



BU bibliothèque Lyon 1

<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -  
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD-LYON I  
U.F.R. D'ODONTOLOGIE

Année 2015

THESE N° 2015 LYO 1D 88

**T H E S E**

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement le 11 décembre 2015

par

**Barbara de BLAY de GAÏX**

Née le 2 octobre 1987 à BOGOTA (99)

---

MALADIE PARODONTALE ET POLYARTHRITE RHUMATOÏDE :  
INCIDENCE POUR LES THERAPEUTES  
DE DEUX PATHOLOGIES AUX LIENS ETROITS.

---

JURY

M	le Professeur G. MALQUARTI	Président
<u>M</u>	<u>le Docteur P. RODIER</u>	<u>Assesseur</u>
M	le Docteur G. VIGUIE	Assesseur
Mme	le Docteur C. VALERO	Assesseur



UNIVERSITE CLAUDE BERNARD-LYON I  
U.F.R. D'ODONTOLOGIE

Année 2015

THESE N° 2015 LYO 1D 88

**T H E S E**

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement le 11 décembre 2015

par

**Barbara de BLAY de GAÏX**

Née le 2 octobre 1987 à BOGOTA (99)

---

MALADIE PARODONTALE ET POLYARTHRITE RHUMATOÏDE :  
INCIDENCE POUR LES THERAPEUTES  
DE DEUX PATHOLOGIES AUX LIENS ETROITS.

---

JURY

M	le Professeur G. MALQUARTI	Président
<u>M</u>	<u>le Docteur P. RODIER</u>	<u>Assesseur</u>
M	le Docteur G. VIGUIE	Assesseur
Mme	le Docteur C. VALERO	Assesseur

# UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON I

Président de l'Université

M. le Professeur F-N. GILLY

Vice-Président du Conseil d'Administration

M. le Professeur H. BEN HADID

Vice-Président du Conseil Scientifique et  
de la Commission de Recherche

M. le Professeur P-G. GILLET

Vice-Président du Conseil des Etudes  
et de la Vie Universitaire  
et de la Commission de la Formation  
et de la Vie Universitaire

M. le Professeur P. LALLE

## SECTEUR SANTE

Faculté de Médecine Lyon Est

Directeur : M. le Professeur. J. ETIENNE

Faculté de Médecine et  
Maïeutique Lyon-Sud  
Charles Mérieux

Directeur Mme la Professeure C. BURILLON

Faculté d'Odontologie

Directeur : M. le Professeur D. BOURGEOIS

Institut des Sciences  
Pharmaceutiques et Biologiques

Directrice : Mme la Professeure C. VINCIGUERRA

Institut des Sciences et Techniques  
de la Réadaptation

Directeur : M. le Professeur Y. MATILLON

Département de Formation  
et Centre de Recherche  
en Biologie Humaine

Directrice : Mme la Professeure A.M. SCHOTT

## SECTEUR SCIENCES ET TECHNOLOGIES

Faculté des Sciences  
et Technologies

Directeur : M.F. DE MARCHI,  
Maître de Conférences

UFR des Sciences et Techniques  
des Activités Physiques et Sportives

Directeur : M. Y. VANPOULLE,  
Professeur Agrégé

Institut Universitaire de Technologie Lyon 1

Directeur : M. le Professeur C. VITON

Ecole Polytechnique Universitaire  
de l'Université Lyon 1

Directeur : M. P. FOURNIER

Institut de Science Financière  
et d'Assurances

Directeur : M. N. LEBOISNE,  
Maître de Conférences

Ecole Supérieure du Professorat  
et de l'Education (ESPE)

Directeur : M. le Professeur  
A. MOUGNIOTTE

Observatoire de Lyon

Directeur : M. B. GUIDERDONI,  
Directeur de Recherche CNRS

Ecole Supérieure de  
Chimie Physique Electronique

Directeur : M. G. PIGNAULT

# FACULTE D'ODONTOLOGIE DE LYON

**Doyen** : M. Denis BOURGEOIS, Professeur des Universités

**Vice-Doyen** : Mme Dominique SEUX, Professeure des Universités

**Vice-Doyen** : M. Stéphane VIENNOT, Maître de Conférences

**Vice-Doyen** : Mlle DARNE Juliette

**SOUS-SECTION 56-01:**

**PEDODONTIE**

Professeur des Universités :

M. Jean-Jacques MORRIER

Maître de Conférences :

M. Jean-Pierre DUPREZ

**SOUS-SECTION 56-02 :**

**ORTHOPEDIE DENTO-FACIALE**

Maîtres de Conférences :

Mme Sarah GEBEILE-CHAUTY,  
Mme Claire PERNIER,

**SOUS-SECTION 56-03 :**

**PREVENTION - EPIDEMIOLOGIE  
ECONOMIE DE LA SANTE - ODONTOLOGIE LEGALE**

Professeur des Universités

M. Denis BOURGEOIS

Professeur des Universités Associé :

M. Juan Carlos LLODRA CALVO

Maître de Conférences

M. Bruno COMTE

**SOUS-SECTION 57-01 :**

**PARODONTOLOGIE**

Maîtres de Conférences :

Mme Kerstin GRITSCH, M. Philippe RODIER,

**SOUS-SECTION 57-02 :**

**CHIRURGIE BUCCALE - PATHOLOGIE  
ET THERAPEUTIQUE  
ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION**

Maître de Conférences :

Mme Anne-Gaëlle CHAUX-BODARD,  
M. Thomas FORTIN, M. Jean-Pierre FUSARI,  
M. Arnaud LAFON

**SOUS-SECTION 57-03 :**

**SCIENCES BIOLOGIQUES**

Professeur des Universités :

M. J. Christophe FARGES

Maîtres de Conférences :

Mme Béatrice RICHARD, Mme Béatrice THIVICHON-PRINCE, M. François VIRARD

**SOUS-SECTION 58-01 :**

**ODONTOLOGIE CONSERVATRICE - ENDODONTIE**

Professeur des Universités :

M. Pierre FARGE, M. Jean-Christophe MAURIN,  
Mme Dominique SEUX

Maîtres de Conférences :

Mme Marion LUCCHINI, M. Thierry SELLI,  
M. Cyril VILLAT

**SOUS-SECTION 58-02 :**

**PROTHESE**

Professeurs des Universités :

M. Guillaume MALQUARTI, Mme Catherine MILLET

Maîtres de Conférences :

M. Christophe JEANNIN, M. Renaud NOHARET,  
M. Gilbert VIGUIE,

M. Stéphane VIENNOT

**SOUS-SECTION 58-03 :**

**SCIENCES ANATOMIQUES ET PHYSIOLOGIQUES  
OCCLUSODONTIQUES, BIOMATERIAUX,  
BIOPHYSIQUE, RADIOLOGIE**

Professeur des Universités :

Mme Brigitte GROSGOGEAT, M. Olivier ROBIN

Maîtres de Conférences :

M. Patrick EXBRAYAT, Mme Sophie VEYRE-GOULET

Maître de Conférences Associé :

AYARI Hanène

**SECTION 87 :**

**SCIENCES BIOLOGIQUES FONDAMENTALES ET  
CLINIQUES**

Maître de Conférences

Mme Florence CARROUEL

## A NOTRE PRESIDENT DU JURY

**Monsieur le Professeur Guillaume MALQUARTI**

Professeur des Universités à l'UFR d'Odontologie de Lyon

Praticien-Hospitalier

Docteur en Chirurgie Dentaire

Docteur de l'Université Lyon I

Chef de Service du Service d'Odontologie de Lyon

Habilité à Diriger des Recherches

*Merci de présider ce jury et de nous avoir  
accompagnés durant ces années d'apprentissage  
clinique au centre de soin dentaire.*

## AUX MEMBRES DU JURY

### **Monsieur le Docteur Philippe RODIER**

Maître de Conférences à l'UFR d'Odontologie de Lyon  
Praticien-Hospitalier  
Docteur en Chirurgie Dentaire  
Docteur de l'Université Lyon I  
Responsable de la sous-section Parodontologie

*Merci pour avoir accepté de nous accompagner sur ce sujet, pour vos conseils avisés dans nos recherches et notre rédaction. Merci également pour l'enseignement dispensé depuis la 2<sup>ème</sup> année, qui nous a donné l'envie de choisir un sujet en rapport avec votre discipline.*

### **Monsieur le Docteur Gilbert VIGUIE**

Maître de Conférences à l'UFR d'Odontologie de Lyon  
Praticien-Hospitalier  
Docteur en Chirurgie Dentaire  
Docteur de l'Université Lyon I  
Responsable de la sous-section Prothèses

*Merci pour votre enseignement théorique et pratique, qui nous a accompagné pendant ces 5 années d'études.*

### **Madame le Docteur Cécile VALERO**

Assistant hospitalo-universitaire au CSERD de Lyon  
Ancien Interne en Odontologie  
Docteur en Chirurgie Dentaire  
Spécialiste qualifié en ODF

*Merci pour nous avoir patiemment assistés durant les travaux dirigés et notre pratique au centre de soin au 5<sup>ème</sup> étage.*

# Table des matières

	<b>Pages</b>
<b>INTRODUCTION</b>	1
<b>1. Rappels sur les deux pathologies.</b>	2
1.1 La parodontite chronique	2
1.1.1 Les paramètres cliniques	2
1.1.2 Les paramètres biologiques	4
1.1.3 Les facteurs de risques	4
1.2 La polyarthrite rhumatoïde	6
.1.1 Les paramètres cliniques	7
.1.2 Les paramètres biologiques	8
1.2.3 Les facteurs de risques	9
<b>2. Quels liens entre la polyarthrite rhumatoïde et la parodontite chronique ?</b>	11
2.1 Les mécanismes de l'installation de la pathologie déclarée dans la parodontite chronique et dans la polyarthrite rhumatoïde.	11
2.1.1 Mécanismes physiopathologiques de la parodontite.	11
2.1.1.1 <i>La réaction immunitaire innée et acquise : LB et LT.</i>	11
2.1.1.2 <i>La cascade inflammatoire: implication d'un certain nombre de cellules et de médiateurs.</i>	12
2.1.1.3 <i>La chronicité de l'inflammation: vectrice de destructions tissulaires impliquant des molécules spécifiques.</i>	13
2.1.2 Mécanismes physiopathologiques de la polyarthrite rhumatoïde: rupture de la tolérance dans le système immunitaire.	13

2.1.2.1	<i>La citrullination à l'origine des auto-antigènes.</i>	14
2.1.2.2	<i>L'activation de la cascade inflammatoire par le complexe immun.</i>	15
2.1.2.3	<i>Les réactions tissulaires suite à la persistance de l'inflammation.</i>	16
2.2	<b>Les liens uniques entre la parodontite et la polyarthrite rhumatoïde.</b>	18
2.2.1	Le rôle de la polyarthrite rhumatoïde dans l'entretien et le développement de la parodontite.	18
2.2.2	Le rôle de la parodontite chronique dans l'initiation et le développement de la polyarthrite rhumatoïde.	20
2.2.2.1	<i>La présence des médiateurs inflammatoires et de P.g dans les articulations touchées par la polyarthrite rhumatoïde.</i>	20
2.2.2.2	<i>La citrullination initiée par PPAD, enzyme trouvée chez P.g.</i>	21
2.3	<b>Immunogénétique de la polyarthrite rhumatoïde et de la parodontite chronique.</b>	23
2.3.1	Immunogénétique de la polyarthrite rhumatoïde.	23
2.3.2	Immunogénétique de la parodontite.	23
2.3.3	Des caractéristiques immunogénétiques communes.	24
<b>3.</b>	<b>Le traitement parodontal et de la polyarthrite rhumatoïde.</b>	24
3.1	<b>Le traitement de la polyarthrite rhumatoïde :</b>	24
3.1.1	Traitement de fond d'une polyarthrite rhumatoïde initiale :	25
3.1.1.1	<i>Les AINS.</i>	25
3.1.1.2	<i>Les immunosuppresseurs.</i>	25
3.1.2	La biothérapie : un traitement nouveau contre la polyarthrite rhumatoïde.	25
3.2	<b>Le traitement parodontal :</b>	27
3.2.1	Le détartrage et le surfaçage radiculaire.	27

3.2.2	Les antibiotiques en parodontologie.	27
3.3	Influences du traitement parodontal sur la polyarthrite rhumatoïde :	28
3.3.1	La sévérité de la polyarthrite rhumatoïde atténuée par le traitement parodontal.	28
3.3.2	Le contrôle de l'infection parodontale réduit l'activité de la polyarthrite rhumatoïde.	30
<b>4.</b>	<b>Conduite à tenir pour les thérapeutes.</b>	<b>32</b>
4.1	Le rhumatologue	32
4.2	Le chirurgien-dentiste	34
	<b>CONCLUSION</b>	<b>37</b>
	<b>ANNEXES</b>	<b>38</b>
	ANNEXE 1	38
	ANNEXE 2	39
	ANNEXE 3	40
	ANNEXE 4	41
	<b>GLOSSAIRE</b>	<b>46</b>
	<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>49</b>
	BIBLIOGRAPHIE PAPIER	49
	BIBLIOGRAPHIE ELECTRONIQUE	53
	TABLE DES ILLUSTRATIONS	54

## INTRODUCTION

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie systémique chronique inflammatoire auto-immune (MAI) provoquant des destructions irréversibles du cartilage et de l'os articulaire. Elle touche une partie de la population en France, soit 0,5% d'après les chiffres de l'INSERM (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale) en 2011 et progresse encore aujourd'hui. Cette maladie affecte l'espérance et la qualité de vie des patients, générant douleurs et handicaps.

Parallèlement, la maladie parodontale (MP) présente un certain nombre de similitudes avec la PR, étant elle aussi une pathologie inflammatoire chronique provoquant la destruction de l'os alvéolaire, mais celle-ci se limitant à la cavité buccale.

De multiples facteurs de risques ont été identifiés comme ayant un rôle non négligeable dans le déclenchement et l'aggravation de la PR, notamment étudié par l'équipe de Mercado et co en 2000 puis 2001, qui font le rapprochement des mécanismes physiopathologiques avec ceux de la parodontite chronique (PC).

Mis à part ces similitudes cliniques et biologiques, de récentes investigations mettent en avant le lien direct entre ces deux pathologies. En effet, il semblerait que certaines enzymes bactériennes, provenant de micro-organismes (MO) parodontopathogènes uniquement, auraient non seulement été retrouvées au niveau articulaire, mais seraient à l'origine d'une réponse immunitaire et inflammatoire ciblée sur ces zones là. De ce fait, de nombreux chercheurs, médecins et chirurgiens dentistes se sont intéressés de près aux liens qu'unissent ces deux maladies.

En se penchant sur les facteurs de risques de l'une et l'autre de ces maladies, il semblerait que la PR et la PC se développent majoritairement chez les fumeurs et les individus porteurs des polymorphismes DRB1-01<sup>1</sup>, 04-01 et 04-04 du système HLA comme l'a souligné l'équipe de Marotte et co, dans leur rapport en 2006. Cet allèle code l'épitope d'une protéine favorisant la présentation d'antigènes aux lymphocytes T (LT). Il y aurait donc un facteur supplémentaire liant la maladie parodontale et la polyarthrite rhumatoïde; le facteur génétique correspondrait à la susceptibilité de l'hôte.

---

<sup>1</sup> Gène DR bêta 1, codant pour la protéine du même nom, impliquée dans la présentation de peptides dérivés extracellulaires aux cellules du système immunitaire : LB, cellules dendritiques et macrophages. (Hansen et co. 1990)

L'objet de ce travail sera de s'intéresser aux liens existant entre la PR et la PC. Aussi, après un bref rappel de chacune des maladies, en comparant leurs similitudes, il apparait particulièrement opportun d'étudier, en premier lieu, le mécanisme immunitaire qui initierait la PR, avant de s'intéresser au mécanisme inflammatoire ainsi qu'à l'influence du polymorphisme génétique sur l'installation et la progression de ces deux maladies. Enfin, il conviendra également d'analyser les résultats des traitements parodontaux sur la PR et leurs influences ainsi que les conséquences sur la prise en charge des patients par les thérapeutes.

## **1- Rappels sur les deux pathologies :**

### 1.1 La parodontite chronique (PC):

La PC est une maladie inflammatoire d'origine infectieuse et multifactorielle touchant les tissus de soutien de la dent appelés le parodonte. Cela comprend le cément, la gencive, le desmodonte ou ligament alvéolaire et l'os. Elle concerne 10 à 15% de la population adulte indépendamment de l'origine ethnique, ou géographique d'après Jansson H. 2006. Un certain nombre de paramètres permettent d'identifier cette maladie.

#### 1.1.1 Les paramètres cliniques :

Parmi ceux-ci :

- L'indice de plaque permet d'évaluer l'importance du facteur bactérien. Celui-ci est facilement influençable car il est directement lié à l'hygiène du patient. Plus la plaque est abondante, plus la charge bactérienne est élevée, ceci constituant le premier facteur à l'origine de la MP. L'indice de Silness et Loë chiffre de façon objective cette plaque, usant de valeurs allant de 0 pour aucune plaque à 3 pour un dépôt important. De même, on l'observera en présence de malpositions dentaires rendant le nettoyage difficile, de prothèse dentaire inadéquate ou d'appareil orthodontique.

- L'examen du parodonte superficiel permet d'évaluer la qualité de la gencive, par la recherche d'œdème, de contours hyperplasiques ou hypertrophiques. De plus, le volume et l'aspect de la gencive attachée kératinisée nous permet de faire le constat du terrain plus ou moins favorable au développement rapide de la PC.

- Le niveau d'inflammation permet de rechercher, l'aspect érythémateux de la gencive avec des saignements spontanés, au sondage ou au brossage, voir la présence d'œdèmes papillaires notamment. Ceci permettra de mesurer l'importance de l'inflammation, et donc l'activité de la maladie.



*Figure 1: photo du saignement gingival après le sondage parodontal*

- L'examen du parodonte profond : il concerne l'os alvéolaire, le ligament parodontal, le cément de la dent et la gencive. Il consiste en la mesure de la perte d'attache et de la profondeur de poches parodontales de chaque dent. La mesure de la perte d'attache se fait à l'aide d'une sonde parodontale graduée. Cette mesure peut être complétée par l'analyse de la perte d'os en inter-radiculaire des dents pluri-radiculées.



*Figure 2: Photo du sondage parodontal, mettant en évidence une perte d'attache.*

- Les mobilités dentaires : elles sont la conséquence directe de la perte d'attache de la dent à son parodonte, et seront déterminantes dans le pronostic final. Elles se mesurent avec l'indice de Mühlman, allant de 0 pour l'ankylose à 4 pour une mobilité terminale.

- L'examen occluso-dynamique et statique : celui-ci révèle les prématurités et interférences éventuelles conduisant à un traumatisme occlusal et une persistance de l'inflammation localisée.

- L'examen radiographique enfin permet de compléter et de confirmer le diagnostic initial.

En conséquence, les paramètres cliniques de la maladie parodontale s'objectivent par la destruction des tissus gingivaux, le saignement gingival, l'augmentation de la profondeur des poches due à la migration apicale de l'attache épithéliale, la perte d'os alvéolaire et la mobilité des dents.

### 1.1.2 Les paramètres biologiques :

La gingivite est le premier stade avant le développement d'une PC. Elle marque une réponse inflammatoire chronique, due à la colonisation bactérienne des surfaces dentaires. Il y a nécessairement un facteur irritant d'origine bactérien, pour l'initiation de la maladie.

Il existe de multiples bactéries parodontopathogènes provoquant une inflammation et une infection parodontale ou gingivale. Avec plus de 750 millions de bactéries dans 1 ml de salive, la cavité buccale présente une flore particulièrement riche et variée. Dans leur majorité les bactéries sont commensales<sup>2</sup>, et participent à un certain équilibre. Elles constituent ainsi le biofilm dentaire assurant une balance au sein de la cavité buccale. Il existe également des bactéries pathogènes qui, provoquent une activité inflammatoire conduisant à une pathologie parodontale déclarée.

Les principales bactéries impliquées dans la PC sont des bacilles Gram négatifs anaérobiques (*Prevotella intermedia* : P.i, *Porphyromonas gingivalis* : P.g, *Fusobacterium nucleatum* : F.n et *Bactéroïde forsythus* :B.f) ou anaérobique facultatif (*Aggregatibacter actinomycetemcomitens* :A.a).

Nous nous intéresserons particulièrement à *Porphyromonas gingivales* qui est une des principales bactéries de la MP, et dont l'implication dans la PR est tout à fait particulière.

### 1.1.3 Les facteurs de risques :

La parodontite est une maladie d'origine bactérienne et multifactorielle. Il existe beaucoup de facteurs aggravants:

- Le tartre et la plaque dentaire : sont les principaux facteurs déclenchants de cette maladie. L'hygiène permet de contrôler la charge bactérienne buccale, et ainsi de diminuer la réponse inflammatoire de l'organisme.

- Le sexe : Il semblerait que les hommes soient plus exposés à la MP par *Bactéroïdes forsythus* et *Porphyromonas gingivalis*.

---

<sup>2</sup> Commensale : Qualifie des micro-organismes qui colonisent l'organisme sans provoquer de maladie. (Dictionnaire Larousse médical).

- L'âge : Le risque de PC augmente avec l'âge. Il est connu depuis un certain temps que les personnes de 65 à 74 ans ont 24 fois plus de risque que les personnes âgées de 25 et 34 ans d'après Christersson et col. 1992. Notamment par :

- La présence de P.g et P.i plus importante dans les tranches d'âges plus élevés, ceci dû à des difficultés de maintien de l'hygiène buccale pour des raisons de handicap et de perte de dextérité.
- Les maladies systémiques ont elles aussi, une influence sur l'apparition de la maladie parodontale.

- L'hérédité : Certaines familles présentent un grand nombre de leurs membres atteints de MP, et certaines études ont montré l'existence d'allèle de gène ayant un rôle dans l'initiation du processus inflammatoire. (Laine et co. 2010).

- Maladies générales : plusieurs pathologies systémiques peuvent perturber le métabolisme tissulaire et le fonctionnement du système immunitaire comme le diabète où les individus ont 2,5 à 4 fois plus de risque de développer une parodontite qu'un individu sain, comme le VIH, le syndrome de Down<sup>3</sup> ou encore les maladies inflammatoires chroniques tel que la PR.

- Médicaments : Ils peuvent perturber le métabolisme tissulaire et favoriser l'apparition de MP comme :

- Les antiépileptiques du type phénytoïdes,
- la nifédipine provoquant des gingivites hyperplasiques rendant l'accès au brossage plus difficile et un mauvais contrôle de plaque.
- Les cyclosporines sont inhibitrices de la médiation cellulaire inflammatoire.
- Les IL-2 sont aussi des traitements médicamenteux perturbateurs de la réponse inflammatoire.

- Facteurs hormonaux : pendant la grossesse ou à la ménopause, les perturbations hormonales pourraient influencer les réactions immunitaires liées à la parodontite et ainsi exacerber les phases aiguës de la maladie.

---

<sup>3</sup> Syndrome de down aussi appelé trisomie 21.

- Habitudes de vie et les facteurs nutritionnels :

5. Des carences en vitamines A perturbent la cicatrisation des tissus.
6. La carence en vitamine C augmente le phénomène d'ostéoclasie.
7. La carence en vitamine D provoque la résorption osseuse.
8. La carence en vitamine B perturbe le mécanisme de chimiotactisme des cellules immunitaires présentes dans le fluide gingivale afin de contenir l'inflammation.

- Le tabac : est un facteur de risque très important, aggravant l'évolution de la maladie, en perturbant la cicatrisation des tissus mous et le remaniement osseux. Un patient fumeur a 6 fois plus de chances de développer une PC qu'un patient non fumeur. De plus les risques de maladie sont dose-dépendants. (Underner et co. 2009)

- Le stress : selon certaines études épidémiologiques, il peut engendrer des modifications dans l'équilibre immunitaire et influencer l'avancée de la maladie. (A.M. Lacopino 2009)

- Autres facteurs : La présence de lésions carieuses, restaurations iatrogènes<sup>4</sup>, malocclusions, malpositions dentaires, appareils amovibles ou appareil orthodontique, sont tous des facteurs irritants de la gencive par rétention de plaque.

## 1.2 La polyarthrite rhumatoïde (PR) :

Cette maladie auto-immune (MAI) se caractérise par une accumulation et une persistance d'infiltrat inflammatoire au niveau de la membrane synoviale appelée pannus. Elle conduit à une destruction de l'architecture des articulations d'abord cartilagineuses puis osseuses lorsque l'inflammation persiste. Elle peut exister sous des formes bénignes altérant faiblement la qualité de vie, mais il existe des formes plus sévères provoquant des douleurs perpétuelles et des complications, pouvant s'étendre au niveau extra-articulaire, et touchant les vaisseaux, les organes de l'œil ou du cœur.

Pour mieux comprendre cette maladie et le lien qui existe avec la MP, il est nécessaire de se pencher sur les paramètres cliniques, biologiques et les facteurs de risques qui conduisent à poser ce diagnostic.

### 1.2.1 Les paramètres cliniques :

Les caractéristiques cliniques varient d'une personne à l'autre, mais aussi au sein d'un même patient au cours de la maladie. C'est une maladie qui progresse lentement, et la HAS (Haute Autorité de Santé) a publié en 2007 un certain nombre de critères objectifs et subjectifs qui devraient alerter le patient et le conduire à consulter un médecin rhumatologue:

- Les raideurs matinales supérieures à 30 min.
- Une durée d'évolution des symptômes supérieure à 6 semaines.
- Une atteinte symétrique.
- Une arthrite touchant au moins 3 articulations.
- Une arthrite touchant l'articulation des poignets ou des métacarpo-phalangiennes et l'articulation proximale des inter-phalangiennes.
- Une douleur à la pression au niveau des métacarpo-phalangiennes avec œdèmes ou nodules des articulations distales. L'intensité de la douleur va évaluer les poussées de la maladie et son avancement. L'indice de Ritchie porte sur 53 articulations de l'organisme et chiffre de 0 à 3 la présence d'œdème et de douleur.



*Figure 3: Photo de nodules articulaires avec œdèmes au niveau d'une main, caractéristique de la PR*

- § 0 : pas de douleur
- § 1 : douleur à la palpation
- § 2 : douleur et sursaut
- § 3 : sursaut et retrait.

L'érosion précoce des articulations peut être objectivée en imagerie par des clichés radiographiques des mains, des poignets et des pieds ou par une échographie.

---

<sup>4</sup> Iatrogène : « Se dit d'un trouble, d'une maladie provoquée par un acte médical ou par les médicaments, même en l'absence d'erreur du médecin ». (Dictionnaire médical Larousse)

### 1.2.2 Les paramètres biologiques :

Il existe plusieurs marqueurs biologiques qui permettent de confirmer le diagnostic de PR de façon objective:

- Le Facteur rhumatoïde (FR ou RF): c'est une immunoglobuline IgM anti-IgG dirigée contre le fragment Fc<sup>5</sup>. Son agglutination lors de tests immunologiques a une bonne valeur diagnostique et pronostique pour la PR mais aussi pour d'autres affections auto-immunes comme le syndrome du Gougerot-Sjögren ou le Lupus systémique.

- Les Anticorps anti-protéines citrullinées (Ac anti-CCP): Ce sont des marqueurs spécifiques de la PR, qui vont détecter les protéines citrullinées. On les retrouve à 66% chez les patients atteints comme le décrit l'étude de Wegner et co 2010. La citrullination est une réaction chimique très spécifique que nous développerons dans la deuxième partie. Donc l'Ac anti-CCP à une valeur diagnostique mais aussi une valeur pronostique.

- La vitesse de sédimentation (VS): Une VS élevée va être le signe d'une inflammation non spécifique présente dans la circulation sanguine.

- Le dosage de la protéine C réactive (CRP): De même que pour la VS, une CRP élevée est le signe d'une inflammation chronique non spécifique.

- HAQ (Health assessment Questionnaire)<sup>6</sup> et DAS-28 (Disease activity score)<sup>7</sup>: ces deux indices permettent de chiffrer le handicap fonctionnel et l'activité de la PR par un calcul spécifique.

En conclusion, c'est la présence d'au moins l'un des deux éléments, FR et Ac-anti-CCP qui contribue au diagnostic positif de la PR.

---

<sup>5</sup> Fragment Fc : fragment cristalisable ; il est le support des propriétés biologiques de l'immunoglobuline. (Dictionnaire médical)

<sup>6</sup> HAQ : outil d'incapacité fonctionnel spécifique de la PR. L'évaluation porte sur la semaine écoulée et sur 8 domaines étudiant l'activité physique. Un score global de 0= absence d'incapacité, et 3=incapacité maximale. (HAS)

<sup>7</sup> DAS-28 : est un indice composite d'activité de la PR prenant en compte 44 articulations et synovites et 53 sites de l'indice de Ritchie. Le calcul se fait selon une formule incluant également la VS et l'appréciation globale de la maladie par le patient. (HAS)

### 1.2.3 Les facteurs de risques :

La PR est une MAI multifactorielle où l'on retrouve une certaine prédisposition chez plusieurs types de malades.

- L'âge: concerne plutôt les personnes de 40 à 60 ans, quand il ne s'agit pas d'une maladie précoce c'est-à-dire avant 30 ans. Elle est quatre fois plus fréquente pour les formes sévères et précoces.

- Le sexe: Les femmes sont plus touchées que les hommes et après 60 ans, elle touche de façon égale les deux sexes. Donc elle concerne principalement les femmes en période pré-ménopause.

- Facteurs génétiques: Bien que cette maladie soit auto-immune, et provienne d'un dérèglement du système immunitaire propre de l'individu qui ne reconnaît plus ses propres cellules comme appartenant au Soi, il semblerait qu'une prédisposition génétique pourrait expliquer la susceptibilité de certains individus à développer cette maladie. Le gène HLA (Human Leucocyte Antigen) DRB1 a été retrouvé chez plus de 60% des patients atteints. Il code pour la présentation de l'antigène(Ag) aux macrophages et cellules dendritiques notamment. Cet allèle présente une sensibilité jusqu'à 5 fois supérieure dans la reconnaissance des antigènes. Il y a donc un lien indirect.

- Facteurs environnementaux et habitudes de vie : Tabac, pollution, contraceptif oraux, vit D, alcool ainsi que le niveau socio-économique ont été identifiés comme jouant un rôle non négligeable dans le développement de la PR. (Song et co. 2015)

Après avoir étudié ces 2 maladies, nous constatons que les symptômes, l'évolution de ses deux maladies, et les facteurs de risques sont très proches. Pour résumer, nous avons récapitulés les éléments précédents dans le tableau qui suit.

	<b>POLYARTHRITE RHUMATOÏDE</b>	<b>PARODONTITE CHRONIQUE</b>
<b>Maladie</b>	Pathologie chronique inflammatoire d'origine auto-immune	Pathologie chronique inflammatoire d'origine infectieuse
<b>Evolution</b>	Évolution cyclique par poussée	Evolution cyclique par poussée
<b>Signes cliniques</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Epanchement synovial</li> <li>- Erosion du cartilage articulaire voire érosion osseuse</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Inflammation gingivale</li> <li>- Perte de l'os alvéolaire, mobilité et pertes dentaires.</li> </ul>
<b>Signes biologiques</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Détection de RF et Ac anti-CCP</li> <li>- Augmentation CRP et VS</li> </ul>	- Détection de P.g, P.i, F.n...
<b>Facteurs de risques</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tabac, stress, âge, environnement, milieu social.</li> <li>- Génétique: gène HLA DRB1</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tabac, stress, âge, environnement, milieu social.</li> <li>- Génétique: gène HLA DRB1</li> </ul>

*Tableau 1bis: Tableau récapitulatif des caractéristiques communes de la PR et de la PC.*

## **2. Quels liens entre la PR et la PC?**

Nous avons vu que la PC et la PR étaient deux maladies distinctes avec des étiologies différentes mais avec un certains nombres de points communs qui ont conduit les chercheurs dont Mercado et co. 2003, De Pablo et co.2008, Berthelot et co. 2010 et Huck. 2013 à s'intéresser au mécanisme pathologique remarquablement similaire. Notamment pour ces deux maladies, la réponse de l'hôte dictée par l'immunogénétique détermine en majeure partie la réponse inflammatoire. Les cellules, enzymes et cytokines qui définissent en partie le degré des dommages tissulaires tant dans la PC que dans la PR suivent un processus commun. Pour mieux comprendre nous allons rapidement rappeler dans l'ordre chronologique du déroulement de ces deux maladies, comment à partir d'une infection du parodonte on arrive à une inflammation chronique destructrice de l'os alvéolaire d'une part et comment d'autre part dans la PR une rupture de tolérance dans le système immunitaire conduit à une lyse du cartilage et de l'os articulaire par le même mécanisme inflammatoire. Puis nous verrons quels sont les liens uniques entre les deux pathologies, en rappelant brièvement l'influence de la PR sur la parodontite, et en développant le rôle que la parodontite peut avoir sur la PR.

### 2.1 Les mécanismes de l'installation de la pathologie déclarée dans la PC et dans la PR.

#### 2.1.1 Mécanismes physiopathologiques de la parodontite :

L'organisme possède des moyens très élaborés pour se défendre contre les agressions extérieures ; les bactéries pathogènes sont l'une des agressions auquel le milieu buccal doit faire face quotidiennement.

##### 2.1.1.1 La réaction immunitaire innée et acquise: LB et LT.

- L'immunité non spécifique ou innée comprend des mécanismes de défense physique comme la muqueuse, le fluide gingival et la salive. Ceux-ci contiennent des neutrophiles migrateurs appelés PNN et des éléments solubles comme les IgA qui permettent une première défense face à un agent irritant.

- L'immunité spécifique ou acquise met en jeu une réponse immunitaire cellulaire avec des lymphocytes et une réponse humorale mettant en jeu des Ac spécifiquement dirigés contre l'agent agresseur.

P.g est la principale bactérie parodontopathogène à laquelle nous allons nous intéresser. Celle-ci possède dans sa membrane des lipopolysaccharides (LPS) qui vont diffuser à travers l'épithélium jonctionnel et provoquer l'activation des macrophages et des lymphocytes. Les LB vont sécréter des Ac spécifiquement dirigés contre P.g. Ces Ac en se liant à l'Ag (P.g) créent ainsi un complexe immunitaire qui va stimuler la production de cellules phagocytaires par les LT.

Les LT ont aussi un autre rôle, celui de sécréter des médiateurs qui sont à l'origine de la réaction inflammatoire. Il existe des médiateurs pro et anti-inflammatoires qui permettent à l'organisme de se défendre contre les agressions. Selon la balance entre ces médiateurs, il va y avoir une destruction ou une cicatrisation des tissus lésés.

#### 2.1.1.2 La cascade inflammatoire: implication d'un certain nombre de cellules et de médiateurs.

Quel que soit le type d'inflammation, qu'elle soit aiguë ou chronique, le mécanisme de l'inflammation est le même. Les médiateurs pro-inflammatoires (cytokines) sécrétés par les cellules LT, comme: IL-1 (Interleukine 1), IL-6, Interferon-  $\gamma$ , TNF- $\alpha$  (Tumor necrosis factor) ou PGE2 (Prostaglandine E2), vont agir sur les tissus environnants directement et indirectement selon un mécanisme de régulation très complexe stimulé par les cellules macrophages.

Ces médiateurs vont induire une vasodilatation des vaisseaux et permettre l'extravasation<sup>8</sup> d'éléments de défense dans le sillon gingivo-dentaire provoquant œdèmes, rougeurs, et chaleurs. Au niveau clinique cela se traduit par une inflammation aiguë localisée (ex: une gingivite). Une fois que l'agent irritant est éliminé par les cellules phagocytaires, ce sont les médiateurs anti-inflammatoires comme: IL-10, qui auront pour rôle de contenir l'inflammation.

---

<sup>8</sup> Extravasation : « passage anormal d'un liquide de son canal adducteur vers le tissu environnant. » (Dictionnaire médical fév 2015).

### 2.1.1.3 La chronicité de l'inflammation: vectrice de destructions tissulaires impliquant des molécules spécifiques

L'inflammation a pour but d'éliminer l'agent irritant, mais la participation des cytokines va également stimuler la sécrétion de MMP (métallo protéinases matricielles) et de collagénase. Ces enzymes vont dégrader la matrice extracellulaire (MEC) et le collagène, et vont stimuler l'activité des ostéoclastes<sup>9</sup>. Elles ont un rôle majeur dans le remodelage tissulaire et la cicatrisation lorsqu'elles sont en balance avec les cytokines anti-inflammatoires qui elles vont activer les ostéoblastes responsables de la reconstruction osseuse.

Dans le cas d'une inflammation chronique, l'agent irritant est présent en permanence, il y a donc une stimulation permanente des médiateurs pro-inflammatoires et des ostéoclastes. Cela va se traduire par une perte progressive mais définitive de l'os alvéolaire. Ainsi, le mécanisme inflammatoire devient néfaste, et donne naissance à une parodontite chronique.

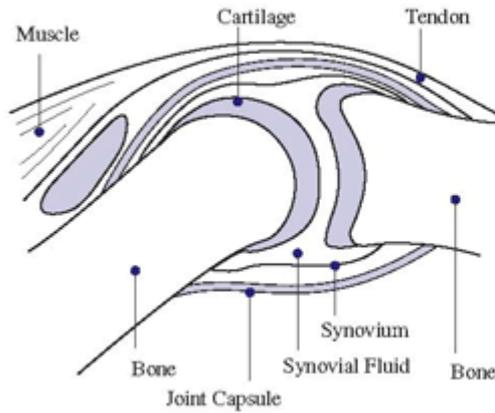
### 2.1.2 Mécanismes physiopathologiques de la PR: rupture de la tolérance dans le système immunitaire.

La PR est soumise au même processus inflammatoire que la PC. Cependant son origine n'est pas infectieuse, mais auto-immune. En développant comment la rupture de tolérance dans le système immunitaire aboutit à une réaction inflammatoire, nous pourrions comprendre le lien influent d'une pathologie sur l'autre.

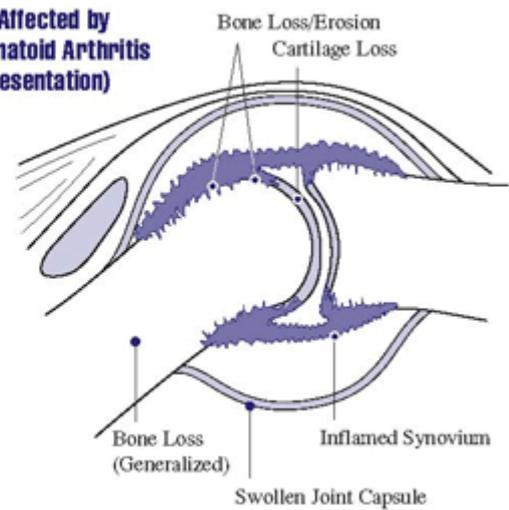
---

<sup>9</sup> Ostéoclastes: Cellules responsables de la résorption osseuse, elles dégradent les trames osseuses grâce à leurs enzymes protéolytiques. (Dictionnaire médicale).

**Normal Joint (Representation)**



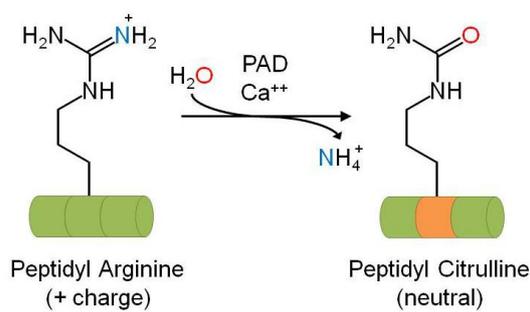
**Joint Affected by Rheumatoid Arthritis (Representation)**



*Figure 4: schéma illustrant la destruction du cartilage articulaire d'une PR.*

### 2.1.2.1 La citrullination à l'origine des auto-antigènes

La citrullination est une réaction post-traductionnelle touchant certaines protéines de l'organisme. Elle consiste à échanger un résidu arginine par un résidu citrulline au sein d'une protéine. Cet échange va induire un changement de conformation<sup>10</sup> tridimensionnel nécessaire à la modification terminale de certains tissus comme l'épiderme, le développement neurologique ou la régulation des gènes.



*Figure 5: La citrullination catalysée par la PAD*

<sup>10</sup> Conformation : Disposition tridimensionnelle des atomes ou radicaux fixés sur des atomes liés entre eux par une ou plusieurs liaisons chimiques. (Dictionnaire Larousse médical)

Une citrullination trop importante produit en excès des cellules apoptotiques et des nécroses. Pour permettre cette réaction, il faut une enzyme spécifique: PAD (Peptidyl-Arginin-Desaminase) que l'on retrouve dans l'organisme et qui nécessite la présence de calcium pour être active.

Concernant la PR, la PAD va cibler deux protéines présentes dans les articulations: l' $\alpha$ -énolase et le fibrinogène. Ces deux protéines ne seront pas reconnues par les cellules immunitaires du soi et seront assimilées à des Ag: on parle d'auto-antigènes. C'est cette rupture de tolérance qui va donc activer la réaction immunitaire (Wegner et co. 2010 et Lundberg et co. 2010).

#### 2.1.2.2 L'activation de la cascade inflammatoire par le complexe immun.

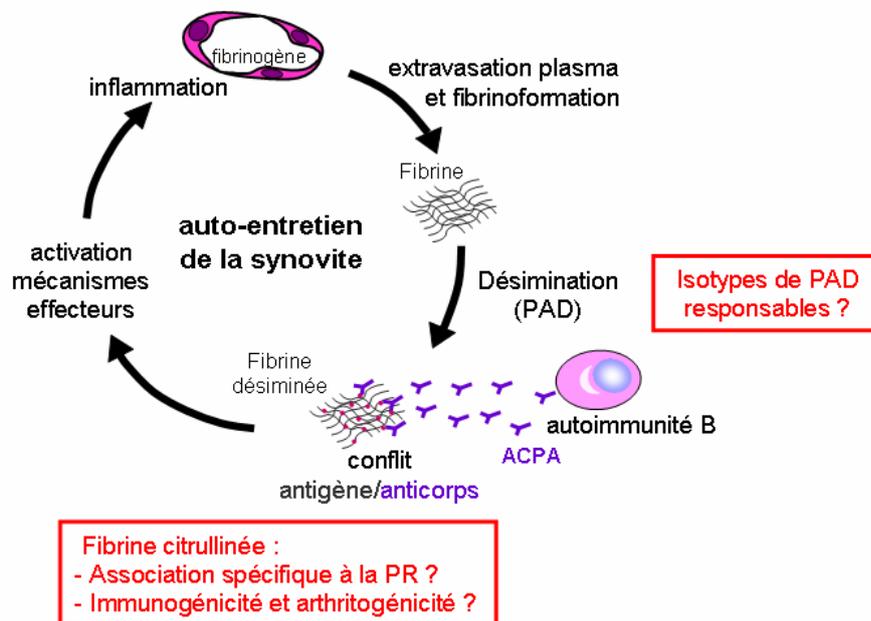
Par les mêmes mécanismes décrits pour la parodontite, la présence d'un agent irritant, ici l'auto-antigène va activer la réaction immunitaire. Les LB vont sécréter des Ac spécifiques dirigés contre ces auto-antigènes. Il s'agit d'Ac anti-CCP ou ACPA, ce sont des Ac dirigés contre les protéines citrullinées et notamment la fibrine citrullinée. Les ACPA sont des marqueurs très spécifiques de la PR et ont une bonne valeur diagnostique et pronostique car leur taux varie en fonction de la quantité d'auto-antigènes présents. Il existe un autre Ac moins spécifique plus connu sous le nom de FR. C'est un IgM qui va fixer le fragment FG d'IgG. Il sert aussi de marqueur biologique, bien que moins spécifique car il révèle aussi d'autres maladies auto-immunes comme le syndrome de Goujerot-Sjögren par exemple.

Les ACPA, produits par les plasmocytes locaux vont lier la fibrine citrullinée et former un complexe immun. Par des stimuli identiques que ceux décrits précédemment, ce complexe immun va activer des cellules du système immunitaire; les LB par autorégulation et les LT chargées de la réaction inflammatoire au sein de l'articulation. Ce sont les mêmes cytokines (IL-1, TNF- $\alpha$ ...) impliquées dans la parodontite qui vont agir.

### 2.1.2.3 Les réactions tissulaires suite à la persistance de l'inflammation :

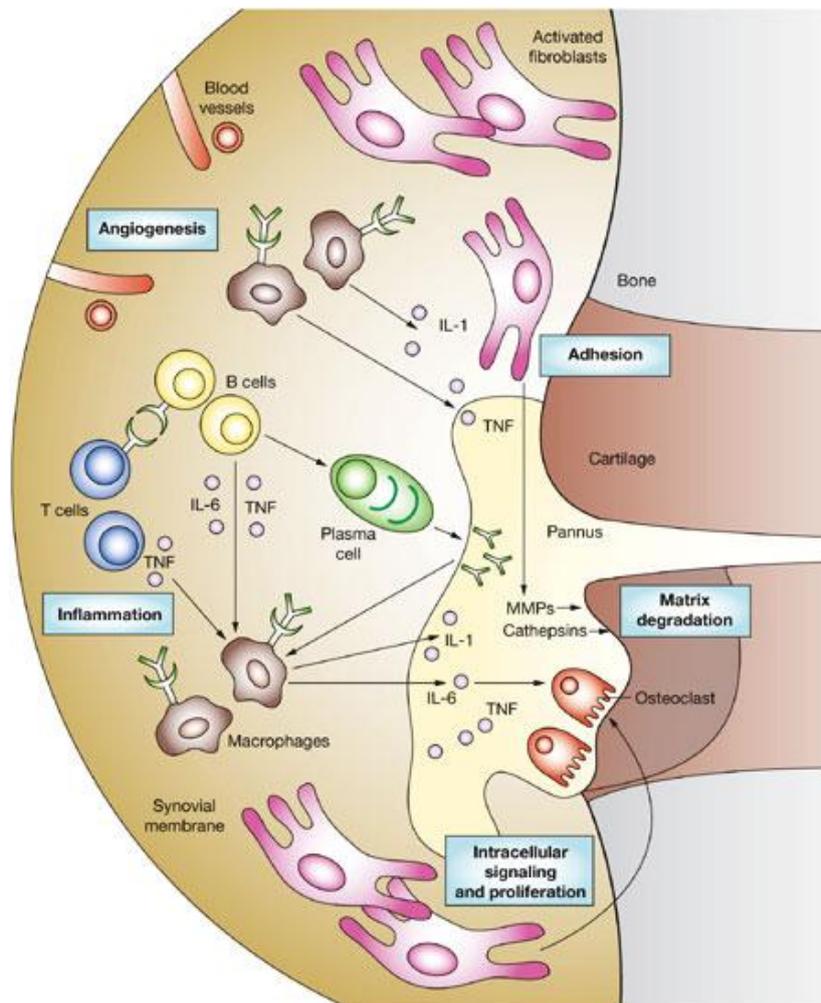
De la même manière que pour la réaction tissulaire au niveau parodontal, les macrophages sécrétant les cytokines pro-inflammatoires ainsi que les MMP et PGE2, vont être à l'origine de la destruction du cartilage et de l'os articulaire.

De plus ces cytokines vont activer une boucle de rétrocontrôle positive et ainsi entretenir l'inflammation. Mais c'est surtout l'extravasation de plasma et de fibrine dans le tissu synovial due à la réaction inflammatoire qui sera la cible de la PAD. Cette fibrine nouvellement citrullinée alimentera le processus inflammatoire de façon chronique. Des dépôts de fibrine citrullinée peuvent être retrouvés dans d'autres maladies auto-immunes comme la sclérose en plaque par exemple.



**Figure 6: schématisation de l'auto-entretien de l'inflammation chronique au sein d'une articulation mettant en évidence la rupture d'immunité survenant dans la PR**

Pour résumer la physiopathologie de la PR le schéma ci-contre représente l'ensemble des molécules et des cellules ayant un rôle dans l'installation de l'inflammation chronique et la réaction tissulaire qui s'en suit. La dégradation de la MEC, du cartilage et de l'os par les MMPs et ostéoclastes entraîne des raideurs et des douleurs au niveau des articulations.



**Figure 7: schéma récapitulatif des mouvements moléculaires et cellulaires déployés lors d'une phase aiguë de la PR**

Chez les deux maladies la destruction tissulaire n'est pas unidirectionnelle mais itérative et constamment ajusté par la réponse de l'hôte.

## 2.2 Les liens uniques entre la PC et la PR.

Nous avons vu comment pour ces deux pathologies, le processus inflammatoire réactionnel s'installe pour aboutir au même type de lésions tissulaires, l'un touchant l'os alvéolaire et l'autre visant le cartilage et l'os articulaire. Il existe un lien étroit entre ces deux pathologies mis en évidence depuis quelques années seulement notamment par des études épidémiologiques montrant un taux supérieur de parodontites chez les patients atteints de PR par opposition à des sujets sains (Mercado et co. 2001 et Deter et co. 2010). Le taux d'édentements est également plus élevé chez ces mêmes patients d'après l'étude de Demmer et co. 2011.

### 2.2.1 Le rôle de la PR dans l'entretien et le développement de la PC.

L'équipe de Torkzaban et co. a publié une étude rapportant l'effet de la PR sur la PC et son éventuelle aggravation en 2012.

106 volontaires ont été répartis dans 2 catégories: 53 atteints de PR et 53 individus sains. Afin d'évaluer l'état parodontal, 3 critères ont été pris en compte:

- l'indice de plaque noté: Plaque index (%) reflétant l'état d'hygiène orale des patients.
- l'indice de saignement gingival noté: Bleeding probing (%) indiquant le taux de saignement après le sondage parodontal. Ceci reflète l'état d'inflammation du parodonte.
- la perte d'attache noté Clinical attachment loss (mm), indicateur de la sévérité de la maladie parodontale.

Les candidats ont été également classés par sexe et par catégorie d'âge, afin de relever une éventuelle corrélation avec la présence ou la sévérité de la parodontite. Tous les résultats ont été analysés et classés dans 3 tableaux différents (annexe 1).

- Le tableau 1: comparaison de l'indice de plaque chez les patients atteints de PR ou non (absent/présent), le sexe (fécale/mâle), et 3 catégories d'âges.
- Le tableau 2: comparaison de l'indice de saignement après sondage parodontale chez les patients atteints de PR ou non (absent/présent), le sexe (femelle/mâle), et 3 catégories d'âges.
- Le tableau 3: comparaison de la perte d'attache en mm, chez les patients atteints de PR ou non (absent/présent), le sexe (femelle/mâle), et 3 catégories d'âges.

Lorsque l'on s'appuie sur les résultats ci-dessus on constate que l'indice de plaque augmente avec l'âge des patients, mais que celui-ci n'est pas influencé par la présence de la PR. Le tableau 2 nous montre quand à lui, une corrélation entre l'indice inflammatoire et la PR ainsi que l'indice inflammatoire et l'âge. Cependant le sexe ne joue aucun rôle significatif sur le saignement gingival lors du sondage. Le dernier tableau, nous montre également une relation entre la perte d'attache croissante avec la présence de PR, de même qu'elle croit avec l'âge de l'individu.

Torkzaban et co. ont donc mis en évidence, que les patients atteints de PR, présenteraient une inflammation plus prononcée du parodonte, ainsi qu'une perte d'attache augmentée, indicateur clinique de la présence d'une PC. Cependant aucune corrélation significative n'a été mise en évidence entre la PR et l'indice de plaque. Une hypothèse pour ces résultats serait que l'hygiène globale des sujets testés avec et sans PR était mauvaise dans l'ensemble, ce qui expliquerait une très faible variation de l'indice de plaque quelque soit le patient, sain ou malade.

D'autres études menées par Ishi et co. en 2008 et Pischon et co. en 2008, émettent l'hypothèse que la PR influence la pathogénicité de la PC par la détérioration motrice que provoque cette maladie au stade avancée et empêchant le maintien d'une hygiène orale correcte.

De plus les traitements utilisés dans le cadre de la PR auraient pour effet secondaire de réduire le débit salivaire permettant la formation en quantité plus importante de plaque supra gingival. Enfin il est courant que le traitement de fond contre la PR mette en jeu des immunosuppresseurs qui affectent notamment la réponse de l'hôte quant aux agressions orales (HAS fev 2011).

## 2.2.2 Le rôle de la PC dans l'initiation et le développement de la PR.

### 2.2.2.1 La présence des médiateurs inflammatoires et de P.g dans les articulations touchées par la PR.

La parodontite pourrait jouer un rôle dans la PR à travers sa bactériémie (Eduardo de Paula Ishi et co. en 2008), la présence de médiateurs inflammatoire, d'antigènes bactériens et d'immunoglobuline dans le sérum. La parodontite a des répercussions systémiques avec l'augmentation de la CRP et VS. Il semblerait que les patients touchés par la PC, présentent une augmentation du taux de cytokines pro-inflammatoire dans la circulation sanguine ainsi qu'une inflammation initiée par ces mêmes cytokines d'origines buccales. Sans doute influencent-elles la PR (Rutger Persson 2012). Ceci a été démontré pour diverses maladies systémiques comme les maladies cardio-vasculaires ou les accouchements prématurés (thèse d'A. Bakir 2015).

L'hypothèse selon laquelle la détection d'ADN bactérien dans le fluide synovial de patient atteint de PR soit plus importante que la détection des Ac,(Loyola-Rodriguez et co. 2010 et T'emoin et co. 2012) suggère le transport de celui-ci à partir du site d'infection et jusqu'au niveau des articulations (Mikuls et co.2009). Ceci a été étudié par l'équipe de Moen K et co.2006 qui décrit la présence d'ADN de bactérie orale au sein du liquide synovial inflammatoire chez la PR; et les études de Martinez-Martinez RE et Co.2009 ont pu détecter la présence de l'ADN de bactéries parodontopathogènes comme P. i à (89.4%), P.g à (57.8%), P. nigrescens à (21%) et Treponema denticola dans le sérum et le fluide synovial, grâce aux méthodes d'hybridation ADN-ADN et de PCR.

Ainsi, l'ADN bactérien provenant de bactéries orales, pourrait être mis en relation avec l'inflammation chronique des articulations. Il existe 3 hypothèses concernant le transport de l'ADN bactérien du site parodontal au synovium:

Par l'ensemble des cellules conduisant à une infection dans l'articulation et réactivant la PR même sous traitement.

- La capture intracellulaire de l'ADN bactérien par les cellules immunitaires, qui sont bien présentes dans le fluide synovial.

- Par le transport d'ADN libre dans la circulation sanguine

Après plusieurs expériences pour déterminer le mode de transport, il semblerait que le transport d'ADN bactérien se fasse de façon libre dans le fluide sanguin (Martinez-Martinez et co.2009).

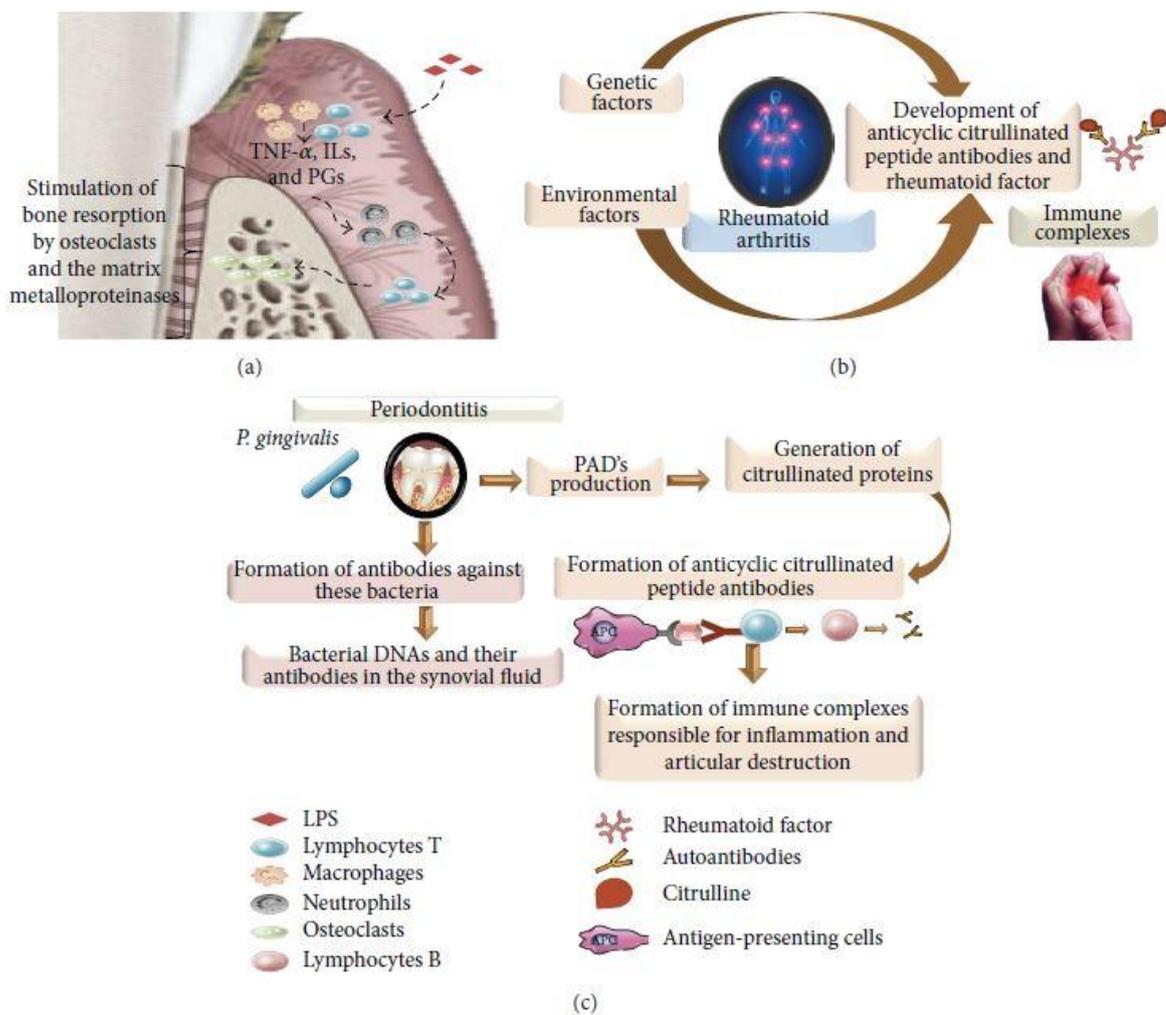
### 2.2.2.2 La citrullination initiée par PPAD, enzyme trouvée chez P.g.

Pour étudier l'importance des bactéries buccales et plus particulièrement parodontopathogènes, Loyola-Rodriguez et co. 2010, ont effectué des recherches en comparant les résultats de plusieurs expériences concernant la présence d'Ac spécifique et d'ADN bactérien dans le sérum et le fluide synovial. L'étude révèle la présence d'Ac anti-P.g, plus fréquente chez les sujets atteints de PR, en comparaison à un individu non atteint de PR. Et, ils ont constaté que le taux d'auto-Ag ainsi que la concentration de CRP parmi les malades de PR est plus élevée chez les individus infectés par P.g. (tableau 4 annexe 2). Donc, Porphyromonas gingivalis joue un rôle dans le risque de développement et la progression de la PR.

De plus, nous avons vu que la rupture de tolérance dans le système immunitaire déclenche la cascade inflammatoire de la PR, et que ceci était essentiellement dû à l'enzyme PAD retrouvée dans l'organisme. Cependant Quircke et co. 2013 et Marchesan et co. 2013 ont montré l'existence d'une autre enzyme PAD d'origine extérieure à l'organisme. Maresz et co. 2013, étudient notamment P.g, qui est l'unique bactérie parodontopathogène à posséder cette enzyme parmi les bactéries analysées. Pour différencier l'enzyme humaine de l'enzyme bactérienne, elle est appelée PPAD, pour Porphyromonas PAD. PPAD citrulline non seulement ses propres protéines, mais aussi celles de l'hôte (Wegner et co. 2010). Et contrairement à PAD, l'enzyme bactérienne est calcium-indépendante, ce qui signifie que son activité est plus importante que la PAD de l'organisme. Ceci fut ensuite appuyé par Leech et Barthold en avril 2015.

Plusieurs chercheurs comme Ribeiro et co. 2005 puis l'équipe de Loyola-Rodriguez en 2010, se sont penchés sur la possibilité que l'enzyme PPAD provenant de P.g représente un facteur de susceptibilité de la PR. Les protéines citrullinées par cette enzyme, dont le fibrinogène et l' $\alpha$ -énolase, sont reconnues comme des Ag et déclenchent une réponse immunitaire. En effet, les travaux de Rosenstein et co. en 2004, étudient la PPAD et constatent que celle-ci citrulline la fibrine présente dans le synovium, modifiant l'antigénécité de cette protéine. En association avec les molécules du CMH (complexe majeur d'histocompatibilité), et les cellules présentatrices d'Ag, elle conduit à la production d'Ac anti-CCP comme le confirme l'équipe de Wegner et co. en 2010.

De plus il semblerait que l'étude de Pischon et co. 2009, montre que P.g joue un rôle dans la perturbation du cycle cellulaire et provoquerait l'apoptose des chondrocytes humains. Il semblerait également que cette bactérie contribue à la détérioration des tissus chez la PR en exacerbant l'action préapoptique de la fibronectine. (Tableau 5 en annexe 2 de Loyola-Rodriguez et co. 2010).



**Figure 8: schéma résumant la relation entre le PC et la PR. (a) Pathogénécité de la PC provoquée par les LPS des bactéries parodontopathogènes. (b) Implication des facteurs génétiques et environnementaux sur le développement de la PR. (c) Mécanisme possible expliquant les liens étroits entre la PR et la PC.**

En conclusion, les liens entre ces deux pathologies semblent bien établis comme le résume la figure 8. Il y a donc une relation entre P.g et la rupture de tolérance de la PR, ce qui signifie que la PC avec la présence de cette bactérie spécifique joue un rôle dans l'établissement et l'aggravation de la PR comme le confirment les travaux plus récents de Mikuls et co. en 2012.

## 2.3 Immunogénétique de la PR et de la PC.

Les études immunogénétiques de Marotte et co. en 2006, portant sur la PC et sur la PR indiquent que l'information génétique codant pour le comportement des cellules inflammatoires détermine indirectement la progression et la sévérité de ces maladies chroniques.

### 2.3.1 Immunogénétique de la PR :

L'un des principaux facteurs de risque de la PR est la susceptibilité du patient lorsqu'il présente un allèle spécifique. De nos jours, l'implication génétique principale dans la PR réside dans le gène HLA, codant pour la présentation de l'Ag aux macrophages. L'étude de Nepom & Nepom de 1992 par séquençage moléculaire de l'ADN a montré que la région hypervariable du gène HLA-DRB1 serait impliquée dans la maladie inflammatoire chronique. Il existe donc une implication quasi-certaine de cet allèle dans la susceptibilité de développer la PR. En effet, les résultats de la plupart des études (De Vries-Bouwstra et co. 2008) pointent l'implication étroite de l'allèle HLA-DRB1 dans la progression de la maladie indépendamment de son apparition.

### 2.3.2 Immunogénétique de la parodontite

Comme pour la PR, l'étude de la parodontite chronique a conduit plusieurs chercheurs à s'intéresser à l'immunogénétique. Plus de 50% de la variance constatée chez les adultes atteints pourrait être expliquée par des facteurs génétiques. Dans une maladie infectieuse comme la maladie parodontale, l'association entre le gène HLA et différentes formes de maladies a été l'objet de divers rapports mettant en lumière la variabilité de la classe I et II du gène HLA chez les patients atteints de parodontite agressive. Bien que l'étude de Cullinan et al. en 1980 montre qu'il n'y a pas d'implication du gène HLA dans la maladie parodontale, les conclusions récentes portant sur les familles atteintes de parodontite attestent de l'implication de celui-ci.

### 2.3.3 Des caractéristiques immunogénétiques communes :

Chez les humains, beaucoup de gènes régulant la réponse des cytokines sont localisés dans la région de HLA-DR sur le chromosome 5 au niveau de l'aire du gène TNF- $\beta$ . La PR et la PC sont associées au complexe HLA, ce qui suggère une base génétique commune pour les monocytes. Ainsi, il semble raisonnable de suggérer que les différences entre les individus dans la sévérité de la PR et de la MP soient en partie dues aux différences intrinsèques des réponses des cellules monocytaires et cellules T. Dans chacune d'elles, la confrontation des antigènes avec les monocytes/lymphocytes résulterait dans la régulation de la sécrétion excessive ou non, des cytokines cataboliques et des médiateurs inflammatoires tels que PGE2, IL-1, IL-6 et TNF- $\alpha$ . Ainsi cette hypothèse plusieurs fois démontrée dans divers études au cours de ses 30 dernières années met en lumière le lien particulièrement étroit entre ces 2 pathologies. Enfin il permet d'imaginer un traitement capable de lutter à la fois contre la PR et à la fois contre la PC.

## **3. Le traitement parodontal et de la PR**

### 3.1 Le traitement de la PR

Nous avons vu précédemment que la polyarthrite rhumatoïde est une maladie auto-immune à inflammation chronique. Elle provoque des douleurs et des raideurs au niveau des articulations des extrémités des membres. On observe aussi tous les signes cliniques de l'inflammation, avec des œdèmes, des rougeurs et des chaleurs en cas de crise articulaire aigue. Il y a donc 2 sortes de traitements pour enrayer la maladie: le traitement de première intention qui implique des anti-inflammatoires et des immunosuppresseurs et un traitement de deuxième intention, plus agressif pour les personnes présentant un stade plus avancé de la maladie, il s'agit des biothérapies.

### 3.1.1 Traitement de fond d'une PR initiale:

#### 3.1.1.1 Les AINS:

Les antirhumatismaux ou anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont très prisés pour leur action à la fois antalgique et anti-inflammatoire, qui soulage le patient et améliore sa qualité de vie. Les AINS agissent sur l'inhibition des cyclo-oxygénases, enzymes responsables de la biosynthèse des prostaglandines comme PGE2. Les PGE2 sont responsables en partie de la résorption de l'os articulaire. Les AINS sont essentiellement utilisés aussi dans le traitement de la PR car ils réduisent efficacement la douleur. Certains, peuvent inhiber l'activation et la fonction des neutrophiles et peuvent inhiber la sécrétion des TNF- $\alpha$  par les monocytes (Lavagno etco.2004). Donc les AINS sont un traitement efficace pour prendre en charge une PR débutante. Cependant cela reste un traitement parfois simplement symptomatique et n'a pas réellement d'action sur l'évolution de la maladie. De plus les anti-inflammatoires présentent des effets secondaires fréquents et parfois dangereux conduisant dans 20% des cas à des ulcères gastro-duodénaux.

#### 3.1.1.2 Les immunosuppresseurs:

Le méthotrexate est l'immunosuppresseur anti-folique le plus connu et le plus prescrit. Il présente des propriétés antiprolifératives à forte dose, et peut être utilisé en hématologie ou en cancérologie. Il est aussi anti-inflammatoire lorsqu'il est utilisé à plus faible dose.

Le Plaquenil appartient à la classe thérapeutique des antirhumatismaux et des antimalariques de synthèse. Son rôle anti-inflammatoire et régulateur du système immunitaire fait qu'il est souvent prescrit dans certaines formes de Lupus et plus rarement seulement dans le traitement de la PR. Il est plutôt utilisé en association avec d'autres traitements conventionnels.

### 3.1.2 La biothérapie: un traitement nouveau contre la PR.

Quand les immunosuppresseurs seuls ne contrôlent pas la PR, il est recommandé de l'associer aux biothérapies. Les bio-médicaments, sont produit par l'emploi d'organismes vivants généralement provenant de bactéries, de levures ou de cellules d'origine animale à qui l'on va faire fabriquer en modifiant leur ADN. Toutes ces molécules n'existent pas à l'état naturel mais sont des médicaments très efficaces pour traiter des maladies comme la PR ou le cancer. Dans le cadre de la PR ces traitements bloquent les mécanismes de l'inflammation, et visent précisément une cellule

ou un messenger chimique. Il s'agit en majorité d'Ac dont le but est de nous défendre contre les virus, les bactéries ou tout autre élément pathogène.

Les anti-TNF- $\alpha$  sont des bio-médicaments qui inactivent l'action du TNF- $\alpha$ . Comme nous l'avons vu précédemment, le TNF- $\alpha$  est sécrété par de nombreuses cellules lors du processus inflammatoire. Son taux élevé dans le liquide synovial stimule la production de MMPs qui dégradent l'os et le cartilage articulaire de personnes atteintes de PR. Les anti-TNF- $\alpha$  empêchent la fixation du médiateur à son récepteur et peuvent ainsi « neutraliser » un des éléments de la cascade inflammatoire. Il existe à ce jour 5 anti-TNF alpha commercialisés : l'etanercept (Enbrel®), l'infliximab (Remicade®) et l'adalimumab (Humira®), le golimumab (Simponi®) et le certolizumab (Cimzia®) Les complications infectieuses représentent le risque majeur du traitement par anti-TNF- $\alpha$ . La fréquence de ces infections semble relativement faible mais lorsqu'elles surviennent, elles peuvent être particulièrement sévères et mettre en jeu le pronostic vital. Il peut s'agir d'infections bactériennes graves mais aussi d'infections virales ou mycosiques ou d'infections opportunistes.

Les IL-1 et IL-6 sont les cytokines principales dans la réaction inflammatoire de la PR, et bloquer leur activité permet donc de réduire l'inflammation. Il existe à ce jour deux molécules anti-interleukines commercialisées : l'anakinra (Kineret®), qui bloque l'activité de l'IL-1 et le tocilizumab (RoActemra®) qui bloque l'IL-6.

En empêchant les LT et LB de communiquer, on espère ainsi bloquer ou ralentir les mécanismes inflammatoires. Par exemple, le rituximab (Mabthera®) cible le lymphocyte B à travers un de ses récepteurs membranaires.

L'Abatacept (Orencia®) empêche l'activation du lymphocyte T en bloquant le contact entre le lymphocyte T et d'autres cellules du système immunitaire.

Malheureusement, l'action antiphlogistique<sup>11</sup>, puissante et rapide, des médicaments à base de cortisone fait que l'on est tenté d'en faire un usage prolongé, à des doses plus ou moins élevées, ce qui entraîne souvent des effets secondaires importants tels que augmentation pondérale, augmentation de la pression sanguine, troubles du métabolisme des glucides, asthénie, amincissement de la couche épidermique et ostéoporose. C'est pourquoi un traitement unique au moyen de médicaments à base de cortisone apparaît aujourd'hui comme peu judicieux. Ces produits sont utiles durant la courte période d'attente avant que n'apparaissent les effets d'un traitement de base, ou pour un usage plus prolongé à basse posologie.

---

<sup>11</sup> Antiphlogistique : substance qui combat l'infection.

Lorsque l'activité de la maladie est particulièrement forte, l'utilisation simultanée de plusieurs médicaments de base est fréquente. Pour la combinaison de deux médicaments, on associe le plus souvent au methotrexat soit la sulfasalazine, soit des antipaludéens, du léflunomide, des inhibiteurs du TNF- $\alpha$  ou du rituximab. Mais la combinaison de trois, voire même quatre produits, est aussi possible.

### 3.2 Le traitement parodontal:

Le traitement de la PC se fait en plusieurs étapes. Il consiste en un premier temps à contrôler les facteurs de risques qui pourraient entretenir l'infection. Puis une thérapie initiale, non chirurgicale est mise en place, suivit d'une phase de cicatrisation. Si l'avancement de la maladie l'impose, un traitement chirurgical est mis en place avant de terminer par une maintenance rigoureuse. Il est alors nécessaire de faire un suivi régulier sur long terme pour maintenir un état parodontal stable.

#### 3.2.1 Le détartrage et le surfaçage radiculaire:

Le détartrage et le surfaçage radiculaire font partie du traitement parodontal non chirurgical. Ils consistent à assainir la surface dentaire supra et infra gingivale, par l'élimination de tartre et la désorganisation du biofilm. L'obtention d'une surface propre, dure et lisse se fait par l'utilisation de curettes et d'instruments ultra-sonique que l'on utilise souvent sous anesthésie locale. Ceux-ci permettent d'éliminer les agents agresseurs ainsi que les médiateurs de l'inflammation et induit une réponse favorable de l'hôte face à cette inflammation délétère.

#### 3.2.2 Les antibiotiques en parodontologie:

Bien que le meilleur traitement et le plus courant soit le traitement mécanisé dans le but de désorganiser le biofilm, on peut aussi s'appuyer sur l'aide d'antibiotiques. Ces molécules vont être choisies sur des critères particuliers comme: cibler les bactéries anaérobiques à Gram, avoir une concentration suffisante dans le fluide gingivale pour agir localement, et ne pas détériorer la flore commensale. L'antibiothérapie est principalement indiquée chez des patients qui ne réagissent pas au traitement initial conventionnel et qui présentent des parodontites agressives et répétées. Dans ce cas on complète le traitement, 4 familles d'antibiotiques sont préférentiellement utilisées:

- les tétracyclines: sont des antibiotiques à large spectre, qui agissent sur les bactéries parodontopathogènes. De plus elles inhibent l'action des MMPs ce qui a pour conséquence de limiter l'effet délétère de la réaction inflammatoire sur le parodonte.

- les lincosamines: la clindamycine est plutôt fréquemment utilisée et montre de bonnes propriétés antibiotiques contre les parodontites réfractaires.

- les pénicillines: l'amoxicilline présente une bonne action contre les bactéries anaérobiques mais est relativement peu concentrée dans le fluide gingival.

- les imidazolés: le métronidazole possède d'excellentes propriétés contre les Gram-, et une concentration élevée dans le fluide gingivale. Il y a donc de multiples traitements à notre disposition pour agir contre la parodontite chronique, que ce soit mécaniquement, chimiquement ou chirurgicalement.

### 3.3 Influence du traitement parodontal sur la Polyarthrite rhumatoïde:

Nous avons vu dans la deuxième partie que la PC et la PR avaient des liens étroits, que ce soit au niveau de la cascade inflammatoire, du mécanisme immunogénétique ou cette relation toute particulière entre la rupture de tolérance dans la PR en partie causée par la PPAD retrouvée chez P.g. Il est donc logique de se demander si le traitement de la maladie parodontale peut avoir une influence sur la sévérité de la PR. Pour cela, nous nous sommes penchés sur 2 études pratiques réalisées sur des groupes témoins et des groupes malades et leurs résultats ont été comparés.

#### 3.3.1 La Sévérité de la PR atténuée par le traitement parodontal: étude d'Ortiz et co. 2009

Nous allons nous pencher sur l'étude menée par l'équipe d'Ortiz parure en 2009. L'équipe s'est intéressée à l'effet du traitement parodontal non chirurgicale sur les signes et les symptômes de la PR chez des patients traités ou non par des anti-TNF- $\alpha$ . Par la même occasion ils ont observés l'effet que pouvait avoir le traitement par anti-TNF- $\alpha$  sur la MP.

Pour cela 40 volontaires ont été nécessaires pour mener à bien cette étude. Tous présentent une parodontite chronique modérée à sévère, 20 ont reçu des instructions sur l'hygiène bucco-dentaire, un traitement parodontal non-chirurgical, et 20 n'ont pas été reçus de traitement parodontal. Tous prennent un traitement pour la PR avec des anti-rhumatismaux et 20 seulement prennent des anti-TNF-alpha en plus de leur traitement de fond. Plusieurs mesures ont été réalisées pour objectiver l'état parodontal et l'état de la PR, 4 mesures pour le parodonte et 2 pour la PR:

- la profondeur de poche, la perte d'attache, le saignement au sondage, et les indices de plaque et gingivaux.
- un score spécifique chiffre la gravité et l'activité de la PR, ainsi que la VS. Les mesures ont été réalisées sur chacun des patients avant et après 6 semaines de traitement ou d'absence de traitement. Les résultats ont été synthétisés en 3 tableaux (en annexe3):
  - Le tableau 6 dresse la composition et la répartition en différents groupes. 10 volontaires avec traitement parodontal seulement se trouvent dans le groupe A, 10 sans traitement parodontal et sans traitement anti-TNF- $\alpha$  dans le groupe B, 10 avec un traitement parodontal et sans traitement anti-TNF- $\alpha$  dans le groupe C, 10 avec seulement le traitement anti-TNF- $\alpha$  dans le groupe D.
  - Le tableau 7 regroupe les résultats de chacun des groupes avec les mesures parodontales et les mesures systémiques effectuées au temps t0 et après 6 semaines. CAL, PD, BOP, GI, PI, ESR (marqueur de l'inflammation systémique), DAS-28 (score qui chiffre l'activité de la PR), SJ et TJ : valeurs moyennes respectives du nombre d'articulations oedématisées ou non et VAS<sup>12</sup>.
  - Enfin le tableau 8, rapporte la fréquence et le pourcentage de patient avec une diminution du taux de TNF- $\alpha$  sanguin pour chaque groupe.

Les résultats ont montré qu'après traitement parodontal, on observe une diminution de la VS et du DAS-28 ainsi qu'une diminution du taux de TNF- $\alpha$  dans le sérum. Par opposition à l'absence de traitement parodontal, on observe une légère diminution mais non significative. Le traitement anti-TNF- $\alpha$  nous montre une amélioration des indices parodontaux et une diminution du nombre d'articulations oedématisées ainsi qu'une amélioration ressentie par le patient.

---

<sup>12</sup> VAS : Visual Analog Scale, Valeur donnée par le patient sur son état.

Il a donc été conclu que le traitement parodontal pour les parodontites modérées à sévères, a un effet bénéfique sur les signes et les symptômes de la PR en parallèle du traitement médicamenteux contre la PR. Les résultats concernant le marqueur inflammatoire dans le sérum montre que la maladie parodontale agit au niveau systémique, par conséquent, un traitement parodontal adapté contribue à réduire la quantité de médiateur inflammatoire dans la circulation sanguine. Une autre hypothèse est que l'élimination des pathogènes buccaux par DSR, réduit l'exposition des articulations aux bactéries et leurs toxines et donc amélioré l'état articulaire.

### 3.3.2 Le contrôle de l'infection parodontal réduit l'activité de la PR: Pinho et co. 2009.

75 volontaires âgés de 35 à 60 ans sont répartis dans 5 groupes de 15 personnes. Tous les patients avec une PR ont été diagnostiqués selon les critères de l'American College of Rheumatology et traité par l'hôpital universitaire. Les patients atteints de PC, ont plus de 2 dents avec une perte d'attache supérieure à 6mm et une profondeur de poche supérieure à 5mm.

Groupe 1: patients avec une parodontite (PD), une PR (RA) et traité par DSR (TR).

Groupe 2: patients avec une parodontite et une PR et non traité par DSR.

Groupe 3: patients avec une PR et porteurs de prothèse totale(TP).

Groupe 4: patients avec une parodontite uniquement et traité par DSR.

Groupe 5: patients sains sur le plan parodontal et systémique.

Les mesures évaluant l'activité de la PR sont :

AAG<sup>13</sup>, ESR, CRP permettant d'évaluer le niveau inflammatoire et HAQ, DAS-28, SF 36<sup>14</sup> évaluant l'activité de la PR.

Après 3 et 6 mois, on relève également les valeurs évaluant l'activité de la PC:

La profondeur de poche, le saignement gingival et l'indice de plaque.

L'ensemble des résultats sont rapportés dans les tableaux en annexe 4.

---

<sup>13</sup> AAG : Alpha-1 Acid Glycoprotein, La mesure de son taux doit être inférieure à 120mg% pour des valeurs normales, et est augmenté lors de syndrome inflammatoire aigu et chronique.

<sup>14</sup> SF 36 : Short-Form Health Survey, il s'agit d'un questionnaire en 36 questions chiffrant sur une échelle de 1 à 8 la santé fonctionnelle, le bien être psychologique et physique. (HAS)

Les tableaux 9, 10 et 11, résument les résultats obtenus sur la profondeur de poche, l'indice gingival, et l'indice de plaque pour les groupes 1, 2 et 4. Le traitement par DSR à donc une incidence sur la réduction de la profondeur de poche que les patients aient une PR ou non. Les saignements gingivaux sont considérablement diminués après DSR également, et l'indice de plaque après 6 mois suit la même évolution.

Les tableaux 12, 13 et 14 regroupent les résultats concernant le taux d'AAG, la CRP et la VS, reflets de l'inflammation systémique légèrement diminuées pour le groupe 1 et de façon significative pour le groupe 4. Il y a donc en l'absence de maladie systémique inflammatoire et avec une parodontite un taux important d'AAG. Le traitement parodontal opère un réel changement sur l'inflammation généralisée.

Concernant, les résultats précédents, le groupe 1 présente une amélioration parodontale et inflammatoire dans l'ensemble des résultats décrits. Le groupe 2 ne montre aucun changement car il ne reçoit aucun traitement parodontal, et le groupe 4 présente une réduction de toutes les variables mais cependant elles restent non significatives.

Le tableau 15 nous permet de faire la comparaison entre les groupes 1 et 4. Les valeurs des paramètres parodontaux et inflammatoires systémiques sont significatives et considérablement améliorées pour le groupe 1 en comparaison au groupe 4.

Le tableau 17 analyse les paramètres parodontaux pour le groupe 1 et 2. Il y a une différence significative en faveur du groupe 1 qui a reçu le DSR.

Le tableau 18 compare à la fois les paramètres parodontaux et les paramètres inflammatoires systémiques des groupes 4 et 5. Ceci montre des différences significatives pour les marqueurs inflammatoires, ce qui démontre l'efficacité du traitement par DSR sur l'inflammation systémique, puisque le taux d'inflammation s'apparente après 6 mois à celui du groupe contrôle.

Ces mêmes observations ont été difficiles à détecter en comparant le groupe 1 au groupe 5, résultats récapitulés dans le tableau 19. En effet, les valeurs sont significatives pour le taux d'AAG et l'indice de saignement gingival, ainsi que pour l'indice de plaque et la profondeur de poche. Cependant, les paramètres systémiques ne montrent aucune amélioration significative. Ceci peut s'expliquer par la prise d'AINS pour les patients avec une PR, et qui influencerait le taux d'AAG et rendrait plus difficile la détection de résultats probant après le traitement parodontal.

Pour finir, le tableau 20, compare de la même manière, le groupe 1 avec le groupe 3 qui représente les patients avec une PR mais porteur d'une prothèse totale. Au bout de 3 mois, on constate une amélioration de l'indice DAS-28, mais qui régresse après 6 mois. Il n'y a donc aucune

nécessité pour les patients atteints de PR d'extraire les dents, ceci n'influence en rien l'évolution et la progression de la maladie.

L'expérience menée par l'équipe de PINHO, à finalement aboutit à la compréhension des liens entre la PC et la PR. Il semblerait que le contrôle de l'activité inflammatoire après les expériences récapitulées dans les 12 tableaux en annexe 4, indiquent que celle-ci améliore l'état parodontal et l'état systémique des patients.

En conclusion, la relation entre la PC et la PR n'est pas claire, mais l'expérience menée, met à jour l'importance du traitement parodontal sur le contrôle de l'inflammation.

#### **4. Conduite à tenir pour les thérapeutes.**

Nous avons étudié les liens qui existent entre une pathologie parodontale qui touche la sphère buccale avec une pathologie articulaire qui touche l'ensemble de l'organisme. Ces deux maladies sont interconnectées et relèvent de deux professions médicales différentes; l'une du chirurgien dentiste spécialiste des pathologies de la région oro-facial, et l'autre du médecin rhumatologue, spécialiste des pathologies affectant l'appareil locomoteur.

Durant ces deux cursus universitaires, les formations bifurquent dès la première année de médecine, où le chirurgien dentiste suit un apprentissage directement lié à son futur exercice et le rhumatologue se spécialise après le concours de l'ECN en fin de 6<sup>ème</sup> année de médecine.

Alors au vu des liens entre ces deux pathologies, qui peuvent toucher la même personne, il est primordial pour les thérapeutes de travailler ensemble afin de mieux prendre en charge ce type de patient.

##### 1.2 Le rhumatologue.

Nous avons vu quels types de traitements existent pour soigner et améliorer la qualité de vie de patients atteints de PR, et nous avons souhaité aller à la rencontre de rhumatologues afin de savoir ce qu'ils savent de la PC et ce qu'ils envisagent comme prise en charge compte tenue des relations étroites pour ces maladies.

Nous avons élaboré un questionnaire informel et résumé les réponses de rhumatologues exerçant en région Rhône-Alpes dans le tableau qui suit (tableau1). Cependant, l'ensemble des réponses ne reflètent pas l'opinion générale des médecins de cette profession, ayant interrogé six rhumatologues du milieu hospitalo-universitaire. Ces réponses n'ont donc aucune valeur scientifique, mais elles donnent tout de même une indication sur la prise en charge de ce type de patient.

Questions aux rhumatologues	Réponses de 6 rhumatologues
- Connaissez-vous la MP ?	Oui, il s'agit d'une maladie inflammatoire des gencives.
- Effectuez-vous un examen de la bouche ? et demandez-vous à vos patients s'ils ont les gencives qui saignent ?	Parfois mais pas systématiquement. Dans certaines circonstances, en particulier s'il y a des perturbations hématologiques, et surtout dans le but de dépister une parodontite.
- Orientez-vous vos patients vers un chirurgien dentiste ?	Oui s'il y a des problèmes gingivaux et dentaires, mais généralement nous orientons nos patients plus pour des problèmes dentaires avant la prise de bisphosphonates.
- Saviez-vous que la PAD qui citrulline le fibrinogène est retrouvé en grande quantité dans cette bactérie P.g présente dans la bouche?	Oui mais à l'heure actuelle l'hypothèse d'une possible présence de PAD chez d'autres germes reste ouverte et est très étudiée. Cependant P.g est retrouvé de manière constante dans les formes sévères de parodontopathie.
- Et que le traitement parodontal qui vise à assainir et à réduire l'inflammation buccal aurait une influence favorable sur l'évolution de la PR?	Oui, mais cela n'est qu'une hypothèse à l'heure actuelle peu d'études le prouve de façon exacte. Elles sont souvent non significatives pour plusieurs paramètres.
- Informez-vous vos patients d'un possible lien avec l'état de leur bouche?	Oui bien qu'officiellement l'effet bénéfique d'un suivis dentaire reste non prouvé.

*Tableau 2 bis: Questions/réponses à des rhumatologues*

Les réponses ci-dessus nous apprennent que ces rhumatologues sont bien informés des liens entre l'inflammation du parodonte et l'inflammation articulaire. De plus ils effectuent, lorsqu'ils soupçonnent une pathologie parodontale, un examen rapide de la bouche et n'hésitent pas à orienter leurs patients chez un chirurgien dentiste. Cependant comme nous l'avons vu précédemment et concernant l'influence potentielle du traitement parodontale sur l'évolution de l'activité de la PR, tous ont souhaité lire davantage d'articles sur le sujet avant d'en tirer des conclusions.

Nous pouvons donc dire que le médecin rhumatologue parmi ces six personnes interrogées, sont plutôt bien informés et travaillent en étroite collaboration avec le chirurgien dentiste, et pas seulement pour un avis avant la prise de bisphosphonates. Le parodontologue est régulièrement sollicité pour sa spécialisation dans le domaine.

#### 4.2 Le chirurgien dentiste

Le chirurgien dentiste sait prévenir et traiter la MP. Durant son cursus universitaire, il est sensibilisé à de multiples maladies générales comme: le diabète, les maladies cardiovasculaires ou le VIH..., ayant une influence sur la prise en charge du patient et les précautions à prendre selon le type d'affection.

Tout comme pour le médecin rhumatologue, nous sommes allés à la rencontre de différents chirurgiens dentistes afin d'en savoir plus sur les connaissances et la prise en charge de ces patients atteints de PR et de PC. Nous avons cherché à questionner des chirurgiens dentistes de générations différentes, et de préférence n'ayant plus de lien avec l'université, afin d'avoir un meilleur reflet de l'ensemble de la profession. Cependant, nous avons élaboré des questions simples et nous nous sommes adressés à quatre chirurgiens dentistes. Il n'y a donc aucune valeur scientifique face aux réponses rapportées dans le tableau 2 ci-dessous, mais celles-ci nous donnent tout de même une indication du niveau de connaissance de chacun.

Questions posées aux chirurgiens dentistes	Réponses apportées sur 4 chirurgiens dentistes
- Avez-vous déjà entendu parler de la PR? Quelle genre de maladie est ce?	Nous avons vaguement entendus parlés de la PR, il s'agit surtout d'une MAI, mais peu de patients se présentent avec cette pathologie.
- Connaissez-vous les liens entre la PR et la PC? Quels sont-ils?	Le risque connu est celui que pose le problème des implants par rapport au niveau osseux et à la cicatrisation, surtout pour les soulevés de sinus, et par rapport aux traitements immunosuppresseurs que prennent ces patients là. Mais nous ne connaissons pas le lien avec la PC.
- Quelles précautions prendriez-vous avec ce type de patients?	Les réponses sont mitigées entre le fait de mettre ses patients là sous antibiotiques ou de les considérer comme des patients lambda.
- Proposeriez-vous un DSR à ces patients?	Après avoir expliqué le lien particulier entre ces 2 pathologies, le DSR semble une bonne proposition, mais elle n'est pas systématique pour les praticiens.

*Tableau 3bis: questions/réponses chirurgiens-dentistes*

Pour résumer les entretiens avec le chirurgien dentiste, il semblerait que celui-ci ait très peu de notion concernant cette pathologie articulaire. En effet, seules les générations plus jeunes ont une idée du rôle que pourrait jouer la MP dans les MAI en général, et cela surtout concernant une potentielle antibiothérapie pour ces patients à risque lorsqu'ils sont sous immunosuppresseurs. Cependant aucun ne connaît les liens entre ces deux maladies, ni l'importance du rôle de P.g.

Bien que le bénéfice du traitement parodontal sur la PR n'ait pas été prouvé de façon formelle, la corrélation entre les deux l'est depuis plusieurs années maintenant. Nous pouvons donc dire, que parmi les chirurgiens dentistes questionnés, il y a un manque d'information à ce sujet. Cependant, tous se mettent en relation avec le médecin traitant ou le médecin rhumatologue responsable du patient.

Pour conclure, la première conduite à tenir des thérapeutes face à ces pathologies, est de s'informer vis-à-vis de leurs patients. Que cela soit d'actualiser les données concernant la santé du patient, ou bien de communiquer étroitement avec les différents partenaires médicaux à propos de la situation de ce patient et des dernières actualités concernant ces deux disciplines.

Pour le chirurgien dentiste, et même en l'absence de preuves scientifiques significatives, les dernières publications sont unanimes à propos du bénéfice du traitement parodontal sur les indicateurs inflammatoires systémique. Alors, bien que le lien direct ne soit pas encore démontré, il y a une relation indirecte. Nous pouvons donc conseiller aux chirurgiens dentistes qui reçoivent des patients atteints de PR, de dialoguer avec le médecin traitant ou le rhumatologue, et de lui proposer un surfaçage radiculaire ainsi qu'un suivi très régulier lorsque la situation se présente.

Enfin la principale action réside tout de même dans la communication interdisciplinaire afin de permettre une prise en charge globale et totale de ces patients.

## CONCLUSION

Bien qu'à l'heure actuelle encore trop peu d'études aient été publiées pour affirmer avec certitude que la parodontite chronique joue un rôle dans l'initiation et l'aggravation de la polyarthrite rhumatoïde, la plupart des recherches menées conduisent à conclure qu'il existe des liens étroits entre ces deux pathologies.

La polyarthrite rhumatoïde et la maladie parodontale sont deux maladies chroniques multifactorielles induisant une inflammation systémique. Elles présentent les mêmes facteurs de risques génétiques avec la présence de l'allèle HLA-DRB1, et environnementaux comme le tabac. L'expression clinique et biologique de ces deux pathologies sont quasi-identiques, avec d'une part une érosion de l'os alvéolaire et articulaire, et d'autre part une augmentation des marqueurs inflammatoires dans la circulation sanguine.

*Porphyromonas gingivalis* est le seul procaryote possédant l'enzyme PAD capable de citrulliner des protéines et notamment l' $\alpha$ -énolase et le fibrinogène. Cette réaction étant à l'origine de la rupture de tolérance de la polyarthrite rhumatoïde, l'auto-entretien de cette réaction enzymatique va provoquer une inflammation chronique responsable de la destruction du cartilage et de l'os articulaire.

Le traitement parodontal non-chirurgical permet de réduire le nombre de bactéries pathogènes et d'enrayer l'inflammation gingivale. Ainsi, ce traitement évite d'accentuer la citrullination déjà présente chez les patients poly-rhumateux, et de limiter le transport d'éléments inflammatoires dans l'ensemble de l'organisme.

Sachant que le bénéfice d'un tel traitement non invasif sur la polyarthrite rhumatoïde peut soulager le patient et ralentir l'évolution de sa maladie, le rhumatologue et le chirurgien dentiste se doivent de travailler en étroite collaboration afin de prendre en charge ces patients. Presque 0.5% de la population française est touchée par la polyarthrite rhumatoïde, et 15% par la parodontite chronique. Nous avons donc un problème de santé publique, qui mérite que l'on s'intéresse au moyen de communication de l'information auprès des thérapeutes et des patients.

## ANNEXE 1 (Torkzaban et co. 2012)

Variable	No. (n=106)	Plaque index (%)	SD	P-value	
				Unadjusted <sup>(a)</sup>	Adjusted <sup>(b)</sup>
Rheumatoid arthritis				0.923	0.448
Absent	53	71.95	8.76		
Present	53	71.71	15.18		
Gender				0.187	0.374
Female	58	70.39	13.50		
Male	48	73.57	10.64		
Age (year)				<0.001	<0.001
30-39	45	66.41	6.83		
40-49	32	75.04	17.66		
50-59	29	76.70	8.28		

**Tableau 1: comparaison des valeurs d'indice de plaque (plaque index %) selon la présence ou l'absence de PR, le sexe, et par tranche de 10 ans d'âge.**

Variable	No. (n=106)	Bleeding on probing (%)	SD	P-value	
				Unadjusted <sup>(a)</sup>	Adjusted <sup>(b)</sup>
Rheumatoid arthritis				0.061	<0.001
Absent	53	29.29	18.45		
Present	53	36.61	21.22		
Gender				0.497	0.284
Female	58	31.73	19.65		
Male	48	34.42	20.79		
Age (year)				<0.001	<0.001
30-39	45	18.14	13.41		
40-49	32	43.13	18.49		
50-59	29	44.70	15.62		

**Tableau 2: comparaison des valeurs d'indice de saignement (bleeding on probing %) selon la présence ou l'absence de PR, le sexe, et par tranche de 10 ans d'âge.**

Variable	No. (n=106)	Clinical attachment loss (mm)	SD	P-value	
				Unadjusted <sup>(a)</sup>	Adjusted <sup>(b)</sup>
Rheumatoid arthritis				0.161	<0.001
Absent	53	0.90	0.53		
Present	53	1.05	0.59		
Gender				0.192	0.089
Female	58	0.91	0.51		
Male	48	1.05	0.62		
Age (year)				<0.001	<0.001
30-39	45	0.54	0.29		
40-49	32	1.27	0.48		
50-59	29	1.32	0.51		

**Tableau 3: comparaison des valeurs de perte d'attache (clinical attachment loss en mm) selon la présence ou l'absence de PR, le sexe et par tranche de 10 ans d'âge.**

## ANNEXE 2 (Loyola-Rodriguez et co. 2010)

Oral bacteria associated to rheumatoid arthritis patients in clinical studies

Study design	Assay used	Sampling site	Associated bacteria	Reference
Case-control	Nephelometry and ELISA	Antibodies in serum	<i>Porphyromonas gingivalis</i>	Hitchon et al.
Cross-sectional	PCR	Bacterial DNA in subgingival plaque, serum and synovial fluid	<i>Prevotella intermedia</i> , <i>Porphyromonas gingivalis</i> , <i>Prevotella nigrescens</i>	Martinez-Martinez et al.
Case-control	ELISA	Antibodies in serum	<i>Porphyromonas gingivalis</i>	Mikuls et al.
Case-control	ELISA and Immunoblotting	Antibodies in serum	Citrullinated alpha-enolase peptide and cross reactivity to <i>Porphyromonas gingivalis</i>	Lundberg et al.
Case-control	Checkerboard DNA-DNA-hybridization	Bacterial DNA in serum and synovial fluid	<i>Porphyromonas gingivalis</i> , <i>Tannerella forsythensis</i> , <i>Prevotella Intermedia</i>	Moen et al.
Case-control	ELISA	Antibodies in serum	<i>Porphyromonas gingivalis</i> , <i>Prevotella intermedia</i> , <i>Prevotella melaninogenica</i> , <i>bacteroides</i> , <i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i>	Ogrendik et al.
Case-control	Agar plates	Bacterial growth	<i>Staphylococcus aureus</i>	Bassetti et al.
Cross-sectional	ELISA	Antibodies in serum and synovial fluid	<i>Bacteroides forsythus</i> and <i>Prevotella intermedia</i>	Moen et al.
Case-control	ELISA	Antibodies in serum	<i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i>	Yoshida et al.
Case-control	Agar plates	Bacterial growth	<i>Staphylococcus aureus</i>	Jacobson et al.
Case-control	ELISA	Antibodies in serum	<i>Porphyromonas gingivalis</i>	Yusof et al.
Case-control	ELISA	Antibodies in serum	<i>B. gingivalis</i> and <i>Aubacterium saburreum</i>	Tolo and Jorkjend

**Tableau 4: Etudes cliniques des bactéries orales associées à des patients atteints de PR.**

Association of *Porphyromonas gingivalis* with arthritis in *in vitro* studies

Focus	Assay	Associated bacteria	Sample	Reference
Protein citrullination by <i>P. gingivalis</i> and breaking tolerance in RA	Immunoblotting Mass spectrometry	<i>Porphyromonas gingivalis</i>	Cell culture	Wegner et al.
<i>P. gingivalis</i> infection and its effects on cell cycle progression and apoptosis of human articular chondrocytes	Scanning electron microscopy Double immunofluorescence Cytometry TUNEL Western blot analysis	<i>Porphyromonas gingivalis</i>	Cell culture	Pischon et al.
Exacerbation of action of a proapoptotic fibronectin on nitric oxide by bacteria	Western blot analysis Immunofluorescence. ELISA	<i>Porphyromonas gingivalis</i> <i>Streptococcus mutans</i>	Cell culture	Ghosh et al., 2008.
Hyperinflammatory genotype and functional interferences in innate and adaptive immune responses	ELISA	<i>Porphyromonas gingivalis</i> <i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>	Mice	Trombone et al.

**Tableau 5: Etudes *in vitro* de l'association de P.g avec la PR**

## ANNEXE 3 (Ortiz et co. 2009)

Characteristics of the study sample

Variable	Over All	Groups				P-value
	(n = 40)	A (n = 10)	B (n = 10)	C (n = 10)	D (n = 10)	
Age (median (min, max))	55.5 (39, 87)	69 (46, 83)	49 (42, 68)	54.5 (40, 88)	63 (39, 87)	0.0337
Gender						0.3051
Male	5 (12.5%)	2 (20%)	0 (0%)	2 (20%)	1 (10%)	
Female	35 (87.5%)	8 (80%)	10 (100%)	8 (80%)	9 (90%)	
RA						0.0741
Moderate	10 (25%)	0 (0%)	3 (30%)	2 (20%)	5 (50%)	
Severe	30 (75%)	10 (100%)	7 (70%)	8 (80%)	5 (50%)	

A= periodontal treatment only; B=no periodontal treatment and no anti-TNF-a therapy; C=periodontal treatment and no anti-TNF-a therapy; D= anti-TNF-a therapy only.

**Tableau 6: distribution des variables (âge, sexe et sévérité de la PR) selon 4 groupes.**

Periodontal and Rheumatoid Arthritis Parameters at Baseline and at 6 weeks.

Outcomes	Group A		Group B		Group C		Group D		Between Group	p-values	
	Baseline	6-week	Baseline	6-week	Baseline	6-week	Baseline	6-week		A&C vs B&D	C&D vs A&B
CAL	3.53 (0.99)	3.40 (0.88)	3.44 (1.03)	3.47 (1.00)	3.82 (1.11)	3.52 <sup>‡</sup> (0.95)	4.04 (1.07)	4.02 (1.03)	<0.001	<0.001	<0.001
PD	3.06 (0.80)	2.85 <sup>‡</sup> (0.65)	3.01 (0.71)	3.01 (0.69)	3.25 (0.70)	2.82 <sup>‡</sup> (0.49)	3.55 (0.83)	3.50 (0.79)	<0.001	<0.001	0.107
BOP	0.83 (1.11)	0.63 <sup>‡</sup> (0.93)	0.75 (0.03)	0.81 (1.01)	1.72 (1.98)	1.12 <sup>‡</sup> (1.49)	1.58 (1.82)	1.37 (1.68)	<0.001	0.003	<0.001
GI	0.71 (0.49)	0.61 <sup>‡</sup> (0.43)	0.59 (0.44)	0.62 (0.42)	0.92 (0.67)	0.74 <sup>‡</sup> (0.53)	0.95 (0.72)	0.88 (0.66)	<0.001	<0.001	<0.001
PI	1.09 (0.84)	0.80 <sup>‡</sup> (0.68)	0.82 (0.51)	0.87 (0.51)	1.17 (0.90)	0.72 <sup>‡</sup> (0.61)	1.07 (0.74)	1.08 (0.67)	<0.001	0.008	0.327
ESR	52.5 (19, 122)	10.5 <sup>‡</sup> (7, 39)	15.5 (10, 120)	10.0 (1, 61)	51.5 (11, 86)	22.5 <sup>‡</sup> (1, 60)	27 (9, 63)	17 (8, 60)	0.162	0.640	0.037
DAS-28	5.09 (1.01)	3.51 <sup>‡</sup> (1.11)	4.29 (0.95)	3.98 (0.63)	4.96 (0.99)	3.54 <sup>‡</sup> (1.05)	4.34 (1.34)	4.10 (1.09)	0.0269	0.005	0.596
SJ	3.5	2.1 <sup>‡</sup>	2.8	3.1	4.9	2.9 <sup>‡</sup>	4.2	3.7	<0.001	<0.001	0.268
TJ	3.1	1.8	3.8	3.7	4.3	2.3 <sup>‡</sup>	2.6	2.6	0.102	0.017	0.536
VAS	68	48 <sup>‡</sup>	54.5	60	50	30 <sup>‡</sup>	49.5	45	<0.001	<0.001	0.0926

A= periodontal treatment only; B=no periodontal treatment and no anti-TNF-a therapy; C=periodontal treatment and anti-TNF-a therapy; D= anti-TNF-a therapy only. ESR, mean (minimum and maximum) value of erythrocytes sedimentation rate; SJ and TJ, median number of swollen and tender joints, respectively; VAS, Patients' General Assessment of their RA condition scored on Visual Analog Scale.

<sup>\*</sup>p<0.05 and

<sup>‡</sup>p<0.01, statistically significant difference between baseline and 6-week visits.

**Tableau 7: différences entre les paramètres parodontaux et de la PR en début d'expérience et après 6 semaines.**

Frequency and percentage of patients with a decrease in TNF- $\alpha$  level within each group.

group	Number	%
A	5	50
B	2	20
C	4	40
D	2	20
Total	13	32.5

**Tableau 8: sujets présentant une diminution de TNF-a dans le sérum en début d'expérience et après 6 semaines**

## ANNEXE 4 (Pinho et co. 2009.)

Table 9 Mean probing pocket depth (mm) of 45 patients: 15 from Group 1 (RA+PD+TR+), 15 from Group 2 (RA+PD+TR-) and 15 from Group 4 (RA-PD+TR+).

Patients	T0 Initial	T1 3 months	T2 6 months	Friedman	T1-T0 Wilcoxon	T2-T1 Wilcoxon	T2-T0 Wilcoxon
Group 1	3.24(0.88)	2.82(0.77)	2.71(0.76)	p<0.0043	p=0.0096	p=0.1579	p=0.0030
Group 2	3.12(0.47)	3.12(0.47)	3.13(0.45)	p<0.3678	p=0.8886	p=0.8785	p=0.2135
Group 4	2.46(0.47)	2.11(0.51)	1.87(0.39)	p<0.0001	p=0.0018	p=0.0007	p=0.0309

Mean (standard deviation). Kruskal-Wallis ANOVA (testing overall difference among the three groups in the baseline - T0, p=0.0009). Mann-Whitney G1-G2 p=0.6041; Mann-Whitney G1-G4 p=0.0026; Mann-Whitney G2-G4 p=0.0006.

**Tableau 9: Evolution de la profondeur de poche après DSR pour les groupes 1, 2 et 4.**

Table 10 Mean bleeding index (%) of 45 patients: 15 from Group 1 (RA+PD+TR+), 15 from Group 2 (RA+PD+TR-) and 15 from Group 4 (RA-PD+TR+).

Patients	T0 Initial	T1 3 months	T2 6 months	Friedman	T1-T0 Wilcoxon	T2-T1 Wilcoxon	T2-T0 Wilcoxon
Group 1	49.47(35.19)	25.91(28.93)	29.78(28.93)	p<0.0726	p=0.0131	p=0.7537	p=0.0110
Group 2	34.25(18.53)	34.25(18.53)	34.25(18.53)	-	-	-	-
Group 4	21.19(7.92)	12.06(6.21)	7.62(7.15)	p<0.0000	p=0.0007	p=0.0007	p=0.0076

Mean (standard deviation). Kruskal-Wallis ANOVA (testing overall difference among the three groups in the baseline -T0, p=0.0467). Mann-Whitney G1-G2 p=0.4937; Mann-Whitney G1-G4 p=0.0852; Mann-Whitney G2-G4 p=0.0114.

**Tableau 10: Evolution de l'inflammation gingivale après DSR pour les groupes 1, 2 et 4.**

Table 11 Mean plaque index (%) of 45 patients: 15 from Group 1 (RA+PD+TR+), 15 from Group 2 (RA+PD+TR-) and 15 from Group 4 (RA-PD+TR+).

Patients	T0 Initial	T1 3 months	T2 6 months	Friedman	T1-T0 Wilcoxon	T2-T1 Wilcoxon	T2-T0 Wilcoxon
Group 1	83.98(25.64)	44.24(32.28)	42.90(32.17)	p<0.0016	p=0.0047	p=0.6379	p=0.0022
Group 2	66.08(18.94)	66.08(18.94)	66.08(18.94)	-	-	-	-
Group 4	51.35(8.77)	35.29(16.61)	17.92(12.99)	p<0.0000	p=0.0064	p=0.0007	p=0.0038

Mean (standard deviation). Kruskal-Wallis ANOVA (testing overall difference among the three groups in the baseline -T0, p=0.0017). Mann-Whitney G1-G2 p=0.0400; Mann-Whitney G1-G4 p=0.0015; Mann-Whitney G2-G4 p=0.0294.

**Tableau 11: Evolution de l'indice de plaque après DSR pour les groupes 1, 2 et 4.**

Table 12 Mean AAG (mg %) of 45 patients: 15 from Group 1 (RA+PD+TR+), 15 from Group 2 (RA+PD+TR-) and 15 from Group 4 (RA-PD+TR+).

Patients	T0 Initial	T1 3 months	T2 6 months	Friedman	T1-T0 Wilcoxon	T2-T1 Wilcoxon	T2-T0 Wilcoxon
Group 1	91.57(24.93)	92.11(27.54)	88.67(23.95)	p<0.9355	-	-	-
Group 2	102.13(31.96)	101.67(36.33)	120.47(16.13)	p<0.0707	-	-	-
Group 4	97.67(10.87)	86.20(10.56)	78.27(12.39)	p<0.0001	p=0.0031	p=0.0012	p=0.0018

Mean (standard deviation). Kruskal-Wallis ANOVA (testing overall difference among the 3 Groups in the baseline -T0, p=0.2416). Mann-Whitney G1-G2 p=0.1585; Mann-Whitney G1-G4 p=0.1409; Mann-Whitney G2-G4 p=0.7557.

**Tableau 12: Evolution du taux d'AAG après DSR pour les groupes 1, 2 et 4.**

Table 13 Mean CRP (mg %) of 45 patients: 15 from Group 1 (RA+PD+TR+), 15 from Group 2 (RA+PD+TR-) and 15 from Group 4 (RA-PD+TR+).

Patients	T0 Initial	T1 3 months	T2 6 months	Friedman	T1-T0 Wilcoxon	T2-T1 Wilcoxon	T2-T0 Wilcoxon
Group 1	0.90(1.06)	0.86(1.11)	0.63(0.54)	p<0.4203	-	-	-
Group 2	0.61(0.19)	0.55(0.18)	0.81(1.10)	p<0.9252	-	-	-
Group 4	2.07(1.26)	1.23(0.77)	0.63(0.31)	p<0.0000	p=0.0024	p=0.0022	p=0.0015

Mean (standard deviation). Kruskal-Wallis ANOVA (testing overall difference among the three groups in the baseline - T0, p=0.071). Mann-Whitney G1-G2 p=0.2902; Mann-Whitney G1-G4 p=0.0136; Mann-Whitney G2-G4 p=0.0045.

**Tableau 13: Evolution de la CRP après DSR pour les groupes 1, 2 et 4.**

Table 14 Mean ESR (mm/h) of 45 patients: 15 from Group 1 (RA+PD+TR+), 15 from Group 2 (RA+PD+TR-) and 15 from Group 4 (RA-PD+TR+).

Patients	T0 Initial	T1 3 months	T2 6 months	Friedman	T1-T0 Wilcoxon	T2-T1 Wilcoxon	T2-T0 Wilcoxon
Group 1	24.53(13.13)	24.07(13.51)	22.40(13.13)	p<0.6449	-	-	-
Group 2	34.80(18.08)	39.40(16.37)	28.33(8.47)	p<0.0030	p=0.0535	p=0.3109	p=0.0007
Group 4	37.47(7.36)	34.67(9.59)	27.67(9.60)	p<0.0000	p=0.0106	p=0.0007	p=0.0007

Mean (standard deviation). Kruskal-Wallis ANOVA (testing overall difference among the three groups in the baseline - T0, p=0.0158). Mann-Whitney G1-G2 p=0.1647; Mann-Whitney G1-G4 p=0.0035; Mann-Whitney G2-G4 p=0.1776.

**Tableau 14: Evolution de la VS après DSR pour les groupes 1, 2 et 4.**

Table 15 Mean reduction of PPD (mm), % BOP, % PL between groups.

Variables	Groups	T1-T0 mean ± sd	T2-T1 mean ± sd	T2-T0 mean ± sd	T1-T0 Mann Whitney	T2-T1 Mann Whitney	T2-T0 Mann Whitney
PPD	Group 1	-0.42 ± 0.50	-0.11 ± 0.27	-0.54 ± 0.49	p=0.6334	p=0.2717	p=0.8846
	Group 4	-0.35 ± 0.24	-0.24 ± 0.32	-0.59 ± 0.23			
%BOP	Group 1	-23.56 ± 32.53	+3.87 ± 16.31	-19.69 ± 28.53	p=0.9339	p=0.1985	p=0.8519
	Group 4	-9.13 ± 4.40	-4.43 ± 4.83	-13.56 ± 4.68			
%PL	Group 1	-39.74 ± 36.54	-1.34 ± 37.97	-41.08 ± 33.79	p=0.1198	p=0.0152	p=0.7875
	Group 4	-16.06 ± 15.36	-17.37 ± 18.30	-33.43 ± 11.83			

PPD=probing depth; BOP=bleeding on probing; PL=Plaque; Group 1= RA+PD+TR+; Group 4= RA-PD+TR+.

**Tableau 15: Comparatif des évolutions des paramètres parodontaux pour les groupes 1 et 4 avec DSR.**

Table 16 Mean reduction of AAG (mg %), CRP (mg %), ESR (mm/h) between groups.

Variables	Groups	T1-T0 mean ± sd	T2-T1 mean ± sd	T2-T0 mean ± sd	T1-T0 Mann Whitney	T2-T1 Mann Whitney	T2-T0 Mann Whitney
AAG	Group 1	+0.54 ± 27.01	-3.44 ± 18.09	-2.90 ± 20.10	p=0.0381	p=0.2902	p=0.0144
	Group 4	-11.47 ± 9.65	-7.93 ± 5.80	-19.40 ± 12.56			
CRP	Group 1	-0.04 ± 1.36	-0.23 ± 0.89	-0.27 ± 0.92	p=0.1095	p=0.0023	p=0.0015
	Group 4	-0.84 ± 1.12	-0.59 ± 0.57	-1.43 ± 1.19			
ESR	Group 1	-0.47 ± 9.44	-1.67 ± 6.04	-2.13 ± 3.46	p=0.6182	p=0.0016	p=0.0019
	Group 4	-2.80 ± 5.35	-7.00 ± 4.50	-9.80 ± 5.76			

AAG= alpha-1 acid glycoprotein; CRP= C-reactive protein; ESR= The erythrocyte sedimentation rate. Group 1= RA+PD+TR+; Group 4= RA-PD+TR+.

**Tableau 16: Comparatif des évolutions des paramètres inflammatoires systémique pour les groupes 1 et 4 avec DSR.**

Table 17 Mean reduction of PPD (mm), % BOP, % PL between groups.

Variables	Groups	T1-T0 mean ± sd	T2-T1 mean ± sd	T2-T0 mean ± sd	T1-T0 Mann Whitney	T2-T1 Mann Whitney	T2-T0 Mann Whitney
PPD	Group 1	-0.42 ± 0.50	-0.11 ± 0.27	-0.54 ± 0.49	p=0.0055	p=0.2211	p=0.0066
	Group 2	-0.001 ± 0.05	-0.01 ± 0.05	-0.01 ± 0.06			
%BOP	Group 1	-23.56 ± 32.53	+3.87 ± 16.31	-19.69 ± 28.53	p=0.1198	p=0.5338	p=0.0128
	Group 2	-	-	-			
%PL	Group 1	-39.74 ± 36.54	-1.34 ± 37.97	-41.08 ± 33.79	p=0.0128	p=0.5338	p=0.0002
	Group 2	-	-	-			

PPD=probing depth; BOP=bleeding on probing; PL=Plaque; Group 1= RA+PD+TR+; Group 2= RA+PD+TR-.

**Tableau 17: Comparatif de l'évolution des paramètres parodontaux pour les groupes 1 avec DSR et groupe 2 sans DSR.**

Table 18 Mean reduction of AAG (mg %), CRP (mg %), ERS (mm/h), PPD (mm), % BOP, % PL between groups.

Variables	Groups	Initial mean ± sd	3 months mean ± sd	6 months mean ± sd	Mann-Whitney initial	Mann-Whitney 3 months	Mann-Whitney 6 months
AAG	Group 5		57.13 ± 13.39		p=0.0000	p=0.0000	p=0.0004
	Group 4	97.67 ± 10.89	86.20 ± 10.56	78.27 ± 12.39			
CRP	Group 5		0.61 ± 0.28		p=0.0020	p=0.0171	p=0.9670
	Group 4	2.07 ± 1.26	1.23 ± 0.77	0.63 ± 0.31			
ESR	Group 5		20.60 ± 8.70		p=0.0001	p=0.0007	p=0.0591
	Group 4	37.47 ± 7.36	34.67 ± 9.59	27.67 ± 9.60			
PPD	Group 5		2.29 ± 0.10		p=0.6936	p=0.4186	p=0.0005
	Group 4	2.46 ± 0.47	2.10 ± 0.51	1.87 ± 0.39			
%BOP	Group 5		1.71 ± 0.98		p=0.0000	p=0.0000	p=0.0017
	Group 4	21.18 ± 7.92	12.06 ± 6.21	7.63 ± 7.15			
%PL	Group 5		43.73 ± 6.11		p=0.0084	p=0.0712	p=0.0001
	Group 4	51.35 ± 8.77	35.29 ± 16.61	17.92 ± 12.99			

AAG = alpha-1 acid glycoprotein; CRP = C-reactive protein; ESR = The erythrocyte sedimentation rate. PPD = probing depth; BOP = bleeding on probing; PL = Plaque. Group 4 = RA-PD+TR+; Group 5 =RA-PD-.

**Tableau 18: Comparatif de l'évolution des paramètres parodontaux et inflammatoires systémique du groupe 4 (PR-, PC+, DSR+) avec le groupe témoin.**

Table 19 Mean reduction of AAG (mg %), CRP (mg %), ERS (mm/h), PPD (mm), % BOP, % PL between groups.

Variables	Groups	Initial mean ± sd	3 months mean ± sd	6 months mean ± sd	Mann-Whitney initial	Mann-Whitney 3 months	Mann-Whitney 6 months
AAG	Group 5		57.13 ± 13.39		p=0.0002	p=0.0001	p=0.0001
	Group 1	91.57 ± 24.93	92.11 ± 27.54	88.67 ± 23.95			
CRP	Group 5		0.61 ± 0.28		p=0.5897	p=0.3297	p=0.6041
	Group 1	0.90 ± 1.06	0.86 ± 1.11	0.63 ± 0.54			
ESR	Group 5		20.60 ± 8.70		p=0.2998	p=0.6187	p=0.8682
	Group 1	24.53 ± 13.13	24.07 ± 13.51	22.40 ± 13.13			
PPD	Group 5		2.29 ± 0.10		p=0.0001	p=0.0095	p=0.0779
	Group 1	3.24 ± 0.88	2.82 ± 0.77	2.71 ± 0.76			
%BOP	Group 5		1.71 ± 0.98		p=0.0000	p=0.0000	p=0.0000
	Group 1	49.47 ± 35.19	25.91 ± 28.93	29.78 ± 28.93			
%PL	Group 5		43.73 ± 6.11		p=0.0004	p=0.0852	p=0.1409
	Group 1	83.98 ± 25.64	44.24 ± 32.28	42.90 ± 32.17			

AAG= alpha- 1 acid glycoprotein; CRP= C-reactive protein; ESR= The erythrocyte sedimentation rate. PPD=probing depth; BOP=bleeding on probing; PL=Plaque. Group 1= RA+PD+TR+; Group5=RA-PD-.

**Tableau 19: Comparatif de l'évolution des paramètres parodontaux et inflammatoires systémique pour le groupe 1 (PR+, PC+, DSR+) et le groupe témoin.**

Table 20. Mean reduction of AAG (mg %), CRP (mg %), ERS (mm/h), PPD (mm), % BOP, % PL between groups.

Variables	Groups	Initial mean $\pm$ sd	3 months mean $\pm$ sd	6 months mean $\pm$ sd	Mann-Whitney initial	Mann-Whitney 3 months	Mann-Whitney 6 months
AAG	Group 1	91.57 $\pm$ 24.93	92.11 $\pm$ 27.54	88.67 $\pm$ 23.95	p=0.9010	p=0.9504	p=0.6187
	Group 3		90.72 $\pm$ 21.96				
CRP	Group 1	0.90 $\pm$ 1.06	0.86 $\pm$ 1.11	0.63 $\pm$ 0.54	p=0.9174	p=0.9339	p=0.9010
	Group 3		0.79 $\pm$ 0.83				
ESR	Group 1	24.53 $\pm$ 13.13	24.07 $\pm$ 13.51	22.40 $\pm$ 13.13	p=0.7875	p=0.4679	p=0.3837
	Group 3		27.20 $\pm$ 15.20				
HAQ	Group 1	1.22 $\pm$ 0.81	1.16 $\pm$ 0.71	0.91 $\pm$ 0.54	p=0.2290	p=0.1844	p=0.4807
	Group 3		0.83 $\pm$ 0.64				
DAS28	Group 1	3.34 $\pm$ 1.14	2.69 $\pm$ 0.88	2.25 $\pm$ 0.66	p=0.0062	p=0.0381	p=0.5755
	Group 3		2.14 $\pm$ 0.76				
SFA	Group 1	52.67 $\pm$ 31.05	62.33 $\pm$ 24.70	64.33 $\pm$ 25.13	p=0.2540	p=0.6482	p=1
	Group 3		66.00 $\pm$ 15.61				
SFB	Group 1	54.67 $\pm$ 41.25	68.67 $\pm$ 28.88	72.33 $\pm$ 25.97	p=0.8035	p=0.4807	p=0.1985
	Group 3		61.33 $\pm$ 15.75				
SFC	Group 1	50.13 $\pm$ 30.52	64.40 $\pm$ 25.69	66.23 $\pm$ 24.56	p=0.1914	p=0.8682	p=0.8357
	Group 3		64.80 $\pm$ 18.85				

AAG= alpha- 1 acid glycoprotein; CRP= C-reactive protein; ESR= The erythrocyte sedimentation rate.  
 HAQ= The Stanford Health Assessment; DAS28= Disease Activity Score; SF36= Short-Form Health Survey.  
 Group 1= RA+PD+TR+; Group 3=RA+TP.

**Tableau 20: Comparatif de l'évolution des paramètres parodontaux et inflammatoires systémiques pour le groupe 1 et le groupe 3 (PR+, prothèse totale).**

## GLOSSAIRE

A.a:	Aggregatibacter actinomycetemcomitens
AAG:	Alpha-1 Acid Glycoprotein (anglais)
Ac:	Anticorps
Ac anti-CCP:	Anticorps anti-Cyclic Citrullinated Peptid
ACPA:	Anticorps anti-CCP
ADN:	Acide Desoxyribo-nucléique
Ag:	Antigène
AINS:	Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
B.f:	Bactéroïde forsythus
BOP:	Bleeding On Probing (anglais) ; Saignements au sondage parodontal
CAL:	Clinical Attachment Loss (anglais) ; Perte d'attache parodontale
CD:	Chirurgien-dentiste
CMH:	Complexe Majeur d'Histocompatibilité
CRP:	C Reactive Protein (anglais) ; protéine C-réactive (français)
DAS-28:	Disease Activity Score 28 (anglais).
DMARD:	Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs (anglais)
DSR:	Détartrage Surfaçage Radiculaire
ECN:	Epreuves Nationales Classantes
ESR:	Erythrocyte Sedimentation Rate (anglais) ; VS : vitesse de sédimentation (français)
FG:	Fragment Guide (anglais)
F.n:	Fusobacterium nucleatum
Fragment Fc:	Fragment cristallisable
FR:	Facteur Rhumatoïde
GI:	Gingival Index (anglais); indice gingival (français)
HAQ:	Stanford Health Assessment Questionnaire (anglais)
HAS:	Haute Autorité de Santé

HLA-DRB:	Human Leucocyte Antigen DR béta.
IgA:	Immunoglobuline A
IgG:	Immunoglobuline G
IgM:	Immunoglobuline M
IL-1:	Interleukine 1
IL-6:	Interleukine 6
IL-10:	Interleukine 10
INSERM:	Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
LB:	Lymphocyte B
LPS:	Lipo-Poly-Saccharides
LT:	Lymphocyte T
MAI:	Maladie Auto-Immune
MEC:	Matrice Extra-Cellulaire
MMP:	Matriciel Metallo-Protease (anglais) ; Métallo-protéase Matricielle (français)
MO:	Micro-Organismes
NSAID:	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (anglais) ; AINS : Anti-Inflammatoires Non-Stéroïdiens (français)
PAD:	Peptidyl-Arginine-Desaminase
PC:	Parodontite Chronique
PD:	Periodontitis (anglais) ; PC : Parodontite Chronique (français)
P.g:	Porphyromonas gingivalis
PGE2:	Prosta-Glandine E2
P.i:	Prevotella intermedia
PI:	Plaque Index (anglais) ; indice de plaque (français)
PNN:	Poly-Nucléaire Neutrophile
PPAD:	Porphyromonas Peptidyl-Arginine Desaminase
PR:	Polyarthrite Rhumatoïde (français) ; RA : rheumatoid arthritis (anglais)
RA:	RheumatoidArthritis (anglais) ; PR : Polyarthrite Rhumatoïde (français)
RF:	Rheumatoid facteur (anglais) ; Facteur Rhumatoïde (français)

SF-36: Short Form health survey 36 (anglais)  
TNF- $\alpha$ : Tumor Necrosis Factor alpha  
VIH: Virus d'Immunodéficience Humaine  
VAS: Visual Analog Scale (anglais)  
VS: Vitesse de Sédimentation (français) ; ESR (anglais)

## BIBLIOGRAPHIE PAPIER

- 1- Bakir A. *Maladies parodontales chez la femme enceinte et accouchement prématuré.*  
Thèse d'exercice : Odontologie. Lyon1. 2015.
- 2- Berthelot JM, Le Goff B. *Rheumatoid arthritis and periodontal disease.*  
Joint Bone Spine. 2010; 77: 537-541.
- 3- Christersson LA, Grossi SG, Dunford RG, Machtei EE, Genco RJ. *Dental plaque and calculus: risk indicators for their formation.*  
J Dent Res. 1992; 71: 1425-1430.
- 4- De Pablo P, Dietrich T, McAlindon TE. *Association of periodontal disease and tooth loss with rheumatoid arthritis in the US population.*  
J Rheumatol. 2008; 35(1): 70-76.
- 5- De Vries-Bouwstra JK, Goekoop-Ruiteman YPM, Verpoort KN et al. *Progression of joint damage in early rheumatoid arthritis: association with HLA-DRB1, rheumatoid factor, and anti-citrullinated protein antibodies in relation to different treatment strategies.*  
Arth Rheum. 2008; 58(5): 1293-1298.
- 6- Demmer RT, Molitor JA, Jacobs DR Jr, Michalowicz BS. *Periodontal disease, tooth loss and incident rheumatoid arthritis: results from the First National Healthand Nutrition Examination Survey and its epidemiological follow-up study.*  
J Clin Periodontol. 2011;38:998-1006.
- 7- Deter J, Pischon N, Burmester GR, Buttergereit F. *The association between rheumatoid arthritis and periodontal disease.*  
Arthritis Res Ther. 2010; 12:218.
- 8- Huck.O. *Parodontites et polyarthrite rhumatoïde.*  
J parodontol & implantol Oral. 2013; 32(4) : 285-291.
- 9-Ishi EP, Bertolo MB, Rossa CJr, Kirkwood KL, Onofre MA. *Periodontalcondition in patients with rheumatoid arthritis.*  
Braz Oral Res. 2008; 22(1): 72-77.
- 10-Jansson H. *Studies on periodontitis and analyses of individuals at risk for periodontal diseases.*  
Swed Dent J Suppl. 2006; 5-49.

- 11- Lacopino AM. *Lien entre le stress, la depression et les maladies parodontales.*  
JACD. juin 2009; 75(5): 329-330.
- 12- Laine ML, Loos BG, Crielaard W. *Gene polymorphisms in chronic periodontitis.*  
Int J Dent. 2010; ID324719.
- 13- Lavagno L, Gunella G, Bardelli C, Spina S, Fresu LG, Viano I et al. *Anti-inflammatory drugs and tumor necrosis factor-alpha production from monocytes: role of transcription of factor NF-kappa B and implication for rheumatoid arthritis therapy.*  
Eur J Pharmacol. 2004; 501: 199-208.
- 14- Leech MT, Bartold PM. *The association between rheumatoid arthritis and periodontitis.*  
Best Pract Res Clin Rheumatol. Avril 2015; 29(2): 189-201.
- 15- Loyola-Rodriguez JP, Martinez-Martinez RE, Abud-Mendoza, Patino-Marin N and Seymour GJ. *Rheumatoid arthritis and the role of oral bacteria.*  
J Oral Microbio. 2010; 2:5784.
- 16- Lundberg K, Wegner N, Yucel-Lindberg T, Venables PJ. *Periodontitis in RA the citrullinated enolase connection.*  
Nat Rev Rheumatol. 2010; 6: 727-730.
- 17- Marchesan JT, Gerow EA, Schaff R, Taut AD, Shin SY, Sugai J, et al. *Porphyromonas gingivalis oral infection exacerbates the development and severity of collagen-induced arthritis.*  
Arth Res Ther. 2013; 15: R186.
- 18- Maresz JK, Hellvard A, Sroka A, Adamowicz K, Bielecka E, Koziel J, et al. *Porphyromonas gingivalis Facilitates the Development and Progression of Destructive Arthritis through Its Unique Bacterial Peptidylarginine Deiminase (PAD).*  
Plos Pathog. Sep 2013; 9(9): e1003627.
- 19- Marotte H, Farge P, Gaudin P, Alexandre C, Mougin B, Miossec P. *The association between periodontal disease and joint destruction in rheumatoid arthritis extends the link between the HLA-DR shared epitope and severity of bone destruction.*  
Ann Rheum Dis. 2006; 65: 905-909.
- 20 - Martinez-Martinez RE, Abud-Mendoza C, Patino-Marin N, Rizo-Rodriguez JC, Little JW, Loyola-Rodriguez JP. *Detection of periodontal bacterial DNA in serum and synovial fluid in refractory rheumatoid arthritis patients.*  
J Clin Periodontol. 2009; 36: 1004-1010.

- 21- Mercado F, Marshall RI, Klestov AC, Bartol PM. *Is there a relationship between rheumatoid arthritis and periodontal disease?*  
J Clin Periodontol. Avril 2000; 27 (4): 267-272.
- 22- Mercado F, Marshall RI, Klestov AC, Bartold PM. *Relationship between rheumatoid arthritis and periodontitis.*  
J Clin Periodontol. Juin 2001; 72(6):779-787.
- 23- Mercado FB, Marshall RI, Bartold PM: *Inter-relationships between rheumatoid arthritis and periodontal disease.*  
J Clin Periodontol. 2003; 30: 716-772.
- 24- Mikuls TR, Ayne JB, Reinhardt RA, Thiele GM, Maziarz E, Cannella AC et al. *Antibody responses to Porphyromonas gingivalis in subjects with rheumatoid arthritis and periodontitis.*  
Int Im-pharmacol. 2009; 9: 38-42.
- 25- Mikuls TR, Thiele GM, Deane KD, Payne JB, O'Dell JR, Yu F et al. *Porphyromonas gingivalis and disease-related autoantibodies in individuals at increased risk of rheumatoid arthritis.*  
Arthritid Rheum. 2012; 64: 3522-3530.
- 26- Moen K, Brun JG, Valen M, Skartveit L, Eribe EK, Olsen I et al. *Synovial inflammation in active rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis facilitates trapping of variety of oral bacterial DNAs.*  
Clin Exp Rheumaol. 2006; 24: 656-663.
- 27- Nepom, GT, and Nepom, B.S. *Prediction of susceptibility of rheumatoid arthritis by human leucocyte antigen genotyping.*  
Rheum Diseases Clin. North Am. 1992; 18: 785-792.
- 28- Ortiz P, Bissada NF, Palomo L, Han YW, Al-Zahrani MS, Panneerselvam A, et al. *Periodontal therapy reduces the severity of active rheumatoid arthritis in patients treated with or without tumor necrosis factor inhibitors.*  
J Periodontol. avril 2009; 80(4): 535-540.
- 29- Pinho MN, Oliveira RDR, Novaes JR, Voltarelli JC. *Relationship between periodontitis and rheumatoid arthritis and the effect of non-surgical periodontal treatment.*  
Braz Dent J. 2009; 20(5): 355-364.
- 30- Pischon N, Pischon T, Kröger J, Gülmez E, Kleber BM, Bernimoulin JP et al. *Association among rheumatoid arthritis, oral hygiene, and periodontitis.*  
J Periodontol. 2008; 79: 979-986.

- 31- Pischon N, Röhner E, Hocke A, N'Guessan P, Müller HC, Matziolis G, et al. *Effects of Porphyromonas gingivalis on cell cycle progression and apoptosis of primary human chondrocytes.*  
Ann Rheum Dis. 2009; 68: 1902-1907.
- 32- Quirke AM, Lugli EB, Wegner N, Hamilton BC, Charles P, Chowdhury M, et al. *Heightened immune response to autocitrullinated Porphyromonas gingivalis peptidylarginine deiminase: a potential mechanism for breaching immunologic tolerance in rheumatoid arthritis (Established specific immune response to PPAD what might break tolerance in RA).*  
Ann Rheum Dis. 2013; 73: 263-9.
- 33- Ribeiro J, Leao A, Novaes AB. *Periodontal infection as a possible severity factor for rheumatoid arthritis.*  
J Clin Periodontol. 2005; 32: 412-416.
- 34- Rosenstein ED, Greenwald RA, Kushner LJ, Weissmann G. *Hypothesis: the humoral immune response to oral bacteria provides a stimulus for the development of rheumatoid arthritis.*  
Inflam. 2004; 28: 311-318.
- 35- Rutger Persson G. *Rheumatoid arthritis and periodontitis- inflammatory and infectious connections.*  
J Oral Microb. 2012; 4:11829.
- 36- Song GC, Bae SC, Lee Yh. *Vitamin D receptor FokI, BsmI, and TaqI polymorphisms and susceptibility to rheumatoid arthritis: a meta-analysis.*  
Z. Rheumatol. Sep 2015; 12.
- 37- T'emoin S, Chakaki A, Askari A et co. *Identification of oral bacterial DNA in synovial fluid of patients with arthritis with native and failed prosthetic joints.*  
J Clin Rheumatol. 2012; Vol. 18, no. 3, 117-121.
- 38- Torkzaban P, Hijabadi T, Basiri Z, Poorolajal J. *Effect of rheumatoid arthritis on periodontitis: a historical cohort study.*  
J Perio & Impl Sc. 2012; 42: 67-72
- 39- Underner M, Maes I, Urban T, Meurice JC. *Effets du tabac sur la maladie parodontale.*  
Rev Mal Respir. 2009; 26: 1057-1073.
- 40- Wegner N, MRes, Wait R, PhD, Sroka A, PhD, et al. *Peptidylarginine deiminase from Porphyromonas gingivalis citrullinates human fibrinogen and  $\alpha$ -enolase: Implications for autoimmunity in rheumatoid arthritis.*  
NIH Arthritis Rheum. 2010 Sep; 62(9): 2662-2672.

## BIBLIOGRAPHIE INTERNET

- 41- Dictionnaire médical de l'académie de médecine. (fév 2015).  
[http://dictionnaire.academie- medecine.fr/?q=extravasation](http://dictionnaire.academie-medicine.fr/?q=extravasation) (consulté le 2/10/15).
- 42- Dictionnaire Larousse médical. Conformation. Iatrogène. Commensale.  
<http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/conformation/18136> (consulté le 15/10/15).  
[http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/iatrogène/41322](http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/iatrogene/41322). (Consulté le 15/10/15).  
<http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/commensal/17474?q=comensale#17343>.
- 43- Hansen JA, Nelson JL. *Autoimmune disease and HLA*.  
[CRC critical reviews in immunology 1990 ISSN 0197-3355](#) (consultée le 2/10/15)
- 44- HAS. Polyarthrite rhumatoïde, diagnostic et prise en charge initiale. (mai 2009)  
[http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_606479/fr/polyarthrite-rhumatoide-diagnostic-et-prise-en-charge-initiale-cette-recommandation](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_606479/fr/polyarthrite-rhumatoide-diagnostic-et-prise-en-charge-initiale-cette-recommandation) (Consultée le 15/07/15).
- 45- INSERM. Physiopathologie-métabolisme-nutrition. (fév 2011)  
<http://www.inserm.fr/layout/set/print/thematiques/physiopathologie-metabolisme-nutrition/dossiers-d-information/polyarthrite-rhumatoide> (consultée le 15/07/15).

## TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1: source article de Torkzaban P. et co. 2012

Figure 2: source article de Torkzaban P. et co. 2012

Figure 3: source INSERM, [www.inserm.fr/thematiques/circulation-metabolisme-nutrition/dossier-d-information/polyarthrite-rhumatoide](http://www.inserm.fr/thematiques/circulation-metabolisme-nutrition/dossier-d-information/polyarthrite-rhumatoide) (consulté le 15/07/15)

Figure 4: source National institute of arthritis and musculoskeletal and skin diseases.  
[http://www.niams.nih.gov/health\\_info/rheumatic\\_disease/](http://www.niams.nih.gov/health_info/rheumatic_disease/) (consulté le 15/07/15)

Figure 5: Source Cytoskeleton, *Citrullination taking the charge out of Arg.*  
<http://www.cytoskeleton.com/blog/citrullination-news-detailed/> (consulté le 02/10/15)

Figure 6: Source Nature reviews rheumatology, Willemze A. et al. *The influence of ACPA and characteristics on the course of RA.* doi:10.1038/nrrheum.2011.204 (consulté le 15/07/15). <http://www.nature.com/nrrheum/journal/v8/n3/full/nrrheum.2011.204.html>

Figure 7: source Nature Reviews Rheumatology, Müller-Ladner et al. 2005. *Gay Mechanisms of Disease: the molecular and cellular basis of joint destruction in rheumatoid.* (consulté le 15/07/15).  
<http://www.nature.com/nrrheum/journal/v1/n2/full/ncprheum0047.html>

Figure 8: Source Hindawi publishing corporation, Vilana Maria Adriano Araujo, Iracema Matos Melo, Vilma Lima. 2015. *Relationship between periodontitis and rheumatoid arthritis: Review of the literature.* (consulté le 2/10/15). ID 259074.

**de BLAY de GAÏX (Barbara) –** Maladie parodontale et polyarthrite rhumatoïde : incidences pour les thérapeutes de deux pathologies aux liens étroits.

(Thèse : Chir. Dent. : Lyon : 2015.088)  
N°2015 LYO 1D 088

La parodontite chronique touche presque 15% de la population française. C'est une maladie inflammatoire initiée par un déséquilibre de la flore buccale. Permettant le passage d'éléments pathogènes et de médiateurs inflammatoires dans la circulation sanguine, la maladie parodontale ne joue pas qu'un rôle exclusif sur la santé parodontale, mais aussi sur le plan systémique. C'est pourquoi il est intéressant de se pencher sur les liens existants entre la parodontite et une maladie extra-orale inflammatoire : la polyarthrite rhumatoïde.

Après des rappels sur les mécanismes de ces deux pathologies, cette thèse met en avant la spécificité du rôle de Porphyromonas gingivalis dans l'initiation de l'auto-immunité de la polyarthrite rhumatoïde, et de son aggravation. Elle présente également l'importance du traitement parodontal sur l'amélioration clinique de la polyarthrite rhumatoïde au travers de deux expériences menées par deux groupes de recherches. Enfin, nous concluons par le regard de plusieurs chirurgiens dentistes et médecins rhumatologues sur la conduite à tenir face à ces patients, pour une meilleure prise en charge.

**Rubrique de classement :** PARODONTOLOGIE

**Mots clés :**

- Parodontite
- Polyarthrite rhumatoïde
- Porphyromonas gingivalis

**Mots clés en anglais :**

- Periodontitis
- Rheumatoïde arthritis
- Porphyromonas gingivalis

**Jury :**

**Président :** Monsieur le Professeur Guillaume MALQUARTI

**Assesseurs :** Monsieur le Docteur Philippe RODIER  
Monsieur le Docteur Gilbert VIGUIE  
Madame le Docteur Cécile VALERO

**Adresse de l'auteur :** Barbara de BLAY de GAÏX  
89 rue F. de Pressensé 33110 Le Bouscat



 06 01 99 75 70

[contact@imprimerie-mazenod.com](mailto:contact@imprimerie-mazenod.com)

[www.thesesmazenod.fr](http://www.thesesmazenod.fr)