

UNIVERSITÉ DE NANTES
UNITÉ DE FORMATION ET DE RECHERCHE D'ODONTOLOGIE

Année 2021

N° 3773

RELATIONS ENTRE LES MALADIES PARODONTALES ET LES PATHOLOGIES HÉPATIQUES

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE
DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement par

VERSTRAETE Laura

Le 14 décembre 2021 devant le jury ci-dessous

Président : M. le Professeur Assem SOUEIDAN
Assesseur : M. le Docteur Xavier STRUILLLOU
Assesseur : Mme. le Docteur Sylvie DAJEAN-TRUTAUD
Assesseur : M. le Docteur Charles ALLIOT

Directeur de thèse : M. le Professeur Assem SOUEIDAN

UNIVERSITE DE NANTES	
<u>Président</u> Pr BERNAULT Carine	
FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE	
<u>Doyen</u> Pr SOUEIDAN Assem <u>Assesseurs</u> Dr GAUDIN Alexis Pr LE GUEHENNEC Laurent Pr LESCLOUS Philippe	
PROFESSEURS DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES C.S.E.R.D.	
Mme ALLIOT-LICHT Brigitte M. AMOURIQ Yves Mme CHAUX Anne-Gaëlle M. LABOUX Olivier	Mme LOPEZ Serena Mme PEREZ Fabienne M. WEISS Pierre
PROFESSEURS DES UNIVERSITES	
M. BOULER Jean-Michel	
MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES	
Mme VINATIER Claire	
PROFESSEURS EMERITES	
M. GIUMELLI Bernard	M. JEAN Alain
ENSEIGNANTS ASSOCIES	
M. GUIHARD Pierre (Professeur Associé)	M. BANDIAKY Octave (Assistant Associé)
Mme LOLAH Aoula (Assistant Associé)	
MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES C.S.E.R.D.	ASSISTANTS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES DES C.S.E.R.D.
M. AMADOR DEL VALLE Gilles Mme ARMENGOL Valérie Mme BLERY Pauline M. BODIC François Mme CLOITRE Alexandra Mme DAJEAN-TRUTAUD Sylvie M. DENIS Frédéric Mme ENKEL Bénédicte M. HOORNAERT Alain Mme HOUCHMAND-CUNY Madline Mme JORDANA Fabienne M. LE BARS Pierre M. NIVET Marc-Henri M. PRUD'HOMME Tony Mme RENARD Emmanuelle M. RENAUDIN Stéphane M. STRUILLLOU Xavier M. VERNER Christian	M. ALLIOT Charles Mme ARRONDEAU Mathilde Mme CLOUET Roselyne M. EVRARD Lucas M. GUIAS Charles M. GUILLEMIN Maxime Mme HASCOET Emilie Mme HEMMING Cécile M. HIBON Charles M. KERIBIN Pierre Mme OYALLON Mathilde Mme QUINSAT Victoire Eugenie M. REMAUD Matthieu M. RETHORE Gildas M. SERISIER Samuel Mme TISSERAND Lise
PRATICIENS HOSPITALIERS	
Mme DUPAS Cécile	Mme HYON Isabelle

**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**

REMERCIEMENTS :

A Monsieur le Professeur Assem SOUEIDAN,

Doyen de l'UFR Odontologie de Nantes
Département de Parodontologie

-NANTES-

*Pour m'avoir fait l'honneur de diriger et de présider cette thèse,
Pour votre disponibilité et votre implication,
Pour votre profonde gentillesse et votre soutien,
Veuillez recevoir l'expression de toute ma reconnaissance, de mon respect et de
ma profonde estime.*

A Monsieur le Docteur Xavier STRUILLOU,

Maître de Conférences des Universités
Praticien Hospitalier des Centres de Soins d'Enseignement et de Recherche
Dentaires
Département de Parodontologie

-NANTES-

*Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de participer à ce jury,
Pour l'intérêt que vous porté à ce travail,
Pour la bienveillance et l'encadrement que vous m'avez fournis en clinique,
Veuillez recevoir l'expression de toute ma reconnaissance et de mon profond
respect.*

A Madame le Docteur Sylvie DAJEAN-TRUTAUD,

Maître des Conférences des Universités
Praticien Hospitalier des Centres de Soins d'Enseignement et de Recherche
Dentaires
Département d'Odontologie Pédiatrique

-NANTES-

*Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de participer à ce jury,
Pour l'intérêt que vous portez à ce travail en acceptant de le juger,
Pour la qualité de votre enseignement et de votre encadrement en clinique,
Veuillez recevoir l'expression de toute ma reconnaissance et de mon profond
respect.*

A Monsieur le Docteur Charles ALLIOT,

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

-NANTES-

*Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de participer à ce jury,
Pour l'intérêt que vous portez à ce travail en acceptant de le juger,
Veuillez recevoir l'expression de toute ma reconnaissance et de mon profond
respect.*

Table des matières :

INTRODUCTION.....	9
1. Maladies parodontales	9
1.1. Définitions et généralités	9
1.2. Epidémiologie.....	9
1.3. Diagnostic	10
1.4. Classifications	12
1.5. Etiologie des parodontites	14
1.6. Facteurs de risques.....	16
1.7. Impacts des maladies parodontales sur la santé générale.....	20
2. Pathologies hépatiques	23
2.1. Anatomie du foie.....	23
2.2. Histologie	24
2.3. Fonctions	25
2.4. Diagnostic de dysfonctionnements hépatiques.....	28
2.5. Pathologies hépatiques et étiologies	31
3. Revue de la littérature	34
3.1. Contexte et objectifs	34
3.2. Matériels et méthodes.....	35
3.3. Résultats	36
3.3.1. Qualité des articles retenus.....	36
3.3.2. Etudes in vitro.....	36
3.3.3. Etudes chez l'animal.....	38
3.3.4. Etudes chez l'homme.....	50
3.4. Discussion	76
3.5. Conclusion de la revue de la littérature.....	78
CONCLUSION	79
BIBLIOGRAPHIE :	80
TABLE DES FIGURES.....	89
TABLE DES TABLEAUX	89

INTRODUCTION

Les pathologies hépatiques et les maladies parodontales constituent un réel enjeu de santé publique avec de fortes répercussions économiques puisqu'elles touchent une part significative de la population.

Le foie étant un organe central et vital, toute atteinte hépatique doit être prise en charge rapidement afin de limiter les nombreuses conséquences et complications qui pourraient en découler. La prévalence de la stéatopathie non alcoolique est en forte augmentation dans les pays occidentaux en raison notamment du mode de vie.

Il est admis par la communauté scientifique, que des liens biologiques bidirectionnels existent entre les maladies parodontales et des pathologies systémiques comme le diabète ^{1,2}. La parodontite est également reconnue comme facteur de risque de pathologies cardio-vasculaires et peut donc influencer l'état de santé général des patients ^{1,2}.

De plus en plus d'études biologiques et épidémiologiques étudiant la relation entre les maladies parodontales et les pathologies hépatiques sont parues ces dernières années. L'objectif de ce travail est d'analyser et de transmettre, au travers d'une revue de la littérature, l'état actuel des connaissances de l'association éventuelle entre les maladies parodontales et les pathologies hépatiques. Les deux premières parties seront consacrées à une présentation brève de ces pathologies tandis que la troisième partie traitera les données actuelles biologiques, épidémiologiques et cliniques de la littérature.

1. Maladies parodontales

1.1. Définitions et généralités :

Parodonte : Le parodonte correspond à l'ensemble des tissus de soutien de la dent. Il comprend 4 tissus ¹ :

- le cément, le ligament alvéolo-dentaire et l'os alvéolaire qui forment le parodonte profond
- la gencive forme le parodonte superficiel

Gingivite : la gingivite est une inflammation du parodonte superficiel et n'entraîne pas de perte osseuse ¹. La gingivite est une situation réversible mais peut évoluer en parodontite.

Parodontite : la parodontite est une inflammation de tout le parodonte et est caractérisée par une destruction irréversible du parodonte profond. Elle provoque une résorption de l'os alvéolaire et une perte d'attache épithélio-conjonctive ¹.

1.2. Epidémiologie :

La prévalence des maladies parodontales est difficile à estimer et à comparer car les mesures et les critères de diagnostic varient selon les études. En tenant compte uniquement de la profondeur de poche, on ne prend pas en compte les populations atteintes de parodontite stabilisées. A l'inverse, si on ne tient compte que de la perte d'attache, on rassemble sous une même catégorie des populations avec

une parodontite active et une parodontite stabilisée. De plus, les populations étudiées ne sont pas toujours représentatives de la population générale.

- Fréquence dans la population mondiale :

On estime que les parodontites sévères affectent entre 5 et 20% de la population adulte mondiale. Le taux d'adulte entre 35 et 44 ans présentant une parodontite s'élève de 40 à 60% selon les régions. La prévalence des parodontites augmente également avec l'âge de la population^{3,4}. Si l'on tient compte des gingivites alors les maladies parodontales concerneraient environ 90% de la population mondiale⁵.

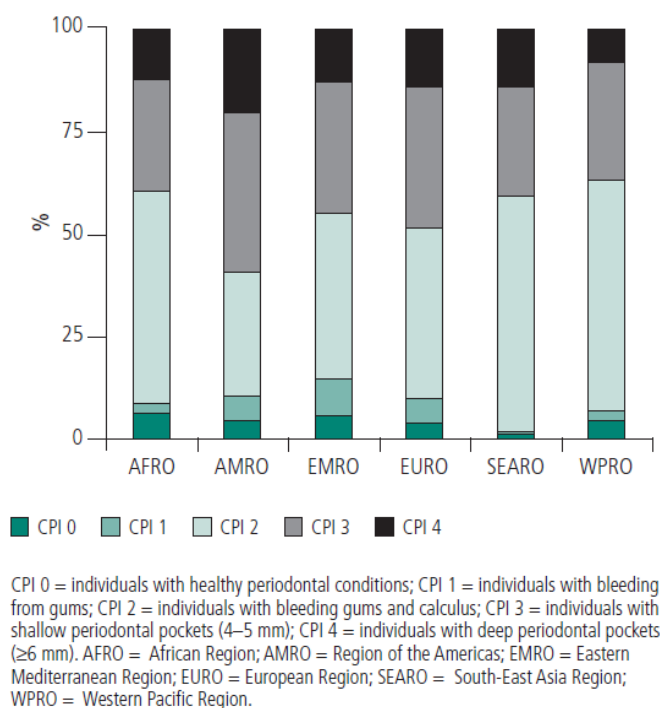


Figure 1 : Pourcentages moyens des scores maximums de CPI (Community Periodontal Index) chez les 35-44ans, par région de l'OMS d'après Petersen et al⁴

- Fréquence dans la population française :

Selon Bourgeois et al⁶, environ 50% des adultes de 35 à 64 ans en France, souffriraient d'une perte d'attache sévère ≥ 5 mm (critères de l'International Classification of Periodontal Diseases). Les profondeurs de poches parodontales observées étaient à 78% de forme légère, 18% de forme modérée et 4% de forme sévère.

1.3. Diagnostic :

1.3.1. Anamnèse :

Avant l'examen du patient, il est indispensable de recueillir ses antécédents, ses éventuelles médications et allergies mais également ses habitudes d'hygiène bucco-dentaire : fréquence et durée du brossage, matériel utilisé,...

Ces informations permettent d'identifier des facteurs de risque de développer une maladie parodontale ainsi que d'orienter le diagnostic et le traitement.

1.3.2. Examen clinique ^{1, 7, 8, 9}:

Certains critères de diagnostic peuvent être subjectifs comme l'halitose, le gonflement des gencives, la douleur... De par leur risque de biais, ils ne conviennent pas comme critères d'analyse dans le cadre d'une étude mais peuvent être pris en compte dans le cadre du suivi individuel des patients.

Les critères cliniques objectifs, ayant une marge d'erreur beaucoup plus restreinte, s'avèrent plus fiables en diminuant la possibilité de biais.

L'évaluation de la parodontite se fait à l'aide du charting parodontal qui mesure :

- L'indice de plaque de O'leary : se fait à l'aide de révélateur de plaque et indique pour chaque dent la présence de plaque sur les 6 sites : disto-vestibulaire (DV), vestibulaire (V), mésio-vestibulaire (MV), disto-palatin (DP), palatin (P) et mésio-palatin (MP). Le résultat est binaire et ensuite converti en pourcentage de sites atteints. On estime que le contrôle de plaque est satisfaisant lorsqu'il est inférieur à 20%.
- Le BOP : bleeding on probing ou saignement au sondage est mesuré sur les 6 sites de la dent. Le résultat est également binaire. La présence d'un saignement indique une inflammation du site.
- La PP (profondeur de poche) : elle se mesure à l'aide d'une sonde parodontale millimétrée. Physiologiquement, la profondeur de poche est comprise entre 1 et 3mm. On parle de poche parodontale quand la PP ≥ 4 mm.
- La récession (R) : on mesure à l'aide d'une sonde parodontale, la distance entre la jonction émail ciment et le niveau de la gencive.
- La PA (perte d'attache) : correspond à la PP + R. On parle de perte d'attache clinique légère lorsque PA = 1 à 2mm ; modérée quand PA = 3 à 4mm et sévère si PA ≥ 5 mm.
- La LIR (lésion inter-radiculaire): elle apparaît lorsque l'alvéolyse atteint la zone de furcation et ne concerne donc que les dents pluri-radiculées. Pour déterminer la classe de la LIR (selon la classification de Hamp et al ^{10,11}), on utilise une sonde de Nabers. Classe 1 : lésion < 3mm de perte d'attache horizontale ; classe 2 : lésion > à 3mm non transfixiante dite en cul-de-sac ; classe 3 : lésion transfixiante.
- La mobilité dentaire (classification de Mühlemann ¹²): elle est notée de 0 à 4 et correspond respectivement à l'ankylose, la mobilité physiologique, une mobilité < 1mm dans le sens transversal, une mobilité ≥ 1 mm dans le sens transversal, une mobilité transversale et axiale.

1.3.3. Examen radiologique ¹:

Les examens radiologiques (radiographie panoramique et bilan long cône) ne permettent pas un diagnostic seul mais permettent de dépister et d'évaluer le niveau de perte osseuse alvéolaire. Ils ne sont pas utilisés lors d'études car l'examen parodontal clinique est plus précis et ils exposent les patients à des rayonnements ionisants.

1.4. Classifications :

Il existe de nombreuses classifications des maladies parodontales qui ont évolué au fur et à mesure des avancées scientifiques en parodontologie. Cependant les études retenues dans cette thèse, font référence uniquement aux deux dernières classifications :

1.4.1. Classification de 1999 d'Armitage⁹

Cette classification a été créée par l'*American Academy of Periodontology* et validée lors de l'*International Workshop for the Classification of the Periodontal Diseases* en 1999.

On distingue 8 grandes catégories :

- **Les maladies gingivales :**

Elles incluent deux grandes catégories :

- les maladies gingivales induites par la plaque dentaire qui sont soit uniquement liées à la plaque soit associées à des facteurs systémiques, des médicaments ou une malnutrition.
- les lésions gingivales non induites par la plaque qui peuvent être d'origine bactérienne spécifique, virale, fongique, génétique, traumatique, etc.

- **Les parodontites chroniques :**

On observe une adéquation entre la sévérité de l'atteinte et facteurs de risques locaux. Elles peuvent être localisées ($\leq 30\%$ de sites atteints) ou généralisées ($> 30\%$ de sites atteints). On distingue 3 formes de gravité selon la moyenne de la perte d'attache: légère (PA moyenne de 1 à 2mm), modérée (PA moyenne de 3 à 4mm) et sévère (PA ≥ 5 mm)

- **Les parodontites agressives :**

On observe une disproportion entre les pertes tissulaires et les facteurs de risques locaux. Comme pour les parodontites chroniques, elles sont définies selon leur extension (localisées ou généralisées) et leur sévérité (légères, modérées et sévères)

- **Les parodontites comme manifestations d'une maladie générale :**

Elles peuvent être associées à une hémopathie (ex : leucémie), une anomalie génétique (ex : maladie du stockage du glycogène) ou une autre maladie non spécifiée.

- **Les parodontopathies ulcéro-nécrotiques :**

Elles se caractérisent par une décapitation des papilles recouvertes par un enduit pseudo-membraneux, une halitose, des douleurs. Elles sont souvent associées à une immunodépression. Elles comprennent la gingivite ulcéro-nécrotique et la parodontite ulcéro-nécrotique

- **Les abcès parodontaux :**

Ils regroupent les abcès gingivaux, parodontaux et péricoronaires

- **Les parodontites associées à une pathologie endodontique :**

Elles intègrent les lésions endodontiques I^{aires} et parodontales II^{aires}, les lésions parodontales I^{aires} et endodontiques II^{aires} et les lésions combinées endo-parodontales.

- **Les parodontopathies en rapport avec des anomalies bucco-dentaires acquises ou congénitales :**

Elles peuvent être liées à la dent (ex : anatomie dentaire défavorable), à un traumatisme occlusal, à une malformation mucogingivale au voisinage des dents ou d'une édentation (ex : frein aberrant)

1.4.2. Classification des maladies et affections parodontales et péri-implantaires ^{2, 13, 14, 15, 16, 17,}

18

Cette dernière classification a été proposée par l'*American Association of Periodontology* (AAP) et l'*European Federation of Periodontology* (EFP) lors du congrès de Chicago de 2017. Dans la catégorie des parodontites, cette nouvelle classification ne distingue plus les formes chroniques et agressives, mais les parodontites sont définies selon le niveau de sévérité, l'extension, la localisation et la rapidité d'évolution.

Cette classification comporte 2 grandes parties : les maladies et affections parodontales d'une part et les maladies et affections péri-implantaires d'autre part.

- **Les maladies et affections parodontales :**

Elles sont elles-mêmes divisées en 3 groupes :

- Santé parodontale, maladies et affections parodontales :

La santé parodontale intègre le parodonte intact mais aussi le parodonte réduit (patient non atteint de parodontite ou parodontite stabilisée). Les gingivites associées au biofilm dentaire sont soit uniquement liées au biofilm soit associées à des facteurs de risques locaux ou systémiques ou à un accroissement gingival médicamenteux. Les maladies gingivales non associées au biofilm dentaire peuvent avoir différentes origines : désordres génétiques ou innés, affections inflammatoires et immunitaires, maladies endocriniennes, nutritionnelles et métaboliques, etc.

- Types de parodontites :

Cette catégorie regroupe l'ensemble des maladies parodontales nécrosantes (gingivite, parodontite et stomatite), les parodontites comme manifestation de maladies systémiques et les parodontites (définies par le stade, l'étendue et le grade). Les parodontites qui sont des manifestations de maladies systémiques sont définies par Jepson et al (2018) et Albandar et al (2018). Ces pathologies peuvent être génétiques, liées à une immunodéficience acquise, liées à une maladie inflammatoire, etc. Cette nouvelle classification ne distingue plus la parodontite de forme chronique ou agressive mais elle définit cette dernière par le stade (fonction de la sévérité et de la complexité de prise en charge) allant de I à IV, l'étendue et la distribution (localisée, généralisée, touchant les incisives et les molaires) et le grade (évaluation du risque de progression rapide et anticipation de la réponse au traitement) allant de A à C.

- Manifestations parodontales de maladies systémiques et d'affections innées ou acquises :

Cette catégorie regroupe des maladies et affections systémiques qui touchent les tissus de soutien parodontaux (définies par Albandar et al. 2018 ¹⁸), des abcès parodontaux ou lésions endo-parodontales, des forces occlusales traumatiques, des anomalies muco-gingivales péri-dentaires, etc.

- **Les maladies et affections péri-implantaires :**

Quatre catégories sont définies : la santé péri-implantaire, la mucosite péri-implantaire, la péri-implantite et les déficits en tissus mous et durs péri-implantaires.

1.5. Etiologie des parodontites^{19, 20, 21}

En 1965, Løe définit la parodontite comme une pathologie inflammatoire infectieuse d'origine bactérienne.

D'après Socransky (1992), plusieurs conditions doivent être réunies afin qu'une parodontite se développe :

- la présence de bactéries parodontopathogènes
- la susceptibilité de l'hôte
- un environnement favorable
- une absence de bactéries protectrices

En 1998, Socransky met en évidence la présence d'alliances entre espèces bactériennes au sein du biofilm dentaire qu'il nomme « complexes ». Les complexes sont définis par une couleur en fonction de leur virulence (rouge pour les plus virulentes).

➤ Espèces parodontopathogènes : ce sont toutes des bactéries anaérobies à Gram négatif

Complexe orange :

- Fusobactérium : F.nucleatum, F.periodonticum, F.vincentii, F.polymorphum
- Prevotella intermedia et nigrescens
- Campylobacter : C.gracilis, C.rectus, C.showae
- Peptostreptococcus micros
- Streptococcus constellatus
- Eubacterium nodatum

Complexe rouge :

- Porphyromonas gingivalis : elle est la première bactérie responsable des parodontites
- Treponema denticola
- Tannerella forsythia

Non groupable :

- Aggregatibacter actinomycetemcomitans (A. a.) sérotype b : elle serait plutôt associée aux formes agressives.

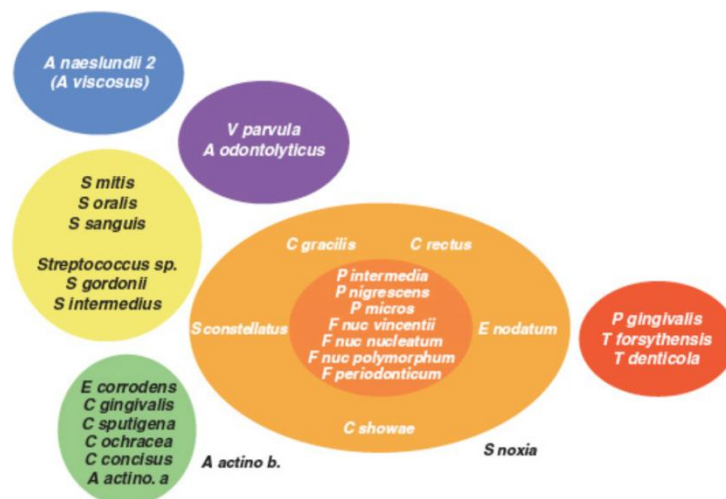


Figure 2 : Complexe bactérien d'après Socransky et al²²

Au sein du biofilm, les bactéries adhèrent entre elles et aux surfaces et baignent dans une matrice extracellulaire. L'apport en nutriments et l'évacuation des déchets métaboliques se font par la mise en place d'un système circulatoire aqueux primitif. Les bactéries peuvent avoir des interactions positives ou négatives entre elles.

L'organisation sous forme de biofilm assure une protection des micro-organismes contre les mécanismes de défense de l'hôte et les agents antimicrobiens locaux ou systémiques (ex : antiseptiques, antibiotiques). Sous forme isolées, les bactéries parodontopathogènes n'ont que peu d'impact sur l'hôte : leur virulence s'exerce lorsqu'elles sont organisées en biofilm.

Pour être considérée comme parodontopathogène, une bactérie doit :

- Etre présente en forte proportions dans les sites malades
- Etre capable de stimuler la réponse immunologique de l'hôte
- Produire des facteurs de virulence
- Etre capable d'induire des lésions dans un modèle animal
- Une amélioration clinique doit être constatée suite à un traitement visant l'élimination de la bactérie.

➤ Facteurs de virulence :

Les facteurs de virulence permettent aux agents pathogènes de coloniser un site, contrer les mécanismes de défense de l'hôte et causer des dommages tissulaires.

Colonisation du site	Évasion du système de défense de l'hôte	Destruction tissulaire
• Expression de <i>fimbriae</i> • Expression d'adhésines	• Réduction de la réponse inflammatoire aiguë • Résistance à l'attaque des phagocytes	• Invasion des tissus de l'hôte • Production de protéases actives sur les composantes tissulaires
• Adhérence via des vésicules membranaires	• Hydrolyse et inactivation des immunoglobulines, des protéines du complément et des inhibiteurs plasmatiques tissulaires de protéases	• Augmentation de la production de cytokines (résorption osseuse)
• Approvisionnement en acides aminés via les protéases • Acquisition de fer via les protéases		• Activation de métalloprotéinases matricielles et latentes • Production de produits métaboliques cytotoxiques

Figure 3 : Principaux mécanismes de virulence des bactéries parodontopathogènes d'après Houle et al¹⁹

Les bactéries parodontopathogènes possèdent différentes composantes ou structures de surface qui facilitent leur adhésion aux bactéries du biofilm et aux tissus environnants (cellules épithéliales, membrane basale, tissu conjonctif,...), afin d'éviter d'être éliminées par le flux gingivo-crémiculaire. Leurs protéases fournissent les nutriments nécessaires à leur développement, en dégradant les protéines présentes dans les tissus environnants et dans le fluide gingival.

Les bactéries parodontopathogènes sont capables d'échapper à la réponse immunitaire de l'hôte. Elles peuvent résister à l'attaque des phagocytes et détruire différentes molécules impliquées dans la défense de l'organisme (ex : immunoglobulines, protéines du complément,...).

Les bactéries parodontopathogènes peuvent créer des lésions tissulaires par la production d'enzymes et de métabolites cytotoxiques mais aussi par l'activation de cytokines et de pro-enzymes (dont les métalloprotéases matricielles) de l'hôte.

1.6. Facteurs de risques:

L'OMS définit un facteur de risque comme « tout attribut, caractéristique ou exposition d'un sujet qui augmente la probabilité de développer une maladie ou de souffrir d'un traumatisme ». Certains facteurs de risques ne sont pas modifiables et sont intrinsèques au patient (ex : facteurs génétiques). D'autres facteurs, en revanche, peuvent être contrôlés (ex : diabète) ou supprimés (ex : tabac). Avant tout traitement parodontal, il est nécessaire d'identifier et de réduire ces facteurs de risque.

1.6.1. Facteurs de risques généraux :

- *maladies systémiques* ^{19, 2} :

Certaines conditions systémiques peuvent être des facteurs prédisposants ou aggravants pour la parodontite. Elles peuvent être classées selon la ou les fonctions qu'elles altèrent :

- l'immunité (neutropénie, agranulocytose, syndrome de Cohen, syndrome de Chediak-Higashi, syndrome de Papillon-Lefèvre, syndrome de Down,...)
- les tissus conjonctifs (syndrome d'Ehlers-Danlos, syndrome de Marfan) ou les muqueuses orales et gingivales (épidermolyse bulleuse, déficit en plasminogène,...)
- les fonctions métaboliques et endocriniennes (hypophosphatasie, acatalasie)
- le processus inflammatoire (les maladies chroniques inflammatoires de l'intestin ex : maladie de Crohn)

TABLE 1 Classification of systemic diseases and conditions that affect the periodontal supporting tissues (adapted from Albandar et al.¹)

Classification	Disorders	ICD-10 code
1.	Systemic disorders that have a major impact on the loss of periodontal tissues by influencing periodontal inflammation	
1.1.	Genetic disorders	
1.1.1.	Diseases associated with immunologic disorders	
	Down syndrome	Q90.9
	Leukocyte adhesion deficiency syndromes	D72.0
	Papillon-Lefèvre syndrome	Q82.8
	Haim-Munk syndrome	Q82.8
	Chediak-Higashi syndrome	E70.3
	Severe neutropenia	
	- Congenital neutropenia (Kostmann syndrome)	D70.0
	- Cyclic neutropenia	D70.4
	Primary immunodeficiency diseases	
	- Chronic granulomatous disease	D71.0
	- Hyperimmunoglobulin E syndromes	D82.9
	Cohen syndrome	Q87.8
1.1.2.	Diseases affecting the oral mucosa and gingival tissue	
	Epidermolysis bullosa	
	- Dystrophic epidermolysis bullosa	Q81.2
	- Kindler syndrome	Q81.8
	Plasminogen deficiency	D68.2
1.1.3.	Diseases affecting the connective tissues	
	Ehlers-Danlos syndromes (types IV, VIII)	Q79.6
	Angioedema (C1-inhibitor deficiency)	D84.1
	Systemic lupus erythematosus	M32.9
1.1.4.	Metabolic and endocrine disorders	
	Glycogen storage disease	E74.0
	Gaucher disease	E75.2
	Hypophosphatasia	E83.30
	Hypophosphatemic rickets	E83.31
	Hajdu-Cheney syndrome	Q78.8
1.2.	Acquired immunodeficiency diseases	
	Acquired neutropenia	D70.9
	HIV infection	B24

TABLE 1 (Continued)

Classification	Disorders	ICD-10 code
1.3.	Inflammatory diseases	
	Epidermolysis bullosa acquisita	L12.3
	Inflammatory bowel disease	K50, K51.9, K52.9
2.	Other systemic disorders that influence the pathogenesis of periodontal diseases	
	Diabetes mellitus	E10 (type 1), E11 (type 2)
	Obesity	E66.9
	Osteoporosis	M81.9
	Arthritis (rheumatoid arthritis, osteoarthritis)	M05, M06, M15-M19
	Emotional stress and depression	F32.9
	Smoking (nicotine dependence)	F17
	Medications	
3.	Systemic disorders that can result in loss of periodontal tissues independent of periodontitis	
3.1.	Neoplasms	
	Primary neoplastic diseases of the periodontal tissues	
	- Oral squamous cell carcinoma	C03.0 - 1
	- Odontogenic tumors	D48.0
	- Other primary neoplasms of the periodontal tissues	C41.0
	Secondary metastatic neoplasms of the periodontal tissues	C06.8
3.2.	Other disorders that may affect the periodontal tissues	
	Granulomatosis with polyangiitis	M31.3
	Langerhans cell histiocytosis	C96.6
	Giant cell granulomas	K10.1
	Hyperparathyroidism	E21.0
	Systemic sclerosis (scleroderma)	M34.9
	Vanishing bone disease (Gorham-Stout syndrome)	M89.5

Figure 4 : Classification des maladies systémiques et affections qui touchent les tissus de soutien du parodonte d'après Jepsen et al.²

- Le diabète (type I et II) ^{23, 24, 25, 26}

La littérature scientifique concernant les relations entre le diabète et les maladies parodontales est très abondante : de nombreuses études ont montré que la prévalence et la gravité des lésions parodontales augmentaient chez les patients diabétiques. La parodontite est reconnue comme étant la 6^{ème} complication du diabète ²⁶.

En cas, de mauvais contrôle de leur diabète, les patients ont 2 à 4 fois plus de risque de présenter une parodontite qu'une personne indemne de cette pathologie. L'évolution de la parodontite est souvent plus rapide et la réponse aux traitements parodontaux moins concluante.

La susceptibilité à cette pathologie est liée à plusieurs facteurs résultant d'une hyperglycémie prolongée :

- Altération vasculaire : l'épaississement de la membrane basale des vaisseaux sanguins diminue la diapédèse, le passage d'oxygène et de micronutriments dans les tissus.
- Dysfonctionnement de la réponse immunitaire de l'hôte : la présence dans le sang des produits terminaux de glycation (Advanced Glycation End products : AGE) altèrent le fonctionnement des monocytes, des macrophages et des neutrophiles (diminution de la phagocytose et du chimiotactisme)
- Augmentation de la production de cytokines et de médiateurs de l'inflammation (IL-1 β , PGE2, TNF- α) via les AGE
- Dysfonctionnement du métabolisme du collagène : diminution de la synthèse de collagène et augmentation de l'activité des métalloprotéases matricielles : MMP (dont les collagénases)
- Inhibition de la prolifération et augmentation de l'apoptose des fibroblastes et ostéoblastes : la destruction des tissus est accélérée et les capacités de cicatrisation sont réduites.

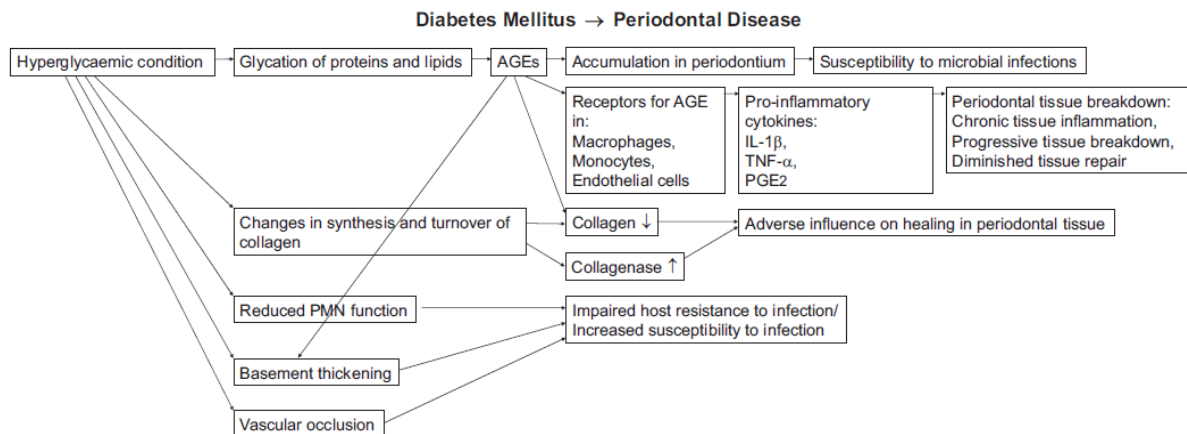


Figure 5 : Impact du diabète sur les maladies parodontales d'après Kuo et al ²⁵

- L'obésité ^{26, 27, 28, 29, 30} :

Dans une étude épidémiologique japonaise, les patients en surpoids (IMC entre 25 et 29,9kg/m²) et les patients obèses (IMC > 30kg/m²) avaient un risque relatif de présenter une parodontite respectivement de 3,4 et 8,6.

En 2010, Chaffee et Weston évaluent à environ 30%, le sur-risque de présence de parodontites chez des patients obèses.

Ces résultats sont toutefois à nuancer puisqu'en 2001, Saito n'a observé cette augmentation de risque que pour les patients combinant obésité globale et abdominale.

Ainsi, outre la mesure de l'IMC, le rapport tour de taille/tour de hanche devrait être pris en compte pour définir l'obésité.

La susceptibilité accrue des patients obèses aux parodontites chroniques serait due

- A l'action délétère directe de médiateurs de l'inflammation et de cytokines sécrétés par le tissu adipeux, appelées adipokines (leptine, résistine, TNF- α , IL-6, PAI-1,...) : parmi leurs effets, observe une altération des métabolismes osseux, glucidique et lipidique, une insulino-résistance et une altération vasculaire
- Au stress oxydatif : l'obésité est associée à une augmentation sérique et gingivale de ROS qui pourraient accélérer la formation de lésions parodontales et la perte osseuse alvéolaire.
- A la modification de la flore buccale : quelques études suggèrent une augmentation de présence de bactéries parodontopathogènes.
- A des mécanismes indirects liés aux pathologies associées à l'obésité (diabète de type 2, hypertension artérielle, dyslipidémies) : elles sont toutes associées au syndrome métabolique de même que l'obésité.

- le tabac ^{31, 32, 33} :

Les fumeurs ont 2 à 6 fois plus de risque de développer une parodontite que les non-fumeurs : le risque augmente avec la quantité consommée et la durée du tabagisme. Le tabac entraîne une aggravation de tous les paramètres cliniques (profondeur de poches, récessions, résorption alvéolaire,..) sauf ceux de l'inflammation gingivale et du saignement. Hors ce sont souvent ces derniers critères assez précoces qui peuvent inciter un patient à consulter et permettre une prise en charge précoce d'une parodontite.

En raison de l'hétérogénéité des résultats des études, il est difficile de connaître les effets du tabac sur la flore sub-gingivale.

Au niveau des tissus parodontaux, la nicotine entraîne une vasoconstriction des vaisseaux sanguins périphériques diminuant ainsi les signes cliniques d'inflammation (moins de saignements et baisse du fluide crévulaire par rapport aux non-fumeurs pour un indice de plaque similaire), les apports nutritionnels et la diapédèse.

A cause de ses effets sur les fibroblastes, la nicotine altère aussi la synthèse du collagène.

Le tabac provoque une diminution de la chimiotaxie et de la phagocytose des neutrophiles mais aussi de la capacité de production d'immunoglobulines. A contrario, la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IL-6...) et de MMP augmente chez les fumeurs.

Ainsi, le tabac accélère la destruction parodontale et diminue le potentiel de cicatrisation. Par conséquence, les traitements parodontaux ont une efficacité réduite chez les patients fumeurs. L'arrêt ou la réduction de la consommation de tabac permet de réduire le risque de maladies parodontales mais reste plus élevé que chez les non-fumeurs.

- Les conditions socio-économiques ³⁴ :

Malgré le nombre d'études disponibles, il est difficile d'établir un lien direct entre les conditions socio-économiques et les maladies parodontales. Les populations défavorisées présentent une prévalence et une sévérité des maladies parodontales plus importantes. Mais il semblerait que les différences observées soient surtout les conséquences d'une plus grande proportion de comportements défavorables à la santé parmi ces populations (tabac, alimentation déséquilibrée favorisant les pathologies comme le diabète,...).

1.6.2. Facteurs de risques locaux :

Tous les facteurs favorisant la rétention de plaque dentaire ou rendant son élimination plus difficile, favorisent les parodontopathies : tartre, caries, malpositions dentaires, version/égressions dentaires, restaurations dentaires iatrogènes, les dispositifs orthodontiques,...

1.7. Impacts des maladies parodontales sur la santé générale ²⁵

Les maladies parodontales peuvent également affecter la santé en dehors de la seule sphère buccale. Deux principaux modes d'actions sont décrits dans la littérature :

- Le passage de bactéries de la flore buccale dans la circulation sanguine pouvant entraîner des infections à distance ou une septicémie chez les patients à risque
- Un état inflammatoire chronique.

- maladies cardiovasculaires ^{35, 36, 37} :

De multiples études rapportent que les patients présentant une parodontite sont plus à risque d'avoir une maladie cardiovasculaire comme l'endocardite ou une pathologie liée à l'athérosclérose : accident ischémique transitoire, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral,...

Les parodontites favoriseraient la formation des plaques d'athéromes de deux façons :

- Par bactériémie : certaines bactéries dont *P. gingivalis*, *P. intermedia* et *A. Aggregatibacter* favoriseraient l'agrégation plaquettaire et la formation de plaque d'athérome.
- Par l'augmentation entre autres, de cytokines pro-inflammatoires et de protéines C-réactives libérées dans la circulation sanguine.

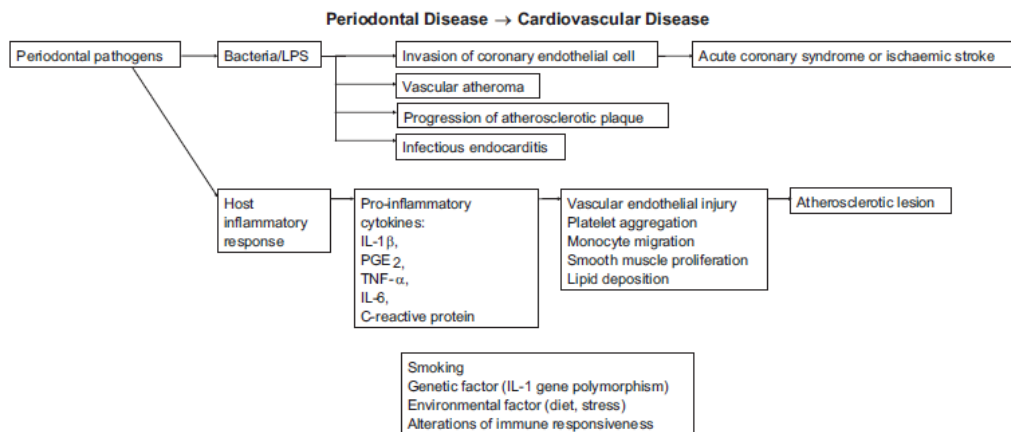


Figure 6 : Impact des maladies parodontales sur les maladies cardiovasculaires d'après Kuo et al ²⁵

En 2014, Kapellas et al, indique dans son étude que le traitement des parodontites améliore certains indicateurs de l'athérosclérose.

- **pathologies ostéo-articulaires** ^{38, 39}:

Dans la littérature, deux principales pathologies sont évoquées : la polyarthrite rhumatoïde et l'ostéoporose.

La parodontite et la polyarthrite rhumatoïde semblent partager des mécanismes d'étiopathogénicité : inflammation chronique, destruction osseuse, réponses immunitaires cellulaire et humorale...

Les anticorps antiprotéines citrullinées sont des facteurs de diagnostic et de pronostic spécifique de la polyarthrite rhumatoïde. Hors *P. gingivalis* semble être capable d'induire la citrullination des protéines de l'hôte et de favoriser une réponse auto-immune.

L'étude d'Al-Katma et al, démontre qu'une thérapeutique parodontale d'assainissement non chirurgicale diminuerait les signes et des symptômes de la polyarthrite rhumatoïde.

La parodontite en induisant une production de cytokines pro-inflammatoires dont l'IL-6 favoriserait l'activité ostéoclastique non seulement de manière locale mais aussi systémique.

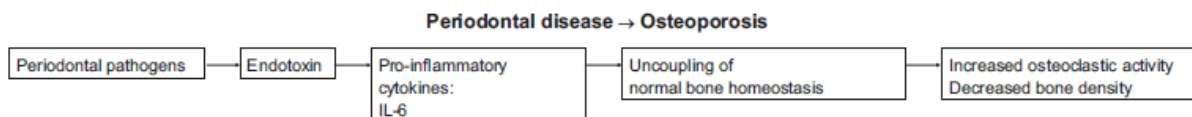


Figure 7 : Impact des maladies parodontales sur l'ostéoporose d'après Kuo et al ²⁵

- **pathologies respiratoires** ⁴⁰:

Chez les sujets âgés notamment en institutions, la présence de maladies parodontales et d'édentements semblent favoriser les épisodes d'infections pulmonaires (pneumonie, abcès pulmonaires).

L'amélioration de l'hygiène dentaire permettrait de minimiser ce risque.

Selon quelques études, une association entre parodontite et broncho-pneumopathies chroniques obstructives serait possible.

La contamination des voies respiratoires basses se ferait par un mécanisme d'aspiration oro-pharyngée. La réponse inflammatoire produite par la parodontite pourrait fragiliser l'épithélium des voies respiratoires et ses capacités de défenses.

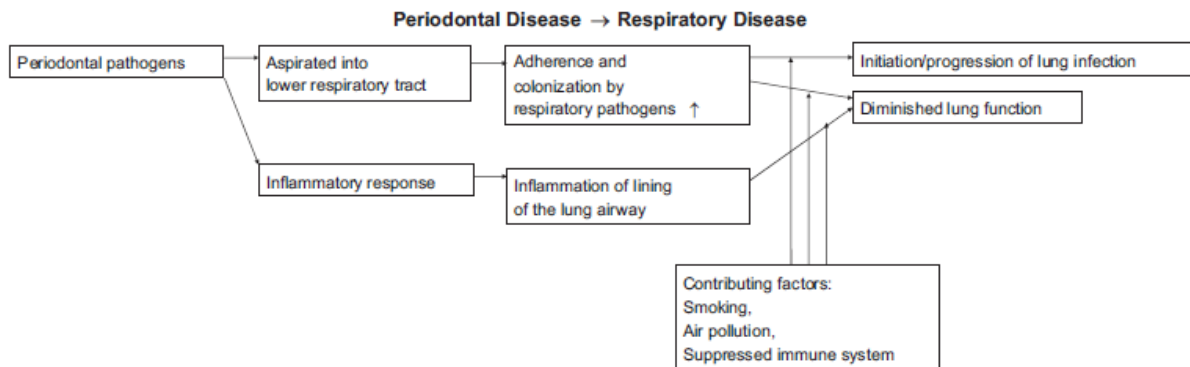


Figure 8 : Impact des maladies parodontales sur les maladies respiratoires d'après Kuo et al ²⁵

- **diabète** :

La production de lipopolysaccharides par des bactéries parodontopathogènes comme *P. gingivalis* pourraient jouer un rôle dans l'insulinorésistance. De surcroît, la production de cytokines pro-inflammatoires favorise le déséquilibre du diabète.

De nombreuses études ont prouvé que les maladies parodontales sévères altèrent le contrôle glycémique : les patients diabétiques de type 2 voient multiplier par 6 le risque de mauvais contrôle glycémique.

En revanche, le traitement de la parodontite et sa stabilisation semblerait améliorer les mesures de glycémie et d'HbA1c

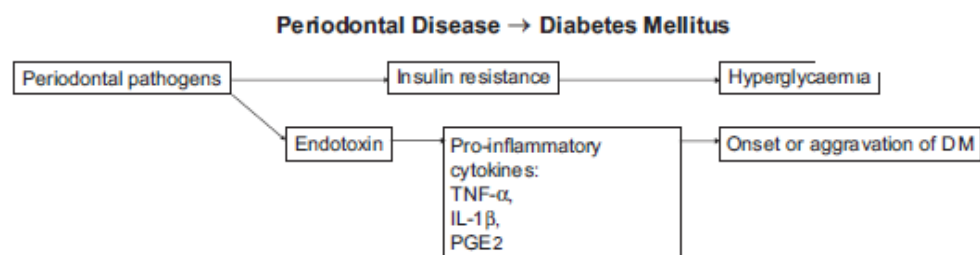


Figure 9 : Impact des maladies parodontales sur le diabète d'après Kuo et al ²⁵

- **syndromes démentiels** ^{41, 42}:

Certaines études ont établi un lien entre déclin cognitif et pathologies parodontales. L'augmentation de la prévalence de syndromes démentiels (comme la maladie d'Alzheimer) parmi les patients atteints de parodontite pourrait être expliquée par

- la production d'un taux élevé de cytokines pro-inflammatoires (dont TNF α , IL1- β et IL-6)
- la production d'anticorps ciblant certains pathogènes parodontaux (*Porphyromonas gingivalis*).

- **Grossesse** ⁴³ :

Les maladies parodontales peuvent compliquer une grossesse par 2 voies :

- Voie directe: les bactéries parodontopathogènes et leurs toxines atteignent l'unité foeto-placentaire par dissémination hémotogène
- Voie indirecte : les médiateurs inflammatoires produits dans les tissus parodontaux peuvent atteindre l'unité placentaire mais aussi le foie et augmenter la production de cytokines et de protéine C-réactive qui impactent à leur tour l'unité placentaire.

Les femmes présentant une maladie parodontale au cours de leur grossesse voient leurs risques d'accouchement prématuré, de pré-éclampsie, et de fausse couche augmentés.

2. Pathologies hépatiques ^{44, 45}

2.1. Anatomie du foie ⁴⁶ :

Le foie, annexé au tube digestif, est la glande la plus volumineuse de l'organisme. Il pèse en moyenne 1500g auquel s'ajoutent environ 800g à 900g de sang (10% du volume sanguin total), ce qui lui confère une couleur rouge brun. En forme de triangle allongé en travers, il mesure en moyenne 28cm de long pour une hauteur principale de 16cm et une épaisseur de 8cm.

L'ensemble du parenchyme hépatique est recouvert d'une capsule fibreuse : la capsule de Glisson.

La vésicule biliaire, organe creux permettant de stocker la bile excrétée par le foie, se situe dans sa partie inférieure, entre le lobe hépatique droit et le lobe carré.

Le foie occupe une partie de l'épigastre, de l'hypochondre gauche et tout l'hypochondre droit.

Le foie est divisé par le ligament falciforme en 2 lobes droit et gauche représentant respectivement 2/3 et 1/3 de son volume. Deux autres lobes accessoires, les lobes carré et caudé, séparent les lobes droit et gauche dans leur partie postérieure. Les lobes carré et caudé sont séparés par un sillon appelé hile du foie. C'est par le hile que passent l'artère hépatique, la veine porte et des voies biliaires.

Les lobes ont été subdivisés en 8 segments au total par Couinaud. Chaque segment comporte le triptyque suivant : branche de la veine portale, de l'artère hépatique et un conduit biliaire propre. Ces segments hépatiques déterminent les résections chirurgicales possibles en cas d'atteinte ou de greffe hépatique.

La vascularisation du foie dépend de deux pédicules :

- Le pédicule hépatique : il comprend la veine porte et l'artère hépatique qui constituent la vascularisation afférente et le canal hépatique commun. La veine porte amène le sang chargé de différentes substances issues des organes digestifs abdominaux et de la rate. Elle assure 70 à 80% de la vascularisation. Bien que l'artère hépatique n'intervienne qu'à 20 à 30% de la vascularisation du foie, elle lui fournit 50% de son apport en oxygène. Le canal hépatique commun permet l'évacuation de la bile vers la vésicule biliaire et le duodénum (via le conduit cholédoque).

- Le pédicule sous-hépatique : il assure le drainage du foie via les 3 veines sus-hépatiques qui se jettent dans la veine cave inférieure.

Les nombreuses anastomoses porto-caves peuvent suppléer le drainage veineux en cas d'obstruction du système veineux portal entraînant cependant une hypertension portale.

De part sa richesse veineuse et lymphatique, le foie est également le siège de métastases cancéreuses d'origine digestive et thoracique.

2.2. Histologie ^{44, 47}

2.2.1. Le lobule hépatique :

Le lobule est l'unité anatomique du foie. Les cellules s'organisent en travées radiaires autour de la veine centro-lobulaire (qui aboutit à la veine cave). Entre ces travées hépatocytaires, se trouvent des capillaires appelés sinusoides d'une part et des canalicules biliaires interlobulaires d'autre part. Entre les lobules, se trouve l'espace de Glisson de forme triangulaire qui comporte le triptyque artère, veine et canal biliaire interlobulaires. La veine interlobulaire dérive du système porte.

2.2.2. L'acinus hépatique :

Rappaport propose un autre découpage qui correspond à l'unité fonctionnelle du foie car elle suit le sens de la circulation sanguine : l'acinus hépatique. Il s'organise non plus autour de la veine centro-lobulaire mais du trio hépatique. Trois zones se différencient au sein de cette unité en fonction de leur approvisionnement en oxygène et substances issues du système porte. Ces zones correspondent à une différenciation spatiale des hépatocytes qui suivent différentes fonctions métaboliques.

Par conséquent, les zones périportales sont plus sensibles aux toxiques absorbés par le tube digestif tandis que les zones péricaveuses seront les plus touchées en cas d'ischémie.

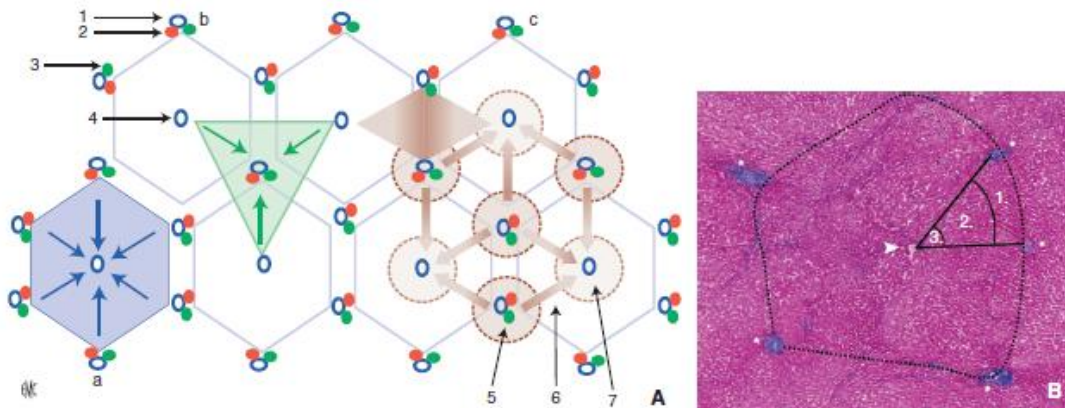


Figure 10 : Représentation schématique de l'organisation fonctionnelle du foie d'après Leclercq et al ⁴⁷

A. a. Le lobule hépatique désigne tous les hépatocytes et la zone parenchymateuse drainée par une seule veine centrolobulaire ; b. le lobule portal inclut tous les hépatocytes dont la bile est drainée dans un seul ductule biliaire portal ; c. l'acinus hépatique est une organisation fonctionnelle qui se base sur la localisation des hépatocytes par rapport au flux vasculaire afférent et donc tient compte d'un gradient de perfusion entre le sang veineux portal et l'artère hépatique et la veine centrolobulaire de drainage. 1. Veine porte ; 2. artère hépatique ; 3. canal biliaire ; 4. veine centrolobulaire ; 5. zone 1, la plus oxygénée ; 6. zone 2, intermédiaire ; 7. zone 3, la moins oxygénée.

B. Coupe histologique de foie humain. Délimitation du lobule hépatique (trait pointillé) et identification des zones acinaires 1, 2 et 3 dans ce lobule (traits pleins). Tête de flèche : veine centrolobulaire ; astérisques : espace porte.

2.2.3. Sinusoïdes :

Ces capillaires ont la particularité de posséder un endothélium fenestré, avec des pores de 100nm de diamètre et une membrane basale discontinue ou absente. Grâce à ces pores, les nombreuses substances sanguines peuvent sortir facilement des capillaires et traverser l'espace de Disse (espace extra-cellulaire) pour rejoindre les hépatocytes.

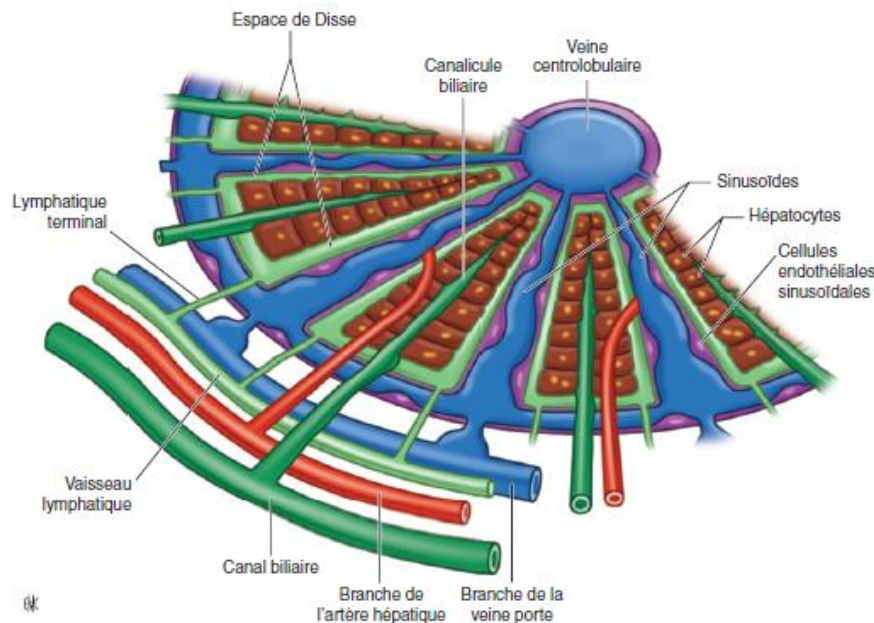


Figure 11 : Organisation des flux veineux portal, artériel, lymphatique et biliaire au sein du parenchyme hépatique d'après Leclercq et al ⁴⁷

2.2.4. Cellules hépatiques :

Les cellules principalement responsables des fonctions hépatiques sont constituées à 70% d'hépatocytes et à 30% de cellules épithéliales des canaux biliaires.

En plus petites proportions, on retrouve les cellules de Kupffer (macrophages du foie), les cellules d'Ito (localisées dans l'espace de Disse, interviennent dans le métabolisme de la vitamine A et la synthèse du collagène).

Comme dans chaque tissu, on retrouve des cellules nerveuses et vasculaires (cellules endothéliales).

2.3. Fonctions:

De par sa participation au maintien de l'homéostasie, de ses fonctions de stockage, de synthèse et de détoxification, le foie est un organe majeur indispensable à l'organisme. Il participerait à plus de 300 fonctions vitales.

2.3.1. Métabolisme énergétique:

Le foie constitue la première station des substances nutritives après leur absorption, par conséquent il joue un rôle dans le métabolisme des glucides, lipides, protéines et acides aminés.

On distingue 2 phases dans le travail du foie :

- La phase absorptive qui suit la prise d'un repas. Elle dure entre 2 et 4h, en fonction de l'importance du repas. L'insuline, sécrétée par le pancréas suite à l'augmentation de la glycémie, domine durant cette phase
- La phase post-absorptive qui commence après le retour à la normale de la glycémie. L'hormone dominante devient alors le glucagon.

➤ Phase absorptive

Au cours de la phase absorptive, le glucose est, en fonction des besoins,

- transformé en glycogène pour être stocker dans le foie,
- consommé dans le cadre de la glycolyse
- utilisé pour la synthèse de glycoprotéines.

En cas de fourniture élevée, le glucose et les acides aminés peuvent également participer à la fabrication d'acides gras qui sont transformés en triglycérides (ou TAG : triacylgcérides). Ces derniers sont empaquetés par le foie sous forme de VLDL afin d'être expédiés vers le tissu adipeux. Les lipides issus du tractus gastro-intestinal non captés par les chylomicrons (lipoprotéines) peuvent être transformés par le foie et stockés ou réexpédiés vers la circulation sanguine et le tissu adipeux.

Les acides aminés issus de la digestion ne peuvent être stockés par les cellules hépatiques : ils sont réexpédiés dans la circulation sanguine, utilisés pour la synthèse de protéines ou dégradés en fonction des besoins.

➤ Phase post-absorptive

Lors de la phase post-absorptive, pour maintenir une glycémie entre 0,7 et 0,9g/L, le foie va puiser dans ses réserves de glycogène.

Il utilise ensuite la néoglucogenèse à partir d'autres substrats : lactate et acides aminés (issus du tissu musculaire), glycérol (provenant du tissu adipeux).

En cas de jeûne prolongé ou de situation pathologique (diabète non équilibré), le foie peut transformer les acides gras issus du tissu adipeux en corps cétoniques pour fournir de l'énergie à pratiquement tous tissus extra-hépatiques (sauf le tissu nerveux).

2.3.2. Synthèse de protéines plasmatiques :

Le foie produit la plupart des protéines plasmatiques : albumines et globulines (sauf immunoglobulines produites par les plasmocytes).

- Protéines de transport :

Elles assurent le transfert dans le plasma de différentes substances, notamment non-hydrosolubles.

L'albumine, majoritaire dans le plasma assure le transport d'un grand nombre de substances et permet de réguler la pression oncotique.

La transferrine permet le transport du fer tandis que la céruloplasmine est responsable de celui du cuivre.

L'haptoglobine est quant à elle capable de lier l'hémoglobine libre.

La plupart des lipoprotéines (VLDL, HDL,...) sont synthétisées par le foie et permettent le transport de molécules lipophiles dans le plasma.

- Protéines de la coagulation :

Le foie synthétise l'intégralité des facteurs de la coagulation excepté le facteur de Willebrand (synthétisé par les cellules endothéliales). Il produit aussi des inhibiteurs de la coagulation comme l'anti-thrombine III.

En outre, les sels biliaires jouent un rôle essentiel dans l'absorption de la vitamine K, nécessaire pour la synthèse de divers facteurs de la coagulation. Ceci explique qu'en cas de dysfonctionnement hépatique, on observe des troubles de la coagulation.

- Protéines de l'immunité non spécifique :

Le foie génère les protéines du système du complément et de la phase aiguë de l'inflammation (après stimulation par les cytokines des macrophages). Il peut aussi émettre des inhibiteurs des protéases et la protéine réactive C (CRP).

La présence des cellules de Kupffer, qui peuvent intercepter les pathogènes absorbés par le tractus gastro-intestinal, confère également au foie un rôle dans le système immunitaire (il concentre 80% des macrophages de l'organisme).

2.3.3. Métabolisme du cholestérol :

Le foie produit plus de 90% du cholestérol endogène, et en contrôle le pool. Le cholestérol sert de point de départ de plusieurs biosynthèses (notamment des hormones stéroïdes) et peut être envoyé vers d'autres organes au moyen des lipoprotéines. La transformation du cholestérol en acides biliaires est la seule possibilité de déplétion en cholestérol superflu pour l'organisme.

2.3.4. Production d'hormones :

Le foie produit l'angiotensinogène précurseur de l'angiotensine II, qui provoque une augmentation de la pression artérielle et favorise la réabsorption de sodium au niveau des reins.

Le kininogène produit par les cellules du foie, est un précurseur des kinines. Certaines kinines favorisent la vasodilatation, l'augmentation de la perméabilité vasculaire et la migration des leucocytes dans le cadre de l'inflammation.

Le foie intervient aussi dans la biosynthèse du calciférol (Vitamine D) à partir de cholestérol. La vitamine D est un précurseur du calcitriol : hormone qui permet de fixer le calcium dans les tissus osseux.

2.3.5. Fonction de stockage :

Le foie joue un rôle de réserve pour de nombreuses substances. Hors en cas de lésions hépatiques comme lors d'une cirrhose, ce stockage peut faire défaut. De plus, il existe des pathologies hépatiques provoquées par un excès de stockage.

Le foie stocke le glycogène en phase absorptive pour le restituer lorsque la glycémie baisse. Les glycogénoses sont des maladies de surcharge en glycogènes.

Beaucoup de vitamines sont stockées dans le foie en particulier la vitamine A dans les cellules d'Ito et les vitamines B9 et B12.

Le fer et dans une moindre mesure le cuivre, sont également mis en réserve par le foie.

2.3.6. Fonctions excrétrices et de détoxification :

Le foie sécrète environ 800mL de bile par jour, principalement composée d'eau, de sels biliaires, et de déchets métaboliques. Grâce aux sels biliaires, la bile permet l'absorption des graisses et des vitamines liposolubles (A, E et K). La bile permet également de réduire l'acidité duodénale par sa source en bicarbonates.

Le foie joue aussi un rôle dans l'élimination

- de substances endogènes : il transforme les substances lipophiles en substances hydrosolubles. La bile permet l'élimination de la bilirubine (produit de catabolisme de l'hémoglobine), des hormones stéroïdes inactivées au préalable et des acides biliaires transformés en sels biliaires (pour augmenter leur solubilité). Le foie convertit l'ammoniac issu de la dégradation des acides aminés, en urée qui sera éliminée par les reins.
- De substances exogènes : il excrète les toxines, l'alcool et la plupart des médicaments via la bile pour une élimination fécale.

Le foie peut entraîner l'activation ou l'inactivation de certains médicaments. Parfois, lors du passage hépatique, un médicament peut aussi être transformé en métabolite toxique. Le taux de transformation est dépend de nombreux paramètres comme les facteurs héréditaires, la prise d'autres médicaments, certains aliments (pamplemousse), l'âge,...

2.4. Diagnostic de dysfonctionnements hépatiques : ^{48, 49}

2.4.1. Aspects cliniques :

Les urines foncées, la décoloration des selles, la stéatorrhée (excès de graisse dans les selles) ou encore l'ictère, l'ascite, le foetor hepaticus (haleine dont l'odeur rappelle celle de la pomme) de l'encéphalite hépatique sont des signes cliniques de dysfonctionnement hépatique. Cependant ils sont rarement utilisés dans le cadre d'études sur les pathologies hépatiques car ils apparaissent surtout au cours d'épisodes de décompensation ou d'atteintes avancées.

2.4.2. Imagerie :

L'échographie est utilisée en première intention dans l'exploration des hépatopathies. Elle permet d'apprécier la taille du foie, l'homogénéité ou non du parenchyme, la présence de tumeur et d'obstruction biliaire (via une dilatation des voies biliaires). Elle peut être conjugué à une élastométrie qui évalue la dureté du foie par ultrasons et objective un taux de fibrose : plus le taux est élevé, plus la dureté donc l'élasticité du foie augmente.

La tomodensitométrie (TDM) ou l'imagerie par résonance magnétique (IRM) sont utilisées avec ou sans produits de contrastes en seconde intention notamment pour les pathologies tumorales ou pour une étude plus fine des vaisseaux sanguins du foie. L'IRM permet aussi d'apprécier la quantité de fer ou de graisse dans le foie donc de diagnostiquer une pathologie de surcharge (ex : stéatose).

2.4.3. Exploration biologique hépatique :

L'exploration biologique hépatique regroupe

- Le bilan fonctionnel hépatique qui correspond à l'ensemble des tests sanguins qui permettent d'évaluer la capacité fonctionnelle du foie.

- La biologie morphologique qui appréhende l'existence et le degré de fibrose de manière non invasive.
- La biologie étiologique qui détermine la cause de l'atteinte hépatique.

Le bilan fonctionnel hépatique peut explorer des caractéristiques liées aux hépatocytes, aux cellules de Kupffer ou au syndrome biologique d'hypertension portale.

- L'exploration fonctionnelle hépatocellulaire s'intéresse à quatre syndromes principaux observables en cas d'atteinte hépatique :
 - Le syndrome de cytolysé hépatique : il est principalement mesuré par le dosage sérique des transaminases alanine aminotransférase (ALAT ou TGP) et aspartate aminotransférase (ASAT ou TGO). L'augmentation du taux sérique d'ASAT, et dans une moindre mesure d'ALAT peut cependant s'observer également en cas de lyse musculaire.
 - Le syndrome d'insuffisance hépatocellulaire : le dosage du taux de prothrombine est le test le plus courant. Il est un mode d'expression du temps de Quick. Les autres tests comme le taux d'albuminémie, d'urémie, ou d'ammoniémie sont moins utilisés de par leur moindre sensibilité ou spécificité.
 - Le syndrome de cholestase : la stase biliaire peut être issue de l'atteinte des hépatocytes ou d'une obstruction des voies biliaires. La cholestase se traduit en général par l'augmentation combinée du taux sérique de phosphatases alcalines et de gamma-glytamy-transférases (GGT). Elle est aussi caractérisée par une hyperbilirubinémie (notamment dans sa forme conjuguée).
 - Le syndrome d'induction hépatocellulaire : il correspond à une augmentation de synthèse d'enzymes hépatocytaires sous l'effet de substances comme l'alcool ou certains médicaments. Il est typiquement associé à une hyper-GGT en l'absence de cholestase ou de cytolysé.
- Le syndrome fonctionnel kupfférien se traduit par un défaut de captation des toxines (LPS) d'origine intestinale par les macrophages du foie. L'activation du système lymphoplasmocytaire qui en résulte est à l'origine d'une hyperimmunoglobulinémie décelable par électrophorèse des protéines sériques
- Le syndrome biologique d'hypertension portale : l'hypertension portale se définit par une pression portale supérieure à 12mmHg ou par une différence de plus de 5mmHg entre les pressions des territoires veineux porte et cave supérieure. Elle est en générale causée par un bloc intrahépatique de nature cirrhotique. Cette hypertension provoque une dilatation des veines du système porte et le développement d'une circulation collatérale ainsi qu'une splénomégalie. La splénomégalie peut être à l'origine d'un hypersplénisme traduit par une baisse des éléments figurés du sang (plaquettes et leucocytes).

Le bilan hépatique fonctionnel peut être réalisé de manière plus globale afin d'évaluer de manière quantitative le fonctionnement du foie et présenté sous forme de score :

- Le score de Child-Pugh : Il est le score le plus utilisé historiquement et combine les 5 paramètres suivants : bilirubinémie, albuminémie, ascite, encéphalopathie hépatique et taux de prothrombine. Chaque paramètre est noté de 1 à 3 en fonction du degré croissant de perturbation. Le score global (de 5 à 15) est réparti en 3 catégories : Child A (5-6), Child B (7-9) et Child C (score > 9).

	1 point	2 points	3 points
Ascite	Absente	Modérée	Tendue ou réfractaire aux diurétiques
Bilirubine ($\mu\text{mol/l}$)	< 35	35-50	> 50
Albumine (g/l)	> 35	28-35	< 28
INR	< 1,7	1,7-2,2	> 2,2
TP	> 50%	40-50%	< 40%
Encéphalopathie	Absente	Légère à modérée (stade 1-2)	Sévère (stade 3-4)
Le pronostic de la cirrhose est établi en fonction du score total des points: Child-Pugh A (5-6 points): survie à 1 an de 100% Child-Pugh B (7-9 points): survie à 1 an de 80% Child-Pugh C (10-15 points): survie à 1 an de 45%			

Figure 12 : Score du Child-Pugh d'après Gex et al ⁵⁰

- Le score de Model for End-stage Liver Disease (MELD) : il est de plus en plus utilisé et à l'avantage d'être plus objectif que le score de Child-Pugh mais nécessite un logiciel pour le calculer puisqu'il se base sur un algorithme impliquant la créatininémie, la bilirubinémie et l'INR. Plus le score augmente et plus l'atteinte hépatique est sévère. Comme le score de Child-Pugh, il détermine un taux de mortalité (à 3mois pour le MELD) : 2% si MELD < 9, plus de 71% si MELD > 40.

Ces scores sont notamment utilisés pour définir le besoin d'une transplantation hépatique.

Les tests biologiques montrent toutefois des limites pour évaluer les pathologies hépatiques puisqu'ils ne rendent compte d'une atteinte que lorsqu'elle est fonctionnelle. Un bilan hépatique fonctionnel normal ne signifie donc pas l'absence d'hépatopathie (ex : tumeur ou pathologie biologiquement latente).

2.4.4. Ponction-biopsie :

La ponction-biopsie hépatique est la seule technique qui puisse confirmer le degré et le type d'atteinte hépatique et sa cause éventuelle. Cependant c'est une technique invasive et le degré d'atteinte peut légèrement différer d'une région à l'autre. Un fragment de foie est prélevé en passant par la voie transpariétale ou transjugale (en cas de risque hémorragique) pour une analyse histopathologique.

2.5. Pathologies hépatiques et étiologies^{51, 49}

2.5.1. Lésions pathologiques élémentaires⁴⁷

Le foie est soumis à différentes sortes d'agressions : infectieuses, métaboliques, auto-immunes, toxiques ou ischémiques. Ces agressions provoquent des modifications histologiques et morphologiques variables selon leur origine. On distingue plusieurs formes de lésions élémentaires :

- *Surcharges et dégénérescences cytoplasmiques :*

Il existe différents types de surcharges : la surcharge de graisse des hépatocytes, appelée stéatose, se retrouve principalement dans le cadre d'un syndrome métabolique (notamment dans le cadre du diabète) et d'une consommation excessive d'alcool. On la considère pathologique lorsqu'elle touche plus de 5% des hépatocytes. Plus rarement, la surcharge peut concerner le stockage du fer et du cuivre souvent associée à des mutations de protéines impliquées dans leur métabolisme. La cholestase correspond à une surcharge biliaire dans les hépatocytes ou les canalicules biliaires. Ces affections entraînent une ballonnisation des hépatocytes.

- *Mort cellulaire :*

L'apoptose est la principale voie de mort cellulaire des hépatocytes. Les causes sont souvent virales ou auto-immunes dans les régions péri-portales alors que les substances hépatotoxiques et l'ischémie touchent d'avantage les zones centrolobulaires.

- *Inflammation :*

L'inflammation hépatique, appelée hépatite, correspond à une accumulation de cellules inflammatoires (lymphocytes et macrophages principalement) dans les espaces portes et/ou dans les lobules. Les hépatites aiguës ou toxiques touchent principalement ces derniers alors que l'inflammation portale concerne d'avantage les hépatites chroniques ou auto-immunes.

- *Fibrose :*

Dans certaines conditions, le foie peut se régénérer à la suite d'agressions. En revanche lorsque les agressions persistent dans le temps, les lésions précédemment citées peuvent s'accompagner d'une perte de parenchyme remplacé par un tissu cicatriciel. La fibrose du foie peut être réversible si la cause de l'agression est stoppée. Cependant, si elle persiste la fibrose peut évoluer vers le stade de la cirrhose.

2.5.2. Cirrhose^{52, 53}

La cirrhose est une pathologie chronique irréversible qui correspond à l'aboutissement de maladies chroniques du foie. Il s'agit d'un processus lent qui se développe sur plusieurs années.

Histologiquement, la cirrhose se définit par une fibrose diffuse détruisant l'architecture lobulaire hépatique et délimitant de manière anarchique des nodules hépatocytaires de régénération. Ces cloisons fibreuses sont également obstacles au flux sanguin dans les sinusoides et provoquent une hypertension portale par reflux sanguin vers la veine porte. De cet état histologique, en résulte également une insuffisance hépatocellulaire par perte de connexion des hépatocytes avec le système vasculaire et biliaire. Un bilan sanguin normal ne peut éliminer le diagnostic de cirrhose.

Par l'accumulation des altérations moléculaires qu'elle engendre, la cirrhose est le principal facteur de risque du carcinome hépatocellulaire : 80 à 90% des carcinomes hépatocellulaires se développent sur un foie cirrhotique.

2.5.3. Etiologies :

2.5.3.1. Pathologies hépatiques d'origine génétique :

Les glycogénoses sont des maladies héréditaires dues à un déficit en l'une des enzymes responsables du métabolisme du glycogène. La glycogénose de type 1 est la forme la plus répandue et se traduit par une déficience en glucose-6-phosphatase. La glycogénose de type 1 entraîne une surcharge des hépatocytes en glycogène.

L'hémochromatose HFE1 est une pathologie autosomique récessive qui se caractérise par l'absence de synthèse d'hepcidine par le foie. L'hepcidine est une hormone qui régule l'absorption de fer alimentaire ce qui entraîne une surcharge de fer dans l'organisme et plus particulièrement du foie (lieu de stockage du fer).

La maladie de Wilson est une anomalie héréditaire récessive du métabolisme du cuivre entraînant une accumulation de cuivre dans le foie et le cerveau. Cette surcharge en cuivre est due à la mutation d'un gène codant pour l'adénosine triphosphatase (ATPase) impliquée dans le contrôle de la concentration hépatique du cuivre et de son transport transmembranaire ⁵⁴.

Le déficit en α 1-antitrypsine est une maladie génétique à transmission autosomique codominante relativement fréquente. Certaines formes ne touchent que les poumons (lieu d'action de l' α 1-antitrypsine) lorsque la protéine n'est pas synthétisée. En revanche, quand l' α 1-antitrypsine est défectueuse, elle peut s'accumuler dans les hépatocytes et provoquer une inflammation chronique du foie ⁵⁵.

2.5.3.2. Pathologies auto-immunes :

L'hépatite auto-immune est une maladie inflammatoire du foie caractérisée la présence d'auto-anticorps sériques, d'une hyperimmunoglobulinémie et d'une infiltration lymphocytaire péri-portale (non due à une autre cause). Les mécanismes de déclenchement de cette réponse immunitaire sont encore inconnus mais pourraient être facilités par des antécédents d'hépatite virale ou médicamenteuse.

2.5.3.3. Pathologies d'origine infectieuse ⁵⁶

Elles sont principalement virales mais peuvent être aussi d'origine parasitaire.

Les hépatites virales sont en générales aiguës mais certaines peuvent devenir chroniques comme les formes d'hépatites B, C et delta. Ces dernières peuvent entraîner une cirrhose et augmentent le risque de développement d'un carcinome hépatocellulaire (même en l'absence de cirrhose).

Le virus de l'hépatite B (VHB) est un virus à ADN appartenant au groupe des hepadnavirus. Le VHB est largement répandu dans la population mondiale avec environ 375 millions de porteurs chroniques (dont 300 000 en France). Le mode de transmission se fait principalement par voies parentérale, sexuelle et materno-fœtale. Le diagnostic d'une hépatite B chronique repose sur la persistance d'antigènes HBs pendant plus de 6 mois d'évolution. La présence d'anticorps anti-HBs témoigne d'une guérison spontanée ou d'une protection par vaccination.

L'hépatite C est provoquée par un virus à ARN de la famille des flavivirus : le VHC. Il est ubiquitaire avec un nombre de porteurs chronique de 130 à 150 millions dans le monde. La voie parentérale est le mode de transmission quasi-exclusif puisqu'il repose sur la mise en contact de sang d'un individu

contaminé avec le sang d'une autre personne. Le diagnostic de l'hépatite C se fait par la recherche d'anticorps anti-VHC et la recherche d'ARN viral par technique PCR.

Le virus de l'hépatite delta (VHD) est composé de l'enveloppe de surface du VHB : il est donc dépendant du VHB pour assurer sa propagation. Il touche environ 5% des personnes atteintes d'hépatite B chronique. Ses modes de transmissions sont identiques à celui du VHB. La présence d'anticorps anti-HD et d'ADN viral signe la présence d'une hépatite delta.

2.5.3.4. Pathologies liées à l'absorption de substances hépatotoxiques^{44, 57}

Par ses nombreuses fonctions métaboliques et de détoxification, le foie est particulièrement exposé à des substances toxiques (absorbées ou produites par l'organisme). La dose toxique est très variable d'un individu à l'autre en raison du nombre de facteurs pouvant influencer sur le système enzymatique des hépatocytes (génétique, environnement,...).

La consommation excessive d'alcool est la principale responsable de pathologies hépatiques. L'OMS recommande de ne pas dépasser respectivement 20g/j et 30g/j d'alcool pour la femme et pour l'homme. Une fois absorbé, l'éthanol est métabolisé par l'alcool-déshydrogénase du foie en acétaldéhyde qui est à son tour oxydé via 3 systèmes enzymatiques : l'acétaldéhyde déshydrogénase, le système MEOS (Microsomal Ethanol Oxydizing System) et la catalase (dans une moindre mesure). Les métabolites de l'alcool sont hépatotoxiques et induisent 3 types de lésions en cas de consommation chronique: une stéatose (par altération du métabolisme lipidique), une inflammation hépatique d'intensité variée (hépatite alcoolique) et une fibrose (qui évolue en cirrhose).

Certains médicaments peuvent aussi s'avérer toxiques pour le foie notamment en cas de polymédication ou sur un terrain hépatique déjà fragilisé.

2.5.3.5. Pathologies hépatiques liées au syndrome métabolique⁵⁸

L'OMS définit le syndrome métabolique selon le tableau suivant :

Le syndrome métabolique est défini par : • Un trouble glycémique (diabète de type 2, intolérance au glucose ou hyperglycémie modérée à jeun) et au moins 2 des 4 critères ci-dessous Ou • Si la tolérance au glucose est normale, une insulino-résistance (index HOMA* dans le quartile le plus élevé) et au moins 2 des 4 critères ci-dessous	
Facteurs de risque	
Hypertension artérielle	prise d'un traitement antihypertenseur ou PAS > 140 mmHg ou PAD > 90 mmHg
Dyslipidémie	triglycérides ≥ 150 mg/L et/ou HDL : – hommes < 40 mg/dL – femmes < 50 mg/dL
Obésité abdominale	IMC ≥ 30 kg/m ² et/ou tour de taille/tour de hanches : – hommes > 0,9 – femmes > 0,85
Microalbuminurie	excrétion urinaire d'albumine ≥ 20 µg/min et/ou albuminurie/créatininurie ≥ 30 mg/g
* Index HOMA : insulïnémie à jeun x glycémie à jeun/22,5	

Figure 13 : Critères du syndrome métabolique d'après Lavallée⁵⁹

Le « National Education Program Expert Panel » donne une définition légèrement différente : le syndrome métabolique est défini par la présence d'au moins 3 des facteurs suivants :

- Obésité abdominale : tour de taille > 102cm chez l'homme et > 88cm chez la femme
- Triglycérides $\geq$ 150mg/dL
- HDL cholestérol < 40mg/dL chez l'homme et < 50mg/dL chez la femme
- Pression artérielle (PA) systolique $\geq$ 130mmHg et/ou PA diastolique $\geq$ 85mmHg
- Glycémie à jeun $\geq$ 110mg/dL

De récentes études ont également formulé un lien possible entre le syndrome métabolique et un déséquilibre du microbiote intestinal mais d'autres recherches sont encore nécessaires.

La maladie hépatique associée au syndrome métabolique est appelée hépatopathie stéatosique non alcoolique (ou non alcoholic fatty liver disease : NAFLD). La NAFLD regroupe la stéatose optiquement isolée, l'hépatite pseudoalcoolique (ou non alcoholic steatosis-hepatitis : NASH) accompagnée ou non de fibrose, la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire. Le carcinome hépatocellulaire ne passe pas nécessairement par l'apparition d'une cirrhose. La NAFLD est en forte progression dans toutes les régions du monde en rapport avec l'augmentation de l'insulinorésistance et de l'obésité et tant à devenir la première cause de d'hépatopathie devant l'alcool.

Le diagnostic d'une NAFLD se fait par

- l'élimination d'autres causes de maladie du foie
- la présence de stéatose à l'échographie (tendance à la sous-estimation car détectable que lorsque plus de 30% des hépatocytes sont atteints)
- une élévation des ALAT et/ou GGT et/ou hyperferritinémie métabolique (un bilan sanguin peut toutefois s'avérer normal malgré la présence d'une NAFLD).

D'un point de vue histologique, les lésions sont très similaires à celles rencontrées lors d'une hépatite alcoolique. La NASH est définie par l'association à la stéatose, de ballonnisation des hépatocytes et de lésions inflammatoires. Seule la biopsie permet de certifier le diagnostic mais elle trop invasive pour être utilisée de manière systématique.

3. Revue de la littérature :

3.1. Contexte et objectifs:

Comme précédemment évoqué, les maladies parodontales sont associées et considérées comme des facteurs de risque de nombreuses pathologies générales. Bien que les mécanismes biologiques impliqués ne soient pas encore totalement élucidés, l'augmentation de l'inflammation systémique et le passage de métabolites bactériens dans la circulation sanguine semblent être des facteurs communs participant à la pathogenèse de ces maladies.

En outre, les maladies parodontales sont elles-mêmes favorisées par un déséquilibre de la réponse immunitaire, une altération des tissus conjonctifs ou de fonctions métaboliques et endocriniennes.

En raison du rôle majeur du foie dans de très nombreuses fonctions biologiques (maintien de l'homéostasie, fonctions immunitaires,...), les pathologies hépatiques sont susceptibles d'avoir des répercussions sur d'autres organes.

Les objectifs de cette partie sont donc de :

- Situer les connaissances actuelles sur les relations et mécanismes impliqués entre les maladies parodontales et les pathologies hépatiques.
- Emettre d'éventuels messages de prévention sur la prise en charge des patients atteints de pathologies hépatiques et souligner l'importance de la prise en charge de pathologies parodontales chez les patients atteints de pathologies hépatiques afin de limiter la destruction parodontale mais aussi les complications de ces pathologies.

3.2. Matériels et méthodes :

Une revue systématique de la littérature numérique d'articles originaux a été réalisée en interrogeant 3 bases de données différentes :

- PubMed
- Google Scholar
- Science Direct

Différentes combinaisons de mot-clés ont été recherchés dans les titres et titre/résumé « periodontitis » ou « periodontal disease » et « liver disease » , « hepatic disease » , « hepatitis » , « cirrhosis » , « fatty liver » , « non-alcoholic fatty liver » ou « hepatocellular carcinoma ».

Les articles ont été retenus selon les critères d'inclusions suivants :

- Disponibles en intégralité
- En langue anglaise ou française
- Etudes cliniques (études transversales, études cas-témoins, études de cohorte, essais cliniques : essai ouvert non randomisé) et études biologiques (in vitro ou in vivo).
- Evaluation directe de la relation entre la parodontite et les pathologies hépatiques.

Les articles ont été rejetés selon les critères d'exclusion suivants :

- Evaluation ne permettant pas de distinguer l'état parodontal de l'état dentaire général (ex : évaluation par hygiène orale, perte dentaire dont l'étiologie est inconnue).
- Etude simulant une infection par contamination péri-apicale.
- Etude traitant de l'impact du syndrome métabolique sur la parodontite et la stéatopathie non alcoolique.

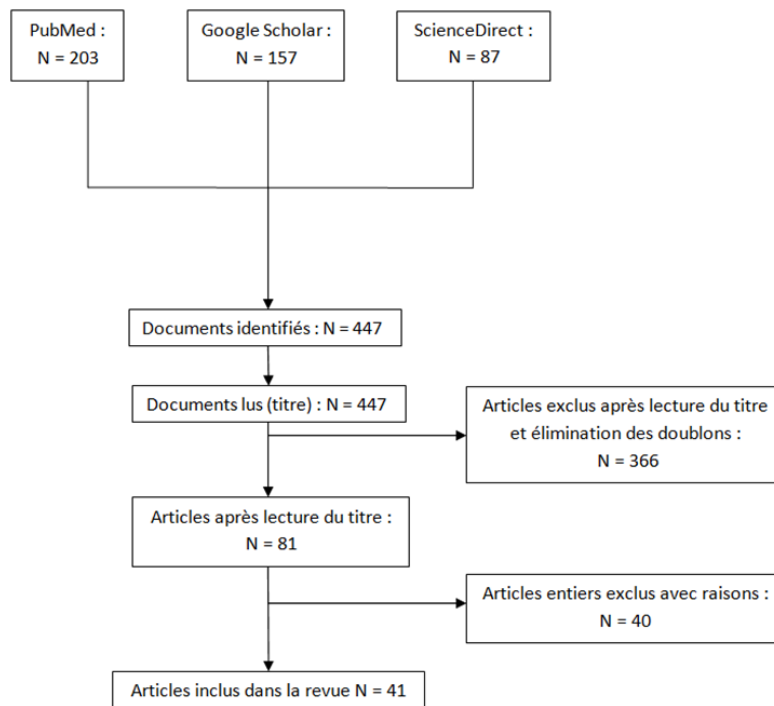


Figure 14 : Logigramme de la recherche systématique de la littérature.

3.3. Résultats

3.3.1. Qualité des articles retenus :

Nous comptabilisons 1 article d'étude in vitro, 16 articles d'études chez l'animal et 24 articles d'études chez l'homme. La plupart des études chez l'homme sont des études épidémiologiques de grade C selon la grille de l'ANAES⁶⁰, et comportent de nombreux biais/facteurs de confusions non pris en compte. En effet, les pathologies hépatiques sont souvent associées à des comorbidités ou une hygiène de vie favorisant ou favorisées par les maladies parodontales.

3.3.2. Etudes in vitro :

Abréviations utilisées dans le tableau 1 :

LPS : Lipopolysaccharides

MyD88 : myeloid differentiation primary response 88, protéine impliquée dans la voie de transduction de la voie de signalisation des TLR

TLR 2 et 4 : Toll-like receptors 2 et 4

p65 et p-65 : sous-unité et sa forme phosphorylée de NFκB

NFκB : nuclear factor-kappa B

MAPK : mitogen-activated protein kinases

p-Erk 1 et 2 : formes phosphorylées d'Erk (extracellular signal regulated kinases), appartiennent aux MAPK.

JNK et p-JNK : c-Jun N-terminal kinase (et sa forme phosphorylée), appartient aux MAPK.

ARNm et ARNsh : acide ribonucléique messenger et acide ribonucléique small hairpin (ARN artificiel)

IL-1α, IL-1β, IL-8 : interleukines

TNFα : tumor necrosis factor α

RT-PCR : reverse transcriptase polymerase chain reaction

Auteurs, année et date publication	Type d'étude	Objectif	Design expérimental	Résultats principaux	Conclusion
Ding et al ⁶¹ , 2019 (Chine)	étude expérimentale in vitro sur cellules humaines	conduire une exploration préliminaire des mécanismes sous-jacents de l'infection par P. gingivalis sur le développement de la NAFLD	5 expériences sur une lignée d'hépatocytes humains immortels HepG2: - 1ère expérience : quantification des gouttelettes lipidiques intracellulaires chez des hépatocytes cultivés avec/sans acide oléique (AO) et +/- soumis à des LPS issus d'E. coli ou de P. gingivalis (Pg) - 2ème expérience : hépatocytes cultivés avec/sans AO puis soumis à des LPS issus de Pg. Réalisation d'un Western blot ciblant des protéines impliquées dans diverses voies de réponses immunitaires : MyD88 (voies TLR2 et TLR4), p65 et p-p65 (voies NFκB et MAPK), p-Erk1-2 (MAPK), p-p38 (MAPK) et JNK et p-JNK (voies NFκB et MAPK) - 3ème expérience : protocole identique à celui de la 2ème expérience mais recherche par RT-PCR quantitative des ARNm de cytokines pro-inflammatoires (IL-1α, IL-1β, IL-8 et TNFα) - 4ème expérience: hépatocytes cultivés avec/sans AO puis exposés/non exposés individuellement des inhibiteurs de phosphorylation de p65 et de JNK. Stimulation des groupes par des LPS issus de Pg, puis réalisation d'un Western blot (pour p-p65 et p-JNK) et quantification des gouttelettes lipidiques intracellulaires (idem 1ère expérience). - 5ème expérience : hépatocytes cultivés avec/sans AO puis transfectés individuellement par ARNsh désactivant l'expression protéique de p65 et JNK. Stimulation par des LPS issus de Pg puis analyse de l'expression de p65 et JNK par Western blot et quantification des gouttelettes intracellulaires.	1ère expérience : les LPS issus de Pg augmentent la formation de gouttelettes lipidiques intracellulaires dans les HepG2 avec ou sans présence d'acide oléique. - 2ème expérience : Les LPS issus de P. gingivalis augmentent le niveau de phosphorylation de p65 et JNK - 3ème expérience : Avec/sans acide oléique les niveaux d'expression d'ARNm de IL-1α, d'IL-1β, d'IL-8 et de TNFα sont augmentés. -4ème expérience : l'inhibition de la phosphorylation de p65 et JNK diminue la formation de gouttelettes lipidiques intracellulaires chez les HepG2. - 5ème expérience : La baisse de l'expression de p65 et JNK par transfection des HepG2, diminue la formation de gouttelettes lipidiques intracellulaires	Les LPS issus de P. gingivalis pourraient contribuer à l'augmentation d'accumulation lipidique intracellulaire et à l'augmentation de la réponse inflammatoire des HepG2 par l'activation des voies NFκB et JNK.

Tableau 1 : Tableau de synthèse des résultats de l'étude in vitro.

Les LPS bactériens et plus particulièrement ceux issus de *P. gingivalis*, sont capables d'augmenter la formation de gouttelettes lipidiques intracellulaires dans des cultures d'hépatocytes humains. En présence d'un milieu plus riche en lipides, cette accumulation est exacerbée. La formation de gouttelettes lipidiques semble être due à une augmentation de la réponse inflammatoire via les voies de signalisation cellulaire NFκB et JNK des hépatocytes face à l'exposition aux LPS de *P. gingivalis*. Or l'accumulation excessive de lipides dans les hépatocytes est à l'origine de l'hépatopathie stéatosique.

Cependant les mécanismes observés in vitro peuvent être modifiés in vivo : les comportements des hépatocytes dépendent également de leur organisation et des nombreux facteurs extra-hépatiques qui pourraient atténuer ou supprimer les effets observés. En outre, ces effets potentiels pourraient ne pas suffire pour entraîner une pathologie hépatique.

3.3.3. Etudes chez l'animal :

Abréviations utilisées dans le tableau 2 :

PMN : polymorphonuclear cells ou polynucléaires neutrophiles

ALT, AST, GGT : alanine aminotransférases, aspartate aminotransférases, gamma-glutamyl transférases.

CRP : protéine C-réactive

OHdG :8-hydroxyguanosine, biomarqueur du stress oxydant

IgG/ IgA : immunoglobulines G et A

MCP-1 : Monocyte chemoattractant protein-1 ; SREBP1 : Sterol regulatory element-binding protein-1

Acc1 et Acc2 : acétyl-coA carboxylases

LDLr : récepteur des low density lipoprotein ; HDL : high density lipoprotein

GADPH : glyceraldéhyde-3-phosphate déshydrogénase (métabolisme du glucose)

GBI : gingival bleeding index (indice gingival de saignement) ; GI : gingival index ; GR : récession gingivale

MPO : myéloperoxydase

DMCs : densité des mastocytes

GSH/ GSSG : glutathion sous forme réduite/oxydée

MDA : malondialdéhyde (mesure indirecte de ROS)

ROS : espèces réactives de l'oxygène ; T-AOC : capacité anti-oxydante totale

MET : microscope électronique à transmission

RER : réticulum endoplasmique rugueux

ALP/ AlkP : alcaline phosphatase

BMD : densité minérale osseuse

MMP8 : métalloprotéase 8

A.a : *A. actinomycetemcomitans* ; Pg : *P. gingivalis*

Glk : glucokinases

GTT : test de tolérance au glucose ; ITT : test de tolérance à l'insuline

Akt : protéines kinases ; Prkaca/Prkacb : protéines kinases AMPc avec sous-unités α et β activées

TGFβ : transforming growth factor

fimA : fimbriae A

BD : régime basal ; HFD : régime riche en graisse

SOD : superoxydes dismutases

IκB : inhibitor of nuclear factor kappa B

Tableau 2 : Synthèse des résultats des études chez l'animal

Auteurs date et pays	Type d'étude	Objectifs	sex ratio	Design expérimental	Critères diagnostiques ou associés à la parodontite	Critères diagnostiques ou associés à des pathologies hépatiques	Autres facteurs pris en compte	Résultats principaux	Conclusion
Tomofuji et al ⁶² , 2007 (Japon)	Etude expérimentale chez l'animal in vivo	évaluer l'existence d'un lien causal entre la parodontite et les maladies du foie chez les rats avec parodontite induite.	100 % de mâles	14 rats randomisés en 2 groupes de 7 rats : - groupe PARO: application topique quotidienne pendant 8 semaines de LPS issu d'E. Coli et de protéases issues de Streptomyces griseus dans le sulcus. - groupe CTRL (contrôle) application d'une solution sans LPS ni protéases	Mesures histologiques: perte osseuse alvéolaire et perte d'attache, nombre de PMN et vaisseaux sanguins dans les tissus parodontaux. Mesures des LPS, TNF α et H2O2 sériques	Mesures des ALT et CRP sériques Mesures histologiques: score de stéatose, scores d'inflammation et de nécrose, % de cellules positives à TNF α , % de cellules TUNEL positives (cellules apoptotiques) Mesure du niveau de 8-OHdG (stress oxydatif) dans le foie.	Mesure du poids et analyse d'éventuels changements histologiques dans l'estomac et l'intestin grêle	Dans le groupe PARO vs CTRL : - augmentation des taux sériques de CRP, LPS, H2O2 (pas de différences significatives pour TNF α) - augmentation des scores de stéatose, d'inflammation et de nécrose dans le foie - augmentation des % des cellules TNF α +/- TUNEL+ - augmentation de la concentration d'8OHdG hépatique	L'inflammation parodontale induit une stéatose hépatique via une augmentation de LPS sériques chez des rats.
Endo et al ⁶³ , 2010 (Japon)	Etude expérimentale chez l'animal in vivo	Evaluer les effets de la parodontite sur l'expression de cytokines proinflammatoires dans le foie et dans le tissu adipeux blanc chez des rats obèses	100 % de mâles	Randomisation de 12 rats obèses et 12 rats maigres en 2 groupes: avec/sans parodontite: -groupe CTRL: 6 rats maigres sans parodontite -groupe PARO: 6 rats maigres avec parodontite -groupe OBE: 6 rats obèses sans parodontite -groupe COMB: 6 rats obèses avec parodontite Pour PARO et COMB: parodontite induite par ligature sur 1 molaire pendant 4 semaines.	Mesures histologiques: perte osseuse alvéolaire, nombre de PMN dans les tissus parodontaux. Mesure de la concentration sérique de TNF α .	Analyse macrologique et micrologique du foie: poids, changements histologiques. Mesures des ARNm de CRP, IL-6 et TNF α dans le foie Mesure de CRP sériques	Analyse du tissu adipeux blanc: poids, histologie Mesure des ARNm de CRP, IL-6 et TNF α dans le tissu adipeux	Nombre de PMN plus élevés chez PARO (x3,1), OBE (x2,2) et COMB (x4,6) vs CTRL. Présence de stéatose (OBE et COMB) et de foyers de cellules inflammatoires (COMB) dans le foie. Expression hépatique d'ARNm de CRP, IL-6 et TNF α chez COMB > OBE, PARO et CTRL. Niveaux sériques de CRP et TNF α chez COM > OBE, PARO et CTRL.	L'inflammation systémique de bas-grade après une parodontite induite est associée à une augmentation de l'expression génétique des niveaux hépatiques de CRP et TNF α et des niveaux d'IL-6 et CRP dans les tissus adipeux chez des rats obèses.

Hyvärinen et al⁶⁴ 2009 (Finland)	Etude expérimentale chez l'animal in vivo	Evaluer les effets d'une infection à <i>C.pneumoniae</i> (C.p.) et <i>A. actinomycetemcomitans</i> (A.a.) sur l'inflammation hépatique et l'homéostasie lipidique chez des souris déficientes en Apolipoprotéine E (ApoE)	100 % de mâles	39 souris déficientes en ApoE réparties en 4 groupes: -groupe AA: 10 souris avec injections de A.a. 1x/sem pendant 10sem. -groupe CCPN: 10 souris avec infection par voie nasale de C.p. (3 fois). -groupe AA+CCPN: 10 souris combinant injections de A.a. et contaminations nasales de C.p. -groupe CTRL: 9 souris avec injections et infections par véhicules	Mesure d'A.a. par RT-PCR quantitative dans les poumons, foie et cœur. Analyse de l'activité des LPS et IgG/IgA anti-A.a. sériques	Mesure d'A.a. dans le foie Analyse histologique du foie (scores stéatose/inflammation, marquage de CD68 et d'IL1β) Analyse des lipides hépatiques (quantité de triacylglycérol et % d'acides gras méthyliques) Mesures hépatiques d'IL1β, MCP-1, CD68, SREBP1c, Acc2, LDLr et GADPH. Mesures sériques d'amyloïde A, ALT, adiponectine, acides gras non estérifiés, phospholipides, triacylglycérol, cholestérol, apoA-1	Analyses sur les poumons et cœurs mais aussi des effets de <i>C. pneumoniae</i> .	A.a. détectée dans le foie mais pas dans les poumons et le cœur. A 24sem, présence d'une inflammation hépatique modérée (mais pas de stéatose) chez AA et AA+CCPN vs CTRL. Chez toutes les souris infectées, baisses des phospholipides vs CTRL mais pas de modifications de quantité de triacylglycérol et de cholestérol. A.a. augmente l'expression d'ARNm d'IL1β, MCP-1 et CD68 vs CTRL. A.a. et C.p. combinés augmentent uniquement l'expression d'ARNm d'IL1β. L'amyloïde A augmente chez les souris AA vs CTRL	Les pathogènes athérogéniques A.a et C.p infectent le foie et causent une augmentation de l'inflammation et une perturbation lipidique.
Kuraji et al⁶⁵, 2016 (Japon)	Etude expérimentale chez l'animal in vivo	Etudier l'impact d'une parodontite associée à <i>P. gingivalis</i> (Pg) sur la survenue et la progression de la NASH	100 % de mâles	42 rats Wistar pour 3 expériences : 1: obtenir un modèle de stéatose : 5 rats nourris avec un régime normal (BD) et 5 rats nourris avec un régime riche en graisse (HFD) pendant 12sem. 2: 3sem de régimes BD ou HFD, prise d'ATB pendant 3j puis à 4sem mis en place d'une ligature pendant 8sem chez tous les rats avec/sans application topique de Pg sur la ligature: -6 BD/Pg- -6 BD/Pg+ -6 HFD/Pg- -6 HFD/Pg+ 3: Mesure des endotoxines et CRP sériques chez 4 HFD/Pg- et 4 HFD/Pg+	Mesure du degré de résorption osseuse et analyse histologique du parodonte Mesure des endotoxines dans le sang. Détection de l'ADN de Pg par RT-PCR, dans la plaque sous-gingivale, le sang et le foie.	Mesure des ALT, AST et CRP dans le sang. Analyse histologique du foie : mesure des dépôts lipidiques, NAS (score d'activité de la NAFLD: combinaison des scores de stéatose, d'inflammation et des lésions cellulaires dont notamment la ballonnisation des hépatocytes)	poids corporel	1: HFD induit une légère stéatose du foie. 2: la perte osseuse augmente chez HFD/Pg+ vs BD/Pg+ et entre groupes Pg+ vs Pg-. Pas de détection de Pg dans le sang et le foie. Les ALT augmentent progressivement des groupes BD/Pg-, BD/Pg+, HFD/Pg- à HFD/Pg+ mais les différences sont significatives uniquement entre BD/Pg- vs HFD/Pg- et BD/Pg- vs HFD/Pg+. Pas de modification significative pour les AST. L'analyse histologique du foie montre que BD/Pg+ et HFD/Pg- ont une légère stéatose tandis que HFD/Pg+ évolue vers une NASH. 3: Les endotoxines sont multipliées par 2,4 chez HFD/Pg+ vs HFD/Pg- et CRP augmente de 17% chez HFD/Pg+ vs HFD/Pg-.	L'infection par Pg via une parodontite expérimentale chez des rats avec un régime riche en graisse induit une NASH. Pg et ses endotoxines pourraient jouer un rôle crucial dans le lien entre parodontite et NASH

Fujita et al ⁶⁶ (Japon)	Etude expérimentale chez l'animal in vivo	Etudier l'impact de LPS issues de <i>P. gingivalis</i> (Pg) sur la survenue d'une NASH et déterminer la biodistribution de LPS biosynthétisés de Pg doublement radiomarqués	100 % de mâles	1: 28 rats Wistar nourris pendant 12sem avec un régime classique (BD) ou riche en graisse (HFD) puis injections salines ou de LPS quotidiennes pendant 10j sur la muqueuse palatine: 7 rats BD/LPS-, 7 rats BD/LPS+, 7 rats HFD/LPS-, 7 rats HFD/LPS+ 2: 8 groupes de 6 rats nourris avec BD ou HFD pendant 4sem puis 1 injection de LPS radiomarqués dans la muqueuse palatine et animaux sacrifiés à 5min, 30min, 60min et 24H.	1: injections de LPS biosynthétisées par Pg dans la muqueuse palatine en regard de la 1ère molaire maxillaire droite et analyse histopathologique du maxillaire. 2: injections de LPS radio-marqués H3 et C14 issu de Pg et analyse de la radioactivité dans les différentes parties du maxillaires	1: Analyse histopathologique du foie avec score NAS total (combine les scores de stéatose, d'inflammation et de ballonnisation des hépatocytes). 2: mesure de la radioactivité dans le foie	2: analyse de la radio-activité dans des échantillons sanguins, de cerveau, de rate et de reins	1: augmentation de l'inflammation parodontale chez BD/LPS+ et HFD/LPS+ vs BD/LPS- et HFD/LPS-. Score total NAS > chez BD/LPS+ vs BD/LPS-, HFD/LPS- vs BD/LPS-, HFD/LPS+ vs BD/LPS+ et HFD/LPS+ vs HFD/LPS-. Un régime riche en graisse et les injections de LPS de Pg accélèrent la progression d'une simple stéatose en NASH. 2: Le niveau de radioactivité décroît jusqu'à 3 fois plus vite chez BD/R-LPS vs HFD/R-LPS. Niveau de radioactivité plus élevé dans le foie que dans les autres organes (chez tous les groupes)	Les LPS issues de Pg injectées via la muqueuse orale s'accumulent spécifiquement dans le maxillaire et induisent le développement de la NASH dans le foie de rats nourris avec un régime HFD. L'étude suggère que Pg et ses LPS jouent un rôle crucial dans la relation entre parodontite et NASH.
Vasconcelos, Pereira da Silva, Pinto et al ⁶⁷ . (Brésil)	Etude expérimentale chez l'animal in vivo	Etudier la relation entre une parodontite induite et les dommages causés par le foie via des effets systémiques	100 % de femelles	20 rats Wistar randomisés en 2 groupes de 10 suivis pendant 20j: -groupe CTRL : 10 rats sans ligatures -groupe PARO : 10 rats avec ligature sur la région cervicale de la 1ère molaire maxillaire droite	Score GBI Mesure des PP de la dent ligaturée sur 3 points MV, V et DV. Mesure de l'activité MPO dans le tissu gingival. Mesure de la perte osseuse alvéolaire en plusieurs points et évaluation histopathologique (densité des PMN et vaisseaux sanguins)	Poids du foie Evaluation histopathologique du foie : score de stéatose et densité de mastocytes (DMCs), comptage des péricytes du foie par immunohistochimie Mesure des niveaux de GSH et MDA hépatiques Mesure des ALT et AST sériques.	poids corporel	Foie normal chez CTRL mais chez PARO: augmentation du score de stéatose. L'analyse histologique montre une stéatose microvésiculaire intense dans zone de la veine centrale avec légère constriction et perte partielle de l'organisation en rayon des hépatocytes (dégénération et variation de taille des hépatocytes). Pas de fibrose ni d'augmentation de DMCs observées. Baisse des péricytes chez PARO vs CTRL. Le GSH hépatique diminue chez PARO vs CTRL tandis que le MDA augmente. Pas de différences significatives des niveaux d'ALT et AST chez PARO vs CTRL.	Les effets systémiques provoqués par la parodontite sur le foie (comme la stéatose microvésiculaire) semblent être dus à l'augmentation du stress oxydatif et à une peroxydation des lipides accompagnées par une baisse du nombre de péricytes.

Larissa dos Santos Pessoa et al ⁶⁸ (Brésil)	Etude expérimentale chez l'animal in vivo	Comparer les dommages hépatiques chez des rats ayant eu une parodontite provoquée par 1 ou 2 ligature(s).	100 % de femelles	18 rats Wistar randomisés en 3 groupes: -groupe CTRL : 6 rats sans ligature -groupe PARO1 : 6 rats avec la 1ère molaire mandibulaire droite ligaturée -groupe PARO2 : 6 rats avec ligatures sur les 1ères molaires mandibulaires droite et gauche. Les ligatures sont laissées en place pendant 20j.	Mesures de GBI, PP sur 3 sites (MV, V et DV) et de la mobilité dentaire de la dent ligaturée. Mesure de la perte osseuse alvéolaire sur 3 points en lingual. Mesures de la concentration de MDA et de l'activité MPO dans la gencive autour de la dent ligaturée.	Poids du foie. Mesures de la concentration de MDA et de l'activité MPO dans le foie Analyse histopathologique du foie : score PAS (degré d'accumulation de glycogène), scores stéatose/inflammation/nécrose, densité des mastocytes. Concentrations de cholestérol total, triglycérides et glutathion (GSH) dans le foie. Mesure des ALT et AST sériques.	poids corporel	Scores stéatose et PAS augmentés chez PARO1 et 2 vs CTRL. La GSH hépatique diminue chez PARO1 et 2 vs CTRL. MDA, cholestérol et triglycérides hépatiques augmentent chez PARO1 et 2 vs CTRL. Pas de différences observées entre les 3 groupes pour le poids corporel et hépatique, la densité de mastocytes et la MPO hépatiques ainsi que pour les niveaux d'ALT et d'AST sériques. Aucune différence significative observée entre PARO1 et PARO2.	1 ou 2 ligatures sont suffisantes pour induire une NAFLD mais la stéatose causée par 2 ligatures n'est pas plus étendue et sévère que celle provoquée par 1 ligature.
Vasconcelos et al ⁶⁹ (Brésil)	Etude expérimentale chez l'animal in vivo	Etudier les altérations des fonctions du foie et de sa structure, induites par la parodontite en utilisant un modèle expérimental.	100 % de femelles	20 rats Wistar répartis en 2 groupes randomisés: -groupe CTRL : 10 rats sans ligature. -groupe PARO 10 rats avec ligature sur 1ère molaire mandibulaire droite ou gauche pendant 20j.	Mesure des scores GBI et de mobilité dentaire, de la PP et de la perte osseuse alvéolaire en 3 points de la dent ligaturée Mesure de l'activité de MPO dans le tissu gingival.	Poids du foie. Mesure de l'activité de MPO dans le foie. Evaluation histopathologique: scores de stéatose, d'inflammation et de nécrose, nombre d'hépatocytes binuclés et de la DMCs, mesure de la phosphatase alcaline (AlkP) par immunohistochimie. Observation des hépatocytes au microscope (MET): nombre et taille des gouttelettes lipidiques (LD), nombre d'hépatocytes avec ≥ 2 noyaux, distance entre les citernes du RER, taille des mitochondries, score d'accumulation de glycogène dans le cytoplasme. Mesure des concentrations de GSH, MDA, NO ₃ /NO ₂ , IL1β, TNFα, hépatiques et	poids corporel	Pas de différence de poids corporel et hépatique entre les groupes. Dans le sang, niveaux d'AlkP, cholestérol total et triglycérides > chez PARO vs CTRL mais augmentations non significatives pour AST, ALT, GGT et glucose. Dans le foie, niveaux de cholestérol total, triglycérides, NO ₃ /NO ₂ et MDA > chez PARO vs CTRL et niveau GSH < chez PARO vs CTRL mais pas de différences significatives pour niveaux hépatiques de IL1β et TNFα. Analyse histologique: nombre de cellules + à l'AlkP et hépatocytes binucléés > chez PARO vs CTRL. Stéatose microvésiculaire, perte de l'organisation en rayon des hépatocytes autour de la veine centrale et congestion des veines sinusoidales chez PARO (CTRL: structures histologiques normales). Pas de différences	La parodontite expérimentale a causé des changements immunohistochimiques, histopathologiques, oxydatifs, biochimiques et des ultrastructures/des organites dans le foie des rats.

						mesure du cholestérol total et des triglycérides dans le foie. Mesure des concentrations dans le sang : AlkP, AST, ALT, GGT, glucose, cholestérol total, HDL et triglycérides.	significatives des scores inflammation/nécrose et DMCs. Au MET, 53% de LD en plus et 92% plus larges chez PARO vs CTRL, dilation des citernes du RER, mitochondries plus larges et moins denses aux électrons, accumulation glycogène > chez PARO vs CTRL.	
Mester et al⁷⁰ 2018 (Roumanie)	Etude expérimentale chez l'animal in vivo	Evaluer les effets d'une parodontite induite par ligatures dans le développement et la progression de la fibrose du foie chez des rats	100 % de femelles	24 rats Wistar albinos de 200-220g divisés 4 groupes: - groupe CTRL : 6 rats sans ligature sacrifiés à J0 - groupe PER7 : 6 rats avec ligatures pendant 7 jours sacrifiés à J7 -groupe PER14 : 6 rats avec ligatures pendant 14j sacrifiés à J14 -groupe PER21 : 6 rats avec ligatures pendant 21j sacrifiés à J21. Les ligatures sont placées sur les incisives mandibulaires.	Mesure de GI (index gingival) + TM (mobilité dentaire). Analyse de la perte osseuse alvéolaire linéaire sur 3 sites, de la densité minérale osseuse (BMD) et du ratio volume osseux/volume tissulaire (BV/TV). Analyse histologique: score d'infiltration de cellules inflammatoires dans les tissus parodontaux (ICI), score d'activité ostéoblastique et nombre d'ostéoclastes. Mesure du stress oxydatif gingival et sérique via le niveau de MMP8, MDA et du ratio GSH/GSSG	Mesure des ALT et AST sériques Mesure des MMP8, MDA, ratio GSH/GSSG hépatiques. Echographie abdominale avec mesure du diamètre de la veine porte. Analyse histopathologie du foie: index d'activité histologique (HAI) qui mesure l'activité nécro-inflammatoire en combinant les scores d'inflammation portale, de nécrose péri-portale, de dégénération intralobulaire/nécrose focale et de fibrose	Aggravation des signes de la parodontite avec la durée d'exposition. Les concentrations de MMP8 sériques et gingivales > chez PER21 vs CTRL, PER7, PER14. La concentration de MMP8 hépatiques > chez PER21 vs CTRL. Les MDA sériques et hépatiques augmentent entre CTRL et PER21 mais MDA gingival est à son niveau le plus élevé à PER7. Le ratio GSH/GSSG diminue progressivement dans la gencive, le sérum et le foie entre CTRL et PER21. Les AST et ALT sériques > chez PER7, PER14 et PER21 mais la différence est significative uniquement pour ALT entre PER7 et PER14. Pas de différences observées entre les groupes à l'échographie abdominale. A PER21, le foie est congestionné, plus gros et légèrement irrégulier à l'état macroscopique. Analyse histologique du foie: HAI > chez PER7, PER14 et PER21 vs CTRL et HAI > chez PER14 et PER21 vs PER7.	Corrélation positive entre les lésions parodontales et hépatiques. La parodontite semble être un facteur de risque de la fibrose du foie.

A PER7: réaction inflammatoire dans l'espace porte. A PER14, foyers de nécrose bien délimités associés à un infiltrat inflammatoire. A PER21, l'espace porte est atteint par la fibrose modérée et la nécrose.									
Komazaki et al ⁷¹ . 2017 (Japon)	Etude expérimentale chez l'animal in vivo (1ère partie de l'étude)	Etudier l'influence de l'infection par A.a. sur le microbiote intestinal, le métabolisme lipidique et glucidique et sur la stéatose du foie.	inconnu	4 groupes de souris C57BL/6J (nombre inconnu): -groupe BD/Co : souris sous régime normal et sans administration de Aa -groupe BD/Aa : souris sous régime normal avec administration de Aa -groupe HFD/Co : souris sous régime riche en graisse sans administration de Aa -groupe HFD/Aa : souris sous régime riche en graisse avec administration de Aa. L'administration de Aa (ou de solution saline pour Co) se fait à l'aide d'une seringue alimentaire 6x/sem pendant 6sem	Administration orale de Aa 6x/sem pendant 6sem	Poids du foie Analyse histologique du foie Mesure du glucagon plasmatique, tests de tolérance au glucose (GTT) et test de tolérance à l'insuline (ITT). Mesure de l'ARNm dans le foie des enzymes Acc1 et Glck impliquées respectivement dans les métabolismes lipidique et glucidique. Mesure de l'ARNm d'IL6, IL1β et TNFα dans le foie Analyse des différences d'expression de gènes dans le foie, entre BD/Aa et BD/Co par microarray (puces ADN). Analyse du métabolisme glucidique dans le foie: glucose plasmatique, expression des ARNm Prkaca et Prkacb (protéine kinase AMPc avec sous unités α et β activées), de la phosphorylation d'Akt (pAkt), et de l'activation d'Erk par insuline (PERk).	Poids corporel, volume de graisse viscérale, sous-cutanée et totale par micro CT Analyse de la composition du microbiote intestinal (par séquençage ARNr 16S et métagénomique)	Poids corporel, volumes de graisses viscérale, sous-cutanée et totale augmentent chez HFD/Aa vs HFD/Co à 12sem. A 12sem, accumulation marquée de lipides dans le foie chez HFD/Aa vs HFD/Co. L'expression des ARNm d'Acc1 et Glck > chez HFD/Aa vs HFD/Co et > chez BD/Aa vs BD/Co. L'analyse par microarray révèle une différence d'expression de 266 gènes entre BD/Aa et BD/Co. L'administration orale d'Aa augmente l'expression de gènes impliqués dans les voies de signalisation du glucagon, de l'adipocytokine et de la résistance à l'insuline: pAkt hépatique diminue dans le foie chez BD/Aa vs BD/Co et chez HFD/Aa vs HFD/Co. Aa modifie la composition du microbiote intestinal avec une augmentation de la biosynthèse d'acides gras et une diminution de leur dégradation.	L'infection par Aa affecte la NAFLD par altération du microbiote intestinal et altération du métabolisme du glucose

Sasaki et al ⁷² . 2018 (Japon)	Etude expérimentale chez l'animal in vivo	Etudier les effets d'une injection en intraveineuse de Pg passée aux ultrasons (US) sur le métabolisme du glucose et des lipides, sur la stéatose hépatique et le microbiote intestinal chez la souris	100 % de mâles	20 souris C57BL/6J nourries avec un régime riche en graisse pendant 12sem puis randomisées en 2 groupes: -groupe HFD/Pg : 10 souris reçoivent une injection de Pg inactivée par US 2X/sem pendant 12sem -groupe HFD/Co : 10 souris reçoivent une injection de solution saline (HFD/Co).	Injection de Pg inactivée par US 2x/sem pour HFD/Pg. Mesure des endotoxines de Pg dans le plasma.	Analyse histologique du foie: score stéatose. Mesures du glycogène et des triglycérides dans le foie. Mesure de l'expression d'ARNm de protéines impliquées dans le transport/métabolisme du glucose et des lipides ainsi que de l'ARNm de cytokines pro-inflammatoires (TNF α , IL6 et TGF β). Insuline plasmatique, GTT et ITT. Analyse par microarray de gènes exprimés/régulés dans le foie.	Poids corporel, volume des graisses viscérale, sous-cutanée et totale par micro-CT. Analyse du microbiote intestinal (via les selles), par séquençage génétique ARNr 16S et assignement taxonomique et métagénomique.	Poids corporel et volume des graisses viscérale, sous-cutanée et totale > chez HFD/Pg vs HFD/Co. Diminution de GTT, et augmentation ITT chez HFD/Pg vs HFD/Co avec tendance à l'augmentation de la glycémie (mais différence non significative). L'accumulation de lipides, la taille des gouttelettes lipidiques et le niveau de triglycérides et de glycogène > chez HFD/Pg vs HFD/Co. Expression d'ARNm de Glut2 (transporteur de glucose), glucose-6-phosphatase, de Glck et d'Acc1 > chez HFD/Pg vs HFD/Co dans le foie. L'analyse par micro-array montre que 1278 gènes sont exprimés différemment entre HFD/Pg et HFD/Co dans le foie: l'expression des gènes impliqués dans le métabolisme des acides gras, de l'hypoxie, et de la voie de signalisation TNF α via NF κ B et l'adipogénèse augmente chez HFD/Pg. Le microbiote intestinal change de composition bactérienne et sa diversité diminue.	L'endotoxémie, issue de Pg soumise aux ultrasons, aggrave la NAFLD, augmente la résistance à l'insuline et inhibe le métabolisme du glucose. Elle modifie aussi le microbiote intestinal.
---	---	--	----------------	---	--	--	---	---	---

Yoneda et al. ⁷³ . 2012 (Japon)	Etude expérimentale chez l'animal in vivo (1 partie de l'étude)	Evaluer les relations entre la NAFLD et l'infection par Pg, un agent causal majeur de la parodontite.	inconnu	Souris C57BL/6J avec NAFLD randomisées en 3 groupes (nombre inconnu): -groupe HFD/CTRL: souris soumises à un régime HFD et injection d'un véhicule à 4sem -groupe HFD/Pg: souris sous régime HFD et injection de Pg à 4sem -groupe BD/Pg: souris avec régime BD et injection de Pg à 4sem. Observations à 12 et 20sem du début de l'expérience.	injection de Pg fimA génotype II (pas d'indication sur le nombre d'injection).	Sélection de souris souffrant de NAFLD Poids du foie Analyse histologique du foie Niveaux hépatiques d'ALT/AST et des triglycérides	poids corporel	Les souris HFD/Pg ont un poids corporel et hépatique > HFD/CTRL À l'analyse histologique, l'accumulation lipidique > chez HFD/Pg vs HFD/CTRL et > chez HFD/Pg vs BD/Pg. Augmentation des ALT et triglycérides hépatiques chez HFD/Pg	L'infection par Pg chez des souris NAFLD avec un régime riche en graisse pourrait accélérer la NAFLD
Yue et al. ⁷⁴ . 2020 (Chine)	Etude expérimentale chez l'animal in vivo	Clarifier le mécanisme immunitaire des lésions hépatiques induites par la parodontite en utilisant un modèle animal	100 % de mâles	24 rats Wistar de 200-220g divisés en 2 groupes randomisés: -groupe CTRL : 12 rats sans ligature -groupe PARO : 12 rats avec ligatures sur les 1ères molaires maxillaires droite et gauche pendant 8sem	Mesure de paramètres parodontaux dans les zones de ligatures: GI, TM (mobilité dentaire) et PP mesurée sur 3 sites (MV, V et DV). Mesure du volume osseux, de BMD et du ratio BV/TV (volume osseux/ volume tissulaire). Recherche de tout changement histologique des tissus parodontaux. Mesures sériques des marqueurs de stress oxydatif: T-AOC (capacité antioxydante totale), SOD et MDA.	Mesure des ALT, AST, GGT et AlkP sériques ainsi que du cholestérol total et des triglycérides sériques et hépatiques. Mesure du MDA hépatique. Evaluation histologique du foie: score stéatose, poids du foie. Mesures hépatiques par immunohistochimie de MyD88, TNFα, IL6 et TLR4 Mesure de l'expression hépatique de NFκB par immunofluorescence. Mesure de l'expression d'ARNm dans le foie de MyD88, TNFα, NFκB, IL6 et TLR4. Western blot de la présence dans le foie de MyD88, TLR4, NFκB p65, IκBα et p-IκBα.	Poids corporel	Poids corporel et hépatique > chez PARO vs CTRL. AST, ALT, GGT et AlkP sériques > chez PARO vs CTRL. Cholestérol total, triglycérides et MDA sériques et hépatiques > chez PARO vs CTRL. T-AOC sérique < chez PARO vs CTRL mais augmentation non significative pour SOD sérique. Les morphologies macroscopique et microscopique du foie sont normales pour CTRL mais il y a une augmentation du volume et une couleur plus pâle chez PARO et l'analyse histologique montre une inflammation et une stéatose. L'immunohistochimie montre une expression de TLR4, MyD88, IL6 et TNFα > chez PARO vs CTRL. L'immunofluorescence montre une expression de NFκB > chez PARO vs CTRL. L'expression d'ARNm dans le foie de TLR4, MyD88, IL6,	La parodontite induite par ligature peut conduire à une inflammation et une stéatose hépatiques chez le rat. Les voies de communication cellulaire TLR4/MyD88/ NFκB semblent jouer un rôle dans la pathogenèse.

									TNFα et NFκB > chez PARO vs CTRL. L'expression protéique de TLR4, MyD88, NFκB p65, et p-IκBα > chez PARO vs CTRL.
Tomofuji et al ⁷⁵ 2009 (Japon)	Etude expérimentale chez l'animal in vivo	Etudier si l'amélioration de l'inflammation parodontale affecte cliniquement les niveaux sériques de LPS et les changements pathologiques hépatiques chez le rat avec une parodontite.	100 % de mâles	30 rats divisés en 5 groupes randomisés - CTRL4 : 6 rats avec application d'eau dans le sulcus pendant 4sem -CTRL8 : 6 rats avec application d'eau dans le sulcus pendant 8sem -PAR4 : 6 rats avec application de LPS d'E. coli et protéases de Streptomyces griseus pendant 4sem -PAR8 : 6 rats avec application de LPS et protéases pendant 8sem -BROS : 6 rats avec application de LPS et protéases pendant 8sem et brossage électrique de la gencive palatine 1x/j pendant les 4 dernières semaines	Mesures sériques de LPS, TNFα et de ROS total. Analyse histologique de la région molaire maxillaire: densité de PMN et niveaux de perte de collagène et de perte osseuse alvéolaire.	Analyse histologique du foie: scores stéatose/inflammation/nécrose. Concentration hépatique de 8-OHdG.	absence de différence de poids et d'inflammation entre les groupes, au début de l'étude	LPS sériques > chez PAR8 vs BROS. TNFα et ROS total sériques > chez PAR4 et PAR8 vs CTRL4 et CTRL8. Score d'inflammation > chez PAR4 et PAR8 vs CTRL4 et CTRL8. Score de stéatose > PAR8 vs CTRL8. Scores inflammation et stéatose > chez PAR8 vs BROS. Pas de différences significatives entre les groupes pour le score de nécrose. Niveau hépatique d'8-OHdG > chez PAR4 et PAR8 vs CTRL4 et CTRL8, > chez PAR8 vs PAR4 et BROS, > chez BROS vs CTRL8	Le brossage favorise la guérison des lésions parodontales, diminue la concentration de LPS sériques et réprime les lésions hépatiques chez le rat avec parodontite induite.

Dos Santos Carvalho et al.⁷⁶ 2017 (Brésil)	Etude expérimentale chez l'animal in vivo	Etudier si la stéatose et le stress oxydatif causés dans le foie par une parodontite expérimentale sont réversibles	100 % de femelles	24 rats Wistar divisés en 3 groupes randomisés: -CTRL : 8 rats sans ligature pendant 20j -PARO : 8 rats avec ligature sur la 1ère molaire droite mandibulaire pendant 20j -P20-P20 : 8 rats avec ligature pendant 20j puis sans ligature pendant 20j (à la dépose de la ligature application de gel à la chlorhexidine à 2%).	Mesures de GBI et PP sur 3 sites (MV,V et DV) ainsi que de la perte osseuse alvéolaire sur 3 points en lingual. Recherche de modifications histologiques des tissus parodontaux. Mesure de l'activité MPO dans le tissu gingival.	Poids du foie. Analyse histologique du foie: scores de stéatose/ inflammation/ nécrose Mesure de la densité des mastocytes. Concentration de GSH, MDA, cholestérol total et des triglycérides hépatiques. Mesure des AST, ALT, albumine, GGT et cholestérol total sériques.	poids corporel	Pas de différences significatives entre les 3 groupes pour les mesures d'ALT, d'AST, d'albumine et de GGT. Cholestérol total sérique et hépatique, triglycérides hépatiques > chez PARO vs CTRL et P20-P20 mais pas de différences entre P20-P20 et CTRL. MDA hépatique > chez PARO vs P20-P20 et CTRL et > chez P20-P20 vs CTRL. GSH dans le foie < chez PARO vs P20-P20 et CTRL. Entre les 3 groupes, pas de différences significatives de densité de mastocytes dans le foie et de scores inflammation/nécrose mais score de stéatose > chez PARO vs P20-P20 et CTRL. Chez P20-P20, les hépatocytes présentent une organisation en rayons, sans congestion sanguine dans les sinusoides contrairement au groupe PARO.	La stéatose microvésiculaire causée par la parodontite induite chez le rat est réversible après retrait des ligatures.
Pavlic a et al.⁷⁷ 2008 (Slovénie)	Etude observationnelle rétrospective chez l'animal post-mortem	Tester l'hypothèse de la présence d'une corrélation entre le degré d'atteinte de la maladie parodontale et le degré d'atteintes lésionnelles d'organes distants.	26 mâles et 18 femelles	44 petits chiens décédés de manière naturelle ou euthanasiés pour raisons médicales, âgés de 6 à 15ans avec une médiane de 12,6ans. Exclusion des chiens sans parodontite, ayant ≥ 4 dents absentes ou des anomalies anatomiques/ maladie significatives. Le degré d'atteinte parodontale et le poids, les lésions des valves atrioventriculaires, des artères, du foie et des reins sont étudiés.	Examen parodontal avec GR et PP mesurés en 6 points/dent et mesure de la circonférence équatoriale de chaque dent. Chaque PP > 1mm est X par 1/6 de la circonférence de la dent et additionnées aux 5 autres mesures de la dent, puis l'ensemble des surfaces de toutes les dents sont additionnées pour estimer une aire d'atteinte parodontale (PDB)	Score du degré de lésions pathologiques: 0: pas de lésions détectées, 1: inflammation mineure à légère focale ou diffuse du parenchyme ou du système porte, 2: inflammation modérée focale ou diffuse et/ou légère fibrose focale ou multifocale, 3: inflammation sévère focale ou diffuse et/ou fibrose focale modérée, 4: inflammation sévère multifocale ou diffuse et/ou fibrose focale modérée, 5: inflammation sévère diffuse et/ou cirrhose.	Analyse histologique identique au foie pour: les valves atrioventriculaires, les artères et les reins. Pesée de l'animal. Age et genre de l'animal.	L'augmentation de PDB est corrélée à l'augmentation de poids. 61% des mâles ont un score de degré de lésions pathologiques = 2 tandis que 61% des femelles ont un score = 1. Pour chaque cm2 de PDB supplémentaire, il y a 1,2 X plus de risque d'avoir un degré d'atteinte lésionnelle plus élevé pour le foie (1,4 pour le rein et la valve atrioventriculaire.	Les résultats de cette étude ont montré un lien entre le degré d'atteinte parodontale et le degré d'atteinte lésionnelle d'organes internes chez cette population, impliquant que la parodontite pourrait contribuer à des pathologies systémiques chez le chien.

Excepté l'étude de Pavlica (2008), qui est une étude observationnelle réalisée à partir d'autopsies de chiens, tous les articles sont des études in vivo et étudient l'impact d'une parodontite sur le foie.

Afin de faciliter les comparaisons entre les groupes et de limiter les biais, les études interventionnelles utilisent des animaux de même sexe : 7 études utilisent exclusivement des mâles et 5 études comportent uniquement des femelles. Cependant, les études de Komazaki (2017) et de Yoneda (2012) n'apportent pas d'indications sur ce point ni sur le nombre d'individus.

L'étude de Pavlica (2008) est réalisée sur un groupe mixte (avec une proportion légèrement plus élevée de mâles)

Dans le cas des études interventionnelles, la parodontite est simulée par diverses méthodes. Le modèle le plus utilisé est la ligature : avec des durées de 7 jours à 8 semaines. L'étude de Kuraji et al (2006) combine la ligature avec l'application topique de *P. gingivalis*. Tomofuji et al (2007 et 2009) appliquent au niveau du sulcus de premières molaires, des LPS (issues d'*E.Coli*) et protéases (issues de *Streptomyces griseus*) pendant 4 et 8 semaines. Bien que les LPS et protéases ne soient pas issues de bactéries parodontopathogènes, des signes d'atteintes parodontales et d'inflammation sont observés. Les études de Fujita et al (2018) et de Sasaki et al (2018) utilisent respectivement des injections LPS (issus de *P. gingivalis*) dans la muqueuse palatine et de *P. gingivalis* inactivée par ultrasons. Dans les modèles de Hyvärinen et al (2009) et de Yoneda et al (2012), la parodontite est simulée respectivement par des injections d'*A. actinomycetemcomitans* et de *P. gingivalis*. L'étude de Komazaki et al (2017), étudie l'impact potentiel de la parodontite via une altération du microbiote intestinal par l'administration par seringue alimentaire d'*A. actinomycetemcomitans*.

L'analyse histologique du foie étant le gold standard pour le diagnostic de pathologies hépatiques, toutes les études chez l'animal comportent une analyse macroscopique et microscopique du foie. Elles mesurent notamment le degré de stéatose, d'inflammation et de nécrose. Certaines mesurent également la présence de cellules immunitaires (ex : densités de mastocytes) ou l'expression et/ou la concentration de cytokines pro-inflammatoires (ex : $TNF\alpha$, $IL1\beta$, $IL6$,...) et de marqueurs de stress oxydatif (ex : 8-OHdG, MDA...) dans le tissu hépatique.

Une majorité d'études présente également des mesures des transaminases (ALT, AST, GGT) et de la CRP fréquemment utilisées pour dépister des pathologies hépatiques chez l'homme. Quelques études s'intéressent aux perturbations des métabolismes glucidique et lipidique : mesures sériques et hépatiques du glucose, du cholestérol, des triglycérides ou de l'expression de gènes ou d'enzymes impliqués dans ces métabolismes.

Pour l'ensemble des articles, la parodontite semble avoir des effets sur le foie par perturbation des métabolismes glucidique et notamment lipidique. Cette altération se traduit surtout par une stéatose légère à modérée et parfois une inflammation, en particulier dans la région portale. La stéatose induite par la parodontite semble être moins importante que celle induite par un régime riche en graisse et pourrait ne pas être suffisante pour déclencher une pathologie hépatique. Cependant, la parodontite combinée à une alimentation riche en graisses montre des effets plus marqués avec parfois des signes de fibrose.

L'étude de Pessoa et al (2018) indique que la stéatose provoquée par deux ligatures ne semble pas plus sévère et étendue que celle provoquée par une seule ligature. En revanche, les études de Mester et al (2018) et de Pavlica (2008) observent une aggravation des lésions lorsque la durée de la parodontite augmente ou lorsque la parodontite est plus sévère ou plus étendue.

Selon les études et selon les paramètres pris en compte, l'inflammation et le stress oxydatif sériques et hépatiques augmentent mais les différences observées ne sont pas toujours significatives. Seules les études de Kuraji et al (2016), de Mester et al (2018), de Yoneda et al (2012) et de Yue et al (2020) montrent une augmentation significative de certaines transaminases chez des groupes atteints de parodontite (en général combinée à une alimentation riche en graisse). Les transaminases pourraient ne pas être suffisamment représentatives des lésions hépatiques provoquées par la parodontite. A l'inverse, la parodontite même combinée à une alimentation riche en graisse pourrait ne provoquer que des lésions hépatiques sans conséquences cliniques.

La stéatose et l'inflammation hépatique induite par la parodontite pourraient se faire via le passage de bactéries dans le sang ou par la perturbation du microbiote intestinal mais surtout par le biais des LPS et protéases. Ces endotoxines semblent provoquer une augmentation du stress oxydatif et des cytokines pro-inflammatoires. Yue et al (2020) montrent que les LPS pourraient augmenter la production de cytokines pro-inflammatoires via les voies de communication TLR4/MyD88/NFκB. L'inflammation induite par la parodontite semble de manière plus ou moins directe, également perturber les métabolismes glucidique et lipidique : excès de stockage de glycogène, résistance à l'insuline, accumulation de gouttelettes lipidiques, augmentation du cholestérol et des triglycérides dans le foie et dans le sang,...

Tomofuji et al (2009) et Dos Santos Carvalho et al (2017) montrent que les lésions hépatiques observées pourraient être réprimées ou réversibles en cas d'amélioration parodontale (respectivement par brossage et retrait des ligatures).

Ces résultats sont toutefois à modérer : les résultats chez l'animal ne sont pas parfaitement transposables chez l'homme et le nombre d'animaux par groupe reste très limité. La parodontite induite provoque souvent une inflammation sévère et rapide et est parfois simulée par des injections de bactéries parodontopathogènes. En outre, les durées d'exposition sont relativement courtes et peuvent ne pas suffire à observer des lésions qui pourraient être cumulatives. Or la parodontite chez l'homme est principalement chronique : l'inflammation est souvent plus modérée mais plus durable.

3.3.4. Etudes chez l'homme :

3.3.4.1. NAFLD :

Abréviations utilisées dans le tableau 3 :

A : ans ; j : jour ; sem : semaine

moy : moyenne ; méd : médiane

ATCD : antécédent

OH : alcool

ATB : antibiotiques

IMC : indice de masse corporelle

NFS : numération de la formule sanguine

PA : pression artérielle ; PAsyst : pression artérielle systolique ; PAdia : pression artérielle diastolique

FC : fréquence cardiaque

ECBU : examen cytobactériologique des urines

Ag/Ac: antigènes/anticorps ; VHB/VHC : virus des hépatites B et C

LDH : lactate déshydrogénase

γ GTP : gamma-glutamyltranspeptidase

BOP : bleeding on probing (saignement au sondage)

CAL : clinical attachment loss (perte d'attache clinique) ; PP : profondeur de poche

CPI : community periodontal index, standard établi par l'OMS : mesures sur 10 dents index représentatives des 6 sextants. En l'absence d'une dent index, les mesures se font sur les dents restantes du sextant et le score le plus élevé est conservé.

BPE : basic periodontal examination

HOMA-IR : homeostasis model of assessment of insulin resistance (test de résistance à l'insuline)

FLI : fatty liver index, algorithme tenant compte de l'IMC, du tour de taille, du taux de triglycérides, du taux de GGT. Lorsque la valeur est $\geq 60\%$ alors la probabilité de la présence de NAFLD est forte.

HSI : hepatic steatosis index

MetS : syndrome métabolique ; présence d'un syndrome métabolique si au moins 3 critères suivants sont présents :

- Pression artérielle systolique $>130\text{mmHg}$ ou diastolique $> 85\text{mmHg}$ (ou traitement)
- Glycémie à jeun $> 126\text{mg/dL}$ ou diabète diagnostiqué et/ou traité
- HDL $< 40\text{mg/dL}$ chez la femme ou $< 50\text{mg/dL}$ chez l'homme
- Tour de taille $\geq 85\text{cm}$ chez la femme ou $\geq 90\text{cm}$ chez l'homme
- Triglycérides à jeun $> 150\text{mg/dL}$ (ou traitement)

Tableau 3 : Synthèse des résultats des études sur la relation entre la NAFLD et la parodontite chez l'homme

Auteurs date de publication et pays	Type d'étude, niveau de preuve	Objectifs	Nombre de participants, population étudiée	Age	% de femmes	Critères inclusion/exclusion	Critères diagnostiques ou associés à la parodontite	Critères diagnostiques ou associés à des pathologies hépatiques	Autres facteurs pris en compte	Résultats principaux	Conclusion
Saito et al ⁷⁸ , 2006 (Japon)	Etude transversale (niveau 4/ Grade C)	Clarifier les relations entre parodontite et affections hépatiques chez des femmes japonaises en apparente bonne santé.	172 Japonaises dentées en apparente bonne santé	de 20 à 59A, moy: 40,9A (+/- 11,4A)	100 %	exclusion des sujets édentés	Sondage de 6 sites/dent sur des dents index représentatives des 6 sextants. Chaque sextant est codé en fonction de la PP la plus profonde /sextant: PP ≤ 3,5mm = 0; PP entre 4 et 5,5mm = 1; PP ≥ 6mm = 2. Evaluation de la sévérité de la parodontite : total des codes des 6 sextants / nombre de sextants. Tous les sujets avec un score de 1 ou 2 (PP ≥ 4mm) sur au moins 1 sextant sont considérés comme ayant une parodontite	Niveaux sériques d'AST, ALT, ratio AST/ALT, LDH, γGTP, ALP, cholinestérase, bilirubine, albumine, ratio albumine/globuline, créatinine, acide urique, cholestérol total, HDL et LDL, triglycérides, hématies, leucocytes et plaquettes.	âge, tabac (en paquet/année), hygiène orale (estimée par nombre et durée de brossage/j), IMC, % de masse grasseuse (estimée par rayons X), glycémie et HbA1c	La sévérité de la parodontite est associée à une augmentation des niveaux sériques d'AST, ALT, γGTP, cholinestérase, LDH et une diminution du cholestérol HDL (même après ajustement sur l'âge, le tabac, l'hygiène orale, l'IMC et le % de masse grasseuse). L'incidence de la parodontite (PP≥4mm) chez les femmes augmente significativement avec les niveaux sériques d'AST, ALT, cholinestérase et ratio AST/ALT < 1 (même après ajustement)	La stéatose hépatique semble être associée à la parodontite chez les femmes japonaises.

Furuta et al⁷⁹. 2010 (Japon)	Etude transversale (niveau 4/ Grade C)	Recherche s'il existe un lien entre le niveau des problèmes hépatiques (mesurés par le niveau d'ALT) et la parodontite chez des étudiants universitaires japonais en bonne santé.	2207 étudiants de 1ère année d'université en bonne santé	de 18 à 19A	43,54%	inclusion d'étudiants de 1ère année en bonne santé, non fumeurs et n'ayant pas de pathologie hépatique modifiant le taux d'ALT. Absence de consommation d'OH (théorique car OH interdit chez les moins de 20A au Japon)	Examen parodontal réalisé sur 2 quadrants aléatoires (1 maxillaire et 1 mandibulaire): PP (sites MV et V), nombre de dents présentes, nombre de dents cariées, % de sites BOP La parodontite est définie par PP ≥ 4mm sur au moins 1 site Questionnaire (oui/non) : visites régulières chez le dentiste, utilisation de fil dentaire ou de brosse interdentaire	3 groupes définis par le niveau d'ALT: -ALT normal (≤ 20 UI/L) -ALT subclinique (entre 21 et 40 UI/L) -ALT anormal (≥ 41 UI/L). Le diagnostic de NAFLD est identifié par une élévation d'ALT chez les patients obèses et asymptomatiques. Niveau cholestérol total (normal ou élevé) et hémoglobine.	IMC (normal ou surpoids/obésité). PA (pression artérielle, FC (fréquence cardiaque) et ECBU.	Les hommes avec des ALT anormales ont 2,3 fois plus de risque d'avoir une parodontite par rapport à ceux avec un niveau normal d'ALT. Chez les hommes, absence d'association significative retrouvée entre la parodontite et l'IMC. Chez les femmes, un IMC ≥ 25kg/m2 multiplie par 4,5 le risque d'avoir une parodontite par rapport à un IMC normal mais pas d'association retrouvée entre le niveau d'ALT et la parodontite.	Un niveau élevé d'ALT pourrait être un indicateur de risque potentiel de parodontite chez les hommes jeunes. À l'inverse, une parodontite pourrait contribuer à des problèmes hépatiques.
Akinkugbe et al⁸⁰. 2018 (USA)	Etude transversale (niveau 4/ Grade C)	Examiner l'association entre parodontite et indicateurs de NAFLD dans divers groupes d'hommes et de femmes d'origine hispanique/latino-américaine.	11914 participants à l'Hispanic Community Health Study/study of Latinos: habitants de grandes villes américaines, s'identifiant comme appartenant aux minorités cubaines, dominicaines, portoricaines, d'Amérique Centrale et d'Amérique du Sud.	de 18 à 74A. Moy: 40,4A	54,9%	exclusion des sujets avec : données manquantes, prise d'ATB prophylaxie requise pour un examen parodontal, consommation d'OH > 70g/sem pour les femmes et > 140g/sem pour les hommes, AgHBs ou AchC détectables, taux de saturation de la transferrine > 50%, édentement	Mesures des PP et CAL sur 6 sites/dents sur toutes les dents (sauf 3èmes molaires). Statut parodontal défini par 0, < 30% ou ≥ 30% de sites avec CAL ≥ 3mm ou PP ≥ 4mm.	Estimation du risque de NAFLD via -un taux élevé d'ALT: > 40 UI/L pour les hommes et > 31 UI/L pour les femmes. -un taux élevé d'AST: > 37 UI/L pour les hommes et > 31 UI/L pour les femmes. - FLI : forte probabilité de NAFLD si FLI ≥ 60% (précision de 84%)	Ethnie/pays d'origine, âge, sexe tour de taille (obésité abdominale si > 88cm chez les femmes et > 102cm chez les hommes, diabète acculturation, niveau d'étude, niveau d'activité physique, tabac	Association marginale non significative entre CAL ≥ 3mm et NAFLD suspectée/FLI ≥ 60%. Quand la parodontite est définie par PP ≥ 4mm, relation effet-dose avec NAFLD suspectée/FLI ≥ 60% mais plus après ajustement des covariables	Les précédentes associations rapportées entre la parodontite et la NAFLD n'ont pas été retrouvées dans cette étude chez divers groupes d'hommes et femmes hispaniques/latino-américains

Akinkugbe et al⁸¹. 2017 (Allemagne)	Etude de cohorte rétrospective (niveau 2/grade B)	Etudier l'association entre la parodontite et l'incidence de la NAFLD chez des participants de la Study of Health In Pomerania (SHIP)	2623 participants résidents de l'ouest de la Poméranie (SHIP0) et suivis sur une durée médiane de 7,7A avec 2 visites de suivi à 5A (SHIP1) et 10A (SHIP2)	de 20 à 79A et âge médian 46A à SHIP0	59%	Exclusion à SHIP0 si -consommation excessive d'OH -médicaments favorisant la stéatose hépatique -diagnostic d'hépatite B ou C dans l'année précédente ou Ag/Ac de VHB/VHC détectables dans le sang.	Mesures de CAL et PP sur 4sites/dent sur toutes les dents (sauf 3èmes molaires) de 2 quadrants. La parodontite est définie par CAL $\geq$ 3mm ou PP $\geq$ 4mm Groupes définis en fonction: - % de sites CAL $\geq$ 3mm (0%, < 30%, $\geq$ 30% + groupe sujets édentés) - % de sites PP $\geq$ 4mm (0%, <30%, $\geq$ 30% + groupe sujets édentés).	NAFLD diagnostiquée : -par échographie abdominale: signes de stéatose hépatique, et /ou ALT > 34,2 U/L pour les hommes et > 24 U/L chez les femmes (SHIP0 et SHIP2) -uniquement par ALT > 34,2 U/L chez les hommes et > 24 U/L chez les femmes (SHIP1)	Âge, sexe, OH, circonférence abdominale, IMC, niveau d'instruction, diabète, tabac et activité physique.	A SHIP0: 59,6% des participants ont PP $\geq$ 4mm et 88,4% ont CAL $\geq$ 3mm. Il y a environ 40% de perdus de vue au cours de l'étude (74% pour le groupe des sujets édentés). L'incidence de la NAFLD augmente légèrement dans les groupes < 30% et $\geq$ 30% vs 0% de CAL $\geq$ 3mm. En revanche, il n'y a pas de lien évident entre la NAFLD et une PP $\geq$ 4mm. La progression de la parodontite entre SHIP0 et SHIP1 est $\geq$ 1mm de CAL chez 17,3% des participants et $\geq$ 2mm de CAL chez 4,7% des participants.	Un antécédent de parodontite est un facteur de risque indépendant contribuant à l'augmentation de l'incidence de la NAFLD dans l'échantillon observé.
Shin H-S⁸². 2020 (Corée du Sud)	Etude transversale (niveau 4/ Grade C)	Rechercher la présence d'une association entre le statut parodontal et 2 indicateurs de NAFLD dans un échantillon représentatif de la population coréenne.	4061 participants à la KNHNES (Korea National Health and Nutrition Examination Survey) de 2010	> 19A	63,6 5%	Exclusions des sujets: -consommation d'OH > 2fois/sem de $\geq$ 7 verres (ou 5 verres de bières) pour les hommes ou > 5 verres (ou 3 verres de bières) pour les femmes -Ag VHB détectés -hépatite ou cirrhose liée au VHC -données manquantes	Mesure du CPI de l'OMS : -0: normal -1: saignement au sondage -2: présence de tartre -3: PP $\geq$ 3,5mm -4: PP $\geq$ 5,5mm. Poches parodontales si CPI $\geq$ 3. Sévérité de la parodontite définie en fonction du nombre de sextants avec CPI 3 ou 4: 0: absence de parodontite, 1: parodontite légère, $\geq$ 2: parodontite sévère.	Diagnostic de la NAFLD par 2 indicateurs validés: - FLI > 60%: dépendant des triglycérides, IMC, GGT et tour de taille. - HSI > 36%: dépendant du ratio ALT/AST, IMC, genre et diabète.	revenus du foyer, niveau d'éducation, tabac, OH, activité physique, diabète (ou traitement), IMC, hypertension (ou traitement), hypercholestérolémie (ou traitement)	FLI et HSI sont plus élevés en présence de poches parodontales chez les femmes vs les hommes. La moyenne ajustée de FLI augmente en présence de poches parodontales (pas pour HSI). Après ajustement, la sévérité de la parodontite augmente avec FLI mais pas pour HSI. La présence de poches parodontales est associée constamment avec FLI et HSI chez les femmes, dans le modèle séquentiel logistique (même après ajustement). Chez les femmes, seule la parodontite sévère est associée à FLI alors que les parodontites légère ou sévère sont associées à HSI avec un effet-dose.	Il y a une association significative entre la présence de poches parodontales (mesurées par CPI) et la NAFLD dans la population coréenne.

Kim et al⁸³ 2020 (Corée du Sud)	Etude transversale (niveau 4/ Grade C)	Evaluer la relation entre le FLI et la parodontite dans un large échantillon de la population coréenne en utilisant les données de la KNHNES de 2010	4272 coréens sélectionnés parmi les participants de la KNHNES de 2010 divisés en 2 groupes: - P: avec parodontite (n=1113) - N: sans parodontite (n=3159)	> 19A moy P= 53,1A (+/- 0,6A) moy N= 41,2A (+/- 0,5A)	P: 48,3 % N: 61,1 %	Exclusions des sujets avec: -cancer -maladie hépatique -insuffisance rénale -grossesse -consommation abusive d'OH (>30g/j) -données manquantes	Evaluation de l'hygiène orale par questionnaire: fréquence quotidienne de brossage et visites régulières chez le dentiste Détermination de la présence d'une parodontite par CPI ≥3. CPI 3: PP entre 3,5 et 5,5mm sur au moins 1 site d'une dent index CPI 4: PP >5,5mm sur au moins 1 site d'une dent index	Le FLI est divisé en 4 quartiles: - 1 ^{er} quartile: FLI < 12,4% (hommes) et 4,6% (femmes) - 2 ^{ème} quartile: FLI de 12,4 à 26,6 (h) et de 4,6 à 10,7 (f) - 3 ^{ème} quartile: FLI de 26,6 à 49,6 (h) et de 10,7 à 26,7 (f) - 4 ^{ème} quartile: FLI de 49,6 à 99,5 (h) et 26,7 à 95,6(f)	tabac, OH, exercice physique, niveau d'éducation, revenus du foyer syndrome métabolique si présence d'au moins 3 critères (cf légende MetS)	Après ajustement sur l'âge et le sexe, le groupe P a un OR de 1,73 pour le 4 ^{ème} quartile FLI vs 1 ^{er} quartile Dans le 4 ^{ème} quartile, la prévalence de la parodontite a - un OR de 1,45 chez le sous-groupe non diabétique - un OR de 2,89 chez le sous-groupe diabétique Après ajustement sur âge, sexe, tabac, exercice physique, consommation OH, revenus, éducation, fréquence de brossage et visites régulières chez le dentiste, groupe P: OR de 1,632 dans 4 ^{ème} quartile vs 1 ^{er} quartile.	L'augmentation du FLI peut être associée à la prévalence de la parodontite notamment chez le sujet diabétique.
Amidu et al⁸⁴ 2020 (Ghana)	Etude transversale (niveau 4/ Grade C)	Identifier les facteurs prédictifs cliniques et biochimiques de la stéatose hépatique chez des patients obèses présentant une parodontite	87 sujets obèses avec diagnostic de parodontite recrutés à l'hôpital	de 19 à 60A moy: 39,3A (+/- 10,5A)	66,7 %	Non communiqués	Fréquence de brossage et de visites chez le dentiste Parodontite diagnostiquée par un examen dentaire et parodontal basique: radiographies, mesures de PP et CAL sur 6sites/dent sur les 6 sextants. Parodontite légère si PP entre 3 et 5mm, modérée si PP entre 5 et 7mm et sévère si PP > 7mm	Evaluation du risque de stéatose hépatique par FLI: faible risque si < 60%, élevé si ≥ 60%. Mesures: créatine kinase, LDH, cholestérol total, HDL/LDL et VLDL, AST/ALT/ALP	âge, sexe, statut marital, niveau d'éducation, tabac, OH, activité physique, hygiène orale, IMC, tours de taille, de hanches, de bras et de cuisses, ratio tour de taille/tour de hanche, PA, risque coronaire	La prévalence de la stéatose hépatique est de 37,9%. Les facteurs associés à la stéatose hépatique sont : - l'âge: RR: 8,4 chez les 31-40A vs ≤ 30A et RR 5,48 chez > 40A vs ≤ 30A - le genre: RR 2,55 pour les femmes - la sévérité de la parodontite: RR: 5,95 pour une forme modérée et RR: 7 pour une forme sévère - Hypertension: RR: 4,24	Les facteurs de risque de stéatose hépatique chez les sujets obèses avec parodontite sont l'âge (entre 31 et 40A), le genre (femme), l'hypertension et la sévérité de la parodontite.
Iwasaki et al⁸⁵ 2018	Etude transversale	Etudier les relations entre la	1226 japonais ayant eu un examen	med: 50A	37%	Exclusions sujets si:	Examen buccal : nombre de dents restantes, PP sur 6	Diagnostic de la NAFLD par 2 spécialistes (après	âge, genre, activité physique,	Sur l'échantillon entier la prévalence de la NAFLD > chez PP entre 4 et 5mm et	Association positive entre la

(Japon)	(niveau 4/ Grade C)	NAFLD et la présence de PP≥4mm dans une étude transversale de la population japonaise ayant reçu un examen bucco-dentaire	bucco-dentaire	sans NAFLD : med: 48A (40-57A) avec NAFLD 53A (44-59A)	sans NAF LD : 44,6 % avec NAF LD: 17,1 %	-données manquantes -infection VHB/VHC (tests AgHB et AcHC -consommation abusive d'OH ≥20g/j -maladie hépatique auto-immune	sites/dents, BOP en % 3 groupes: - sans parodontite: PP≤3mm pour toutes les dents - parodontite légère ou modérée: PP entre 4 et 5mm - parodontite sévère PP≥6mm	exclusion d'autres antécédents ou pathologies hépatiques possibles): - stéatose à l'échographie - mesures sériques AST, ALT GGT, cholestérol total, triglycérides, HDL, LDL et CRP	consommation d'OH, tabac, diabète, IMC, tour de taille, PA.	PP≥6mm vs PP≤3mm. Chez les femmes, la prévalence de la NAFLD augmente aussi chez PP≥6mm vs PP entre 4 et 5mm. Après ajustement, chez les hommes, la prévalence de la NAFLD est corrélée à l'IMC, aux triglycérides, à la PA, et au taux de CRP Chez les femmes, la prévalence de la NAFLD est corrélée à l'âge, l'IMC, la présence de PP≥4mm, au cholestérol total, aux triglycérides, au HDL et CRP.	NAFLD diagnostiquée par échographie et la présence de PP>4mm dans une étude transversale au Japon.
Şurlin et al ⁸⁶ . 2020 (Roumanie)	Etude transversale (niveau 4/ Grade C)	Etude de la possible influence de la NAFLD sur l'évolution clinique de la maladie parodontale	87 patients qui se sont présentés aux services de parodontologie et de gastro-entérologie de l'hôpital, répartis en 4 groupes: - C : sans parodontite ni NAFLD : n = 13 - P : avec parodontite sans NAFLD : n = 14 - N : sans parodontite avec NAFLD: n= 29 - NP : avec parodontite et NAFLD: n= 31	C: 37,07A (+/- 2,64A) P: 52,57A (+/- 3,65A) N: 47,72A (+/- 0,89A) NP: 50,04 (+/- 1,95A)	55,18 %	Inclusion si: - statut parodontal complet - paramètres sérologiques de la NAFLD disponibles Exclusion : présence d'AgHBs, anti-HBs, anti-HBc et anti-VHC	Mesures de PP et CAL pour les dents des 4 quadrants (sauf 3èmes molaires) avec 6 sites/dents. Nombre de dents restantes et GI. Le degré d'atteinte parodontale est défini par: - léger: PP entre 4 et 5mm - moyen: PP entre 6 et 7mm - sévère PP>7mm	Recherche de NAFLD en utilisant des tests de laboratoire: - NFS, vitesse de sédimentation des érythrocytes, glycémie, cholestérol total, HDL, LDL, bilirubine totale, ALT, AST, GGT, triglycérides.	IMC	Différences significatives entre C, P, N et NP pour AST, ALT, et GGT. Différences significatives entre P et NP pour cholestérol, glycémie, IMC, nombre de dents restantes, PP maximale. Différences significatives entre C, P et N pour PP maximales Différences significatives entre C et P ainsi qu'entre P, N et NP pour GI	Les manifestations parodontales dans le groupe de patients atteints de parodontite et de NAFLD semblent légèrement augmenter par rapport au groupe de patients seulement atteints de parodontite.

Alazawi et al⁸⁷. 2017 (USA)	Etude transversale (niveau 4/ Grade C)	Tester l'hypothèse d'une association entre la parodontite et les stéatose/fibrose hépatiques dans la NHANES III	8172 participants à la NHANES III (National Health And Nutrition Examination Survey)	de 20 à 74A	53,55%	Exclusion si: - absence d'échographie de la vésicule biliaire (ou non interprétable) - absence de données sur les covariables d'intérêt - femmes enceintes - consommation d'OH > 2 verres/j (femmes) et > 3verres/j (hommes) - présence d'AgHBs ou d'AchC - saturation de la transferrine > 50%	Mesures : - % de sites BOP - % de sites PP≥5mm et moy de PP de tous les sites - % de sites CAL≥3mm et moy CAL de tous les sites Parodontite présente si au moins 2 sites avec PP≥3mm sur différents sextants ou au moins 1 site avec PP≥5mm	Echographie: stéatose absente, légère, modérée ou sévère NFS (NAFLD Fibrosis Score): formule dépendante de l'âge, l'IMC, de la présence d'une altération de la glycémie à jeun/diabète, du ratio AST/ALT, des plaquettes et de l'albuminémie	Facteurs socio-démographiques: âge, genre, ethnie, niveau éducation, revenus, tabac. Variables associées au syndrome métabolique : diabète, hypertension, hypercholes-térolémie, IMC, régime alimentaire	Les participants avec une stéatose hépatique ont des plus grands % de BOP, de PP ≥ 4mm et de CAL ≥ 3mm. Les moy de PP et CAL sont aussi plus élevées même après ajustement des variables sociodémographiques (mais plus après ajustement sur les composants du syndrome métabolique). Les participants avec un score NFS à haut risque de NAFLD ont une moy de CAL et un % CAL ≥3mm plus élevés que les participants avec un score de NFS à risque faible (mais pas de différences significatives pour le % de BOP, le % de PP ≥4mm et la moy de PP).	Des preuves complémentaires issues d'une enquête épidémiologique et d'une étude clinique montrent que la NAFLD est associée à la parodontite et que cette association est plus forte avec la fibrose hépatique
(Royaume-Uni)	Etude transversale (niveau 4/ Grade C)	Tester l'hypothèse d'une association entre la parodontite et la fibrose hépatique dans une population avec une NAFLD prouvée par biopsie	69 patients atteints de NAFLD suivis dans une clinique spécialisée londonienne	> 18A	non communiqué	Exclusion si: - < 18A ou pas en capacité de consentir - diabète T1 - pathologie hépatique autre que NAFLD - pathologie maligne active - pathologie chronique inflammatoire significative - prise d'immunosuppresseurs (hors prise par inhalation ou stéroïdes pour traitement court)	BPE (Basic Periodontal Examination) basé sur la PP. Parodontite définie pour un BPE = 3 ou 4 BPE 3: PP entre 3,5 et 5,5mm sur au moins 2 sites sur 2 sextants différents BPE 4: PP > 5,5mm sur au moins 1 site	Biopsie du foie et/ou fibroscan (pas de biopsie si le fibroscan détermine une pathologie trop peu avancée pour justifier une biopsie)	âge, genre, ethnie, OH, tabac, antécédents de traitements médicamenteux, IMC, tours de taille/hanches, diabète T2, PA et antécédents médicaux.	La prévalence de la parodontite augmente chez les patients présentant une fibrose hépatique (prouvée par biopsie) vs une NAFLD avec simple stéatose sans fibrose/sans NASH. Les patients avec parodontite sont plus à risque d'avoir une NASH (de n'importe quel stade) que les patients sans parodontite. Chez les patients avec NASH, OR parodontite: 12,2 vs NAFLD sans NASH. L'association est toujours présente même après ajustement (y compris pour le diabète)	Des preuves complémentaires issues d'une enquête épidémiologique et d'une étude clinique montrent que la NAFLD est associée à la parodontite et que cette association est plus forte avec la fibrose hépatique

Ahmad et al⁸⁸. 2015 (Japon)	Etude transversale (niveau 4/ Grade C)	Détermine si le statut parodontal est associé à une combinaison des désordres hépatiques et du syndrome métabolique (MetS) pour chaque sexe et si ce lien est affecté par le niveau de consommation d'OH	5477 employés d'une compagnie japonaise, ayant eu un examen médical et oral	moy: 45,7A (+/- 9,1A)	23,19%	Inclusion: - font partis des 17 041 employés de la compagnie - ont accepté de passer des examens de santé générale et orale - absence d'antécédents d'hépatite virale, de cirrhose hépatique, de cancer du foie, de cholélithiase ou de cholécystite - ayant au moins 10 dents	Examen parodontal: - PP et CAL mesurés sur les sites MV et V de toutes les dents (sauf 3èmes molaires) - hygiène orale : plaque et tartre. Questionnaire avec la fréquence de brossage quotidienne et la présence ou non d'un suivi régulier chez le dentiste.	ALT sérique normal (< 40 U/L) ou élevé (≥ 40 U/L).	âge, sexe, tabac, consommation d'OH (élevée ou basse) MetS si au moins 3 critères présents (cf légende MetS), à noter que le tour de taille limite est de 80cm chez les femmes (adapté à la population asiatique).	Les valeurs de PP, d'ALT et le nombre de composants du MetS sont plus élevés chez les hommes vs les femmes (avec/sans consommation élevée d'OH). Chez les hommes sans consommation élevée d'OH, la combinaison d'ALT élevées/MetS est associée à une augmentation de la moy de PP. En revanche, cette association n'est pas retrouvée chez les hommes avec une consommation d'OH élevée ni chez les femmes (avec/sans consommation d'OH élevée).	Une association entre des perturbations hépatiques et la parodontite, a été observée chez les hommes avec/sans consommation d'OH élevée en présence du MetS. Cette association prouve l'existence d'un lien entre les fonctions hépatiques et la santé parodontale.
Yoneda et al⁷³. 2012 (Japon)	Etude cas-témoin (Niveau 3/grade C)	Etudier la relation entre la NAFLD et l'infection par P. gingivalis (Pg), un agent causal majeur de la parodontite	-groupe NAFLD : 150 japonais atteints de NAFLD (102 NASH et 48 NAFL simple). -groupe CTRL : 60 sujets contrôle (non NAFLD) avec statut socio-économique similaire (par	CTRL moy 52,9A (+/- 2,4A) NAFLD : moy: 54,6A (+/- 1,2A)	CTRL: 51,67% NAF LD: 57,34%	Inclusion : CTRL: -fonctions hépatiques normales (AST,ALT, ratio ALT/AST) -absence d'hépatite virale -absence de critère du syndrome métabolique - absence de consommation d'OH > 20g/j	Détection de bactéries parodontopathogènes dans un échantillon de salive: P. gingivalis (génotypes I à V de fimA), T. denticola, P. intermedia, T. forsythia, A. actinomycetemcomitans, C. rectus	NAFLD prouvée par biopsie: 102 NASH, 36 NAFL avec ALT/AST anormales et 12 NAFL sans ALT/AST anormales. Biopsie avec scores de stéatose, d'inflammation et de nécrose Analyses biologiques : AST, ALT, GGT, choline estérase,	Analyses biologiques: fer, insuline, collagène 7s type IV, acide hyaluronique, glycémie à jeun, NFS, résistance à l'insuline (HOMA-IR), diabète, IMC	La fréquence de Pg chez les patients NAFLD est 46,7% plus élevée que CTRL (OR: 3,16) et Pg est encore plus présente chez NASH vs CTRL (OR: 3,91). La fréquence de T. denticola chez NAFLD > CTRL (OR: 2,65). Absence de différences significatives observées pour les autres bactéries testées. Chez NAFLD, la présence de Pg est associée à une baisse de l'albumine mais pas des autres valeurs biologiques.	L'infection par Pg de haute virulence pourrait être un facteur de risque additionnel dans le développement et la progression de la NAFLD/NA SH.

strates).					NAFLD: - pas d'ATCD de traitement pour la NAFLD - pas d'ATCD d'autres pathologies hépatiques - absence de signes de décompensation hépatique - exclusion si signes de NAFLD flous sans biopsie	albumine, triglycérides, HDL/LDL sériques.	La plupart des génotypes de Pg observés appartiennent aux génotypes invasifs: 50% de II, 14,3% de IV et 30% de Ib.				
Essai sans groupe contrôle (Niveau 4/grade C)	Etudier la relation entre la NAFLD et l'infection par P. gingivalis, un agent causal majeur de la parodontite	10 patients NAFLD souffrant de parodontite associée à P. gingivalis sélectionnés de façon randomisée parmi un échantillon de l'étude précédente, pour bénéficier d'un traitement parodontal (pas d'indication de la présence d'un groupe contrôle)	non communiqué	non communiqué	Inclusion si : - absence de traitement parodontal dans les 6 derniers mois - absence de traitement antimicrobien dans les 3 derniers mois - au moins 10 dents restantes - PP > 5mm pour au moins 4 sites et infection à P.g - absence de traitements de la NAFLD, des fonctions hépatiques ou d'un syndrome métabolique pendant les 3 mois du traitement parodontal	Infection à Pg (cf 1ère partie étude) et PP > 5mm sur au moins 4 sites. Traitement parodontal: enseignement à l'hygiène orale, détartrage, surfaçage et application de monocycline hydrochloride.	Présence de NAFLD prouvée par biopsie et mesure des AST et ALT à 1, 2 et 3mois.	Pas de variations de poids pendant les 3mois du traitement parodontal.	Tendance à la baisse des niveaux d'AST et d'ALT à 1 mois, et différences significatives à 2 et 3mois par rapport à J0.	Un traitement parodontal chez des patients atteints de NAFLD et de parodontite semble améliorer les paramètres des fonctions hépatiques	

Komazaki et al⁷¹. 2017 (Japon)	Etude transversale (niveau 4/ Grade C)	Examiner la relation entre la parodontite et la NAFLD en mesurant les titres d'Ac IgG de bactéries parodontopathogènes	52 patients japonais admis à l'hôpital ou à l'école de médecine pour le traitement de la NAFLD	moy: 55A (+/- 13,8A) moy hommes : 48A (+/- 14,6A) moy femmes: 63A (+/- 7,5A)	48,08%	Exclusion si: - consommation excessive d'OH (>20g/j) - pathologie hépatique autre que la NAFLD - prise d'ATB	Analyse par ELISA des titres d'Ac IgG: - anti-Aa (A. Actinomycetemcomitans) - anti-Fn (F. nucleatum) - anti-Pg (P. gingivalis)	NAFLD diagnostiquée par échographie abdominale et paramètres biochimiques: AST, ALT, ALP, γGTP, ratio L/S (volume foie/rate), et plaquettes. index d'accumulation de graisse dans le foie par CT abdominal	âge, sexe, poids, IMC, glycémie à jeun, HOMA-IR, cholestérol total, HDL, triglycérides, OH et mesure du volume de graisse viscérale et sous-cutanée par CT abdominal	Corrélation entre les titres d'Ac IgG anti Aa/anti Fn et le volume total de graisse (mais pas pour les Ac IgG anti-Pg). Seul le titre d'Ac IgG anti-Aa a montré une corrélation avec le volume de graisse viscérale. Pas de corrélation entre les titres d'Ac IgG et l'IMC. Corrélation entre le titre d'Ac IgG anti-Aa avec -insuline plasmatique à jeun -HOMA-IR - AST (pas pour ALT, ni γGTP) Corrélation négative entre le titre d'Ac IgG anti-Aa et le ratio L/S.	L'infection par Aa affecte la NAFLD par altération du métabolisme glucidique
--	--	--	--	--	--------	---	---	---	--	---	--

Les études sont principalement transversales donc d'un niveau de preuve de niveau 4/grade C. L'étude de Yoneda et al. (2012) est une étude de cas-témoin avec un niveau de preuve légèrement plus élevé (niveau 3/grade 3). Akinkugbe et al. (2017) présentent une étude de cohorte avec des suivis de participants sur 5 à 10ans (niveau de preuve 2/grade B). L'étude de Yoneda et al (2012) comporte une partie expérimentale mais l'absence de groupe contrôle ne permet pas d'interpréter les résultats.

La plupart des études ont été réalisées sur des sujets japonais. Les études de Shin (2020) et Kim et al (2020) portent sur la population sud-coréenne. Les populations d'origine hispanique ou latino-américaines des Etats-Unis sont étudiées par l'étude d'Akinkugbe et al. (2018). L'étude d'Alazawi et al. (2017) comporte une étude sur la population des Etats-Unis et de Grande-Bretagne. Toujours en Europe, les études d'Akinkugbe et al. (2017) et de Şurlin et al. (2020) portent respectivement sur les populations allemande et roumaine.

L'âge des participants inclus va de 18 ans jusqu'à 79 ans avec une moyenne d'âge tournant souvent entre 40 et 55 ans. L'étude de Furuta et al (2010) n'inclut cependant que des étudiants entre 18 et 19 ans afin de limiter le biais de la consommation d'alcool (la consommation d'alcool n'étant pas autorisée avant 20 ans au Japon)

Excepté l'étude de Saito et al, (2006) qui n'inclut que des femmes et la partie britannique de l'étude d'Alazawi et al (2017) qui ne communique pas de sexe ratio, toutes les études incluent des individus des deux sexes dans des proportions diverses.

La diversité des critères d'inclusions et des paramètres choisis pour évaluer la parodontite et la NAFLD, rend la comparaison entre études très difficile. La parodontite est déterminée principalement par la mesure des profondeurs de poches et par la perte d'attache mais les sites mesurés et surtout les bornes définissant la parodontite varient. Ainsi certains individus pourraient être considérés comme étant atteint de parodontite par certains auteurs tandis que d'autres les classeraient dans les groupes sans parodontite. A titre d'exemple, dans l'étude d'Alazawi et al. (2017), la présence de deux sites avec une $PP \geq 3\text{mm}$ suffit pour classer un participant dans le groupe parodontite alors que l'étude de Saito et al (2006), requiert la présence d'au moins un site avec $PP \geq 4\text{mm}$. D'autres auteurs ont choisi des critères moins précis en se basant notamment sur la détection de bactéries parodontopathogènes dans la salive (Yoneda et al. 2012) ou par le titrage d'anticorps dirigés contre des bactéries parodontopathogènes (Komazaki et al. 2017).

Concernant la NAFLD, la principale difficulté reste le diagnostic. En effet la NAFLD regroupe plusieurs stades de la maladie et le gold standard de diagnostic est la biopsie qui permet de détecter les stades précoces. De par son côté invasif, la biopsie ne peut être utilisée que lorsque la balance bénéfice/risque est favorable au patient donc son usage est limité dans les études observationnelles. Cependant Alazawi et al. (2017, Royaume-Uni) et Yoneda et al. (2012) ont pu inclure des participants avec une NAFLD prouvée par biopsie. Les autres méthodes comportent une moins bonne fiabilité du diagnostic : elles se basent sur la mesure de plusieurs paramètres biologiques dépendants du foie (transaminases principalement, cholestérol, triglycérides, plaquettes...) or ces dernières peuvent être modifiées par d'autres pathologies non hépatiques. Certaines méthodes de diagnostic se basent aussi sur des formules de probabilité de présence de la NAFLD comme le FLI (Fatty Liver Index), le HSI (Hepatic Steatosis Index) ou le NFS (NAFLD Fibrosis Score) mais ils intègrent des facteurs de risque commun à la parodontite comme la présence de diabète ou d'obésité.

Toutefois quelques études combinent la mesure de certains paramètres biologiques ou de formules de probabilité aux techniques d'imagerie comme l'échographie afin d'améliorer la fiabilité du

diagnostic : Iwasaki et al (2018) estiment que l'échographie abdominale a une spécificité de 93,6% et une sensibilité de 84,8% pour détecter stéatose modérée à sévère.

Sur l'ensemble des études, seule celle d'Akinkugbe et al. (2018) portant sur des minorités latino-américaines et hispaniques vivant aux Etats-Unis, ne conclut pas à une association entre parodontite et NAFLD. Les auteurs avancent plusieurs hypothèses : l'utilisation du FLI pour les populations latino-américaines et hispaniques pourrait ne pas être adaptée, les transaminases ne sont pas toujours augmentées en cas de NAFLD et enfin les facteurs de risque de NAFLD pourraient différer chez ces populations (chez qui la prévalence de NAFLD est plus élevée).

Les autres articles s'accordent sur la présence d'une association entre la NAFLD et la parodontite mais avec quelques nuances :

Plusieurs études soulignent une différence de résultats entre les genres. Les études de Furuta et al. (2010) et d'Ahmad et al. (2015) ne retrouvent pas de corrélation entre des paramètres de la NAFLD et des critères parodontaux chez les femmes mais les groupes concernés comportent un trop petit nombre de participantes pour permettre une analyse statistique. En revanche, dans ces mêmes études, l'association est bien retrouvée chez les groupes d'hommes. A l'inverse, Iwasaki en 2018 et Shin en 2020, notent une corrélation chez les femmes mais pas pour les hommes et suggèrent que les habitudes de vie plus nocives (tabac, hygiène,...) et la prévalence plus élevée de la parodontite chez l'homme, pourraient masquer les effets de la relation entre les deux maladies. Il est également possible que les mécanismes et les facteurs de risque de la NAFLD diffèrent chez l'homme et la femme en raison par exemple des hormones sexuelles ou de différences de métabolisme. En effet, bien que plusieurs études retrouvent une association entre la NAFLD et la parodontite chez les deux sexes, le genre féminin semble être un facteur de risque de développement d'une stéatose hépatique en présence d'une parodontite (Amidu et al. 2020).

L'ensemble des articles ayant mesuré la profondeur de poche ont retrouvé une corrélation positive entre la présence et la sévérité des poches parodontales et la présence de signes de la NAFLD : élévations de certaines transaminases (non systématique), augmentation de la stéatose à l'échographie, augmentation des valeurs du FLI, HSI ou augmentation de la fibrose observée par biopsie, etc. Seule l'étude de cohorte d'Akinkugbe et al. (2017) ne retrouve pas de lien évident entre la présence de NAFLD et celle de poches parodontales. Cependant, les auteurs observent une augmentation de l'incidence de la NAFLD chez le groupe ayant au moins 30% de sites avec une perte d'attache clinique de 3 mm ou plus par rapport au groupe ayant moins de 30% de sites atteints. A l'inverse, Ahmad en 2015, trouve une association entre la présence du syndrome métabolique conjuguée à niveau élevé d'alanine-aminotransférases et l'augmentation de la moyenne de profondeur de poche mais pas de celle de la perte d'attache clinique.

Yoneda en 2012, remarque que la fréquence des bactéries parodontopathogènes *P. gingivalis* et *T. denticola* est augmentée chez les patients atteints de NAFLD par rapport au groupe contrôle. *Porphyromonas gingivalis* est encore plus présente chez les patients atteints de NASH et est associée à une baisse de l'albumine. Komazaki en 2017, montre une corrélation entre la quantité d'anticorps dirigé contre *A. actinomycetemcomitans* et l'augmentation de l'aspartate-aminotransférase et l'augmentation de la résistance à l'insuline.

Bien que certains études se contredisent sur certains points, la tendance générale observée est bien la présence d'une relation entre la parodontite et la NAFLD. Il n'est toutefois pas possible de déduire à partir de ces seules études la nature de ce lien et les mécanismes impliqués. De plus, ces deux pathologies possèdent des facteurs de risques communs notamment regroupés sous le syndrome métabolique : il est donc d'autant plus difficile de conclure si cette relation est liée uniquement à la présence d'autres pathologies liées au syndrome métabolique ou si cette relation existe même en leur absence.

Des éventuels facteurs de confusion ne sont pas pris en compte dans certaines études alors qu'ils ont une influence reconnue sur l'une et/ou l'autre des pathologies : tabac, activité physique,...

3.3.4.2. Autres pathologies hépatiques :

Abréviations utilisées dans le tableau 4 :

IP : indice de plaque

INR : international normalized ratio, utilisé pour évaluer les capacités de coagulation.

Tableau 4 : Synthèse des résultats des études sur la relation entre les pathologies hépatiques (autre que la NAFLD) et la parodontite chez l'homme

Auteurs , date de publication et pays	Type d'étude/niveau de preuve	Objectifs	Nombre de participants, population étudiée	Age	% de femmes	Critères inclusion/exclusion	Critères diagnostiques ou associés à la parodontite	Critères diagnostiques ou associés à des pathologies hépatiques	Autres facteurs pris en compte	Résultats principaux	Conclusion
Morita et al ⁸⁹. 2014 (Japon)	Etude transversale (niveau 4/grade C)	Etudier la relation entre la parodontite et les paramètres biochimiques du foie selon la consommation d'OH via une étude transversale d'une population d'actifs japonais	1510 employés d'une compagnie qui ont reçu des examens dentaire et général divisés en 2 groupes : avec parodontite (P) et sans parodontite (CTRL)	entre 39 et 64A moy 50,4A	19,34 %	Exclusion si données manquantes	CPI de l'OMS : parodontite définie par au moins un sextant avec un score CPI de 3 ou 4 (PP entre 4 et 5mm ou PP ≥ 6mm).	Mesures sériques: - GGT: élevées si > 40 U/L (hommes) ou > 30 U/L (femmes) - ALT: élevées si > 35 U/L - AST: élevées si > 30 U/L	Mesure de la présence de composants du syndrome métabolique : triglycérides , HDL, glycémie, IMC, PA et HbA1c habitudes de vie: tabac et OH	Après ajustement sur l'âge, genre, tabac, OH et composants du syndrome métabolique, il y a une association entre la présence de poches parodontales et le niveau de GGT (OR= 1,48). Cette association est encore plus forte en l'absence de consommation d'OH (OR= 1,84) et légèrement diminuée en présence d'OH (OR= 1,41). Pas de différences significatives entre P et CTRL pour les ALT et AST.	La présence de poches parodontales est associée à une augmentation de GGT chez les adultes japonais en l'absence de consommation d'OH, ce qui suggère que la parodontite est associée à la fonction hépatique indépendamment d'une consommation d'OH.
Widita et al ⁹⁰. 2018 (Japon)	Etude de cohorte (niveau 2/grade B)	Examiner la relation entre les paramètres cliniques parodontaux et les changements de niveaux d'enzymes hépatiques dans une étude longitudinale chez une	265 habitants de Niigata, participants à l'étude Niigata Elderly Study, suivi de 2000 à 2008, non institutionnalisés.	Tous âgés de 72A en 2000	49,8%	Inclusion de participants âgés de 72A en 2000, citoyens de Niigata, Japonais, en bonne santé générale ne nécessitant pas d'assistance dans les activités de la vie quotidienne, dentés (au moins 1 dent).	Examen oral tous les ans (de 2000 à 2008): -nombre de dents restantes -PP et CAL mesurés sur 6 sites/dents pour toutes les dents -nombre de sites PP ≥ 6mm et CAL ≥ 6mm utilisés pour déterminer des résultats plus précis sur	Mesures de niveaux sanguins d'AST et ALT, d'IgG et d'albumine	Mesures sériques d'HbA1c, triglycérides , HDL, cholestérol total, PA systolique et diastolique, IMC, habitudes alimentaires durant le mois précédant	Association significative chez les fumeurs entre: -l'augmentation d'ALT et du nombre de sites avec PP ≥ 6mm - l'augmentation d'ALT et du nombre de sites avec CAL ≥ 6mm. Pas de différences significatives retrouvées entre le niveau d'AST et le	L'élévation du niveau d'ALT pourrait être associée aux paramètres cliniques parodontaux chez la population âgée japonaise non-institutionnalisée et ce lien est modifié en fonction de la

		population de personnes âgées japonaises non institutionnalisées.					l'extension de la parodontite		les examens, niveau d'instruction , tabac, OH et activité physique	nombre de sites PP ≥ 6mm ou nombre de sites CAL ≥ 6mm.	consommation de tabac.
Gheorghe et al⁹¹. 2017 (Roumanie)	Etude transversale (niveau 4/grade C)	Etudier si l'hépatite C chronique peut être un facteur aggravant pour le développement de la maladie parodontale	24 participants divisés en 2 groupes: - 13 patients avec parodontite (groupe P) - 11 patients avec parodontite et hépatite C chronique (groupe PH)	P: entre 40 et 58A (moy: 47,5A) PH: entre 36 et 62A (moy: 46,9A)	P: 53,85 % PH: 27,27 %	Exclusion: - présence d'une autre maladie systémique - fumeur - prise d'ATB ou anti-inflammatoires dans les 3 derniers mois - prise d'un traitement interféron dans l'année précédente - femmes enceintes ou ayant accouché il y a moins de 6mois.	Examen parodontal : nombre de dents avec PP>4mm, PP maximale, GI (gingival index) et nombre de dents restantes.	Mesures sériques d'ALT/AST (P et PH). PH : analyse par FibroScan pour déterminer le stade de fibrose hépatique. Echographie abdominale pour exclure une cirrhose hépatique. Enregistrement du nombre d'années depuis le diagnostic de l'hépatique C.	La PP maximale et GI > chez PH vs P mais il n'y a pas de différence significative pour la moy du nombre de dents avec PP>4mm. Le nombre de dents restantes est < chez groupe PH vs P. Il existe une corrélation modérée entre le nombre de dents restantes / GI et l'âge du diagnostic de l'hépatite. Cependant les résultats ne montrent pas de différences significatives entre le stade de fibrose hépatique ou les niveaux d'AST/ALT et les paramètres cliniques parodontaux	Dans les limites de l'étude, l'hépatite C pourrait être un facteur aggravant dans le développement de pathologies parodontales.	
Surlin et al⁹². 2020 (Roumanie)	Etude transversale (niveau 4/grade C)	Analyser l'impact que peut avoir une hépatite C chronique sur le statut inflammatoire de patients atteints de	35 patients adressés pour des problèmes parodontaux ou pour un bilan parodontal avant traitement ODF.	P:de 40 à 58A PH: de 36 à 62A H: de 31 à 43A	P: 53,85 % PH: 27,27 % H: 36,36	Inclusion: Pour PH et P: au moins 2 sites avec PP ≥ 5mm sur 2 dents distinctes. Pour PH: hépatite C chronique asymptomatique	Parodontite si PP ≥ 5mm sur au moins 2 sites sur 2 dents distinctes. Mesure du nombre de dents avec PP > 4mm, PP maximale, nombre de dents restantes	Mesures sériques d'ALT et d'AST Enregistrement de l'âge du diagnostic d'hépatite C chronique (PH uniquement)	Augmentation du niveau d'IL1α et IL1β dans le fluide gingival sulculaire chez PH vs P; chez PH vs H; chez P vs H. Chez PH et P corrélation entre l'augmentation	L'inflammation chronique hépatique pourrait avoir un impact négatif additionnel important sur le statut parodontal	

		parodontite chronique, par l'évaluation des niveaux d'IL1 α et β dans le fluide gingival crévulaire	3 groupes: - P: 13 patients avec parodontite sans pathologie systémique - PH: 11 patients avec parodontite et hépatite C chronique asymptomatique - H: 11 patients sans parodontite ni pathologie systémique		%	Pour P, PH et H: absence de pathologie systémique, de traitement anti-inflammatoire le mois précédant, d'ATB dans les 3 derniers mois, de grossesse et de tabac	Mesures d'IL1 α et IL1 β dans le fluide gingival sulculaire du sulcus (pour H) ou des poches parodontales les plus profondes (pour P et PH).		d'IL1 α /IL1 β et l'augmentation de la PP maximale/baisse du nombre de dents restantes. Pas de différence observée pour le nombre de dents avec PP > 4mm. Chez PH, légère corrélation entre l'augmentation d'IL1 α et IL1 β avec l'augmentation de l'âge du diagnostic de l'hépatite C chronique.	étant donné que les deux réactions inflammatoires semblent être provoquées par des cytokines pro-inflammatoires identiques.	
Nagao et al⁹³. 2014 (Japon)	Etude transversale (niveau 4/grade C)	Evaluer l'association entre parodontite et progression de maladies hépatiques chez des patients infectés par les virus de l'hépatite C et/ou de l'hépatite B (VHC/VHB)	351 patients suivis pour une pathologie hépatique en lien avec VHC et/ou VHB, ayant bénéficié d'un test salivaire de détection de sang (Salivaster®): - groupe P: 76 patients avec un test double + - groupe H: 275 patients avec un test négatif ou faiblement +	de 17 à 87A avec méd 60,62A (+/- 11,26) P: 62,36A (+/- 10,07) H: 60,14A (+/- 11,53)	58,12 % P: 48,68 % H: 60,73 %	Exclusion: - patients édentés - pas d'enregistrement de test salivaire - pathologie hépatique sans infection par VHC et/ou VHB	Parodontite définie par test de détection de sang dans la salive: - si test double + : parodontite (groupe P) - si test faiblement + ou - : absence de parodontite (groupe H) Salivaster® est un test qui détecte l'inflammation gingivale avec une spécificité de 90,5% et une sensibilité de 75,9%	Détection d'Ac anti VHC et Ag VHBs, PCR quantitative d'ARN VHC. Echographie du foie et mesures de facteurs prédictifs de la progression de la cirrhose hépatique par prise de sang: albumine, bilirubine totale, temps de prothrombine, plaquettes, AST, ALT, LDH ALP, CRP totale, HOMA-IR	tabac, OH, pathologies extra-hépatiques: lichen plan, tumeurs extra-hépatiques, (diabète, hypertension, maladies cardiaques, ...). Mesures de l'IMC, et NFS, indice de résistance à l'insuline (IRI), glycémie à jeun, HbA1c.	Après analyse multi variée, 5 facteurs sont associés à la présence de sang dans la salive (test double +): -nombre de plaquettes < 80 000/ μ L (OR: 5,8) -brossage quotidien unique (OR: 3,46) -traitement interféron (OR: 2,87) -âge $\geq$ 65A (OR: 2,5) -obésité (OR: 2,33)	Les patients avec atteinte hépatique en lien avec VHC et/ou VHB, et souffrant de parodontite ont un risque plus élevé d'être sous traitement par interféron que les patients sans parodontite. La parodontite pourrait être associée à une atteinte hépatique plus avancée.

			28 patients infectés par VHC avec - CHC : 14 patients avec une simple hépatite C chronique. - LC/HCC : 14 patients avec une cirrhose hépatique (LC) ou un ATCD d'un traitement d'un carcinome hépatocellulaire (HCC)	CHC: moy 70,79A (+/- 5,28) LC/HCC : C: moy 69,15A (+/- 10,8)	CHC: 64,29 % LC/HCC: 21,43 %	Exclusion en cas d'infection par VHB	Identification des génotypes de fimA de P. gingivalis (de I à IV) dans la salive.	Présence d'une hépatite (CHC) ou d'une cirrhose/ATCD d'HCC traité: uniquement liés à VHC	Prévalence du génotype II de fimA de P. gingivalis plus élevée dans le groupe LC/HCC vs CHC (50% vs 21,43%)	Association possible entre parodontite et progression de la pathologie hépatique.	
Movin⁹⁴ 1981 (Danemark)	Etude transversale (niveau 4/grade C)	Etudier les effets de la cirrhose sur la parodontite via la mesure de paramètres parodontaux	LC : 30 patients cirrhotiques faisant partie du Copenhagen Study Group Of Liver Disease (CSL) H : 43 donneurs de sang matchés par sexe/âge/groupe socio-économique (déterminé par années d'études)	LC: 52,3A (+/-1,5) H: 51,9A (+/-1,1)	LC: 16,67 % H: 16,39 %	Exclusion: - présence d'autres pathologies systémiques - < 4 dents naturelles Inclusion pour LC si confirmation histologique du diagnostic de cirrhose	Examen parodontal: - nombre de dents absentes - indice de plaque de Silness et Løe (IP) - indice gingival de Silness et Løe (GI) - indice de rétention: index de tarte rétentif (RC) et index de caries et restaurations rétentives (RDF) - CAL sur 4sites/dent sur toutes les dents.	Cirrhose du foie avec confirmation histologique et âge du diagnostic de la cirrhose.	âge, sexe, groupe socio-économique (évalué par années d'études) et consommation de tabac	Les groupes des 35-44A n'ont pas été inclus dans les analyses car trop petit nombre pour faire une analyse statistique. Augmentation de l'IP chez LC vs H (pas quand analyse par groupe d'âge). RC plus élevé chez LC vs H. Pas de différences significatives pour le nombre de dents absentes ni pour RDF et la consommation de tabac. GI augmente chez LC vs H et tendance à l'augmentation de la moy de CAL chez LC	L'aggravation de la parodontite semble être liée à une augmentation de la négligence de l'hygiène orale des patients concomitante à l'aggravation de la cirrhose

			Détermination de groupes d'âge: 35-44/45-54/55-64A		Questionnaire sur les habitudes d'hygiène orale		(mais différence non significative). Chez LC avec diagnostic de cirrhose de plus de 3 ans, IP, GI, RC et CAL augmentent vs LC avec cirrhose de moins de 3A.				
Novacek et al⁹⁵. 1995 (Danemark)	Etude transversale (niveau 4/grade C)	Evaluer le rôle de la cirrhose et de l'alcoolisme dans le développement de pathologies parodontale et dentaire	236 participants comparés par tranches d'âge: 21-30A/31-40A/41-50A/51-60A répartis en 4 groupes : - 97 patients souffrant de cirrhose hépatique: 64 liée à OH (groupe ACI) et 33 non liée à OH (groupe NCI) - 68 patients alcooliques sans cirrhose (ALC) - 71 sujets sains (CTRL)	CTRL: 21-30A: n=20; 31-40A: n=22; 41-50A: n=16; 51-60A: n=13 ALC: 21-30A: n=11; 31-40A: n=23; 41-50A: n=24; 51-60A: n=10 NCI: 21-30A: n=0; 31-40A: n=10, 41-50A: n=9; 51-60A: n=14 ACI: 21-30A: n=0; 31-	CTRL: 45,07 % ALC: 19,12 % NCI: 48,48 % ACI: 17,19 %	Inclusion - ACI et NCI recrutés à l'hôpital universitaire - ALC recrutés dans l'unité de traitement de l'alcoolisme - CTRL recrutés parmi des donneurs de sang ou des patients volontaires pour passer un examen de santé préventif et avec une consommation OH < 25g/j, sans traitement au long cours et avec des taux de transaminases/glycémie normaux.	Examen parodontal: - nombre de dents restantes (hors 3èmes molaires) - index d'hygiène orale: % de surfaces dentaires sans plaque dentaire - CAL Questionnaire sur habitudes d'hygiène dentaire et date du dernier examen dentaire	Diagnostic par biopsie de la cirrhose (ou si risque hémorragique, diagnostic selon critères cliniques, sérologiques/biochimiques). ACI inclus aussi les patients infectés par VHB et VHC lorsque consommation OH > 100g/j pendant plus de 5A Evaluation de la sévérité de la cirrhose par Child score Durée depuis le diagnostic de cirrhose	âge, genre, tabac, OH, habitudes alimentaires (nombre de prise de suceries/j) statut socio-économique (évalué par nombre d'années d'études), nombre de dents cariées et médicaments pris les groupes ALC, NCI et ACI.	L'index d'hygiène orale est moins bon chez ALC vs CTRL et chez ALC vs NCI. La mauvaise hygiène orale est associée à un faible nombre d'années d'études, aux hommes, à une consommation abusive d'OH et à la présence de cirrhose. Pour chaque classe d'âge, CAL augmente chez ACI vs CTRL. Chez les 31-40A et les 51-60A, CAL augmente chez ACI vs NCI. Chez les 21-30A et les 31-40A, CAL augmente chez les ALC vs CTRL. Les patients NCI ont tendance à avoir augmentation de CAL vs CTRL mais différences non significatives pour chaque classe d'âge.	La présence de la cirrhose elle-même, ne semble pas être un facteur prédisposant de maladies dentaires et parodontales. Chez les patients souffrant d'alcoolisme, les pathologies dentaires et parodontales semblent être dues à une mauvaise hygiène orale et un manque de soin de leur santé dentaire (peu d'exams dentaires réguliers).

				40A: n=15; 41-50A: n=24; 51-60A: n=25						La durée et la sévérité de la cirrhose n'ont pas montré de modification du statut dentaire ou parodontal.	
Nagao et Tanigawa⁹⁶ 2019 (Japon)	Etude transversale (niveau 4/grade C)	Déterminer la proportion des 3 bactéries parodontopathogènes du complexe rouge de la parodontite chronique et 3 autres bactéries, chez les patients atteints de maladie hépatique	47 patients avec des pathologies hépatique et de la muqueuse orale suivis à l'hôpital. Les patients sont divisés en deux groupes selon la quantité de bactéries du complexe rouge: groupe A avec proportion élevée (n=15) et groupe B avec proportion faible (n=32)	de 49 à 89A, moy 70,2A (+/-8,8) A: moy 72,9A (+/-9,7) B: moy 69A (+/-8,2)	63,83 % A: 60% B: 65,63 %	Exclusion si traitements antiviral ou antibiotique en cours	Analyse de la proportion salivaire de: - P. gingivalis (et du génotype fimA de type I à V) = Pg - Tannerella forsythia = Tf - Treponema denticola = Td - A. actinomycetemcomitans = Aa - Prevotella intermedia = Pi - Fusobacterium necrophorum = Fn Pour chaque bactérie, détermination du risque bactérien selon sa proportion Test de présence de sang dans la salive pour détecter l'inflammation gingivale (sensibilité 75,9% et spécificité 90,5%): double +, faiblement + ou -.	Analyses sanguines: NFS, ALT, AST, LDH, ALP, temps de prothrombine (PT), bilirubine totale, cholestérol total, protéines totales, albumine Diagnostic de la pathologie hépatique et étiologie: test anti-VHC et ARN sérique VHC par RT-PCR quantitative, échographie du foie, tomographie, biopsie (sauf risque hémorragique) et index fibrose hépatique FIB-4 (dépendant de l'âge, AST, plaquettes, ALT). Si l'index FIB-4 $\geq 2,67$, alors on considère qu'il y a une fibrose du foie.	Type de pathologie de la muqueuse orale: lichen plan, carcinome, ... âge, genre, OH, tabac, diabète, hypertension, maladie cardiaque, maladie de la thyroïde, ATCD de cancer extra-hépatique, IMC	Analyse univariée: Le groupe A a un nombre plus élevé de Pg et Tf que le groupe B. Le risque bactérien de Pi, Pg, Tf, Td, Fn est plus élevé dans le groupe A vs B. Le génotype II de fimA de Pg est plus présent chez groupe A vs B. Analyse multivariée: 3 facteurs sont associés à un plus grand nombre de bactéries du complexe rouge: - Albumine < 3,7g/dL (OR: 6,93) - présence d'une cirrhose hépatique (OR: 4,72) - présence du génotype II de fimA de Pg (OR: 4,08)	Les patients atteints de cirrhose hépatique ont une augmentation du risque de présence des bactéries du complexe rouge en lien avec la progression d'une parodontite.

Costa et al⁹⁷. 2019 (Brésil)	Etude cas-témoins (Niveau 3/grade C)	Etudier l'association entre la cirrhose du foie et la parodontite	294 participants répartis en: - LC: 98 patients atteints de cirrhose du foie - CTRL: 196 patients témoins ayant bénéficié des mêmes procédures de collecte de données et d'exams dans les mêmes centres, avec un profil socio-économique similaire que les cas (randomisation pour atteindre 1 cas pour 2 témoins)	de 35 à 55A LC: med = 49,3A (+/-6,9); 18,4% de 35-45A 81,6% de 46-55A CTRL: med = 47,12A (+/-5,15) 33,4% de 35-45A 66,4% de 46-55A	LC: 10,2% CTRL: 30,6% Exclusion: - < 35A ou > 55A - traitement ATB systémique ou topique de moins de 3 mois - instrumentation sous-gingivale de moins de 12mois - absence de données complètes	Inclusion si diagnostic établi de cirrhose du foie (LC)	Mesures sur 6sites/dents: PP, CAL, IP (indice de plaque) BOP et détermination du stade de la parodontite	Diagnostic de cirrhose basé sur la biopsie du foie et/ou des résultats cliniques, biochimiques et une échographie. Mesure du MELD score et enregistrement de l'étiologie de la cirrhose.	âge, genre, revenus du foyer, date du dernier contrôle dentaire, IMC, diabète, tabac et consommation OH (évaluée par questionnaires CAGE et AUDIT: 3 groupes: absence ou consommation occasionnelle/ modérée/ intense ainsi que l'évaluation de la durée en année de consommation d'OH)	Prévalence plus élevée de parodontites (stades II, III et IV) chez LC vs CTRL: les patients avec cirrhose ont 2X plus de risque d'avoir une parodontite que groupe CTRL. Le stade et l'extension de la parodontite augmentent aussi chez LC vs CTRL. L'association entre cirrhose et parodontite est retrouvée indépendamment de la consommation d'OH mais est plus forte en cas de consommation intense d'alcool	Une importante association des risques de cirrhose du foie et de parodontite a été observée. Une consommation intense d'OH augmente également le risque de parodontite.
Tamaki et al⁹⁸. 2011 (Japon)	Etude transversale (niveau 4/grade C)	Comparer les scores JIS (Japan Integrated Staging) de patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire (HCC) avec ou sans	64 patients atteints d'un HCC recrutés au sein de l'hôpital universitaire - HCC+P : 31 patients avec parodontite - HCC+H : 33 patients sans	HCC+P: med= 68A (interquartiles: 61-74A) HCC+H : med= 69A (59-	HCC+P: 29% HCC+H: 24%	Inclusion des patients avec HCC diagnostiqué et avant tout traitement anticancéreux. Exclusion : - Traitement ATB dans les 3 derniers mois	Mesures PP et CAL sur 6sites/dent, BOP, IP et nombres de dents présentes. Parodontite sévère : ≥ 2 sites interproximaux avec CAL ≥6mm sur au moins 2	Mesures de: - stade TNM (de I à IV): détermine le stade cancéreux - score Child-Pugh (de A à C): détermine la fonction hépatique restante	Mesures des métabolites réactifs de l'oxygène (ROM) et de la capacité totale anti-oxydante sérique.	Pas de différences significatives pour la capacité totale anti-oxydante du sérum mais augmentation des ROM chez HCC vs CTRL et 25,5% plus élevé chez HCC+P vs HCC+H.	Les patients atteints d'HCC et de parodontite, ont un score JIS plus élevé et un niveau de ROS circulantes plus élevés que les

		parodontite	parodontite	72A)		- < 10 dents	dents distinctes et ≥ 1 site interproximal avec PP ≥ 5mm.	- score JIS (de 0 à 5): obtenu par addition du stade TNM et du score Child-Pugh	Ajustement sur l'âge, genre, IMC, consommation d'OH et tabac, diabète, hypertension, ATCD d'hépatite (VHB, VHC ou auto-immune).	Pas de différences significatives pour les scores Child-Pugh et TNM pris isolément mais score JIS > chez HCC+P vs HCC+H. Pas de différences significatives de taux d'albumine mais augmentation de la bilirubine chez HCC+P vs HCC+H.	patients atteints d'un HCC sans parodontite.
			CTRL : 15 volontaires sains non fumeurs matchés par âge et par sexe : comparaison des niveaux de d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) circulantes uniquement				Parodontite modérée : ≥ 2 sites interproximaux avec CAL ≥ 4mm sur au moins 2 dents distinctes ou ≥ 2 sites interproximaux avec PP ≥ 5mm sur 2 dents distinctes	Mesure de la bilirubine et de l'albumine sériques.			
Di Profio et al⁹⁹. 2018 (Brésil)	Etude cas-témoins (Niveau 3/grade C)	Comparer le statut parodontal de candidats pour une transplantation hépatique à des sujets sains	LTC : 50 patients candidats à une greffe du foie CTRL : 50 témoins sans pathologie du foie matchés au groupe LTC sur l'âge, le sexe et le tabac.	≥18A LTC: moy= 52,3A (+/-9,6) CTRL: moy= 51,6A (+/-9,3)	18%	Inclusion: - ≥18A - ≥ 6 dents naturelles - absence d'affections sans rapport avec la pathologie hépatique - absence de cancer HCC - absence de transplantation entre l'entretien et l'examen parodontal - absence de consommation de cannabis - candidat pour une greffe hépatique (LTC uniquement).	Examen parodontal complet: PP, GR, CAL et BOP sur 6 sites/dent, Comparaison entre les groupes sur : - % sites PP ≥ 4mm et ≥ 6mm, moy PP - % sites CAL ≥ 3mm et ≥ 5mm, moy CAL - moy GR - moy BOP - % sites VIP (indice de plaque visible) : présence/absence sur face V et L/P - nombre de dents manquantes	MELD (Model of End-stage Liver Disease) score (de 6 à 40): les patients en attente de greffe ont un score ≥ 11. MELD score dépendant de l'INR, de la bilirubine et de la créatinine sériques. Diagnostic et étiologie de la cirrhose, date d'inclusion dans la liste d'attente, complications de la cirrhose.	âge, genre, années de scolarité, revenus mensuels, tabac, OH, diabète et HbA1c, anémie, pathologie cardiovasculaire, hypertension, néphropathie et traitements médicamenteux	Pas de différence des variables démographiques, d'habitudes ou de santé globale entre LTC et CTRL sauf pour les néphropathies et les traitements médicamenteux en augmentation dans le groupe LTC. Nombre de dents manquantes, moy CAL, % CAL ≥ 3mm et CAL ≥ 5mm, moy GR > chez LTC vs CTRL. Prévalence de la parodontite à 56% chez LTC vs 18% chez CTRL.	Les candidats en attente de greffe hépatique présentent une plus grande prévalence, extension et sévérité de la parodontite que les patients matchés du groupe CTRL.

							Parodontite définie par ≥30% des dents avec CAL proximal ≥5mm				
Bajaj et al¹⁰⁰. 2018 (USA)	Essai ouvert non randomisé (niveau 2/grade B)	Déterminer les effets d'une thérapie parodontale sur la cirrhose par évaluation de l'endotoxinémie, de l'inflammation, des facultés cognitives et de la qualité de vie (QOL)	Groupe A: 26 patients en ambulatoire, avec cirrhose et gingivite chronique et/ou parodontite légère à modérée, bénéficiant d'un traitement parodontal. Groupe B: 20 patients sans cirrhose avec gingivite et/ou parodontite légère à modérée, bénéficiant d'un traitement parodontal. Groupe C: 24 patients en ambulatoire, avec cirrhose et gingivite chronique et/ou parodontite légère à modérée sans traitement	de 21 à 75A Groupe A: 60,1A (+/-12,4) Groupe B: 56,6A (+/-7,4) Groupe C: 61,2A (+/-4,6)	A: 34,62 % B: 40% C: 33,34 %	Inclusion - de 21 à 75A - capable de donner son consentement - cirrhose diagnostiquée par biopsie, fibroscan, outils radiologiques ou preuves à l'échographie, de varices chez un sujet avec une maladie chronique du foie - stabilité du lactuose et de la rifaximine sur 3 mois si complication par encéphalopathie hépatique (HE) Exclusion: - diagnostic de cirrhose incertain, MELD score ≥ 25 - ATB, probiotiques dans le mois précédent ou ATB prophylaxie indiquée avant traitement parodontal - tabac et abus d'OH dans les 3 derniers mois	Examen dentaire complet. Analyses de la composition microbienne, histatines et lysozymes salivaires ainsi que de l'endotoxinémie, LBP (Lipopolysaccharide de Binding Protein), IL1β et IL6 à J0 et J30. Thérapie parodontale réalisée par un parodontiste: enseignement de l'hygiène orale, prophylaxie, détartrage, surfaçage.	Diagnostic et étiologie de la cirrhose avec/sans complications (ascite, varices, HE,...). Evaluations à J0 et J30 du MELD score, du nombre de plaquettes, de l'INR Evaluation des fonctions cognitives et QOL	Analyse microbienne des selles à J0 et J30.	A J0, les groupes A et C ont de moins bons résultats pour les tests cognitifs et QOL que le groupe B. La prévalence de la gingivite et de la parodontite sont similaires chez A et B mais leurs microbiotes ne sont pas identiques. Dans le groupe A, les patients avec HE ont une dysbiose et une endotoxinémie augmentées mais aussi des fonctions cognitives, une QOL et un MELD score moins bons que les patients sans HE. Les patients du groupe A notamment ceux avec HE ont vu une amélioration de la dysbiose (orale et intestinale), de l'endotoxinémie, des LBP, des médiateurs inflammatoires dans la salive et le sérum à la suite de la thérapie parodontale. Ces paramètres qui étaient plus élevés à J0 chez les sujets avec HE du	La thérapie parodontale chez les patients cirrhotiques est associée à une réduction de l'endotoxinémie, de l'inflammation locale et systémique, de la qualité de vie et des performances cognitives, dans un contexte de modulation du microbiote oral et de l'intestin. La cavité orale pourrait représenter une cible thérapeutique pour diminuer l'inflammation et l'endotoxinémie chez les patients cirrhotiques afin de réduire les complications

parodontal. Patients recrutés dans les mêmes conditions que le groupe A Groupes A et B matchés par âge et traitement parodontal pendant 30j (paramètres collectés à J0 et J30) Collecte des données identique pour le groupe C.	- < 20 dents naturelles - prisonniers ou femmes enceintes - troubles de la coagulation, prise d'anticoagulants, INR > 1,5 ou nombre de plaquettes < 50 000 dans le mois précédant - diabète non contrôlé dans les 3 derniers mois - maladie au stade terminal - thérapie parodontale prophylactique dans les 3 derniers mois - suivi peu probable - infection VIH - hospitalisation dans le mois précédent - parodontite sévère ou carie profonde - infection par VHC ou guérison dans le mois précédant - lésions des tissus mous (abcès, ulcères...)	groupe A sont devenus similaires à ceux sans HE à J30. Amélioration également chez HE des QOL et fonctions cognitives entre J0 et J30. En revanche, chez le groupe C, dans ce laps de temps, on observe une augmentation de LBP et d'endotoxines.	cliniques.
---	--	---	-------------------

Les études sont très majoritairement des études transversales donc avec un faible niveau de preuve. Les études cas-témoin de Di Profio et al (2018) et de Costa et al. (2019) ont un niveau de preuve légèrement supérieur (preuve de niveau 3). Seules deux études sont classées avec un niveau de preuve 2/grade B : Widita publiée en 2018 une étude de cohorte et Bajaj en 2018 produit un essai ouvert non randomisé.

Quelques études se limitent à mesurer des modifications de paramètres biochimiques du foie en présence de parodontite mais sans étudier une pathologie hépatique en particulier : Morita et al. (2014) et Widita et al. (2018). Le lien entre le statut parodontal et les pathologies hépatiques virales (VHC et dans une moindre mesure VHB) est spécifiquement étudié par Gheorghe et al. (2017), Surlin et al. (2020) et Nagao et al. (2014). Les autres études s'intéressent plutôt à la relation entre la parodontite et des stades avancés d'atteinte hépatique comme la cirrhose ou le carcinome hépatocellulaire (avec des étiologies variées). Seule l'étude de Bajaj et al. (2018) propose d'évaluer les effets d'un traitement parodontal sur la cirrhose et ses complications.

Comme pour la NAFLD, les études ont été majoritairement réalisées sur la population japonaise. Les études les plus anciennes ont été réalisées au Danemark par Movin (1981) et Novacek et al. (1995). Gheorghe et al. (2017) et Surlin et al. (2020) ont réalisé leurs études sur la population roumaine tandis que les études de Costa et al. (2019) et Di Profio et al. (2018) ont été effectuées au Brésil. Bajaj et al. (2018) ont réalisé leur essai aux Etats-Unis.

Les femmes sont globalement minoritaires dans les études en particulier pour les pathologies hépatiques avancées ou liées à l'alcool. Les populations étudiées sont généralement plus âgées que pour la NAFLD ce qui s'explique principalement par l'étude d'atteintes hépatiques avancées et plus sévères (les lésions s'accumulant avec l'âge).

La plupart des études établissent la présence d'une parodontite par plusieurs mesures dont celle de la profondeur de poche et/ou de la perte d'attache clinique. Cependant, les valeurs des critères peuvent différer : Morita et al. (2014) définissent la présence d'une parodontite par une profondeur de poche supérieure ou égale à 4mm sur au moins un site tandis que Surlin et al (2020) la définissent par la présence d'au moins deux poches égales ou supérieures à 5mm sur deux dents distinctes. Nagao et al. (2014) et Nagao et Tanigawa (2019) ont utilisé un test de détection de sang dans la salive dont la spécificité et la sensibilité pour la détection de la parodontite sont respectivement de 90,5% et de 75,9%. Ces résultats ont été complétés par des analyses microbiennes : une partie de l'étude de Nagao et al (2014) a identifié les différents génotypes de *P. gingivalis* et l'étude de 2019 a analysé la proportion de certaines bactéries parodontopathogènes dans la salive. Bajaj et al (2018) a également surveillé la composition bactérienne de la salive mais aussi l'endotoxémie et l'inflammation provoquées par la parodontite.

Les pathologies hépatiques étant multiples, les paramètres hépatiques mesurés diffèrent d'une étude à une autre : lorsque l'étiologie est prise en compte, il y a en général l'évaluation de la consommation d'alcool, des tests détectant la présence du VHC ou du VHB, etc. Toutes les études prennent en compte des paramètres biochimiques liés au foie mais ils varient beaucoup : mesures de transaminases, concentration d'albumine ou de bilirubine dans le sang, INR, etc. Certains articles comportent aussi une analyse par imagerie comme l'échographie ou une analyse histologique afin d'affiner la précision du diagnostic du stade de la pathologie hépatique.

Les études danoises (Movin 1981 et Novacek et al. 1995) sont les seules à rejeter un lien entre la parodontite et la présence d'une pathologie hépatique (cirrhose). Leurs auteurs attribuent l'augmentation de la prévalence et de la sévérité de la parodontite par une moins bonne hygiène orale et un suivi dentaire moins régulier. Movin explique que l'aggravation de la cirrhose, en entraînant une fatigue générale chez les patients, pourrait favoriser la négligence de leur hygiène orale.

Les auteurs des autres articles concluent à la possibilité d'une relation entre la présence d'une parodontite et celle de pathologies hépatiques. Parmi une population de patients infectés par VHC et/ou VHB, Nagao et al. (2014) trouvent plusieurs facteurs associés à la présence de parodontite (détectée par Salivaster®) dont certains correspondent à une atteinte hépatique plus avancée. Dans la 2^{ème} partie de son étude, il met en évidence une prévalence plus élevée du génotype II de fimbriae de *P. gingivalis* parmi les patients atteints de cirrhose ou ayant eu un carcinome hépatocellulaire liés au VHC par rapport aux patients ayant une simple hépatite C chronique. En 2019, Nagao et Tanigawa retrouvent une association entre la présence de signes d'atteinte hépatique avancée et la proportion élevée de bactéries du complexe rouge présentes dans la salive.

Les études cas-témoins de Costa et al. (2019) et de Di Profio et al. (2018) indiquent des résultats allant dans le même sens : la prévalence, le stade et l'extension de la parodontite est plus élevée parmi les individus atteints de cirrhose et/ou en attente de greffe hépatique par rapport à des témoins sans pathologie hépatique.

Cependant certains résultats sont à nuancer car l'association entre les maladies parodontales et hépatiques ne sont présentes que sur certains paramètres : Morita en 2014, observe une association entre la présence de poches parodontales ($PP \geq 4\text{mm}$) et l'augmentation des GGT mais ce lien n'est pas retrouvé pour les niveaux d'ALT et d'AST. L'étude de cohorte de Widita (2018) montre chez les fumeurs, une association entre le nombre de sites avec une $PP \geq 6\text{mm}$ ou le nombre de sites dont la $CAL \geq 6\text{mm}$ et l'augmentation du niveau d'ALT (mais pas pour l'AST).

Chez les patients atteints de parodontite, Gheorghe et al. (2017) et Surlin et al. (2020) obtiennent des résultats qui semblent montrer une augmentation de la sévérité de la parodontite mais pas de son extension pour les individus atteints également d'une hépatite C chronique. Mais le nombre d'individus inclus dans leurs études est insuffisant pour obtenir des résultats fiables statistiquement. Chez les patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire, Tamaki et al (2011) ne trouvent pas de différences significatives entre les groupes avec ou sans parodontite pour la classification TNM, le score de Child-Pugh ou le taux d'albumine. En revanche les résultats montrent une corrélation positive entre l'augmentation du score JIS (combinant stade TNM et score Child-Pugh) et la présence d'une parodontite modérée ou sévère. Le taux de bilirubine augmente aussi chez les patients avec parodontite. L'auteur suggère que l'absence de corrélation entre la parodontite et le stade TNM ou le score de Child-Pugh pris isolément pourrait être due à un manque de sensibilité de ces échelles d'évaluation.

L'étude de Bajaj semble confirmer la possibilité d'un effet des maladies parodontales sur la cirrhose puisqu'à la suite du traitement parodontal, les tests des fonctions cognitives et la qualité de vie des patients se sont améliorés, en particulier chez ceux souffrant d'encéphalopathie hépatique. A l'inverse les patients cirrhotiques non soignés ont vu leur inflammation systémique augmenter. Le traitement des maladies parodontales pourrait potentiellement réduire le risque de complications chez les patients cirrhotiques. Bajaj ne précise pas toutefois le degré d'atteinte parodontale des patients et regroupe les patients atteints de parodontite et de gingivite.

Bien que les études concluent en grande partie sur la possibilité d'un lien entre la parodontite et des pathologies hépatiques, la présence quasi-exclusive d'études épidémiologiques ne permet pas de comprendre la nature de cette relation : il peut s'agir aussi bien d'une corrélation que d'un impact uni ou bi-directionnel. De surcroît, le nombre d'individus est parfois très restreint, et des facteurs de risque ne sont pas toujours pris en compte (activité physique, IMC, malnutrition,...) ce qui augmente le risque de biais. Les paramètres retenus pour définir la parodontite varient beaucoup selon les études et peuvent fortement modifier les résultats.

3.4. Discussion :

Les résultats des études analysées tendent vers la possibilité d'un lien entre les maladies parodontales et les pathologies hépatiques : la prévalence et/ou la sévérité des maladies parodontales ainsi que la présence de bactéries parodontopathogènes sont augmentées chez les patients atteints de pathologies hépatiques, en particulier lors des stades avancés. Les études semblent expliquer la présence de cette relation notamment par le biais de phénomènes inflammatoires.

L'hypothèse d'un lien bidirectionnel entre les maladies parodontales et les pathologies hépatiques peut être avancée :

➤ Impact des pathologies hépatiques sur les maladies parodontales :

Les populations atteintes de lésions hépatiques, surtout lorsqu'elles sont dues à l'alcool, ont souvent avoir une moins bonne hygiène de vie : brossage moins fréquent, visites dentaires moins régulières, consommation de tabac plus importante,... que chez la population générale (ex : Movin 1981). Or, une moins bonne hygiène de vie favorise également les maladies parodontales mais ce n'est pas la seule explication potentielle. En effet, les lésions hépatiques peuvent altérer les capacités fonctionnelles du foie lorsqu'elles sont avancées (ex : cirrhose).

Comme précédemment indiqué, parmi ses nombreuses fonctions, le foie synthétise des protéines de transports, de la coagulation mais aussi de l'immunité non spécifique (complément, protéine de la phase aigüe de l'inflammation). En cas de dysfonctionnement, on peut observer une anémie, des troubles de la coagulation avec une augmentation des saignements et une baisse de l'immunité qui rendent le patient plus susceptible aux maladies parodontales. La perturbation des fonctions hépatiques peuvent aussi favoriser la destruction tissulaire induite par la parodontite par la baisse de production d'hormones comme la vitamine D impliquée dans le métabolisme osseux.

Cependant, les articles avançant ces hypothèses sont des études épidémiologiques et ne permettent pas de mesurer une relation cause à effet.

➤ Impact des maladies parodontales sur les pathologies hépatiques :

Les études analysées avancent plusieurs hypothèses sur les mécanismes biologiques impliqués dans les effets de la parodontite sur le foie :

Il est admis que les bactéries parodontopathogènes et leurs produits peuvent passer dans la circulation sanguine via les poches parodontales présentes dans la parodontite.

Des études récentes suggèrent également la possibilité d'une altération du microbiote intestinal et le passage de bactéries via l'intestin (Komazaki et al. 2017, Sasaki et al. 2018). L'altération du microbiote intestinal semble être un facteur de risque comme pour l'obésité, de la stéatopathie non alcoolique. Elle favorise un gain de poids et perturbe le métabolisme lipidique mais les mécanismes restent flous.

Plusieurs études in vivo ont montré que les bactéries parodontopathogènes et leurs dérivés bactériens (LPS notamment) peuvent s'accumuler dans le foie (Fujita et al. 2018) et entraîner une perturbation des métabolismes glucidique et lipidique. *A. actinomycetemcomitans* et *P. gingivalis* semblent augmenter la résistance à l'insuline et diminuer la tolérance au glucose (Sasaki et al. 2018 et Komazaki et al. 2017). Les différents modèles in vitro et in vivo étudiés montrent que l'exposition à des LPS ou des protéases entraîne une augmentation de l'inflammation hépatique mais surtout une stéatose à des degrés divers. Les voies de communication cellulaires TLR-4/NFκB pourraient être impliquées.

L'inflammation et le stress oxydatif induits par la parodontite semblent également directement provoquer ou aggraver la stéatose par le biais d'une inflammation hépatique.

Les études épidémiologiques sur la stéatopathie non alcoolique retrouvent aussi des perturbations des paramètres lipidiques et glucidiques (dans une moindre mesure) ex : Komazaki et al. 2017

➤ Principales limites :

- Diagnostic de la maladie parodontale :

Les études analysées n'ont pas défini la parodontite de la même façon : soit les méthodes utilisées sont différentes (examen parodontal complet/sur dents index, analyse de la présence de sang dans la salive, analyse microbienne de la salive,...) soit les critères de définition de la parodontite pour un même examen ne sont pas identiques (ex : parodontite définie à partir d'une seule poche parodontale $\geq 4\text{mm}$ ou $\geq 6\text{mm}$). En l'absence de consensus, la comparabilité des résultats demeure impossible. La parodontite est chronique et alterne des phases actives avec des périodes de stabilisation, ses effets pourraient donc être sous ou surévalués.

- Diagnostic des maladies hépatiques :

Tout comme pour la maladie parodontale, il n'existe pas de consensus pour évaluer les atteintes hépatiques. La difficulté de comparabilité des résultats réside aussi dans la diversité des étiologies et des stades d'atteinte hépatique. Les lésions du foie ne peuvent être explorées directement à moins d'une biopsie qui par sa nature invasive ne peut être utilisée de façon systématique. L'exploration par imagerie et les analyses biologiques comporte un risque d'erreur de sous diagnostic pour les lésions en particulier à un stade précoce.

- Faible niveau de preuve des études :

La grande majorité des études retenues sont des études épidémiologiques donc d'un faible niveau de preuve (grade C). Elles ne permettent pas d'établir de lien de cause à effet entre les pathologies étudiées.

- Principaux biais

Les pathologies hépatiques sont souvent associées à des comorbidités ou une hygiène de vie néfaste pour la santé parodontale. Le syndrome métabolique est fortement impliqué dans la NAFLD or des éléments du syndrome métabolique sont également des facteurs de risque parodontal (ex : diabète, obésité,...). D'autres facteurs de confusion ne sont pas toujours mentionnés comme le niveau d'activité physique, le régime alimentaire ou la consommation tabagique. Toutefois, il est à préciser qu'un certain nombre de résultats ont été obtenus chez des sujets surpoids ou obèses ou dont le régime a été enrichi en graisse. La parodontite à elle seule pourrait ne pas suffire à provoquer des lésions hépatiques.

3.5. Conclusion de la revue de la littérature:

La présence d'une inflammation systémique est un facteur favorisant le développement ou l'aggravation de pathologies du foie. Plus particulièrement, la stéatopathie non alcoolique est fortement corrélée à la présence de facteurs du syndrome métabolique comme l'obésité ou le diabète. Les maladies parodontales, en provoquant une réponse immunitaire inflammatoire inadaptée augmentent l'inflammation systémique. Elles ont également un lien bidirectionnel reconnu avec d'autres pathologies inflammatoires telles que le diabète. Ainsi l'étude de la possible relation entre les maladies parodontales et les pathologies hépatiques dont la NAFLD est justifiée.

Dans cette analyse de la littérature, plusieurs hypothèses ont pu être avancées :

- L'augmentation de l'inflammation systémique et du stress oxydatif induite par la parodontite favoriserait l'augmentation de l'inflammation hépatique se traduisant principalement par la perturbation du métabolisme lipidique et la présence de stéatose.
- La capacité des bactéries parodontopathogènes et de leurs dérivés à passer dans la circulation systémique soit par le biais des poches parodontales soit par ingestion et altération du microbiote intestinal puis de provoquer une inflammation au sein du foie et un dérèglement des métabolismes lipidiques et glucidiques.

L'amélioration de la qualité méthodologique des études est indispensable pour mieux appréhender les mécanismes et les facteurs de risque communs des pathologies hépatiques et parodontales.

Afin d'augmenter le niveau de preuve de la relation entre la parodontite et les pathologies hépatiques, il serait préférable de réaliser un essai clinique multicentré randomisé de forte puissance. Pour mesurer l'impact de la parodontite sur les pathologies hépatiques, cet essai pourrait prendre la forme de l'évaluation des paramètres de surveillance hépatique (biologique, par imagerie,...) suite à la mise en place d'un traitement parodontal chez des patients atteints de maladies du foie. L'essai clinique en cours de Kamata et al ¹⁰¹ semble pertinent pour démontrer ce potentiel effet mais le nombre limité de patients inclus (40 individus au total) pourrait en limiter la puissance.

CONCLUSION

Depuis quelques dizaines d'années, le nombre d'articles publiés sur le développement et l'aggravation des pathologies hépatiques en présence d'une inflammation systémique se sont multipliés et plus particulièrement sur la stéatopathie non alcoolique. Les maladies parodontales étant des pathologies inflammatoires chroniques d'origine infectieuse, il a été proposé que leur présence puisse favoriser la prévalence et/ou la progression de maladies du foie comme observé pour d'autres pathologies systémiques.

A l'issue de notre revue de la littérature, il a été établi la présomption d'une relation entre les maladies parodontales et les pathologies hépatiques mais plus particulièrement pour la NAFLD dans le cadre d'un syndrome métabolique. Un lien bidirectionnel n'a pu être démontré par l'insuffisance d'articles retenus étudiant l'impact d'une pathologie hépatique sur la santé parodontale. Cependant, les études in vitro et in vivo mais aussi quelques études chez l'homme, semblent confirmer un impact de la parodontite sur le foie. Cette influence semble se faire par le biais du passage hépatique de bactéries parodontopathogènes et de leurs produits microbiens (LPS, protéases,...) circulants mais aussi par l'augmentation de l'inflammation et du stress oxydatif systémiques. Ces deux voies d'action provoqueraient une perturbation des métabolismes glucidique mais surtout lipidique se traduisant visuellement par une stéatose.

Malgré les faibles niveaux de preuve scientifique de la majorité des études retenues et leurs résultats parfois contradictoires, la parodontite apparaît comme un facteur de risque modifiable des pathologies hépatiques et particulièrement de la NAFLD.

Ainsi, la prévention, le diagnostic et la prise en charge des maladies parodontales par le chirurgien-dentiste pourrait permettre de limiter le développement et la progression de certaines pathologies hépatiques et améliorer la qualité de vie des patients.

BIBLIOGRAPHIE :

- 1 Haute Autorité de Santé. Rapport de la HAS : Évaluation du détartrage-surfaçage radiculaire (assainissement parodontal) dans le traitement des parodontites. Décembre 2018 https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-12/ac_2018_0062_assainissement_parodontal_cd_2018_12_19_vd.pdf
- 2 Jepsen, S, Caton, JG, et al. Periodontal manifestations of systemic diseases and developmental and acquired conditions: Consensus report of workgroup 3 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. J Periodontol. 2018; 89(Suppl 1): S237– S248. <https://doi.org/10.1002/JPER.17-0733>
- 3 Petersen PE, Ogawa H. Strengthening the prevention of periodontal disease: the WHO approach. J Periodontol. 2005 Dec;76(12):2187-93.
- 4 Petersen PE, Bourgeois D, Ogawa H, Estupinan-Day S, Ndiaye C. The global burden of oral diseases and risks to oral health. Bull World Health Organ. 2005 Sep;83(9):661-9. .
- 5 Pihlstrom BL, Michalowicz BS, Johnson NW. Periodontal diseases. Lancet. 2005 Nov 19;366(9499):1809-20.
- 6 Bourgeois D, Bouchard P, Mattout C. Epidemiology of periodontal status in dentate adults in France, 2002-2003. J Periodont Res. 2007 Jun;42(3):219-27.
- 7 Bouchard P. Parodontologie et dentisterie implantaire. Volume 1. Médecine parodontale. Paris: Lavoisier Medecine Sciences; 2014.
- 8 Eaton K, Ower P. Practical periodontics. Amsterdam: Elsevier; 2015.
- 9 Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. Ann Periodontol. 1999 Dec;4(1):1-6.
- 10 Hamp SE, Nyman S, Lindhe J. Periodontal treatment of multirrooted teeth. Results after 5 years. J Clin Periodontol. 1975 Aug;2(3):126-35.
- 11 Verner C, Campard G. Les atteintes de furcations, quelles stratégies pour quels résultats ? J Parodontol Implantol Orale 2012 ; 32(3) : 189-196.
- 12 Mühlemann HR. Periodontometry, a method for measuring tooth mobility. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1951 Oct;4(10):1220-33.
- 13 Caton JG, Armitage G, Berglundh T, Chapple ILC, Jepsen S, Kornman KS, Mealey BL, Papapanou PN, Sanz M, Tonetti MS. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions - Introduction and key changes from the 1999 classification. J Clin Periodontol. 2018 Jun;45 (Suppl 20):S1-S8.

- 14 Chapple ILC, Mealey BL, Van Dyke TE, Bartold PM, Dommisch H, Eickholz P, Geisinger ML, Genco RJ, Glogauer M, Goldstein M, Griffin TJ, Holmstrup P, Johnson GK, Kapila Y, Lang NP, Meyle J, Murakami S, Plemons J, Romito GA, Shapira L, Tatakis DN, Teughels W, Trombelli L, Walter C, Wimmer G, Xenoudi P, Yoshie H. Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol.* 2018 Jun;89 (Suppl 1):S74-S84.
- 15 Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH, Flemmig TF, Garcia R, Giannobile WV, Graziani F, Greenwell H, Herrera D, Kao RT, Kerschull M, Kinane DF, Kirkwood KL, Kocher T, Kornman KS, Kumar PS, Loos BG, Machtei E, Meng H, Mombelli A, Needleman I, Offenbacher S, Seymour GJ, Teles R, Tonetti MS. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol.* 2018 Jun;89 (Suppl 1):S173-S182.
- 16 Berglundh T, Armitage G, Araujo MG, Avila-Ortiz G, Blanco J, Camargo PM, Chen S, Cochran D, Derks J, Figuero E, Hämmerle CHF, Heitz-Mayfield LJA, Huynh-Ba G, Iacono V, Koo KT, Lambert F, McCauley L, Quirynen M, Renvert S, Salvi GE, Schwarz F, Tarnow D, Tomasi C, Wang HL, Zitzmann N. Peri-implant diseases and conditions: Consensus report of workgroup 4 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol.* 2018 Jun;89 (Suppl 1):S313-S318.
- 17 Société Française de Parodontologie et d'Implantologie Orale. Plaquette sur la nouvelle classification des maladies parodontales et péri-implantaires réalisée conjointement par la SFPIO, le CNEP et GSK site internet de la SFPIO.
https://www.sfpio.com/images/Articles/PlaquetteGSK_NvllleCalssificationMalParo.pdf
- 18 Albandar JM, Susin C, Hughes FJ. Manifestations of systemic diseases and conditions that affect the periodontal attachment apparatus: case definitions and diagnostic considerations. *J Clin Periodontol.* 2018 Jun;45 (Suppl 20):S171-S189.
- 19 Houle MA, Grenier D. Maladies parodontales : connaissances actuelles. *Méd Mal Infect* 2003 ;33(7) :331-340.
- 20 Dufour T, Svoboda JM. Pathogénie bactérienne des parodontolyses. *Encycl Med Chir (Paris), Médecine buccale*, [28-265-M-10], 2008 :46-57.
- 21 Neal Miller, Catherine Bouteliez, Jacques Penaud, Pascal Ambrosini. Mécanismes immunopathologiques dans la maladie parodontale. *Encycl Med Chir (Paris), Odontologie*, [23-435-B-10], 2002 :1-9.
- 22 Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent RL. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol.* Févr 1998;25(2):134-44.
- 23 Buysschaert M. Diabète et maladie parodontale. Le point en 2017 d'une double relation silencieuse. *Méd Mal Métabol* 2017 ;11(2) :105-109.
- 24 Mealey BL., Oates TW. Diabetes mellitus and periodontal diseases. *J Periodontol.* 2006 Aug; 77(8): 1289-1303.

- 25 Kuo LC, Polson AM, Kang T. Associations between periodontal diseases and systemic diseases: a review of the inter-relationships and interactions with diabetes, respiratory diseases, cardiovascular diseases and osteoporosis. *Public Health*. 2008 Apr;122(4):417-33.
- 26 Løe, H. Periodontal disease. The sixth complication of diabetes mellitus. *Diabet Care* 1993 ;16 : 329-334.
- 27 Chaffee BW, Weston SJ. Association between chronic periodontal disease and obesity : a systemic revue and meta analysis. *J Periodontol* 2010 ; 81 :1708-1724.
- 28 Morita T, Yamazaki Y, Mita A, Takada K, Seto M, Nishinoue N, Sasaki Y, Motohashi M, Maeno M. A cohort study on the association between periodontal disease and the development of metabolic syndrome. *J Periodontol*. 2010 Apr;81(4):512-9.
- 29 Genco RJ, Grossi SG, Ho A, Nishimura F, Murayama Y. A proposed model linking inflammation to obesity, diabetes, and periodontal infections. *J Periodontol*. 2005 Nov;76(11 Suppl):2075-84.
- 30 Rangé, H., Huchon, C., Poitou, C. *et al*. Risque parodontal chez le patient obèse. *Obésité* 5, 67–73 (2010). <https://doi.org/10.1007/s11690-010-0238-5>
- 31 Kinane DF, Chestnutt IG. Smoking and periodontal disease. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2000;11(3):356-65.
- 32 Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé. Parodontopathies : diagnostic et traitements. Mai 2002. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/Parodontopathies_recos.pdf
- 33 Tonetti MS. Cigarette smoking and periodontal diseases: etiology and management of disease. *Ann Periodontol*. 1998 Jul;3(1):88-101.
- 34 Klinge B, Norlund A. A socio-economic perspective on periodontal diseases: a systematic review. *J Clin Periodontol*. 2005;32 (Suppl 6):314-25.
- 35 Dietrich T, Jimenez M, Krall Kaye EA, Vokonas PS, Garcia RI. Age-dependent associations between chronic periodontitis/edentulism and risk of coronary heart disease. *Circulation* 2008 Apr; 117(13):1668-74.
- 36 Nord CE, Heimdahl A. Cardiovascular infections: bacterial endocarditis of oral origin. Pathogenesis and prophylaxis. *J Clin Periodontol*. 1990 Aug;17(7Pt 2):494-6.
- 37 Kapellas K, Maple-Brown LJ, Jamieson LM, Do LG, O'Dea K, Brown A, Cai TY, Anstey NM, Sullivan DR, Wang H, Celermajer DS, Slade GD, Skilton MR. Effect of periodontal therapy on arterial structure and function among aboriginal australians: a randomized, controlled trial. *Hypertension* 2014 Oct;64(4):702-8.
- 38 Routsias JG, Goules JD, Goules A, Charalampakis G, Pikazis D. Autopathogenic correlation of periodontitis and rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Jul;50(7):1189-93.

- 39 Al-Katma MK, Bissada NF, Bordeaux JM, Sue J, Askari AD. Control of periodontal infection reduces the severity of active rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol*. 2007 Jun;13(3):134-7.
- 40 Folliguet M. Prévention bucco-dentaire chez les personnes âgées. Direction Générale de la Santé;2006. https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Prevention_bucco-dentaire_chez_les_personnes_agees.pdf
- 41 Holmes C, El-Okl M, Williams AL, Cunningham C, Wilcockson D, Perry VH. Systemic infection, interleukin 1beta, and cognitive decline in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 2003 Jun;74(6):788-9.
- 42 Angela R. Kamer, Ronald G. Craig, Elizabeth Pirraglia, Ananda P. Dasanayake, Robert G. Norman, Robert J. Boylan, Andrea Nehorayoff, Lidia Glodzik, Mirosław Brys, Mony J. de Leon, TNF- α and antibodies to periodontal bacteria discriminate between Alzheimer's disease patients and normal subjects. *J Neuroimmunol* 2009 ;216(1-2) :92-97.
- 43 Langer B, Colombier ML. Grossesse et maladie parodontale. La lettre du gynécologue, mars-avril 2016. N°401. <https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/24072.pdf>
- 44 Horn F, Lindenmeier G, Grillhösl C, Moc I, Bergold S, Schneider N, Münster B. Biochimie humaine. (Paris), Flammarion, 2005 : 512-535.
- 45 Widmaier EP, Raff H, Strang KT. Physiologie humaine : les mécanismes du fonctionnement de l'organisme. 4^{ème} éd. (Paris): Maloine, 2007.
- 46 Kamina. Anatomie clinique. Tome 3. 2^{ème} éd. (Paris) : Maloine, 2007 : 289-311.
- 47 Leclercq IA, Sempoux C. Histophysiologie du foie. *Encycl Med Chir (Paris), Hépatologie*, [7-005-A-10], 2018 :1-12.
- 48 Brissot P., Ropert-Bouchet M., Troadec M.-B., Lorho R., Guyader D., Loréal O. Exploration biologique hépatique. *Encycl Med Chir (Paris), Hépatologie*, [7-007-B-10], 2007.
- 49 Collégiale des universitaires en hépato-gastro-entérologie. Les fondamentaux de la pathologie digestive, chapitre 6. (Issy-lesMoulineaux) : Elsevier-Masson, 2014.
- 50 Gex, L., Bernard, C., Spahr, L. Scores en hépatologie : Child-Pugh, MELD et Maddrey'. *Rev Med Suisse* 2010; 4(264) : 1803 – 1808.
- 51 Zeitoun J-D, Lefevre J, Chrysostalis A, Hépato-gastro-entérologie – chirurgie viscérale. (Paris) : Ed Vernazobres-Grego, 2009 : 233-363.
- 52 Calderaro J, Zafrani ES. Anatomie pathologique des cirrhoses hépatiques et des lésions préneoplasiques. *Encycl Med Chir (Paris), Hépatologie*, [7-034-A-10], 2015 :1-12.
- 53 Lebrec D. Physiopathologie de l'hypertension portale. *Encycl Med Chir (Paris), Hépatologie*, [7-007-A-50], 2012 :1-8.

- 54 Lacaille F. Maladie de Wilson. Encycl Med Chir (Paris), Hépatologie, [7-210-A-10], 2017 :1-7.
- 55 Lacaille F. Atteinte hépatique du déficit héréditaire en α 1-antitripsine. Encycl Med Chir (Paris), Hépatologie, [7-220-A-10], 2015 :1-6.
- 56 Laurain A, Vallet-Pichard A, Corouge M, Pol S. Hépatites virales. Encycl Med Chir (Paris), Hépatologie, [7-015-B-20], 2017 :1-22.
- 57 Dali-Youcef N, Schlienger JL. Métabolisme de l'alcool. Encycl Med Chir (Paris), Hépatologie, [7-005-C-10], 2016 :1-8.
- 58 Buffet C. Foie Métabolique. Encycl Med Chir (Paris), Hépatologie, [7-040-B-20], 2016 :1-12.
- 59 P. Lavallée. Le syndrome métabolique. Lettre Neurol nov 2003 ;7(9) : 318-319
- 60 Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations. Paris: ANAES; 2000
- 61 Ding LY, Liang LZ, Zhao YX, Yang YN, Liu F, Ding QR, Luo LJ. Porphyromonas gingivalis-derived lipopolysaccharide causes excessive hepatic lipid accumulation via activating NF- κ B and JNK signaling pathways. Oral Dis. 2019 Oct;25(7):1789-1797.
- 62 Tomofuji T, Ekuni D, Yamanaka R, Kusano H, Azuma T, Sanbe T, Tamaki N, Yamamoto T, Watanabe T, Miyauchi M, Takata T. Chronic administration of lipopolysaccharide and proteases induces periodontal inflammation and hepatic steatosis in rats. J Periodontol. 2007 Oct;78(10):1999-2006.
- 63 Endo Y, Tomofuji T, Ekuni D, Irie K, Azuma T, Tamaki N, Yamamoto T, Morita M. Experimental periodontitis induces gene expression of proinflammatory cytokines in liver and white adipose tissues in obesity. J Periodontol. 2010 Apr;81(4):520-6.
- 64 Hyvärinen K, Tuomainen AM, Laitinen S, Bykov IL, Törmäkangas L, Lindros K, Käkälä R, Alftan G, Salminen I, Jauhiainen M, Kovanen PT, Leinonen M, Saikku P, Pussinen PJ. Chlamydial and periodontal pathogens induce hepatic inflammation and fatty acid imbalance in apolipoprotein E-deficient mice. Infect Immun. 2009 Aug;77(8):3442-9.
- 65 Kuraji R, Ito H, Fujita M, Ishiguro H, Hashimoto S, Numabe Y. *Porphyromonas gingivalis* induced periodontitis exacerbates progression of non-alcoholic steatohepatitis in rats. Clin Exp Dent Res. 2016 Sep 28;2(3):216-225.
- 66 Fujita M, Kuraji R, Ito H, Hashimoto S, Toen T, Fukada T, Numabe Y. Histological effects and pharmacokinetics of lipopolysaccharide derived from Porphyromonas gingivalis on rat maxilla and liver concerning with progression into non-alcoholic steatohepatitis. J Periodontol. 2018 Sep;89(9):1101-1111.
- 67 Vasconcelos DF, Pereira da Silva FR, Pinto ME, Santana LA, Souza IG, Miranda de Souza LK, Oliveira NC, Ventura CA, Novaes PD, Barbosa AL, Medeiros JR, Mikolasevic I, Mani A, Soares

- de Oliveira J. Decrease of pericytes is associated with liver disease caused by ligature-induced periodontitis in rats. *J Periodontol*. 2017 Feb;88(2):e49-e57.
- 68 Pessoa LS, Pereira-da Silva FR, Alves EH, França LF, di Lenardo D, Carvalho JS, Martins VB, Sousa FB, Drumond KO, Medeiros JV, de Oliveira JS, Vasconcelos DF. One or two ligatures inducing periodontitis are sufficient to cause fatty liver. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2018 May ;23(3):e269-e276.
 - 69 Vasconcelos ACCG, Vasconcelos DFP, Pereira da Silva FR, de Carvalho França LF, Alves EHP, Lenardo DD, Dos Santos Pessoa L, Novaes PD, Luiz Dos Reis Barbosa A, Mani A, Mariano FS, Medeiros JR, de Oliveira AP. Periodontitis causes abnormalities in the liver of rats. *J Periodontol*. 2019 Mar;90(3):295-305.
 - 70 Mester A, Ciobanu L, Taulescu M, Apostu D, Lucaciu O, Filip GA, Feldrihan V, Licarete E, Ilea A, Piciu A, Oltean-Dan D, Scurtu I, Berce C, Campian RS. Periodontal disease may induce liver fibrosis in an experimental study on Wistar rats. *J Periodontol*. 2019 Aug;90(8):911-919.
 - 71 Komazaki R, Katagiri S, Takahashi H, Maekawa S, Shiba T, Takeuchi Y, Kitajima Y, Ohtsu A, Udagawa S, Sasaki N, Watanabe K, Sato N, Miyasaka N, Eguchi Y, Anzai K, Izumi Y. Periodontal pathogenic bacteria, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* affect non-alcoholic fatty liver disease by altering gut microbiota and glucose metabolism. *Sci Rep*. 2017 Oct;7(1):13950. Erratum in: *Sci Rep*. 2018 Mar;8(1):4620.
 - 72 Sasaki N, Katagiri S, Komazaki R, Watanabe K, Maekawa S, Shiba T, Udagawa S, Takeuchi Y, Ohtsu A, Kohda T, Tohara H, Miyasaka N, Hirota T, Tamari M, Izumi Y. Endotoxemia by *Porphyromonas gingivalis* injection aggravates non-alcoholic fatty liver disease, disrupts glucose/lipid metabolism, and alters gut microbiota in mice. *Front Microbiol*. 2018 Oct 24;9:2470.
 - 73 Yoneda M, Naka S, Nakano K, Wada K, Endo H, Mawatari H, Imajo K, Nomura R, Hokamura K, Ono M, Murata S, Tohnai I, Sumida Y, Shima T, Kuboniwa M, Umemura K, Kamisaki Y, Amano A, Okanoue T, Ooshima T, Nakajima A. Involvement of a periodontal pathogen, *Porphyromonas gingivalis* on the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterol*. 2012 Feb 16;12:16.
 - 74 Yue, Y, Liu, X, Li, Y, Xia, B, Yu, W. The role of TLR4/MyD88/NF-κB pathway in periodontitis-induced liver inflammation of rats. *Oral Dis*. 2021; 27: 1012–1021. <https://doi.org/10.1111/odi.13616>
 - 75 Tomofuji T, Ekuni D, Sanbe T, Azuma T, Tamaki N, Irie K, Maruyama T, Yamamoto T, Watanabe T, Miyauchi M, Takata T. Effects of improvement in periodontal inflammation by toothbrushing on serum lipopolysaccharide concentration and liver injury in rats. *Acta Odontol Scand*. 2009;67(4):200-5.
 - 76 Dos Santos Carvalho J, Cardoso Guimarães Vasconcelos AC, Herlany Pereira Alves E, Dos Santos Carvalho A, da Silva FRP, de Carvalho França LF, de Pádua Rocha Nóbrega Neto A, Di Lenardo D, de Souza LKM, Barbosa ALDR, Medeiros JR, de Oliveira JS, Vasconcelos DFP. Steatosis caused by experimental periodontitis is reversible after removal of ligature in rats. *J Periodont Res*. 2017 Oct;52(5):883-892.

- 77 Pavlica Z, Petelin M, Juntos P, Erzen D, Crossley DA, Skaleric U. Periodontal disease burden and pathological changes in organs of dogs. *J Vet Dent*. 2008 Jun;25(2):97-105.
- 78 Saito T, Shimazaki Y, Koga T, Tsuzuki M, Ohshima A. Relationship between periodontitis and hepatic condition in Japanese women. *J Int Acad Periodontol*. 2006 Jul;8(3):89-95.
- 79 Furuta M, Ekuni D, Yamamoto T, Irie K, Koyama R, Sanbe T, Yamanaka R, Morita M, Kuroki K, Tobe K. Relationship between periodontitis and hepatic abnormalities in young adults. *Acta Odontol Scand*. 2010 Jan;68(1):27-33.
- 80 Akinkugbe AA, Barritt AS, Cai J, Offenbacher S, Thyagarajan B, Khambaty T, Singer R, Kallwitz E, Heiss G, Slade GD. Periodontitis and prevalence of elevated aminotransferases in the Hispanic Community Health Study/Study of Latinos. *J Periodontol*. 2018 Aug;89(8):949-958.
- 81 Akinkugbe AA, Slade GD, Barritt AS, Cole SR, Offenbacher S, Petersmann A, Kocher T, Lerch MM, Mayerle J, Völzke H, Heiss G, Holtfreter B. Periodontitis and non-alcoholic fatty liver disease, a population-based cohort investigation in the Study of Health in Pomerania. *J Clin Periodontol*. 2017 Nov;44(11):1077-1087.
- 82 Shin HS. Association between periodontal status and non-alcoholic fatty liver disease in a Korean adult population: a nationwide cross-sectional study. *J Periodontol*. 2020 Apr;91(4):524-532.
- 83 Kim, JY., Lee, GN., Song, H.C. *et al*. Association between Fatty Liver Index and Periodontitis: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *Sci Rep* 2020 ;10(3805)
<https://doi.org/10.1038/s41598-020-60797-7>
- 84 Amidu N, Opoku SA, Dapare PPM. Predictors of fatty liver disease in obese Ghanaian adults with periodontitis. *IJRRD [Internet]*. Jun 2020;3(2):14-23. Disponible sur:
<https://www.journalijrrd.com/index.php/IJRRD/article/view/30114>
- 85 Iwasaki, T., Hirose, A., Azuma, T. *et al*. Correlation between ultrasound-diagnosed non-alcoholic fatty liver and periodontal condition in a cross-sectional study in Japan. *Sci Rep* 2018 ;8(7496) <https://doi.org/10.1038/s41598-018-25857-z>
- 86 Petra Șurlin, Cristian Arsenie, Dora Maria Popescu, Dorin Nicolae Gheorghe, Luminita Lazar, Maria Alexandra Martu, Nicolae Florescu, Ion Rogoveanu. Biochemical and clinical periodontal implications in patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Roman J Oral Rehabil* jan-mar 2020 ;12(1) : 126-132.
- 87 Alazawi W, Bernabe E, Tai D, Janicki T, Kemos P, Samsuddin S, Syn WK, Gillam D, Turner W. Periodontitis is associated with significant hepatic fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *PLoS One*. 2017 Dec 8;12(12):e0185902.
- 88 Ahmad A, Furuta M, Shinagawa T, Takeuchi K, Takeshita T, Shimazaki Y, Yamashita Y. Association of periodontal status with liver abnormalities and metabolic syndrome. *J Oral Sci*. 2015;57(4):335-43.

- 89 Morita T, Yamazaki Y, Fujiharu C, Ishii T, Seto M, Nishinoue N, Sasaki Y, Kawato T, Motohashi M, Maeno M. Serum γ -glutamyltransferase level is associated with periodontal disease independent of drinking habits in Japanese adults. *Med Sci Monit.* 2014 Oct;20:2109-16.
- 90 Widita E, Yoshihara A, Hanindriyo L, Miyazaki H. Relationship between clinical periodontal parameters and changes in liver enzymes levels over an 8-year period in an elderly Japanese population. *J Clin Periodontol.* 2018 Mar;45(3):311-321.
- 91 Gheorghe DN, Rusu D, Herascu E, Popescu DM, Surlin P and Rogoveanu I: Evaluation of liver chemistry tests and clinical parameters in patients with periodontal disease and chronic hepatitis C. *Rev Chim.* 2017 ;68:1252–1254.
- 92 Surlin, P., Gheorghe, D. N., Popescu, D. M., Martu, A. M., Solomon, S., Roman, A., Lazar, L., Stratul, S. I., Rusu, D., Foia, L., Boldeanu, M. V., Boldeanu, L., Danilescu, M., Rogoveanu, I. Interleukin-1 α and -1 β assessment in the gingival crevicular fluid of periodontal patients with chronic hepatitis C. *Exp Ther Med* 2020 ;20(3) : 2381-2386.
<https://doi.org/10.3892/etm.2020.8906>
- 93 Nagao Y, Kawahigashi Y, Sata M. Association of periodontal diseases and liver fibrosis in patients with HCV and/or HBV infection. *Hepat Mon.* 2014 Dec 20;14(12):e23264.
- 94 Movin S. Relationship between periodontal disease and cirrhosis of the liver in humans. *J Clin Periodontol.* 1981 Dec;8(6):450-8.
- 95 Novacek G, Plachetzky U, Pötzi R, Lentner S, Slavicek R, Gangl A, Ferenci P. Dental and periodontal disease in patients with cirrhosis--role of etiology of liver disease. *J Hepatol.* 1995 May;22(5):576-82.
- 96 Nagao Y, Tanigawa T. Red complex periodontal pathogens are risk factors for liver cirrhosis. *Biomed Rep.* 2019 Nov;11(5):199-206.
- 97 Costa FO, Lages EJP, Lages EMB, Cota LOM. Periodontitis in individuals with liver cirrhosis: a case-control study. *J Clin Periodontol.* 2019 Oct;46(10):991-998.
- 98 Tamaki N, Takaki A, Tomofuji T, Endo Y, Kasuyama K, Ekuni D, Yasunaka T, Yamamoto K, Morita M. Stage of hepatocellular carcinoma is associated with periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2011 Nov;38(11):1015-20.
- 99 Di Profio B, Inoue G, Marui VC, de França BN, Romito GA, Ortega KL, Holzhausen M, Pannuti CM. Periodontal status of liver transplant candidates and healthy controls. *J Periodontol.* 2018 Dec;89(12):1383-1389.
- 100 Bajaj JS, Matin P, White MB, Fagan A, Deeb JG, Acharya C, Dalmet SS, Sikaroodi M, Gillevet PM, Sahingur SE. Periodontal therapy favorably modulates the oral-gut-hepatic axis in cirrhosis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2018 Nov ;315(5):G824-G837.

101 Kamata Y., Kessoku T., Shimizu T. et al. Efficacy and safety of Periodontal treatment versus usual care for Nonalcoholic liver disease: protocol of the PERION multicenter, two-arm, open-label, randomized trial. *Trials* 2020 ;21(291) <https://doi.org/10.1186/s13063-020-4201-y>

Tables des figures :

Figure 1 : Pourcentages moyens des scores maximums de CPI (Community Periodontal Index) chez les 35-44ans, par région de l'OMS d'après Petersen et al ⁴	10
Figure 2 : Complexe bactérien d'après Socransky et al ²²	15
Figure 3 : Principaux mécanismes de virulence des bactéries parodontopathogènes d'après Houle et al ¹⁹	15
Figure 4 : Classification des maladies systémiques et affections qui touchent les tissus de soutien du parodonte d'après Jepsen et al ²	17
Figure 5 : Impact du diabète sur les maladies parodontales d'après Kuo et al ²⁵	18
Figure 6 : Impact des maladies parodontales sur les maladies cardiovasculaires d'après Kuo et al ²⁵ ..	21
Figure 7 : Impact des maladies parodontales sur l'ostéoporose d'après Kuo et al ²⁵	21
Figure 8 : Impact des maladies parodontales sur les maladies respiratoires d'après Kuo et al ²⁵	22
Figure 9 : Impact des maladies parodontales sur le diabète d'après Kuo et al ²⁵	22
Figure 10 : Représentation schématisée de l'organisation fonctionnelle du foie d'après Leclercq et al ⁴⁷	24
Figure 11 : Organisation des flux veineux portal, artériel, lymphatique et biliaire au sein du parenchyme hépatique d'après Leclercq et al ⁴⁷	25
Figure 12 : Score du Child-Pugh d'après Gex et al ⁵⁰	30
Figure 13 : Critères du syndrome métabolique d'après Lavallée ⁵⁹	33
Figure 14 : Logigramme de la recherche systématique de la littérature.....	36

Tables des tableaux :

Tableau 1 : Tableau de synthèse des résultats de l'étude in vitro.....	37
Tableau 2 : Synthèse des résultats des études chez l'animal.....	39
Tableau 3 : Synthèse des résultats des études sur la relation entre la NAFLD et la parodontite chez l'homme.....	52
Tableau 4 : Synthèse des résultats des études sur la relation entre les pathologies hépatiques (autre que la NAFLD) et la parodontite chez l'homme.....	64

UNIVERSITÉ DE NANTES
UNITÉ DE FORMATION ET DE RECHERCHE
D'ODONTOLOGIE

**Vu le Président
du Jury,**

Pr Assem SOUEIDAN

Vu et permis d'imprimer

Vu le Doyen,

Pr Assem SOUEIDAN

VERSTRAETE (Laura). – Les relations entre les maladies parodontales et les pathologies hépatiques.

– 89 f. ; ill. ; tabl. ; 101 ref. ; 30 cm (Thèse : Chir. Dent. ; Nantes ; 2021)

RESUME

De plus en plus d'études démontrent un lien entre la santé parodontale et la santé générale. Ces dernières années, le nombre d'articles scientifiques s'intéressant à la relation entre les maladies parodontales et les pathologies hépatiques est en forte croissance, en particulier sur une pathologie hépatique émergente: l'hépatopathie stéatosique non alcoolique. La revue de la littérature effectuée dans cette thèse conclue à la présomption d'une relation entre les maladies parodontales et les pathologies hépatiques, et plus particulièrement à la possibilité d'un impact, bien que limité, de la parodontite sur le foie. Les mécanismes impliqués dans cette relation semblent être liés à l'augmentation de l'inflammation systémique et le passage de bactéries parodontopathogènes et/ou de leurs métabolites dans le sang, observés au cours de la parodontite.

RUBRIQUE DE CLASSEMENT : Parodontologie

MOTS CLES MESH

Periodontitis / parodontite

Periodontal diseases /maladies parodontales

Liver diseases / maladies du foie

Hepatitis / hépatite

Liver Cirrhosis/ cirrhose du foie

Fatty Liver/ stéatose hépatique

Non-alcoholic Fatty Liver Disease / stéatose hépatique non alcoolique

Carcinoma, hepatocellular / carcinome hépatocellulaire

JURY

Président : Professeur Soueidan A.

Assesseur : Docteur Struillou X.

Directeur : Professeur Soueidan A.

Assesseur : Docteur Dajean-Trutaud S.

Assesseur : Docteur Alliot C.

ADRESSE DE L'AUTEUR

14, rue vendémiaire - 44300 Nantes

laura_verstraete@yahoo.fr