement de la polyarthrite rhumatoïde

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 distance 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).

3.2.4.1 *P. Gingivalis* et PAD

Comme nous l'avons vu précédemment 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. De plus deux études ont indiqué que des antibiotiques utilisés dans la parodontite, comme la tétracycline et la clarithromycine sont efficaces dans la polyarthrite rhumatoïde (M. Ogrendik, 2009, P. Mangat, 2010).

La première étude concerne les tétracyclines. Elle a été conduite sur 80 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde sur une durée de 26 semaines avec une dose quotidienne de 200mg de

minocycline ou un placebo. Les résultats ont montré une amélioration significative des paramètres biologiques dans le groupe sous minocycline. Par contre l'amélioration des paramètres cliniques a été moins impressionnante (Kloppenburger M. et al, 1997).

La deuxième étude concernant la clarithromycine a été menée sur une durée de six mois, incluant 81 patients atteints d'une polyarthrite rhumatoïde débutante, traités soit par une dose quotidienne de 500 mg de clarithromycine soit avec un placebo. Les résultats ont été répartis en trois catégories selon les critères de l'ACR : une amélioration de 20% (ACR 20), une amélioration de 50% (ACR 50) et une amélioration de 70 % (ACR 70). Par exemple, une réponse ACR20 pour les articulations correspond à une diminution de 20% du nombre des articulations enflées et douloureuses. Un pourcentage significativement plus élevé de patients traités avec la clarithromycine a obtenu une réponse ACR 20 à 6 mois (59% versus 33%, $p < 0,001$) par rapport au groupe placebo. De plus, un pourcentage plus élevé de patients du groupe clarithromycine ont obtenu une réponse ACR 50 (34% versus 10%, $p < 0,001$) et une réponse ACR 70 (20% versus 3%, $p = 0,003$). En conclusion un traitement basé sur la clarithromycine a des effets bénéfiques sur les signes et les symptômes de la polyarthrite rhumatoïde (Ogrendik M., 2007).

Cependant il n'a pas été prouvé que cet effet thérapeutique soit dû à leur activité antimicrobienne. En effet la clarithromycine a un effet inhibiteur sur la production de IL-1 et de TNF, deux cytokines pro inflammatoires ayant des effets majeurs dans la polyarthrite rhumatoïde et la parodontite (P. Mangat, 2010).

P. Gingivalis est la seule bactérie actuellement connue pour exprimer une peptidylarginine déiminase qui est un facteur pathogène important de la polyarthrite rhumatoïde, car responsable de la citrullination des 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 citrullines avec pour conséquence une modification de la structure de la 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 *Porphyromonas Gingivalis* provoque une rupture de tolérance aux antigènes citrullinés endogènes. Cette interaction gène-

environnement entraîne le déclenchement d'une réponse immunitaire aux auto antigènes citrulinés et ainsi l'apparition d'une polyarthrite rhumatoïde (J. Detert, 2010).

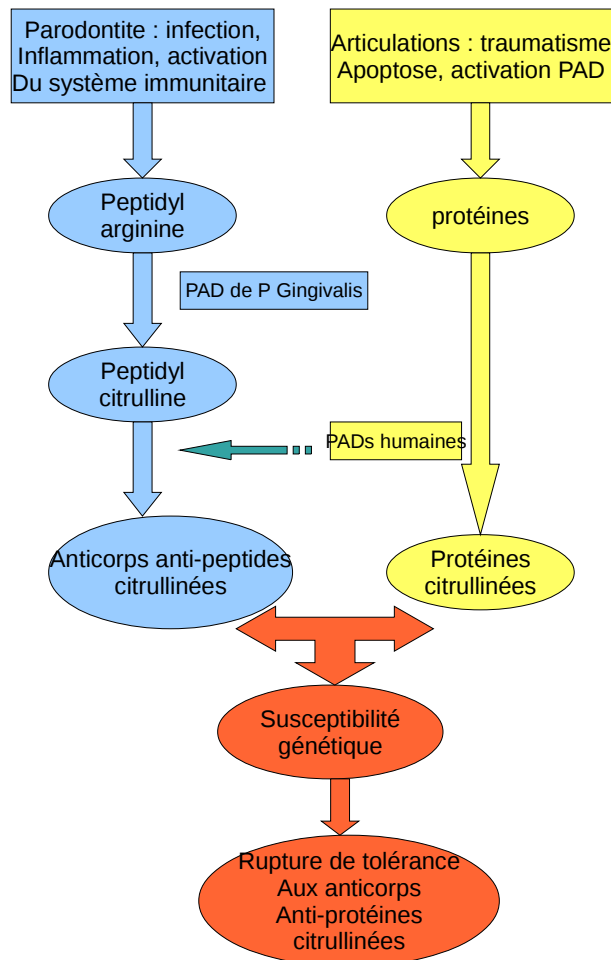


Figure 16 : influence de *Porphyromonas Gingivalis* par l'intermédiaire de PAD sur la citrullination des protéines

3.2.4.2 *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 patients 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 les région Fc des IgG. *Porphyromonas Gingivalis* décompose l'arginine et la lysine grâce à des protéinases.

Du fait 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 entraîne la réaction inflammatoire caractéristique de la polyarthrite rhumatoïde (M. Ogrendik, 2009).

3.2.5 Autres bactéries orales impliquées

3.2.5.1 Protéines de chocs 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. Elles ont un rôle important dans la stabilisation des protéines, et dans le repliement des protéines dénaturées.

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

Des anticorps HSP 70 ont été retrouvé 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- α , IL-1 et IL-6) apparaissent dans la synoviale des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (M. Ogrendik, 2009, Lalitha TA, 2011).

Seulement les protéines de chocs thermiques ne sont pas seulement spécifiques des bactéries orales.

3.2.5.2 Superantigènes

Ce sont des protéines qui se lient aux chaînes VB du récepteur des cellules T et aux chaînes α des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité II.

Elles induisent l'activation des cellules T et leur prolifération en se liant simultanément aux cellules T et CMH II et donc peuvent amplifier et maintenir la réaction inflammatoire dans la polyarthrite rhumatoïde.

VB 6, 8, 14, 17 sont plus fréquents chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde.

Ces superantigènes peuvent être influencé par les bactéries buccales. En effet *Porphyromonas Gingivalis* et *Prevotella Intermedia* augmentent l'expression de VB 6, 8 et 18 et favorisent ainsi la réaction inflammatoire (M. Ogrendik, 2009, Lalitha TA, 2011).

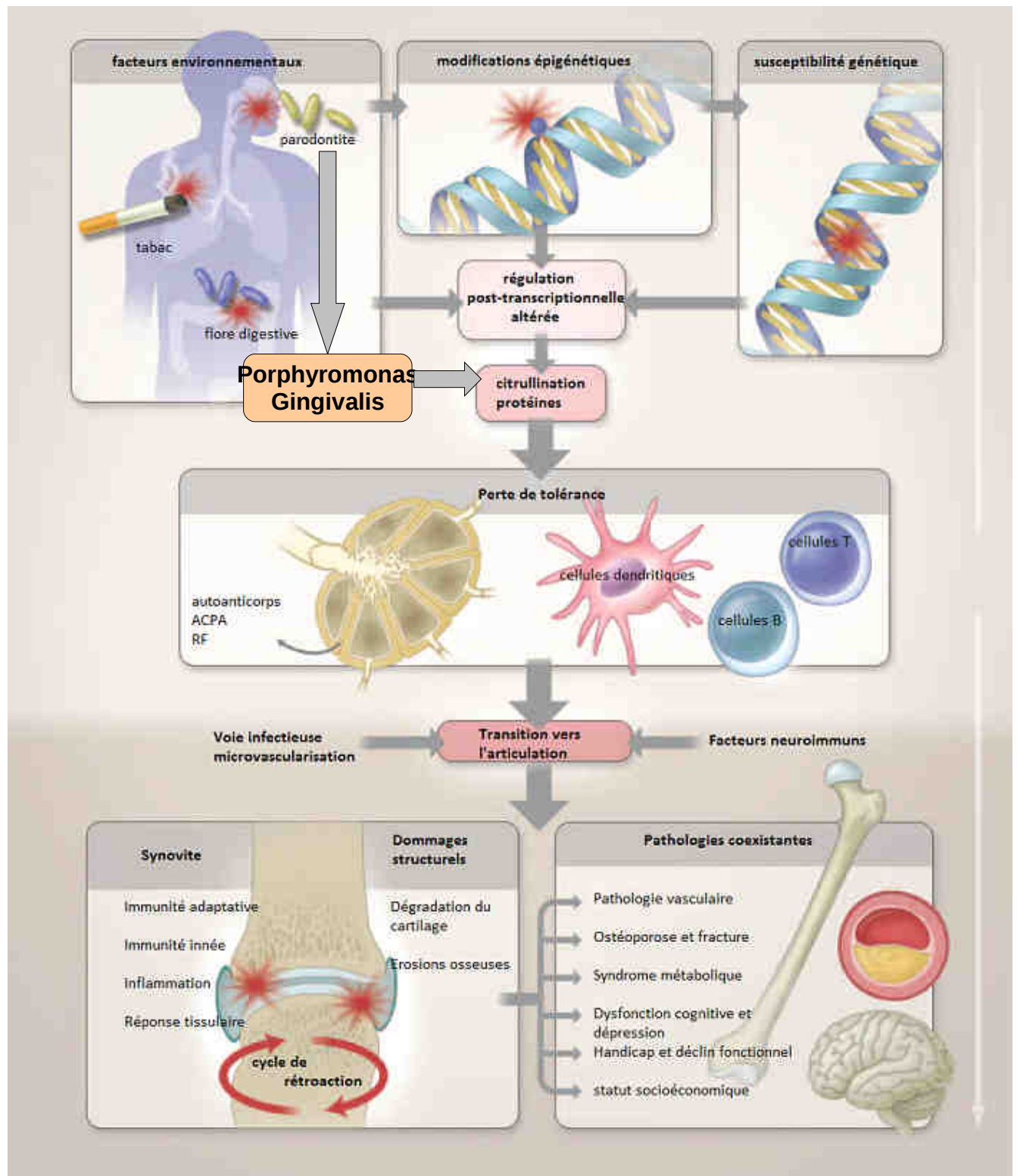


Figure 17 : progression de la polyarthrite rhumatoïde et facteurs environnementaux (McInnes I. B., Schett G., 2011)

3.3 Impact du traitement de la parodontite sur la polyarthrite rhumatoïde

L'approche thérapeutique traditionnelle de la polyarthrite rhumatoïde est basée sur l'utilisation de médicaments antirhumatismaux comme le méthotrexate, le léflunomide, l'hydroxychloroquine et le sulfasalazine. Ces traitements ont montré une efficacité partielle au prix d'une toxicité importante et la progression ralentie mais persistante des érosions articulaires dans le temps. L'utilisation de méthotrexate seul améliore environ 50% des signes chez 30 à 50% des patients (Smolen et al 2007).

L'évolution de la compréhension de la pathogenèse de la polyarthrite rhumatoïde a permis l'élaboration de nouveaux traitements qui sont désormais rentrés dans la pratique courante.

Anti-TNF

Il existe cinq inhibiteurs du TNF- α : l'Infliximab, un anticorps monoclonal chimérique, l'Etanercept un récepteur soluble du TNF avec une partie Fc de l'immunoglobuline, l'Adalimumab et le Golimumab deux anticorps monoclonaux entièrement humanisés, et le Certolizumab. En association avec le méthotrexate, il a été observé une réduction de 20% des signes et symptômes cliniques chez environ 50 à 70% des patients et une inhibition des destructions articulaires observées. Ces inhibiteurs du TNF sont aussi efficaces dans d'autres pathologies inflammatoires auto-immunes comme la spondylarthrite ankylosante, l'arthrite psoriasique et le psoriasis. D'autres effets bénéfiques ont été observés sur les risques cardiovasculaires associés à la polyarthrite rhumatoïde. Les effets indésirables observés sont des risques allergiques (1-4%) et un risque accru d'infection en particulier la réactivation de la tuberculose. (Smolen et al 2007).

Les anti-IL6

Le Tocilizumab, un anticorps monoclonal de l'IL6, neutralise l'activité de la membrane et prévient la signalisation de IL6. Cet anticorps a montré les mêmes effets thérapeutiques que les anti-TNF (S. Culshaw et al 2011). Le principal effet secondaire du Tocilizumab est le risque infectieux. Les infections les plus fréquemment rapportées se situent au niveau pulmonaire, de la peau et des tissus mous. On peut également observer une élévation du taux de lipides plasmatiques comme le cholestérol à jeun chez 20 à 30% des patients traités par Tocilizumab. Cette élévation pourrait être la conséquence d'un effet du traitement sur le récepteur d'une lipoprotéine. En effet il a récemment été découvert que l'IL-6 pouvait

diminuer les niveaux de productions des lipides sanguins par une régulation positive sur le récepteur d'une lipoprotéine de basse densité (Ogata A., 2012).

Les traitements avec une cible cellulaire

Le Rituximab, un anticorps anti-CD20, inhibe les cellules B 20. Ce traitement est efficace chez les patients ne répondant pas au traitement combinant le méthotrexate et les anti-TNF et sont utilisés régulièrement. Les effets anti-inflammatoires et préventifs sur les dommages articulaires ont été observés.

L'Abatacept empêche l'activation des cellules T par les cellules présentant l'antigène.

Les biothérapies ont montré des résultats très intéressants.

Nous avons vu précédemment que la parodontite par l'intermédiaire de *Porphyromonas Gingivalis* était un facteur de risque environnemental dans le déclenchement de la polyarthrite rhumatoïde. On peut donc se demander si le traitement parodontal pouvait avoir une incidence sur l'évolution de la polyarthrite rhumatoïde. Cependant cette hypothèse n'a pas encore été profondément étudiée.

Des études ont indiqués que les traitements visant le TNF- α et l'IL1, qui ont prouvés leur efficacité dans la polyarthrite rhumatoïde ont également eu un impact sur la parodontite dans des modèles animaux (Di Paola et al 2007). D'autres études ont rapporté que les patients atteints de parodontite sous traitement anti-TNF pour la polyarthrite rhumatoïde 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 polyarthrite rhumatoïde.

Ribeiro en 2005 a étudié cette hypothèse. Il a mené une expérience comprenant 42 sujets tous atteints de polyarthrite rhumatoïde 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 premier groupe a été soumis à l'apprentissage des méthodes d'hygiènes buccales et un nettoyage supra gingival alors que le deuxième groupe a bénéficié d'un traitement en full-mouth. Différents critères cliniques et biologiques de mesure sont utilisés pour comparer les deux groupes.

Pour la polyarthrite rhumatoïde la vitesse de sédimentation et le taux d'IgM ont été mesurés. De plus le niveau de handicap fonctionnel est pris en compte par l'intermédiaire d'un index

d'invalidité. Pour la parodontite, les mesures ont été effectuées sur six sites des dents et comprennent le saignement au sondage, la présence de plaque supra gingivale, la profondeur de poches 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 de différences significatives 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 sédimentation même si aucune différence significative n'a pu être mise en évidence. On note également une amélioration de l'index d'invalidité pour le groupe G2.

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 et l'index d'invalidité, chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde 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 ses collaborateurs veulent aller plus loin en examinant les effets du traitement parodontal sur les signes et les symptômes de la polyarthrite rhumatoïde chez des patients qui suivent ou non un traitement anti-TNF. Son étude intègre quarante patients atteints de polyarthrite rhumatoïde à des stades modérés ou sévères. Tous ces patients, atteints de parodontite sévère, utilisaient des traitements de fond de la polyarthrite rhumatoïde. Ils ont été répartis en quatre groupes : traitement parodontal seul (groupe A), pas de traitement parodontal et pas de traitement anti-TNF (groupe B), traitement parodontal et traitement anti-TNF (groupe C), traitement anti-TNF seul (groupe D).

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 (groupe A et C). Aucune différence significative n'a été mesurée sur ces mêmes critères chez les patients n'ayant pas reçu de traitement parodontal (groupe B et D). Cependant aucune différences significative n'a été noté sur les critères précédents entre les patients sous traitement anti-TNF et les patients ne suivant pas ce traitement. Le taux de TNF a également été mesuré dans le sérum des patients. Dans le

groupe A, 50% des patients et 40% des patients dans le groupe C ont montré une diminution du taux de TNF contre seulement 20% des patients dans les groupe témoins. La réduction est significative pour les groupes A et C mais pas pour les groupes B et D. 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 polyarthrite rhumatoïde active ainsi qu'une réduction du taux sérique de TNF- α .

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 polyarthrite rhumatoïde donnent donc des résultats encourageants. 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 polyarthrite rhumatoïde afin de les développer en pratique courante.

Sélections d'études sur l'influence de thérapeutiques sur des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et/ou de parodontite

Auteurs	Caractéristiques de l'étude	Traitement	Résultats
Al-Katma et al 2007	Etude cas témoins (8 semaines) PR définie par les critères de l'ACR. Parodontite définie par les critères de l'AAP Pour explorer les effets du traitement non chirurgical de la parodontite sur la PR	17 sujets atteints de PR ont reçu un traitement parodontal et 12 patients atteints de PR n'ayant reçu aucun traitement parodontal. Les sujets atteints de PR étaient sous traitement (DMARDs) Exploration de l'activité de la PR par DASH 28 et ESR.	58,8% dans le groupe test et 16,7% dans le groupe contrôle ont montré une amélioration des scores de la PR.
Pers et al 2008	Etude cas témoins ; 40 sujets atteints de PR ; PR définie par les critères de l'ACR Evaluation de l'état parodontal BOP, PPD et CAL Cette étude explore l'effet des anti-TNF- α sur le statut parodontal.	20 sujets ont reçu de l'infliximab/ méthotrexate toutes les 6 semaines sur 22 mois. 20 sujets (9 avec parodontite) 20 sujets ont été étudiés avant et après avoir reçu des perfusions d'infliximab. Aucun traitement parodontal de routine n'a été réalisé.	L'indice de plaque et PPD sont similaires dans les deux groupes. Augmentation de BOP dans le groupe avec infliximab ($p<0,001$) Diminution de 0,4mm de CAL chez les patients traités avec infliximab.
Miranda et al 2007	Etude cas témoins ; 17 sujets atteints de PR et 17 sujets sains Evaluation selon l'âge, le sexe, le tabagisme des sujets PR définie par les critères de l'ACR L'étude évalue les effets du traitement rhumatologique sur la parodontite.	Paramètres parodontaux : indice de plaque et indice gingival, PPD, CAL, niveaux de IL-1 β et de l'élastase Pas de traitement dentaire Les sujets avec une PR ont été traités avec de la prednisone (88,2%), du méthotrexate (76,5%), des NSAIDs (76,5%) et de la sulfasalazine (23,5%)	Les niveaux de IL-1 β ($p<0,01$) et de l'élastase sont plus élevés chez les patients atteints de PR. ($p<0,001$) Corrélation entre IL-1 β et l'élastase dans le groupe avec PR ($r=0,883$, $p<0,001$) mais pas dans le groupe contrôle.
Mayer et al 2009	Etude clinique cas témoins ; 10 sujets avec une PR traités par l'infliximab, 10 sujets avec une PR non traités, 10 sujets sains PR définie par les critères de l'ACR, parodontite définie par la classification de l'AAP Pour évaluer l'influence d'un traitement anti-TNF- α sur les paramètres cliniques et immunologiques.	Examen parodontal de routine : indice de plaque, BOP, PPD, CAL, niveaux de TNF- α (test Elisa) PR : DASH, ESR, facteur de la PR ou anticorps anti-CCP, utilisation de DMARDs, nombre d'articulations érodées, tabac, durée de la PR.	Indice de plaque similaire dans les groupes. Indice gingival et BOP supérieur dans le groupe avec PR non traité par rapport au groupe traité et au groupe contrôle. PPD et CAL
Ribeiro et al 2005	Etude clinique cas témoins PR définie par les critères de l'ACR, parodontite définie par AAP. Durée de l'étude: 3 mois 16 sujets ont reçu des instructions à l'hygiène et un détartrage supra gingival. 26 sujets ont subi un débridement en full mouth. Pour explorer les effets de la thérapie non chirurgicale sur le statut de la PR.	HAQ, facteur rhumatoïde, ESR, thérapie médicamenteuse, examen parodontal de routine (PPD et CAL)	Les sujets du groupe ayant subi un traitement supra gingival ont une augmentation des AINS et de la prednisone par rapport au scénario de référence. Pas de corrélation entre les paramètres parodontaux et le facteur rhumatoïde. Les niveaux de RF ont diminué dans les deux groupes après le traitement parodontal. ESR et HAQ améliorés dans le groupe de nettoyage supra gingival. PPD et l'indice

			gingival améliorés dans les deux groupes mais CAL seulement sur des sites avancés sur le groupe avec nettoyage supra gingival.
Pinho et al 2009	Etude clinique cas témoins comprenant 75 sujets sur 6 mois Etude de l'effets des thérapies chez les patients atteints ou pas de PR avec une parodontite.	CRP, ESR, facteur rhumatoïde, glycoprotéine acide alpha-1, maladie parodontale : >2 dents avec CAL ≥ 6mm et ≥ 1 dent avec PPD ≥ 5mm. PR+, PD+, et traitement parodontal (TX+) PR+, PD+, pas de traitement parodontal (TX-) PR-, PD+, et traitement parodontal (TX+)	(RA+PD+TX+) : PPD diminué (p<0,01), le % de plaque diminué (p<0,001). Diminution BOP (p=0,07), (RA-PD+TX+) : PPD, % de plaque, BOP réduit (p<0,001), mesures systémiques réduites (p<0,001). La corrélation entre PR et l'activité de la parodontite n'est pas claire. Le traitement parodontal dans le contrôle de l'inflammation pour éviter les extractions dentaires est important.
Ortiz et al 2009	Etude clinique cas témoins sur 6 semaines. 20 sujets atteints de PR et d'une parodontite sévère (10 avec DMARDs et 10 avec anti-TNF-α) qui ont reçu un traitement non chirurgical. Evaluation de l'effet du traitement non chirurgical sur les signes et symptômes de la PR chez les patients avec ou sans anti-TNF-α.	Données parodontales de routine : BOP, indice de plaque, PPD, CAL, nombre de dents. Données de la PR : VAS, ESR, DAS28 et niveaux de TNF-α.	Aucun changement dans les conditions parodontales dans les deux groupes ne recevant pas de traitement parodontal. Pas de différence de ESR selon les conditions parodontales. Dans les deux groupes avec traitement parodontal, réduction du TNF-α (p<0,001) et le nombre d'articulation symptomatique (VAS) a diminué (p<0,01). Diminution de BOP, PPD et un gain d'attachement dans les groupes avec traitement parodontaux. Les traitement non chirurgical a un effet bénéfique sur les signes et les symptômes de la PR, quels que soit les médicaments utilisés pour la traiter. Anti-TNF sans traitement parodontal n'a aucun effet significatif sur les conditions parodontales.
Queiroz-Junior et al 2011	Etude cas témoins sur des animaux. Arthrite induite et traitée avec infliximab 10mg/kg vs animaux infectés par un clone de A.a. JP2 (1*10 ⁹ CFU). Arthrite induite par Ag. Chlorhexidine a été utilisée en bouche tous les deux jours après AIA pendant 14 jours. Les animaux ont été tués à différents jours (7, 14, 30, 45 et 60 jours après l'infection)	Evaluation morphologique et histologique des maxillaires. Les articulations du genou de 5 souris par groupe ont été collectées pour une évaluation histologique. Quantification d'un marqueur de neutrophile et d'un marqueur de macrophage. Les concentrations de IL-1β, IL-6, IL-17, IL-10, IFN-γ, TNF-α, TGF-β, RANKL, Ostéoprotégérine, et anticollagène 1 ont été mesuré dans le sérum des souris. Evaluation de la CRP.	L'induction par AIA donne une résorption alvéolaire sévère. La résorption osseuse alvéolaire est similaire à celle induite par une infection orale par A.a. Les anti-TNF améliorent les conditions AIA mais n'ont pas d'effets sur le nombre de bactéries. Le traitement avec la chlorhexidine améliore les conditions parodontales.

4 Conclusion

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie auto-immune, dont l'étiopathogénie reste encore à l'heure actuelle mal connue. C'est une pathologie complexe impliquant des facteurs génétiques, avec la présence d'une prédisposition génétique liée aux gènes codant pour les molécules HLA, des facteurs hormonaux, avec une prévalence plus importante de cette maladie chez les femmes, et des facteurs environnementaux, qui peuvent favoriser chez des personnes susceptibles l'émergence et le développement de la polyarthrite rhumatoïde. Elle se traduit par un mécanisme inflammatoire chronique, qui aboutit à une érosion des surfaces articulaires, ce qui entraîne un handicap fonctionnel important.

La parodontite est une pathologie inflammatoire d'origine infectieuse liée à la présence de bactéries organisées en différents complexes selon leur pouvoir parodontopathogène. Il est désormais connu depuis quelques années que les conditions systémiques peuvent influencer le développement d'une parodontite, tout comme la bactériémie d'origine parodontale peut avoir des conséquences sur des sites éloignés de la cavité buccale, comme par exemple sur le système cardiovasculaire. La parodontite implique un mécanisme inflammatoire à l'origine d'une résorption de l'os alvéolaire.

Malgré des étiologies différentes, auto-immune pour la première et infectieuse pour la seconde, ces deux pathologies se caractérisent par des mécanismes physiopathologiques similaires. En effet on observe dans les deux cas un mécanisme inflammatoire chronique basé sur un déséquilibre entre les cytokines pro- et anti-inflammatoires en faveur des premières. Ce déséquilibre entraîne une production accrue de molécules responsables de la dégradation des composants de la matrice. De plus dans les deux cas, la résorption de l'os alvéolaire et des surfaces articulaires est sous la responsabilité du système RANK/RANKL. De nombreuses études ont établi un lien épidémiologique entre les deux pathologies, avec une augmentation de la prévalence de la polyarthrite rhumatoïde chez les patients atteints de parodontite et la détection d'ADN de bactéries parodontopathogènes dans le liquide synovial de patients atteints de polyarthrite.

Récemment de nouvelles découvertes ont été faites sur la physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde par la mise en évidence des anticorps antiprotéines citrullinées. Ainsi la citrullination des protéines à l'origine de l'accumulation de ces anticorps, est une des pistes actuellement explorée pour être à l'origine du déclenchement d'une réaction auto-immune responsable de la polyarthrite. *Porphyromonas Gingivalis*, bactérie du complexe rouge à fort pouvoir parodontopathogène, est la seule bactérie actuellement connue pour posséder une

peptidyl-arginine-déiminase, enzyme responsable de la citrullination des protéines. Ainsi cette bactérie peut être considérée comme un facteur de risque responsable de l'accumulation de protéines citrullinées entraînant une rupture de tolérance aux anticorps anti-protéines citrullinées à l'origine du déclenchement de la polyarthrite rhumatoïde.

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 encourageants mais rarement significatifs. D'autres expériences seront donc indispensables pour développer en pratique courante des protocoles nécessaires au traitement et à la prise en charge globale des patients.

5 Références bibliographiques

1-ALETAHA D, NEOGI T, SILMAN AJ et coll.

2010 rheumatoid arthritis classification criteria : an American College of Rheumatology/
European League Against Rheumatism collaborative initiative.
Arthritis Rheum 2010;**62**(9):2569-2581.

2-AL-KATMA MK, BISSADA NF, BORDEAUX JM et coll.

Control of periodontal infection reduces the severity of active rheumatoid arthritis.
J Clin Rheumatol 2007; **13**(3):134-137.

3-ARMITAGE GC.

Development of a classification system for a periodontal diseases and conditions.
Ann Periodontol 1999;**4**(1):1-6.

4-D'AIUTO F, SMITH AJ, PALMEN J et coll.

Association of serum interleukin-6 concentration with a functional IL6-6331TC
polymorphism.
Clin Chem. 2008 ;**54**(5):841-850.

5-BARTOLD PM, MARINO V, CANTLEY M et HAYNES DR.

Effects of Pophyromonas Gingivalis induced inflammation the development of rheumatoid
arthritis.
J Clin Periodontol 2010; **37**(5):405-411.

6-BARTOLD PM, CANTLEY MD et HAYNES DR.

Mechanisms and control of pathologic bone loss in periodontitis.
Periodontol 2000 2010;**53**:55-69

7-BERTHELOT JM et LE GOFF B.

Rheumatoid arthritis and periodontal disease.
Joint Bone Spine 2010;**77**(6):537-541.

8-BIYIKOGLU B, BUDUNELI N, KARDESLER L, et coll.

Gingival crevicular fluid MMP-8 and -13 and TIMP-1 levels in patients with rheumatoid arthritis and inflammatory periodontal disease.

J Periodontol 2009;**80**(8):1307-1314.

9-BOURGEOIS D, BOUCHARD P et MATTOU C .

Epidemiology of periodontal status in dentate adults in France, 2002-2003.

J Periodont Res 2007;**42**(3):219-227.

10-CARRANZA FA et NEWMAN MG.

Clinical periodontology 8th ed.

Philadelphia: WB Saunders Company, 1996:72-74.

11-COCHRAN DL.

Inflammation and bone loss in periodontal disease

J Periodontol 2008;**79**(suppl):1569-1576.

12-CULSHAW S, MCINNES IB et LIEW FY.

What can the periodontal therapy learn from pathophysiology of rheumatoid arthritis?

J Clin Periodontol 2011;**38**(suppl 11):106-113.

13-DEPERT J, PISCHON N, BURMESTER GR et BUTTGEREIT F.

The association between rheumatoid arthritis and periodontal disease.

Arthritis Res Ther 2010;**12**(5):218.

14-DISSICK A, REDMAN RS, JONES M, et coll.

Association of periodontitis with rheumatoid arthritis: a pilot study.

J Periodontol 2010;**81**(2):223-230.

15-DUFOUR T et SVOBODA JM.

Pathogénie bactérienne des parodontolyses.

Encycl Med Chir (Paris), Médecine buccale, 28-265-M-10 , 2008, **9**.

16-DE PABLO P, DIETRICH T et MCALINDON TE.

Association of periodontal disease and tooth loss with rheumatoid arthritis in the US population.

J Rheumatol 2008;**35**(1):70-76.

17-EBERSOLE JL, MACHEN RL, STEFFEN MJ et WILLMANN DE.

Systemic acute phase reactants. C-reactive protein and haptoglobin in adult periodontitis.

Clin Exp Immunol 1997;**107**(2):347-352.

18-EDWARDS CJ et COOPER C.

Early environmental factors and rheumatoid arthritis.

Clin Exp Immunol 2006;**143**(1):1-5.

19-GIBSON FC et ATTARDO GENCO C.

The genus Porphyromonas.

Prokaryotes 2006;**7**:428-454.

20-GRAVES D.

Cytokines that promote periodontal tissue destruction.

J Periodontol 2008;**79**(suppl):1585-1591.

21-HAYASHI C, GUDINO CV, GIBSON FC et GENCO CA.

Pathogen-induced inflammation at sites distant from oral infection: bacterial persistence and induction of cell-specific innate immune inflammatory pathways.

Mol Oral Microbiol 2010;**25**(5):305-316.

22-HAZES JMW, COULIE PG, GEENEN V et coll.

Rheumatoid arthritis and pregnancy : evolution of disease activity pathophysiological considerations for drug use.

Rheumatology 2011;**50**:1955-1968.

23-HOULE MA et GRENIER D.

Maladies parodontales: connaissances actuelles.

Méd Mal Infect 2003;**33**(7):331-340.

24-HUMPHREY LL, FU R, BUCKLEY DI et coll.

Periodontal disease and coronary heart disease incidence: a systematic review and meta-analysis.

J Gen Intern Med 2008;**23**(12):2079-2086.

25-JAGELAVICIENE E et KUBILIUS R.

The relationship between general osteoporosis of the organism and periodontal diseases.

Medicina (Kaunas) 2006;**42**(8):613-617.

26-KINANE DF, PRESHAW PM et LOOS BG.

Host-response: understanding the cellular and molecular mechanisms of host-microbial interactions-Consensus of the Seventh European Workshop on Periodontology.

J Clin Periodontol 2011;**38**(suppl 11):44-48.

27-KINANE DF et HART TC.

Genes and gene polymorphisms associated with periodontal disease.

Crit Rev Oral Biol Med 2003;**14**(6):430-449.

28-KLOPPENBURG M, BREEDVELD FC, TERWIEL JP et coll.

Minocycline in active rheumatoid arthritis: a double-blind, placebo-controlled trial.

Arthritis Rheum 1994;**37**(5):629-636.

29-LALITHA TA.

Periodontitis and Rheumatoid Arthritis the dual link.

Indian J Dent Adv 2011;**3**(2):521-525.

30-LE LOËT X, GOËB V et LEQUERRE T.

Polyarthrite rhumatoïde.

Encycl Med Chir (Paris), Traité de médecine Akos, 7-0500, 2006, **8**.

31-LIAO F, LI Z, WANG Y et coll.

Porphyromonas Gingivalis may play an important role in the pathogenesis of periodontitis associated rheumatoid arthritis.

Med Hypotheses 2009;**72**(6):732-735.

32-LI X, KOLLVEIT KM, TROSTAD L et OLSEN I.

Systemic diseases caused by oral Infection.

Clin Microbiol Rev 2000;**13**(4):547-558.

33-MANGAT P, WEGNER N, VENABLES PJ et POTEMPA J.

Bacterial and human peptidylarginine deiminase: targets for inhibiting the autoimmune response in rheumatoid arthritis.

Arthritis Research Ther 2010;**12**(3):209.

34-MARTINEZ-MARTINEZ RE, ABUD-MENDOZA C, PATINO-MARIN N et coll.

Detection of periodontal bacteria DNA in serum synovial fluid in refractory rheumatoid arthritis patients.

J Clin Periodontol 2009;**36**(12):1004-1010.

35-MAYER Y, BALBIR-GURNMAN A et MACHTEI EE.

Anti-tumor-necrosis factor-alpha therapy and periodontol parameters in patients with rheumatoid arthritis.

J Periodontol 2009; **80**(9):1414-1420.

36-MCINNES BI et SCHETT G.

The Pathogenesis of rheumatoid arthritis.

N Engl J Med 2011;**365**(23):2205-2219.

37-MERCADO RB, MARSHALL RI, KLESTOV AC et BARTOLD PM.

Is there a relationship between rheumatoid arthritis and periodontal disease?

J Clin Periodontol 2007;**27**(4):267-272.

38-MERCADO RB, MARSHALL RI et BARTOLD PM.

Inter-relationship between rheumatoid arthritis and periodontal disease.

J Clin Periodontol 2003;**30**(9):761-772.

39-MERCADO RB, MARSHALL RI, KLESTOV AC et BARTOLD PM.

Relationship between rheumatoid arthritis and periodontitis.

J Periodontol 2001;**72**(6):779-787.

40-MICHALOVICZ BS, DIEHL SR, GUNSOLLEY JC et coll.

Evidence of a substantial genetic basis for risk of adult periodontitis.
J Periodontol 2000;**71**(11):1699-1707.

41-MIELANTS H et VAN DEN BOSCH F

Extra-articular manifestations.
Clin Exp Rheumatol 2009;**27**(suppl 55):56-61.

42-MIRANDA LA, ISLABAO AG, FISCHER RG et coll.

Decreased interleukin-1beta and elastase in the gingival crevicular fluid of individuals undergoing anti-inflammatory treatment for rheumatoid arthritis.
J Periodontol 2007;**78**(8):1612-1619.

43-MIRRIELESS J, CROFFORD LJ, LIN Y et coll.

Rheumatoid arthritis and salivary biomarkers of periodontal disease.
J Clin Periodontol 2010;**37**(12):1068-1074.

44-MOREL J, MIOSSEC P et COMBO B.

Immunopathologie de la polyarthrite rhumatoïde.
Encycl Méd Chir (Paris), Appareil locomoteur, 14-220-A-15, 2004, **8**.

45-NAKASHIMA T et TAKAYANAGI H.

Osteoimmunology : crosstalk between the immune and bone systems.
J Clin Immunol 2009;**29**(5):555-567.

46-NILSSON M et KOPP S.

Gingivitis and periodontitis are related to repeated high levels of circulating tumor necrosis factor alpha in patients with rheumatoid arthritis.
J Periodontol 2008;**79**(9):1689-1696.

47-NOACK B, GENCO RJ, TREVISAN M et coll.

Periodontal infections contribute to elevated systemic C-reactive protein level.
J Periodontol 2001;**72**(9):1231-1236.

48-OGATA A, HIRANO T, HISHITANI Y et TANAKA T.

Safety and efficacy of tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis.
Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord 2012;**5**:27-42.

49-OGRENDIK M.

Effects of clarithromycin in patients with active rheumatoid arthritis.
Curr Med Res Opin 2007; **23**(3):515-522.

50-OKADA M, KOBAYASHI T, ITO S et coll.

Antibody response to periodontopathis bacteria in relation to rheumatoid arthritis in Japanese adults.
J Periodontol 2011;**82**(10):1433-1441.

51-ORTIZ P, BISSADA NF, PALOMO L et coll.

Periodontal therapy reduces the severity of active rheumatoid arthritis in patients treated with or without tumor necrosis factor inhibitors.
J Periodontol 2009;**80**(4):535-540.

52-PERRIER JJ.

Le dosage des anticorps anti-protéines citrullinées: intérêt pour le diagnostic et le pronostic de la polyarthrite rhumatoïde.
Spectra Biologie 2006;**150**:14-20.

53-PERS JO, SARAUX A, PIERRE R et YOUINOU P.

Anti-TNF-alpha immunotherapy is associated with increased gingival inflammation without clinical attachment loss in subjects with rheumatoid arthritis.
J Periodontol 2008;**79**(9):1645-1651.

54-PINHO MDS N, OLIVEIRA RD, NOVAES AB JR et VOLTARELLI JC.

Relationship between periodontitis and rheumatoid arthritis and the effect of non-surgical periodontal treatment.
Braz Dent J 2009; **20**(5):355-364.

55-PISCHON N, PISCHON T, KRÖGER J et coll.

Association among rheumatoid arthritis, oral hygiene, and periodontitis.

J Periodontol 2008;**79**(6):979-986.

56-DI PAOLA R, MAZZON E, MUIA C et coll.

Effects of etanercept, a tumor necrosis factor alpha antagonist, in an experimental model of periodontitis in rats.

Br J Pharmacol 2007;**150**(3):286-297.

57-QUEIROZ-JUNIOR CM, MADEIRA MF, COELHO FM et coll.

Experimental arthritis triggers periodontal disease in mice involvement of TNF-alpha and the oral microbiota.

J Immunol 2001;**187**(7):3821-3830.

58-RIBEIRO J, LEO A et NOVAES AB.

Periodontal infection as a possible rheumatoid severity factor for rheumatoid arthritis.

J Clin Periodontol 2005;**32**(4):412-416.

59-ROUDIER J.

Evenements initiaux dans la polyarthrite rhumatoïde.

Rev Rhum 2004;**71**(S2):10-13.

60-RUTGER PERSSON G.

Rheumatoid arthritis and periodontitis-inflammatory and infectious connections. Review of the literature.

J Oral Microbiol 2012;**4**:11829.

61-SEBBAG M, CHAPUY-REGAUD S, AUGER I et coll.

Intérêt clinique et rôle physiopathologique de la réponse auto-immune contre les protéines citrullinées dans la polyarthrite rhumatoïde.

Rev Rhum 2004;**71**(10-11):872-882.

62-SERRE G, VINCENT C, FOURNIE B et coll.

Anti-stratum corneum antibody in the rat esophagus, anti-epidermal keratin and anti-epidermis autoantibodies in rheumatoid polyarthritis and other rheumatoid diseases. Diagnostic value and basic aspects.

Rev Rhum Mal Osteoartic 1986;53:607-614.

63-SMOLEN JS, ALETAHA D, KOELLER M et coll.

New therapies for treatment of rheumatoid arthritis.

Lancet 2007;370(9602):1861–1874.

64-SOCRANSKY SS et HAFFAJEE AD.

Periodontal microbial ecology.

Periodontol 2000 2005;38:135-187.

65-TEEuw WJ, GERDES VEA et LOOS BG.

Effect on periodontal treatment on glycemic control of diabetics patients.

Diabetes Care 2010;33(2):421-427.

66-VAN DYKE TE et DAVE S.

Risk factors for periodontitis.

J Int Acad Periodontol 2005;7(1): 3-7.

67-VAN DYKE TE et KORNMAN KS.

Inflammation and factors that may regulate inflammatory response.

J Periodontol 2008;79(suppl):1503-1507.

68-VELLAPPALLY S, FIALA Z, SMEJKALOVA J et coll.

Smoking related systemic and oral diseases.

Acta Medica 2007;50(3): 161-166.

69-WEGNER N, LUNDBERG K, KINLOCH A et coll.

Autoimmunity to specific citrullinated proteins gives the first clues to the etiology of rheumatoid arthritis.

Immunol Rev 2010;233(1):34-54.

70-ZIEBOLZ D, PABEL SO, LANGE K et coll.

Clinical periodontal and microbiologic parameters in patients with rheumatoid arthritis.

J Periodontol 2011;**82**(10):1424-1432.

HAMON (Kristell) : Conséquences des maladies parodontales chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde.-71 f ; -15 ill ; -2 tabl ; -70 ref ; 30cm. (Thèse : Chir. Dent. ; Nantes ;2012)
RESUME : Plusieurs études ont établi une association épidémiologique entre la polyarthrite rhumatoïde et la parodontite. Malgré des étiologies distinctes, autoimmune pour la première et infectieuse pour la seconde, ces deux pathologies sont caractérisées par un mécanisme physiopathologique remarquablement similaire, caractérisé par une réaction inflammatoire chronique. <i>Porphyromonas Gingivalis</i>, bactérie parodontopathogène, qui peut atteindre l'articulation par la circulation sanguine, est responsable, par le biais de la peptidyl-arginine-déiminase, de la citrullination des protéines à l'origine d'une rupture de tolérance aux peptides citrullinés ce qui déclenche la réaction autoimmune de la polyarthrite rhumatoïde. L'objectif de ce travail est d'effectuer une revue de la littérature pour clarifier le lien bidirectionnel entre ces deux affections, qui se reflète également au niveau de leur traitement.
RUBRIQUE DE CLASSEMENT : PARODONTOLOGIE
MOTS CLE MESH : -Parodontite-Periodontitis -Polyarthrite rhumatoïde-Arthritis rheumatoid -Inflammation-Inflammation -Porphyromonas Gingivalis-Porphyromonas Gingivalis -Autoanticorps-Autoantibodies
JURY : -Président et directeur de thèse: Monsieur le Professeur Assem SOUEIDAN -Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Guillaume CAMPARD -Assesseur : Monsieur le Professeur Yves MAUGARS -Assesseur : Madame le Docteur Bénédicte CASTELOT-ENKEL