



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

ACADEMIE DE NANCY-METZ
UNIVERSITE DE LORRAINE
FACULTE D'ODONTOLOGIE DE NANCY

Année 2015

N°6853

THÈSE

Pour le

DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Par

ALBERTUS Clémence

Née le 14 Mai 1990 à Thionville (57)

**RELATIONS ENTRE OBESITE ET MALADIE
PARODONTALE**

Présentée et soutenue publiquement le 5 Mai 2015

Examineurs de la Thèse

Pr. Pascal Ambrosini

Professeur des Universités

Directeur de Thèse

Dr. Julie Guillet-Thibault

Maître de Conférences des Universités

Juge

Dr. David Joseph

Maître de Conférences des Universités associé

Juge

Dr. Nathalie Paoli

Assistante hospitalo-universitaire

Juge

ACADEMIE DE NANCY-METZ
UNIVERSITE DE LORRAINE
FACULTE D'ODONTOLOGIE DE NANCY

Année 2015

N°6853

THÈSE

Pour le

DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Par

ALBERTUS Clémence

Née le 14 Mai 1990 à Thionville (57)

**RELATIONS ENTRE OBESITE ET MALADIE
PARODONTALE**

Présentée et soutenue publiquement le 5 Mai 2015

Examineurs de la Thèse

Pr. Pascal Ambrosini

Professeur des Universités

Directeur de Thèse

Dr. Julie Guillet-Thibault

Maître de Conférences des Universités

Juge

Dr. David Joseph

Maître de Conférences des Universités associé

Juge

Dr. Nathalie Paoli

Assistante hospitalo-universitaire

Juge

Vice-Doyens : Pr Pascal AMBROSINI — Dr Céline CLEMENT

Membres Honoraires : Dr L. BABEL – Pr. S. DURIVAUX – Pr A. FONTAINE – Pr G. JACQUART – Pr D. ROZENCWEIG - Pr M. VIVIER – Pr ARTIS -

Doyen Honoraire : Pr J. VADOT, Pr J.P. LOUIS

Professeur Emérite : Pr J.P. LOUIS

Maître de conférences CUM MERITO : Dr C. ARCHIEN

Sous-section 56-01 Odontologie pédiatrique	Mme M. Mlle Mlle Mlle	<u>DROZ Dominique (Desprez)</u> PREVOST Jacques HERNANDEZ Magali JAGER Stéphanie LAUVRAY Alice	Maître de Conférences* Maître de Conférences Assistante* Assistante* Assistante
Sous-section 56-02 Orthopédie Dento-Faciale	Mme M. Mlle Mlle	<u>FILLEUL Marie Pierryle</u> EGLOFF Benoit BLAISE Claire LACHAUX Marion	Professeur des Universités* Maître de Conf. Associé Assistante Assistante
Sous-section 56-03 Prévention, Epidémiologie, Economie de la Santé, Odontologie légale	Mme M. Mme	<u>CLEMENT Céline</u> CAMELOT Frédéric LACZNY Emily	Maître de Conférences* Assistant* Assistante
Sous-section 57-01 Parodontologie	M. Mme M. M. Mlle Mlle	<u>AMBROSINI Pascal</u> BISSON Catherine PENAUD Jacques JOSEPH David BÖLÖNI Eszter PAOLI Nathalie	Professeur des Universités* Maître de Conférences* Maître de Conférences Maître de Conf. Associé Assistante Assistante*
Sous-section 57-02 Chirurgie Buccale, Pathologie et Thérapeutique Anesthésiologie et Réanimation	Mme M. Mlle M. Mlle M. Mlle M.	<u>GUILLET-THIBAUT Julie</u> BRAVETTI Pierre PHULPIN Bérengère VIENNET Daniel BALZARINI Charlotte DELAITRE Bruno KICHENBRAND Charlene MASCHINO François	Maître de Conférences* Maître de Conférences Maître de Conférences* Maître de Conférences Assistante Assistant Assistante* Assistant
Sous-section 57-03 Sciences Biologiques (Biochimie, Immunologie, Histologie, Embryologie, génétique, Anatomie pathologique, Bactériologie, Pharmacologie)	M. M. M.	<u>YASUKAWA Kazutoyo</u> MARTRETTE Jean-Marc WESTPHAL Alain	Maître de Conférences* Professeur des Universités* Maître de Conférences*
Sous-section 58-01 Odontologie Conservatrice, Endodontie	M. M. M. M. M. Mlle M.	<u>ENGELS-DEUTSCH Marc</u> AMORY Christophe BALTHAZARD Rémy MORTIER Éric BON Gautier MUNARO Perrine VINCENT Marin	Maître de Conférences Maître de Conférences Maître de Conférences* Maître de Conférences Assistant Assistante Assistant*
Sous-section 58-02 Prothèse complète, Prothèse maxillo-faciale)	M. x M. Mlle M. M. Mlle Mme	<u>DE MARCH Pascal</u> xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx SCHOUVER Jacques CORNE Pascale LACZNY Sébastien MAGNIN Gilles SIMON Doriane VAILLANT Anne-Sophie	Maître de Conférences Maître de Conférences* Maître de Conférences Assistante* Assistant Assistant Assistante Assistante*
Sous-section 58-03 Sciences Anatomiques et Physiologiques Occlusodontiques, Biomatériaux, Biophysique, Radiologie	Mlle M. Mme M. M.	<u>STRAZIELLE Catherine</u> RAPIN Christophe (Sect. 33) MOBY Vanessa (Stutzmann) SALOMON Jean-Pierre HARLE Guillaume	Professeur des Universités* Professeur des Universités* Maître de Conférences* Maître de Conférences Assistant Associé

*Par délibération en date du 11 décembre 1972,
la Faculté de Chirurgie Dentaire a arrêté que
les opinions émises dans les dissertations
qui lui seront présentées
doivent être considérées comme propres à
leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner
aucune approbation ni improbation.*

REMERCIEMENTS

À notre directeur de thèse,

Monsieur le Professeur Pascal AMBROSINI

Docteur en Chirurgie Dentaire

Docteur de l'Université Henri Poincaré, Nancy 1

Vice-Doyen au budget et aux affaires hospitalières

Habilité à diriger des recherches

Professeur des Universités Responsable de la sous-section : Parodontologie

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter la direction de cette thèse.

Nous nous souviendrons de la qualité de l'enseignement théorique et clinique que vous nous avez prodigué pendant nos années d'études. Veuillez trouver l'expression de nos remerciements les plus sincères.

A notre Juge,

Madame le Docteur GUILLET-THIBAUT

Docteur en Chirurgie Dentaire

Maître de Conférences des Universités - Praticien Hospitalier

Ancien Interne

Ancien Assistant Hospitalo-Universitaire

Nous vous remercions d'avoir accepté si spontanément de bien vouloir faire partie de notre jury de thèse.

Nous garderons en mémoire votre disponibilité ainsi que votre sympathie lors des stages hospitaliers. Nous vous prions de trouver dans ce travail toute l'expression de notre gratitude.

A notre Juge,

Monsieur le Docteur David Joseph

Docteur en Chirurgie Dentaire

Maitre de conférence des Universités associé

Ancien Assistant Hospitalo-Universitaire

Vous nous faites l'immense plaisir de siéger au sein de notre jury. Nous vous prions de trouver ici l'expression de notre sincère reconnaissance pour la gentillesse, la pédagogie et le soutien que vous apportez à chacun d'entre nous en clinique.

A notre Juge,

Madame le Docteur Nathalie Paoli

Docteur en chirurgie dentaire
Assistant hospitalo-universitaire
Sous-section : Parodontologie

Nous vous remercions d'honorer notre travail de votre attention en acceptant de participer à ce jury de thèse. Nous n'oublierons jamais vos qualités humaines et pédagogiques. Soyez assurée de notre reconnaissance et de notre profond respect.

A mes parents,

Vous m'avez accompagnée tout au long de mon cursus, toujours en m'encourageant. Votre soutien et votre amour m'ont permis d'être là aujourd'hui devant vous. Vous avez toujours été là dans les moments difficiles à me rassurer et m'épauler.

Merci pour tout, j'ai les meilleurs parents que l'on pourrait rêver. Vous n'auriez pas pu mieux faire. Être irréprochable ne sert à rien. Seul compte l'amour que l'on se porte.

A la famille Casti,

Pour avoir toujours cru en moi.

Merci pour tous ces bons moments passés ensemble, les bouffes, les Vampire Diaries avec Céline et autres sorties entre gurlzzzz.

À mes amis,

L'équipe des Jacquouilles et les filles

Pour tous ces fous rires.

Avec nos soirées « annales », nous avons su faire de nos révisions des instants inoubliables.

A Olivia,

Pour tous nos délires depuis que l'on sait marcher ;

Tu me fais l'honneur de te déplacer de Paris pour assister à ma soutenance, un grand merci.

A Sarah,

Je t'admire pour tout ce que tu entreprends et je sais que l'on se comprend parfaitement.

A nos après-midi thé, nos sessions cuisine, création et nos sorties shopping.

Aux docteurs Cécile Jimenez et Didier Perrin,

Pour m'avoir accueillie dans votre équipe

A Hélène, Lydia et Chantal,

Pour votre bonne humeur et votre professionnalisme

TABLE DES MATIERES

I. LA MALADIE PARODONTALE

1.1. La gingivite

1.1.1. La gencive saine

1.1.1.1. Aspect macroscopique

1.1.1.2. Aspect microscopique

1.1.2. Définition de la gingivite

1.1.3. La gingivite chronique : classification de Page & Schroeder

1.1.3.1. Stade I ou lésion initiale

1.1.3.2. Stade II ou lésion précoce

1.1.3.3. Stade III ou lésion établie

1.1.3.4. Stade IV ou la lésion avancée

1.2. La parodontite

1.2.1. Définition

1.2.2. Classification

1.2.3. La parodontite chronique

1.3. Pathogenèse de la maladie parodontale

1.3.1. L'évaluation clinique

1.3.1.1. Indices de plaque

1.3.1.2. Les indices gingivaux

- *indice gingival de Silness & Loe*

- *Le saignement au sondage ou PBI*

1.3.1.3. La perte d'attache clinique et la profondeur de sondage

1.3.1.4. L'alvéolyse

1.3.1.5. Indice de mobilité de Mühlemann

1.3.2. Microbiologie des maladies parodontales

- 1.3.2.1 Notion de « spécificité relative »
- 1.3.2.2 Microbiologie des gingivites
- 1.3.2.3 Microbiologie des parodontites

1.3.3 Les mécanismes de l'infection bactérienne

- 1.3.3.1 Étape de réponse vasculaire et épithéliale face à l'agression bactérienne
- 1.3.3.2 Étape inflammatoire aiguë : réponse tissulaire aux signaux précoces

1.3.4 Réaction inflammatoire et réponse immunitaire

- 1.3.4.1 L'activation des cellules mononucléées
- 1.3.4.2 Réponse immunitaire locale cellulaire et humorale

1.3.5 Les marqueurs biochimiques de la destruction parodontale

- 1.3.5.1 Les cytokines
- 1.3.5.2 Les métalloprotéinases matricielles
- 1.3.5.3 Les prostaglandines

II. L'OBESITE

2.1. Définition

2.2. Epidémiologie

2.3. Diagnostic

2.3.1. L'indice de masse corporelle

2.3.2. Périmètre abdominal

2.3.3. Adipometre, rapport tour de taille/tour de hanche

2.4. Étiologies & facteurs de risques

2.4.1. Le facteur héréditaire et les prédispositions génétiques

2.4.2. Le comportement alimentaire

2.4.3. Facteur psychologique

2.4.4. Les facteurs environnementaux

2.4.5. L'âge, le sexe et la présence de maladies systémiques associées

2.5. Pathologies associées

2.5.1. Diabète de type 2

2.5.2. Athérosclérose

2.5.3. HTA

2.5.4. Reflux gastro œsophagien

2.5.5. Maladies cardiovasculaires

2.5.6. Syndrome d'apnée du sommeil

III. EFFETS DE L'OBESITE SUR LE PARODONTE

3.1. Études portant sur la relation obésité-maladie parodontale

3.2. Les facteurs aggravants de la maladie parodontale retrouvés chez l'obèse

3.2.1. Comportement alimentaire

3.2.2. Hyperglycémie

3.2.3. Hypertriglycéridémie

3.2.4. Apnée du sommeil et sécheresse buccale

3.2.5. Obésité et particularités salivaires

3.2.5.1. La flore bactérienne

3.2.5.2. Les orosomucoïdes

3.2.5.3. Les a-défensines

3.2.6. Obésité et particularités du tissu adipeux

3.2.6.1 Facteurs inflammatoires sécrétés par les adipocytes

3.2.6.2 L'accumulation de macrophages

3.2.6.3 Les conséquences sur les complications de l'obésité

3.2.6.4 Obésité et anomalies de structure de la matrice extracellulaire

3.2.6.5 Le tissu adipeux fibrotique de l'obèse

3.3. Mécanismes physio-pathologiques

3.3.1 Obésité et insulino-résistance

3.3.2 Le déséquilibre hormonal en œstrogènes

3.3.3 La réponse inflammatoire

3.4. Effets cliniques

3.4.1 Aspects macroscopiques

3.4.2 aspects microscopiques

3.4.3. Aspects microbiologiques

3.4.3 aspects immunologiques

IV. EFFETS DE LA PERTE DE POIDS SUR LA REPONSE AU TRAITEMENT DE LA MALADIE PARODONTALE

4.1 Les indications d'une chirurgie bariatrique

4.2 Etudes montrant la relation entre un groupe témoin et un groupe d'individus ayant subi une chirurgie par By-Pass et la réponse au traitement parodontal non chirurgical

4.3 Conséquences de la chirurgie bariatrique

4.2.1. Redistribution des adipocytes

4.2.2. Réduction de l'appétit

4.3.2.1 Anneau gastrique

4.3.2.2 sleeve gastrectomie

4.3.2.3 By pass de type Roux en Y

4.3.2.4 Gastroplastie verticale

4.2.3. Motivation à une meilleure hygiène de vie

4.4. Conséquences du changement d'alimentation sur l'inflammation chronique

4.4.1 Le régime hypocalorique

4.4.2 les apports en hydrates de carbones

4.4.3 les omégas 3 poly insaturés

4.4.4. Les micronutriments

4.4.4.1 Association Calcium-vitamine D

4.4.4.2 vitamine A

4.4.4.3 vitamine B

4.4.4.4 vitamine C

4.4.4.5 vitamine E

4.4.4.6 magnésium

4.5 Mécanismes physio-pathologiques

4.5.1. la perte de graisse et la baisse de la réponse pro-inflammatoire

4.5.2. la régulation de l'insulino-résistance et la baisse de la réponse pro-inflammatoire

4.5.2. la baisse de la Leptine (impliquée dans la réponse inflammatoire) liée à la réduction de l'appétit

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

NOMENCLATURE

Relations entre Obésité et maladie parodontale

Introduction

L'obésité est aujourd'hui un problème de santé publique majeur qui ne cesse de s'accroître depuis les années 80. En France 14,5% de la population adulte est considérée comme obèse.

En plus d'être la cause de complications sérieuses et d'une mortalité élevée à l'échelle mondiale, de récentes études montrent une association entre un indice de masse corporel élevé et les prédispositions aux maladies parodontales.

Ces dernières sont des maladies inflammatoires d'origine bactérienne et dépendantes de la réponse immunitaire de l'hôte. Elles provoquent la perte des dents par destruction du système d'attache et de l'os alvéolaire.

D'une part, nous mettrons en évidence l'action délétère du stress oxydatif sur le parodonte, des facteurs inflammatoires sécrétés par le tissu adipeux et des pathologies associées comme le diabète, l'hypertension artérielle, et les dyslipidémies.

D'autre part, nous montrerons en quoi la perte de graisse et une diminution des apports caloriques, contribuent à améliorer la réponse aux traitements parodontaux par plusieurs mécanismes, qui sont globalement liés à la baisse des sources d'inflammation chronique dans l'organisme.

I. LA MALADIE PARODONTALE

1.1 La gingivite

1.1.1 La gencive saine

1.1.1.1. Aspect macroscopique

La gencive est divisée en 3 parties :

- **La gencive libre ou gencive marginale :**

Il s'agit d'une mince bandelette, plate, lisse et brillante, d'environ 1 mm de large, comprise entre le bord libre de la gencive et le sillon marginal qui marque le début de la gencive adhérente.

Elle est de couleur rose pâle et a une texture ferme et élastique.

Le bord marginal suit de façon régulière le feston de la jonction amélo-cémentaire, c'est à dire le collet anatomique des dents.

La gencive libre sertit la région cervicale des dents par la jonction gingivo-dentaire.

Le sulcus ou sillon gingivo-dentaire, s'étend sur une profondeur variant de 0,5 à 2 mm avec à sa base l'attache épithéliale ou épithélium de jonction. Cette attache se fait sur un tissu minéralisé dentaire qui peut être le cément ou l'émail.

Dans l'espace interdentaire la gencive prend la forme de papilles linguales et vestibulaires, celles-ci se situent sous les points de contacts dentaires.

- **La gencive attachée :**

Elle peut être de hauteur très variable et composée de fibres de collagène très adhérentes au tissu osseux alvéolaire sous-jacent. Son aspect est dit granité en « peau d'orange » de couleur rose pâle. L'absence de gencive attachée signe une maladie parodontale.

- **La muqueuse alvéolaire :**

La muqueuse alvéolaire est plus richement vascularisée ce qui lui donne sa couleur plus rouge.

La ligne de démarcation entre gencive attachée et la muqueuse alvéolaire est la ligne muco-gingivale.

L'amplitude du feston gingival est variable selon les individus, ce qui permet de distinguer plusieurs biotypes parodontaux (fin et festonnée ou plat et épais) selon Maynard et Wilson.

L'attache épithélio-conjonctive est la première barrière de défense : la destruction des fibres de jonction permet donc l'invasion bactérienne, cause de pathologies parodontales.

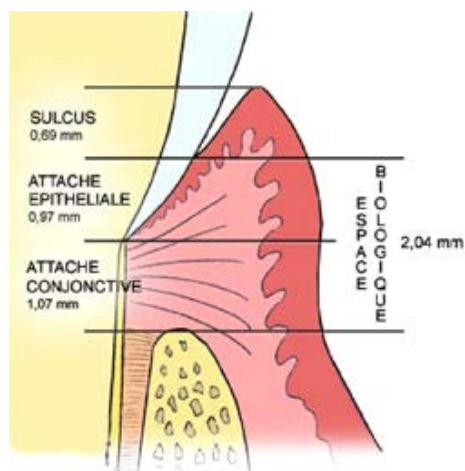


Figure 1 : Schéma de l'espace biologique

1.1.1.2. Aspect microscopique

Histologiquement nous retrouvons une partie épithéliale et une partie conjonctive appelée chorion.

La jonction entre ces deux parties est la lame basale, caractérisée par les digitations épithéliales, ce qui renforce le chorion.

Cependant, au niveau de l'épithélium sulculaire, ces digitations n'existent pas : il s'agit d'une lame basale linéaire.

Le TC (tissu conjonctif) gingival est constitué d'une matrice extra-cellulaire (avec les macromolécules habituelles telles que la fibronectine et la laminine et d'un réseau fibrillaire très développé (élastine et collagène) lui conférant sa structure).

Les cellules présentes sont essentiellement les fibroblastes, des cellules venant du fluide gingival et des vaisseaux sanguins, à savoir les polynucléaires et les leucocytes qui sont des cellules de défense assurant l'immunité humorale au niveau gingival.

Donc, même au sein d'une gencive saine, on a toujours un infiltrat pseudo-inflammatoire au niveau du sillon gingivo-dentaire.

1.1.2 Définition de la gingivite

La gingivite est une inflammation de la gencive causée par la présence de biofilm bactérien.

Nous constatons que 7-10 jours après l'arrêt du contrôle de plaque, apparaît un liséré rouge inflammatoire au niveau de la gencive marginale. C'est le premier stade inflammatoire.

L'inflammation s'accompagne d'un gonflement de la papille et du feston gingival, d'où une augmentation relative de la profondeur du sillon gingivo-dentaire.

La gencive devient donc rouge, lisse et gonflée. Il est important de préciser que toute variation de couleur signe une situation pathologique. Le symptôme principal des gingivites est le saignement des gencives, spontané (une gencive saine ne saigne pas ou provoqué par le brossage).

Au stade de la gingivite l'attache épithéliale est saine. Il n'y a pas de perte d'attache. Il s'agit encore d'une pathologie réversible et on observe une fausse poche parodontale due à l'œdème.

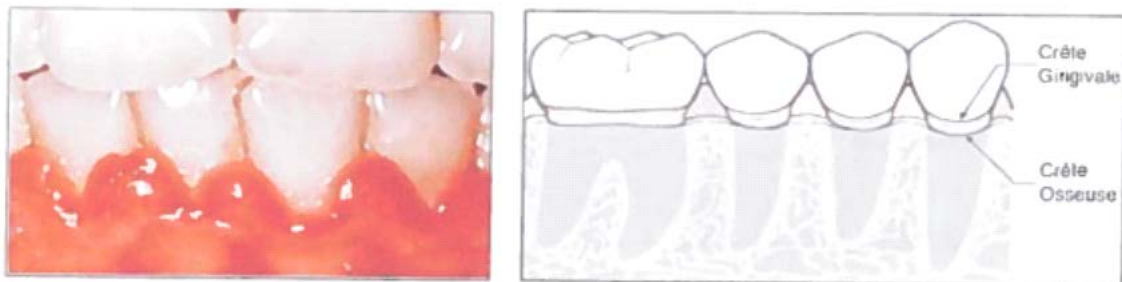


Figure 2 : la gingivite et la conservation du niveau osseux

1.1.3 La gingivite chronique : classification de Page & Schroeder

En 1976, Page et Schroëder décrivent en 4 étapes l'évolution de la maladie parodontale, c'est-à-dire le passage de la gingivite à la parodontite.

Donc, nous avons 4 stades de lésions tissulaires à l'échelon histologique et ultrastructural : Les lésions initiale, précoce, établie et avancée qui établissent la progression vers la parodontite.

1.1.3.1 Stade I ou lésion initiale

Elle démarre 2 à 4 jours après l'arrêt du contrôle de plaque.

L'altération tissulaire ne concerne que l'épithélium de jonction et l'épithélium sulculaire. Seuls 5 à 10% du TC (tissu conjonctif) sous-jacent vont être atteints. Tout ceci conduit à une altération de la partie la plus coronaire de l'épithélium de jonction.

La gingivite initiale est une manifestation face à l'agent agresseur bactérien : cette lésion est caractérisée par une prédominance de lésions vasculaires. On observe ainsi la dilatation des vaisseaux sous-jacents à l'épithélium de jonction d'où une augmentation du fluide gingival dans le sillon gingivo-dentaire puisque la perméabilité vasculaire augmente.

En réponse à l'agent bactérien, nous avons apparition de cellules de défense qui sont attirées par les anaphylatoxines libérées par les agents bactériens. Ces anaphylatoxines ont également des propriétés phlogogènes, c'est-à-dire des propriétés d'induction de la réaction inflammatoire.

La réaction inflammatoire, causant l'altération du collagène péri vasculaire, est aussi responsable de la présence de protéines sériques, notamment la fibrine extra-vasculaire.

Enfin on constate une augmentation de la migration des PNN et des macrophages qui se retrouvent dans le sulcus en passant par diapédèse de l'endothélium vasculaire à l'épithélium de jonction.

A ce stade, la population cellulaire de défense est constituée à 90% par les PMN (acteurs de l'immunité immédiate).

1.1.3.2 Stade II ou lésion précoce

C'est le stade histologique correspondant à l'apparition de la gingivite (= gingivite débutante). Ce stade II correspond à l'état des tissus gingivaux 6-7 jours après l'arrêt du contrôle de plaque. Seuls 5 à 10% du TC ne sont pas atteints.

Globalement, on a une augmentation du phénomène décrit pour la lésion initiale : on est toujours dans un stade d'inflammation aiguë.

Cela concerne tout le réseau collagénique d'où les 1ères modifications de la gencive.

Nous constatons également :

- une altération des fibroblastes qui présentent des mitochondries gonflées, des noyaux clairs et une vacuolisation du réticulum endoplasmique.

- un début de prolifération des cellules basales de l'épithélium de jonction.

- une évolution dans le type de population cellulaire de défense : prédominance de LT (74% de la population cellulaire de l'infiltrat inflammatoire).

La destruction tissulaire est en route puisque les LT produisent des substances toxiques pour l'agent bactérien mais également des interleukines (IL-3 et IL-6) et de l'interferon gamma (INFg) qui va être responsable de la destruction des fibroblastes.

1.1.3.3 Stade III ou lésion établie

En l'absence de traitement, la lésion précoce évolue rapidement en lésion établie : lésion observée environ 21 jours après le début de l'accumulation des dépôts bactériens.

Cliniquement la gingivite est manifeste.

Nous avons :

- une persistance du phénomène d'inflammation aiguë sauf que la population cellulaire de défense évolue avec prédominance de plasmocytes.

- présence d'Ig dans le TC.

- une destruction très importante de tout le réseau collagénique

De plus la prolifération des cellules basales de l'épithélium de jonction s'accompagne d'un début de migration apicale de l'attache épithéliale.

En même temps, les modifications tissulaires qui se sont produites au niveau de cet épithélium de jonction font qu'il n'est plus fonctionnel, mais il se transforme en épithélium de poche qui n'adhère pas à la dent, ce qui ouvre la porte à la colonisation sous gingivale par les bactéries.

Plus cette gingivite va devenir sévère, plus les LT vont diminuer au profit des LB et des plasmocytes : 1ers témoins de l'inflammation chronique.

Une augmentation des anticorps signifie qu'on est dans un stade d'activité.

1.1.3.4 Stade IV ou la lésion avancée

A ce stade nous sommes au sommet de l'activité. Globalement, l'atteinte de ce stade signe l'apparition irréversible de la lésion parodontale.

1.2 La parodontite [1, 2]

1.2.1 Définition

Il s'agit des affections qui ont dépassé les fibres collagéniques supra-osseuses, avec atteinte osseuse plus ou moins prononcée et présence de poches parodontales liées à l'approfondissement du sulcus. Il y a perte d'attache épithéliale. Les parodontites sont souvent précédées par la gingivite.

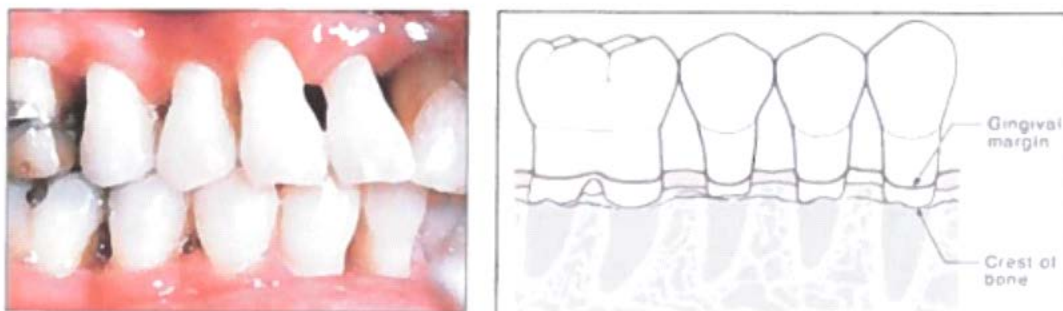


figure 3 : la parodontite et l'alvéolyse

1.2.2 Classification

- Parodontite chronique
- parodontite agressive
- parodontite comme manifestation des conditions systémiques
- maladie parodontale nécrotique
- abcès parodontal
- parodontite associée aux lésions endodontiques
- défauts innés ou acquis

1.2.3 La parodontite chronique

Selon la classification de 1999, le terme « parodontite chronique » remplace « parodontite de l'adulte ». En effet cette forme clinique n'intéresse pas que l'adulte, elle peut également être observée chez l'enfant à un stade débutant.

Les parodontites sont des maladies infectieuses causant l'inflammation du tissu de soutien, une perte de d'attache, une alvéolyse progressive causant la formation de poches. La parodontite chronique est la forme la plus répandue et représente 95% des parodontites. Sa prévalence et sa sévérité augmente avec l'âge.

La parodontite chronique est caractérisée par une forte accumulation de plaque, une modification de la couleur et de la texture de la gencive et une tendance au saignement au sondage. Les cas sévères révèlent des mobilités dentaires avec migration, rotation, version des dents et la radiographie montre la présence des défauts osseux.

Les parodontites sont dites localisées lorsqu'il y a moins de 30% des sites atteints. Elles sont généralisées lorsqu'on observe plus de 30% de sites atteints.

En fonction de la profondeur de poche et du niveau d'alvéolyse on distingue 3 stades :

- **Parodontite superficielle** : poche <5 mm, alvéolyse au tiers de la racine
- **Parodontite modérée** : poche entre 5 et 7mm, alvéolyse atteignant le 2^{ème} tiers radiculaire
- **Parodontite sévère** : poche >7mm, alvéolyse au dernier tiers radiculaire.

Leur prévalence est majeure chez l'adulte et l'ampleur des destructions parodontales est en relation directe avec les dépôts divers (biofilm et tartre) et la présence de facteurs iatrogènes (caries non traitées, amalgames, couronnes débordantes).

Le taux de progression est lent et modéré mais il peut aussi présenter des périodes de quiescence et de progression rapide.

Les destructions tissulaires sont dues à la présence de germes pathogènes de la poche parodontale :

- *Porphyromonas gingivalis*
- *Tannerella forsythia*
- *Prevotella intermedia*
- *Eikenella corodens*
- *Tréponéma denticola*
- *Campylobacter rectus* + ou – *Aggregatibacter actinomycetemcomitens*

Nous sommes en présence d'une flore polymorphe avec des associations bactériennes : 90% d'anaérobies et 75% gram négatif.

La parodontite se trouve aggravée par les facteurs systémiques (diabète, athérosclérose) et environnementaux (stress, tabac) sans déficit immunitaire (altération PMN et monocytes).

1.3. Pathogenèse de la maladie parodontale [3,4]

1.3.1 L'évaluation clinique

1.3.1.1. Indices de présence de biofilm bactérien

L'indice de biofilm de Silness et Løe a été développé parallèlement à l'indice gingival de Løe et Silness. Il prend en compte la quantité de plaque bactérienne au contact de la fibromuqueuse gingivale sur les faces vestibulaires, linguales et proximales. Il ne tient compte que de la différence d'épaisseur de plaque bactérienne et non pas de l'extension coronaire de la plaque dentaire. Il se calcule en l'absence de toute coloration selon quatre scores :

- **0** : absence de biofilm bactérien ;
- **1** : fine couche de biofilm bactérien invisible à l'œil nu ;
- **2** : biofilm abondant dans le sillon gingivodentaire qui se voit à l'œil nu ;
- **3** : biofilm abondant pouvant atteindre une épaisseur de 2 mm.

L'indice de plaque se calcule soit pour une dent, soit pour un groupe de dents, soit pour toutes les dents d'une cavité buccale.

1.3.1.2. Les indices gingivaux

indice gingival de Silness & Loe

L'indice de Løe et Silness permet de graduer la gravité de la gingivite :

- **0** : Pas d'inflammation : on a toutes les caractéristiques cliniques de la gencive saine.
- **1** : Inflammation légère : liseré rouge au niveau du feston gingival et apparition d'un exsudat incolore (augmentation de l'écoulement du FG) : gingivite débutante.
- **2** : Gingivites établies : inflammation modérée avec une gencive rouge, œdématiée, de surface lisse et avec un saignement du sillon gingival au sondage.
- **3** : Caractérise la gingivite sévère : rougeur et œdème très marqués et tendance au saignement spontané très important, mais douleur exceptionnelle

Tous ces signes cliniques, quelle que soit leur gravité, ont une rémission totale si on reprend le contrôle de plaque (dans le cas des gingivites associées à la plaque).

Le saignement au sondage ou PBI

Cet indice combine les signes cliniques de l'inflammation et le saignement provoqué, premier signe de la gingivite. Suite à un sondage délicat du sillon gingivodentaire, le saignement provoqué au niveau de la papille et au niveau de la fibromuqueuse gingivale est relevé selon quatre scores :

- **0** : gencive normale, absence d'inflammation ;
- **1** : les papilles et la fibromuqueuse marginale sont d'apparence normale ; le sondage avec une sonde parodontale peut faire apparaître un point de saignement ;
- **2** : inflammation de la papille et de la gencive marginale pouvant s'étendre à la gencive attachée; l'œdème est discret et il existe un saignement provoqué au sondage ;
- **3** : œdème, inflammation importante, changement de couleur de la gencive et saignement au sondage ;
- **4** : des ulcérations surajoutées sont relevées.

1.3.1.3. La perte d'attache clinique et la profondeur de sondage

Le sondage permet d'évaluer deux paramètres importants :

- la profondeur de la poche : bord gingival au fond de la poche ;
- la perte d'attache : jonction amélocémentaire au fond de la poche ;

On effectue des mesures à six endroits autour de chaque dent, on peut avoir une idée de la sévérité de la parodontite :

- Un sulcus de 1-2 mm est considéré normal;
- une poche de 3 à 4 mm désigne une parodontite débutante;
- une poche de 5 à 6 mm désigne une parodontite modérée;
- une poche de 7 mm et plus désigne une parodontite sévère.

Au niveau des furcations des dents pluriradiculées on utilise une sonde de NABERS pour les classer.

- **Classe I** : La furcation peut être sondée horizontalement jusqu'à 3mm de profondeur.
- **Classe II** : La furcation peut être sondée sur plus de 3mm, mais pas encore traversée.
- **Classe III** : La furcation peut être sondée de part en part.
-

1.3.1.4 Indice de mobilité de Mühlemann

La mobilité dentaire se définit par le déplacement de la dent dans son alvéole suite à l'application d'une force légère.

Elle est qualifiée de latérale (stade 0 à 3) ou de axiale (niveau 4)

- **Score 0** : ankylose
- **Score I** : Mobilité physiologique
- **Score II** : Mobilité transversale, visible à l'œil nu, inférieure à 1mm.
- **Score III** : Mobilité transversale, visible à l'œil nu et supérieure à 1mm.
- **Score IV** : Mobilité axiale

C'est la hauteur osseuse, mais surtout la largeur du desmodonte, qui permet de qualifier la mobilité. Il est à noter également que les désordres de l'occlusion peuvent entraîner des mobilités dentaires dues aux contacts prématurés répétés.

1.3.1.5. L'alvéolyse

On procède à un examen radiographique complémentaire au sondage pour évaluer l'alvéolyse.

- **évaluation quantitative** : on évalue jusqu'à quel niveau l'alvéolyse a progressé : 1/3 coronaire, 1/3 médian, 1/3 apical.

- **évaluation qualitative** : l'alvéolyse est horizontale (lorsque la ligne des septa est parallèle à la ligne des collets, comme sur la première radio ci-dessous), elle est verticale ou angulaire (l'image du septum forme un angle aigu avec l'axe longitudinal de la dent, comme sur la seconde radio ci-dessous)

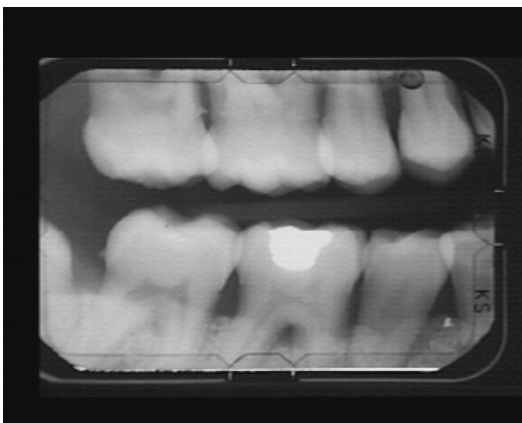


Figure 4 : Alvéolyse horizontale



figure 5 : lésion angulaire

1.3.2 Microbiologie des maladies parodontales [5]

Afin de comprendre le processus évolutif des maladies parodontales nous devons retenir que les responsables sont le biofilm bactérien et l'accumulation de tartre. Il faut également garder à l'esprit que ces substances abritent des bactéries et leurs produits de dégradation.

Nous appelons matrice intercellulaire la substance intermicrobienne élaborée par les bactéries elles-mêmes et enrichie par différents composants provenant de la salive, du fluide gingival ou des aliments. Parmi les composants, on distingue : les polysaccharides matriciels (substances organiques qui sont des molécules élaborées par certaines bactéries à partir de fractions de sucres (glucose et fructose) provenant du saccharose ingéré) ; les substances minérales (substances inorganiques tel que le fluor, le calcium et le phosphate) ; différents produits du métabolisme bactérien (enzymes et toxines) ; les lipides (substances organiques qui sont des graisses animales et végétales) ; les glycoprotéines salivaires (substances organiques qui sont de grosses molécules composées d'un sucre et d'une protéine).

Les polysaccharides matriciels sont les composants principaux de la matrice. Ces derniers ont une fonction essentielle au sein de la plaque dentaire. Les bactéries élaborent les polysaccharides à partir du saccharose alimentaire afin de constituer une réserve extracellulaire de sucres. À côté de cela, la bactérie possède aussi un système de stockage intracellulaire des hydrates de carbone (sucres). La bactérie a la capacité de déclencher à tout instant une glycolyse (dégradation des sucres avec production d'acide lactique) sur ces deux types de réserve. La surface dentaire est recouverte d'une pellicule nommée la pellicule acquise. Cette mince couche organique, homogène et tenace se forme sur les surfaces exposées dans la cavité buccale. Elle est acellulaire, c'est-à-dire dépourvue de microorganisme (ni bactéries, ni autres cellules), jusqu'au moment où les bactéries commencent à s'y accumuler. La pellicule acquise favorise la colonisation bactérienne. Progressivement, des colonies se développent et s'organisent en élaborant la matrice intercellulaire (réserve de sucre). En absence de brossage, d'importantes colonies se forment et finissent par confluer et fusionner en quelques jours. La multiplication bactérienne entraîne une élaboration de plus en plus importante de la matrice intercellulaire. Ainsi, le volume et l'épaisseur du biofilm dentaire augmentent, on appelle ce processus la phase de maturation.

Il est essentiel de distinguer le biofilm sus-gingival du biofilm sous-gingival car le milieu où ils se constituent a des caractéristiques différentes.

- Biofilm sus-gingival : situé en milieu ouvert (adhère à la surface dentaire).

L'auto-nettoyage par la salive est important et la concentration en oxygène est élevée.

- Biofilm sous-gingival : situé en milieu fermé (sillon gingival et poche parodontale). L'auto-nettoyage par la salive est nettement diminué et la concentration en oxygène est faible.

La phase de maturation du biofilm bactérien conduit à un milieu pauvre en oxygène et à une modification de la flore bactérienne. Le degré de maturation optimal de la plaque est atteint après 10 jours. Le milieu devient propice au développement d'une population bactérienne mixte (Gram+ ou Gram-, rondes et filamenteuses, aérobies et anaérobies). À ce stade, on voit apparaître les premiers signes cliniques d'inflammation gingivale. Sans intervention sur les surfaces dentaires, la plaque dentaire est minéralisée en tartre grâce aux divers sels minéraux fournis par la salive. Une substance dure et brune se forme au-dessus de la plaque, causée par la minéralisation de cette dernière, par la calcification des micro-organismes nécrotiques et par une croissance continue due à des dépôts successifs de plaque et leur minéralisation : un cercle vicieux.

La minéralisation se produit par la précipitation de phosphate de calcium et de carbonate de calcium. Elle se situe normalement en position supra-gingivale et surtout près des canaux salivaires, c'est à dire sur les faces linguales des incisives inférieures et sur les faces vestibulaires des quatrièmes prémolaires et des premières molaires supérieures. Il convient toutefois de noter que la quantité de tartre sur les dents n'est pas nécessairement liée au degré de la maladie parodontale. Il peut y avoir souvent de grandes quantités de tartre sur les dents avec un minimum de gingivite. Le tartre lui-même n'est pas très néfaste, mais il est continuellement épaissi par de nouvelles couches de plaque dentaire chargée de bactéries et de leurs toxines agressives qui entraînent la propagation de l'infection à l'ensemble du parodonte. La production et l'excrétion du fluide gingival, (un exsudat de sérum, un facteur important de la défense immunitaire et du mécanisme d'autonettoyage dans le sulcus) sont cependant compromises par le tartre.

Quatre propriétés ont été attribuées aux microorganismes pour être considérées comme pathogènes: avoir la capacité de coloniser, de se multiplier dans l'environnement en utilisant les sources nutritionnelles disponibles, de contourner les mécanismes de défense de l'hôte et de produire des substances qui peuvent contribuer à la destruction des tissus de l'hôte. On définit des bactéries comme parodontopathogènes quand leur élimination des sites affectés résulte à une amélioration clinique et par conséquent à la fin de la pathologie.

Les bactéries de la flore buccale sont classiquement classées en deux grands groupes en fonction de la structure de leurs parois : bactéries à Gram positif et bactéries à Gram négatif. Les bactéries à Gram positif sont les plus nombreuses dans la flore d'un sujet sain. Ces bactéries Gram positif compatibles

avec la santé bucco-dentaire appartiennent principalement aux genres *Streptococcus* et *Actinomyces*. À l'inverse, les bactéries à Gram négatif sont les plus importantes quantitativement et qualitativement chez les sujets atteints de maladies parodontales. Les bactéries à Gram négatif sont principalement localisées dans le sillon gingival où la modification pathologique de ce site constitue la poche parodontale.

La plupart des bactéries à Gram négatif, anaérobies stricts, non mobiles font partie de la famille des *Bacteroidaceae*. Cette famille comprend les genres *Bactéroïdes*, *Fusobacterium*, *Porphyromonas*, *Prevotella*. Les principaux Gram négatif, mobiles, sont représentés par les genres *Selenomonas*, *Centipeda* et *Campylobacter*. Certaines autres bactéries, bacilles à Gram négatif peuvent cohabiter avec les bactéries à métabolisme anaérobie strict mais possèdent un métabolisme respiratoire capnophile donc plus tolérant à l'oxygène.

Les principaux genres correspondants sont: *Aggregatibacter* (ancien *Actinobacillus*), *Capnocytophaga*, *Cardiobacterium*, *Eikenella*, *Haemophilus*. Des cocci à Gram négatif seront aussi retrouvés de façon habituelle dans la cavité buccale : *Neisseria* et *Veillonella*.

1.3.2.1. Notion de « spécificité relative »

La maladie parodontale est une infection poly microbienne. Bien que plus de 300 espèces de micro-organismes aient été isolées de la poche parodontale, la parodontite n'a été fortement associée qu'à 3 espèces bactériennes soit *P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans* et *B. forsythus*.

D'autres bactéries ont aussi été associées à la parodontite, mais sont considérées comme jouant un rôle secondaire dans l'étiologie de la maladie. Parmi celles-ci notons : *Campylobacter rectus*, *Eubacterium nodatum*, *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella intermedia*, *Eikenella corrodens*, *Peptostreptococcus micros*, *Streptococcus intermedius* et *Treponema denticola*. Ce concept selon lequel un groupe limité de bactéries ont la capacité d'initier et de faire progresser la maladie parodontale est connu comme l'hypothèse de la spécificité du biofilm. Pour qu'il y ait infection parodontale, il doit y avoir une concentration suffisante de microorganismes parodontopathogènes et ceux-ci doivent posséder une capacité infectieuse déterminée par la production de facteurs de virulence.

P. gingivalis et *A. actinomycetemcomitans* sont probablement les bactéries parodontopathogènes qui ont été les plus étudiées. *A. actinomycetemcomitans* est le principal pathogène identifié dans la parodontite agressive et agit de concert avec d'autres bactéries dans la

parodontite agressive généralisée, la parodontite réfractaire et plus rarement dans la parodontite chronique. Un individu peut être infecté par *A. actinomycetemcomitans* sans pour autant présenter de symptômes cliniques. Les symptômes apparaissent si les mécanismes de défense de l'hôte ne peuvent plus maintenir l'homéostasie.

La majorité des individus infectés par *A. actinomycetemcomitans* ne possèdent qu'un seul génotype

(colonisation monoclonale) de la bactérie. À cause de leur mode de vie, les asiatiques sont plus sujets à la colonisation polyclonale que les américains ou les européens.

La transmission de *A. actinomycetemcomitans* entre adultes semble rare, mais un adulte porteur d'une souche de *A. actinomycetemcomitans* peut cependant la transmettre à son enfant. Par ailleurs, *P. gingivalis* est principalement associée aux parodontites chroniques et joue également un rôle dans la parodontite agressive généralisée. Contrairement à *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis* est plus rarement détecté chez les enfants ou en l'absence d'une maladie parodontale. La présence de *P. gingivalis* est donc directement reliée à la maladie parodontale et est associée à la présence d'inflammation et de biofilm dentaire. Certaines études ont démontré qu'un nombre limité de génotypes de *P. gingivalis* colonisent un même individu alors que d'autres études ont plutôt suggéré la présence d'une plus grande variété de génotypes chez un même individu. La transmission entre adultes, dans une flore bactérienne établie, semble possible.

1.3.2.2. microbiologie des gingivites

Il existe maintenant des tests bactériens qui déterminent une partie du traitement, notamment l'adaptation de l'antibiothérapie aux bactéries responsables de la maladie. Pour interpréter la présence de telle ou telle bactérie, il faut connaître la flore saine pour pouvoir comparer. Les bactéries responsables seront des pathogènes opportunistes ou vrais.

La gingivite associée à la présence de biofilm dentaire n'est pas à proprement parler une infection, mais une réaction inflammatoire à la flore microbienne (à 60% des Gram+, essentiellement des *Actinomyces* et *Streptococcus*, quelques Gram-, Fn et Pi).

Donc, dans une gingivite « banale », nous n'avons pas de réelle spécificité au niveau des associations bactériennes.

1.3.2.3. Microbiologie des parodontites

On arrive à faire correspondre une forme clinique à une association bien déterminée.

Association synergique des lésions actives et évolutives : Pg, Pi et Aa.

Dès que ces 3 bactéries sont présentes, on est en phase active de destruction. Si on en a 2 seulement, c'est qu'il y a un risque de phase active dans un futur très proche. Ceci permet d'adapter le traitement et de faire des prévisions du comportement de certains sites.

Les bactéries gram – sont localisées au niveau du sillon gingivodentaire (SGD) ou de la poche paro. Elles sont anaérobies strictes ou facultatives (=capnophiles), mobiles ou non. Ce sont des cocci ou des bacilles.

- **Les Bacilles gram :**

-**Anaérobies strictes :** -mobiles : *Campylobacter*

-non mobiles : *Porphyromonas, Prevotella, Bacteroides, Fusobacterium*

-**Capnophiles** (qui supportent l'O₂): -mobiles et non mobiles : *Aactinomyces, Actinobacillus*.

- **Les Cocci gram :**

Ce sont principalement les *Veillonella* et *Neisseria* qui sont des colonisateurs primaires de la PAE, non pathogènes, commensaux. On les retrouve dans la flore supra et sous gingivale

-*Eikenella corrodens* : capnophile, commensal, pathogène opportuniste qui peut être virulent (isolé dans des septicémies, des endocardites infectieuses, des abcès du cerveau). Largement retrouvé dans la pathologie parodontale.

-*Bacteroides forsythus* (et *B. gracilis*): retrouvés dans des lésions paro en phase de destruction active.

-*porphyromonas gingivalis* (Pg) : anaérobie stricte, pigmenté noir sur une gélose au sang, pathogène majeur (tout comme *P. endodontalis*, impliqué dans les lésions pulpaires). Peut se disséminer à distance (passe dans les cellules puis de cellule en cellule). Il est pathogène opportuniste car isolé chez le sujet sain.

-*Prevotella intermedia* (Pi): anaérobie stricte, pigmentée, pathogène important (avec également *P. denticola*). Elle est souvent associée à *P. gingivalis* et *a.a*(complexe hautement pathogène). Utilise la

progestérone comme hormone de croissance ce qui explique qu'on la retrouve dans les parodontites gravidiques (femme enceinte) ou juvéniles.

-*Fusobacterium nucleatum* (Fn): Très important, anaérobie stricte, c'est un relai pour l'adhésion des bactéries pathogènes mais n'est pas pathogène lui-même, commensal.

-*Capnocytophaga*: capnophile, pathogène opportuniste, plutôt isolé dans les parodontites agressives (surtout les juvéniles).

-*Actinobacillus Actinomycetem Comitans* (A.a): capnophile, spécifique de la parodontite juvénile, mais existe aussi dans la parodontite à début précoce.

-*Campylobacter rectus*: microaérophile, mobile, associé aux parodontites avec certains terrains spécifiques.

Classification selon Socransky :

Socransky et al. ont démontré que la prolifération des espèces bactériennes du complexe orange et du complexe rouge, telles que Porphyromonas gingivalis ou Fusobacterium nucleatum, était systématiquement corrélée à la présence de parodontite chronique.

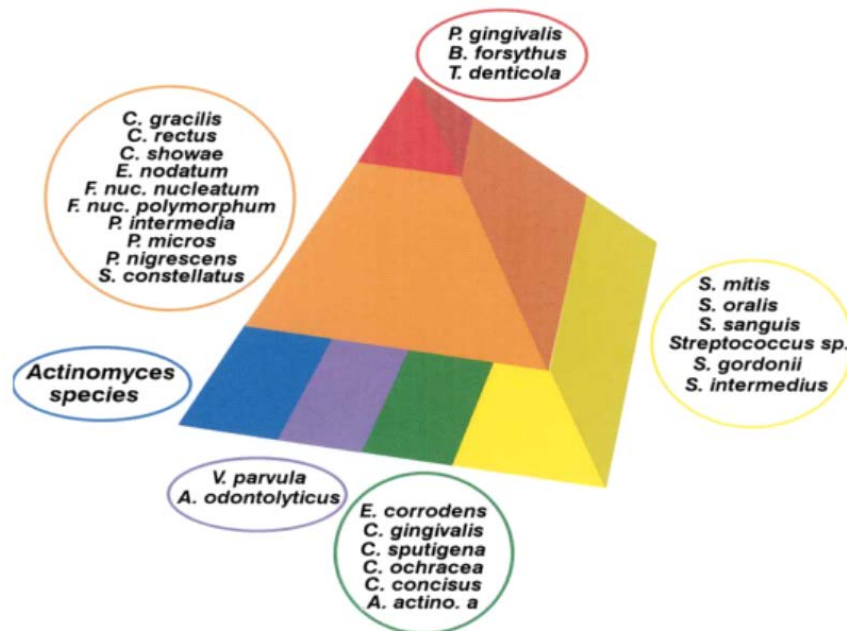


figure 6 : classification des bactéries selon Socransky : S. S.; Haffajee, A. D.; Cugini, M. A.; Smith, C. & Kent, R. L. Jr. Microbial complexes in subgingival plaque. J. Clin. Periodontol., 25:134-44, 1998.

- le complexe bleu (espèces du genre Actinomyces)

- le complexe jaune qui comprend les streptocoques
- le complexe vert qui centralise les espèces *Capnocytophaga*, *A. actinomycetemcomitans*, *E. corrodens* ainsi que *Campylobacter concisus*
- le complexe violet qui regroupe *V. parvula* et *Actinomyces odontolyticus*.
- Le complexe orange lie les bactéries à gram-négatifs qui comprend *Campylobacter gracilis*, *C. rectus*, *C. showae*, *E. nodatum*, les sous-espèces *F. nucleatum*, *F. periodonticum*, *P. micros*, *P. intermedia*, *P. nigrescens* et *S. constellatus*.
- le complexe rouge est constitué de *T. forsythia*, *P. gingivalis* et *T. denticola*.

En fonction des associations de pathogènes que l'on retrouve dans les analyses, on peut savoir à quelle pathologie on a à faire et si l'on est dans une phase de latence ou de destruction tissulaire de la maladie. On peut ainsi déterminer le stade de la pathologie. Mais ces examens sont chers car les bactéries pathogènes sont un faible pourcentage des bactéries de la bouche et elles sont donc difficiles à isoler. Ces tests ont néanmoins des conséquences importantes sur les modalités de traitement.

Même si la présence de bactéries parodontopathogènes est essentielle à l'initiation de la parodontite, celle-ci n'est pas suffisante pour faire progresser la maladie. En effet, la réponse immunitaire de l'hôte joue également un rôle clé dans l'évolution de la parodontite (Kinane et Lappin, 2001; Okada et Murakami, 1998).

La présence d'une capsule polysaccharidique chez *P. Gingivalis*, par exemple, accentue sa virulence, car elle fournit un moyen d'éviter les défenses de l'hôte. Cette espèce bactérienne est considérée comme un des pathogènes les plus importants dans une colonisation des sites gingivaux grâce à ses capacités d'adhérer, de pénétrer dans les cellules épithéliales et d'agglutiner des érythrocytes en provoquant leur lyse afin de faciliter l'utilisation de l'hémine. Ce dernier est un élément indispensable à la croissance propre de la bactérie (Chandad et Mouton, 1995).

1.3.3 Les mécanismes de l'infection bactérienne [6]

1.3.3.1. Étape de réponses vasculaire et épithéliale face à l'agression bactérienne

A l'origine, nous sommes en présence d'un épithélium sain et exposé à divers produits bactériens. Les bactéries accumulées sur la surface dentaire et la gencive marginale sécrètent de nombreux métabolites (acides toxiques pour les tissus, peptides, LPS) qui diffusent à travers l'épithélium de

jonction. Les cellules épithéliales activées par ces produits synthétisent divers médiateurs (IL-8, IL-1 α , PGE $_2$, MMP, TNF α) qui induisent une inflammation des vaisseaux sous-jacents. Ces vaisseaux sont stimulés directement par ces composants bactériens (LPS) ou indirectement par des médiateurs inflammatoires sécrétés par diverses cellules (macrophages, fibroblastes et kératinocytes résidents). Le tissu épithélial a ainsi une fonction protectrice et d'émetteur de signaux.

Des études récentes ont montré que l'épithélium a non seulement un rôle de barrière mécanique, mais joue aussi un rôle crucial dans le recrutement de phagocytes et de sous-populations spécifiques de lymphocytes. Les kératinocytes sont sensibles à toutes les variations du milieu externe auxquelles ils répondent par l'émission de signaux. Tous les germes pathogènes parodontaux stimulent les kératinocytes qui synthétisent des médiateurs inflammatoires vers les vaisseaux sous-jacents. Dans l'épithélium de jonction, le maintien de la fonction de barrière semble dépendre d'interactions complexes entre les micro-organismes, les kératinocytes et des leucocytes intraépithéliaux spécifiques. La densité de ces cellules spécifiques augmente dans l'épithélium de jonction en même temps que l'infiltrat inflammatoire des tissus conjonctifs infiltrés sous-jacents.

L'agression bactérienne induit des modifications de l'épithélium et facilite tant la perméabilité vasculaire que l'afflux des PMN. À ce stade, on observe de l'acide ribonucléique messager (ARNm) pour l'IL8 (chemoattractant des PMN), des MMP et des médiateurs dérivés des cellules épithéliales de la gencive qui stimulent la production de collagénases par les fibroblastes du ligament alvéolodentaire. En plus des médiateurs inflammatoires produits par les cellules épithéliales activées, des composants neuronaux semblent être un facteur clé de la réponse précoce aux stimuli bactériens

1.3.3.2. Étape inflammatoire aiguë : réponse tissulaire aux signaux précoces

A ce stade le turnover de l'épithélium de jonction est anormalement élevé. Les cellules de l'épithélium de jonction ont très peu de desmosomes. Indépendamment de toute inflammation, on peut observer une grande quantité de leucocytes (30 000/minute) traversant l'épithélium de jonction. Avec une inflammation modérée, les espaces sont plus larges et laissent un passage au fluide dans lequel les PMN peuvent migrer.

La sécrétion de stimuli pro-inflammatoires dans l'épithélium de jonction active les veinules sous-épithéliales et induit une augmentation de la perméabilité vasculaire. Les cellules endothéliales enflammées se dilatent et induisent un ralentissement du flux sanguin, les jonctions s'ouvrent et le fluide riche en protéines quitte les vaisseaux et s'accumule dans la matrice extracellulaire. Le plasma, plus volumineux dans les tissus, produit une activation locale du complément et de la plasmine, et

synthétise des enzymes qui renforcent et amplifient la réponse inflammatoire et l'activation des cellules endothéliales : cela contribue à la formation d'un infiltrat inflammatoire.

Les leucocytes migrent sélectivement des vaisseaux vers l'infiltrat inflammatoire localisé dans les tissus gingivaux. Les leucocytes, surtout des neutrophiles, migrent vers le site lésé et représentent la plus importante défense locale. Les PMN quittent le vaisseau enflammé de la microvascularisation et migrent selon un gradient de concentration à travers des tissus vers l'épithélium de jonction pour former une barrière entre la plaque microbienne et les tissus gingivaux. Ces cellules sont capables de phagocyter, de tuer les bactéries et d'empêcher ainsi leur migration apicale et latérale. L'entrée des leucocytes dans les tissus parodontaux nécessite un roulement du leucocyte dans la lumière endothéliale et une interaction spécifique entre les molécules d'adhésion des cellules endothéliales et celles du leucocyte. Une déficience de ces molécules d'adhésion facilite l'infection parodontale. La production des ICAM1 (et endothelial cell adhesion molecule) dans la gencive normale semble résulter d'une stimulation continue par un faible taux de substances bactériennes et assure ainsi le maintien normal des défenses de l'hôte face à l'agression microbienne.

Les principaux leucocytes qui s'insinuent dans les tissus sont des PMN qui vont rejoindre les bactéries présentes dans le sulcus, tandis que les cellules mononucléées sont les constituants majoritaires de l'infiltrat tissulaire. L'infiltration et la migration des leucocytes dans le sillon gingival se réalisent selon un processus sélectif très précis.

La sécrétion de cytokines ayant des propriétés de chimiotactisme spécifique des leucocytes, les chémokines, et plus particulièrement l'IL-8. Les chémokines semblent recruter et activer des leucocytes spécifiques vers les sites enflammés. Une association entre le nombre de leucocytes recrutés et la concentration d'IL8 au cours d'une infection existe pour Agace et al. Les kératinocytes de l'épithélium de jonction expriment de hauts niveaux d'ICAM1 et d'IL-8. Les effets biologiques de l'IL-8 sur les PMN semblent être dosedépendants : des concentrations faibles stimulent la migration cellulaire, tandis qu'une forte dose active les mécanismes antibactériens du neutrophile.

Les phénotypes cellulaires présents dans l'infiltrat inflammatoire sont plus denses que dans l'épithélium de jonction. Il semble que des chémokines spécifiques telles que le *monocyte chemoattractant protein-1* soient en partie responsables de cette démarcation spatiale de l'infiltration des leucocytes. Un des mécanismes potentiels de régulation de l'homéostasie de l'inflammation gingivale est la mort cellulaire programmée (apoptose). De nombreux travaux ont montré que la mort cellulaire programmée dans le processus inflammatoire a un effet limitant sur la durée de vie des cellules inflammatoires qui subissent une différenciation terminale. En accord avec ces observations, Cortellini et al ont décrit la présence d'une cassure de l'acide désoxyribonucléique (ADN), associée à l'apoptose

dans l'infiltrat inflammatoire gingival, accompagnée de l'expression d'un gène tumoral suppresseur inducteur de l'apoptose.

1.3.4 Réaction inflammatoire et réponse immunitaire [7]

Bien que la présence de bactéries parodontopathogènes soit essentielle à l'initiation de la parodontite, celle-ci n'est pas suffisante pour faire progresser la maladie. En effet, la réponse immunitaire de l'hôte joue également un rôle clé dans l'évolution de la parodontite. Les lipopolysaccharides (LPS), composantes de la membrane externe des bactéries à Gram négatif, sont de puissants antigènes qui ont la propriété de stimuler la production de cytokines et de médiateurs de l'inflammation par les cellules myéloïdes (monocytes, lymphocytes) et non myéloïdes (fibroblastes, cellules épithéliales et endothéliales). Les cytokines qui ont été fortement associées à la progression des parodontites sont l'IL-1b, l'interleukine-6 (IL-6), l'interleukine-8 (IL-8) et le facteur nécrosant des tumeurs a (TNF-a). L'IL-1b est une cytokine qui favorise le processus inflammatoire et la résorption osseuse alors que l'IL-6 stimule la production d'anticorps par les plasmocytes, joue aussi un rôle dans la formation des ostéoclastes et dans la résorption osseuse.

L'IL-8 est une molécule chimiotactique qui favorise la destruction du collagène et qui est exprimée à des niveaux variables dans les tissus. On la retrouve en forte concentration dans les sites fortement colonisés par les bactéries parodontopathogènes et à de plus faibles concentrations dans les endroits peu infectés. Elle influence entre autres la migration des leucocytes, d'un endroit de faible gradient de concentration vers un endroit de forte concentration. Le TNF-a favorise le processus inflammatoire par l'augmentation de la production de médiateurs de l'inflammation et favorise aussi la résorption osseuse. La prostaglandine E2 (PGE2) est un médiateur de l'inflammation fortement associé à la parodontite. Elle est reconnue pour ses propriétés vaso-actives, mais peut également favoriser la résorption osseuse. Les cytokines et les médiateurs de l'inflammation favorisent la production des MMPs par les cellules de l'hôte. Ces enzymes, qui font partie de la classe des métalloprotéinases, sont synthétisées sous forme de pro-enzymes et ont la particularité de posséder du Zn⁺⁺ au niveau de leur site actif. Une fois activée, les MMPs sont impliquées dans la destruction du collagène et la résorption osseuse. Différentes MMPs ont été associées à la parodontite et pourraient jouer un rôle important dans la destruction tissulaire. La collagénase (MMP-8) synthétisée par les neutrophiles jouerait un rôle actif dans la destruction parodontale alors que la collagénase (MMP-1) dérivée des fibroblastes serait davantage impliquée dans le remodelage tissulaire normal. Les gélatinases (MMP-2 et

MMP-9) semblent également impliquées dans la destruction parodontale. La MMP-3, également appelée stromelysine, jouerait un rôle dans la dégradation de la fibronectine et des protéoglycanes de la matrice extracellulaire. La MMP-3 favorise également l'activation des collagénases et de la MMP-9.

1.3.4.1. L'activation des cellules mononuclées

Les produits bactériens et les cytokines dérivées de l'épithélium activent aussi les cellules mononuclées tissulaires qui sont responsables de la réponse immunitaire locale. Peu après le déclenchement de l'inflammation, l'exsudat venant des vaisseaux est prédominé par des cellules mononuclées. En présence de cytokines diverses et d'Ag, ces cellules lymphoïdes commencent à se répliquer et à grossir pour former les clones de cellules T CD4 et CD8+, et les cellules B se différencient en plasmocytes capables de produire des Ac. L'étude de prélèvements de gencive de patients présentant une parodontite de l'adulte montre que les cellules CD4+ sont en plus grande quantité que les cellules CD8+. En présence de bactéries, les macrophages sont activés et renforcent la réponse inflammatoire et l'initiation de la réponse immunitaire. Dès lors, les macrophages deviennent des effecteurs qui sécrètent des cytokines adaptées aux germes pathogènes et expriment des récepteurs de surface qui influencent la réponse immunitaire Ag-spécifique. Des macrophages exposés aux LPS produisent diverses cytokines (IFN γ , TNF, *transforming growth factor* [TGF] β , IL-1, IL-6, I-L10), des MMP et PGE2.

Les produits du macrophage modifient l'environnement local en quelques jours. En effet les macrophages de la gencive sécrètent des chémokines qui recrutent d'autres monocytes et lymphocytes dans la région lésée. Les facteurs produits par les macrophages favorisent la dégradation du collagène. Les MMP, avec leurs inhibiteurs, jouent un rôle majeur dans la progression de la dégradation de la matrice extracellulaire. Alvares et al démontrent que l'IL-1 β augmente la production de collagénases d'origine fibroblastique et desmodontale, diminue la synthèse de collagène et renforce le nombre de produits issus des fibroblastes, majorant ainsi la synthèse de collagénases et la résorption osseuse. La PGE2 diminue de même la synthèse de collagène par les fibroblastes ;

Les lymphocytes T CD4+ Ag-spécifique, stimulés par les macrophages activés, produisent des cytokines qui aident les lymphocytes B à se différencier et à synthétiser des Ac ; les IgG, dans le fluide sulculaire des sites avec gingivite, augmentent avec l'inflammation gingivale.

Les molécules qui transmettent la réponse inflammatoire occupent une place prédominante dans la gencive. Les médiateurs inflammatoires qui initient, conduisent et régulent la pathogenèse de la parodontite sont des participants actifs de l'inflammation elle-même. Ils sont produits par les cellules

gingivales résidentes, les leucocytes, la cascade du complément, le système de kinine dans le plasma sanguin. Les monocytes des individus susceptibles ou ayant une maladie parodontale sévère produisent une quantité élevée de médiateurs et ceux-ci sont présents en forte concentration dans la gencive enflammée et le fluide crévulaire de sites malades. Ces concentrations diminuent avec la réussite du traitement. L'IL-1 est le médiateur de la parodontite. L'IL-1b provient souvent de macrophages et lymphocytes activés, tandis que l'IL-1a est sécrétée par des kératinocytes de l'épithélium de poche ou de jonction. La production est stoppée par des métabolites (les acides butyrique et propionique) et les IL-1Ra. De nombreuses études associent l'IL-1 à la parodontite [34] et des antagonistes solubles à l'IL-1 inhibent la perte d'attache tissulaire dans une parodontite expérimentale [16]. L'IL-2, l'IL-3, l'IL-4 et l'IL-5 sont toutes impliquées dans l'expansion clonale de lymphocytes et la différenciation des cellules B en plasmocytes producteurs d'Ac. L'IL4 régule la production d'IgG1 et supprime les macrophages activés (en induisant leur apoptose). L'IL6 est sécrétée par les macrophages, les fibroblastes, les lymphocytes et les cellules endothéliales activés par l'IL1, les LPS (les oestrogènes et la progestérone suppriment cette synthèse). Il semble que c'est par le biais de l'IL6 que ces hormones exercent leurs effets sur la gencive. L'IL6 provoque la fusion de monocytes résorbant le tissu osseux. L'IL8 est produite par les macrophages activés par les LPS, les cellules endothéliales et les cellules de l'épithélium de jonction. Des concentrations élevées d'IL8 activent la dégranulation des PMN dans le site lésé.

Le TGFb, produit par les cellules T activées, induit la synthèse d'IgA et d'IgG2, et semble initier la formation de tissu osseux. L'IFN c, produit par les cellules T cytotoxiques CD8+, recrute et active les macrophages, rend les cellules infectées plus attractives et facilite leur destruction par les macrophages. La principale source de PG et de leucotriènes dans les tissus enflammés est le macrophage activé mais aussi, dans une moindre mesure, les fibroblastes. Les PG (surtout PGE2) font partie de la première étape pathologique de la destruction de l'os alvéolaire dans la parodontite. Les leucotriènes (surtout les B4) sont chimioattractifs pour les neutrophiles. Les cellules endothéliales activées par les cytokines ou les LPS sécrètent un autre lipide, le facteur activateur des plaquettes, qui induit la vasodilatation, l'aggrégation et la dégranulation des plaquettes. Ces cellules relarguent des prostacyclines, qui sont des vasodilatateurs et inhibiteurs de l'aggrégation plaquettaire, et du thromboxane, qui provoque la vasoconstriction et l'aggrégation plaquettaire.

Les MMP digèrent tous les composés de la matrice extracellulaire et sont présentes dans les lésions parodontales. Korostoff et al montrent que la MMP2 est impliquée dans la destruction tissulaire et suggèrent que son activité est influencée par le pH local. Des auteurs évaluent le niveau de MMP3 et de *tissue inhibitor of metalloproteinases* (TIMP) 1 dans le FGC, et les considèrent comme facteurs de pronostic de la progression des parodontites.

La réponse Ac locale est activée pour participer au contrôle des bactéries. Au fur et à mesure que l'agression bactérienne s'intensifie, les tissus de l'hôte sont protégés par l'action des neutrophiles dans le sulcus et par des Ac spécifiques qui sont produits au niveau systémique et localement dans les tissus. Pour la plupart des patients atteints de parodontite précoce et de parodontite de l'adulte, on observe une réponse systémique de l'immunité humorale aux Ag des bactéries pathogènes face à la progression de la plaque bactérienne sousgingivale et des composés du mur bactérien, dans les ganglions lymphatiques. Le nombre d'Ac peut être élevé mais leur activité biologique est souvent inefficace : faible avidité (la liaison d'un antisérum vis-à-vis d'un Ag est dépendante de l'affinité des divers Ac présents dans ce sérum) ; faible capacité à opsoniser, à renforcer la phagocytose et la destruction. La réponse Ac locale est dirigée par le profil des cytokines dans les tissus et par les CPA telles que les macrophages qui influencent aussi la formation des réponses à cellules T ou B dans les tissus.

Les études de la réponse Ac sur des sujets sans parodontite montrent que ces individus ont un nombre d'Ac bas, mais ces Ac ont une capacité d'opsonisation et une avidité élevée, preuve que des sujets sains présentant une gingivite sont capables de se protéger et de mettre en place les défenses immunitaires adéquates. De même, on a découvert que les Ac présents dans une gingivite reconnaissent moins de récepteurs spécifiques de *Porphyromonas gingivalis* que les Ac des patients avec parodontite.

1.3.4.2. Réponses immunitaires locales cellulaires et humorale

Les réponses immunitaires locales cellulaire et humorale sont suffisamment compétentes pour permettre le contrôle des bactéries chez la plupart des individus.

Deux conditions semblent nécessaires pour que la réponse habituelle de l'hôte devienne plus destructrice localement. La première implique une charge bactérienne spécifique qui inhibe directement les composants clés des mécanismes de défense. Comme Darveau et al. l'expliquent, certaines bactéries spécifiques sousgingivales qui s'accumulent dans ces écosystèmes sont capables d'interférer avec la fonction des neutrophiles par divers moyens, entre autres par les toxines détruisant les leucocytes, par la production d'acide gras (butyrique, propionique) et de peptides qui sont toxiques pour les neutrophiles, mais aussi par l'inhibition de la surrégulation de la sélectine E sur les cellules endothéliales. Sigusch et al. montrent une activité chimiotactique augmentée des PMN de patients avec une parodontite de l'adulte, tandis que les PMN de patients avec une parodontite agressive ont une réponse significativement diminuée au chimiotactisme. Il existe beaucoup de raisons de croire que l'agression bactérienne permet aussi la déviation de la réponse des cellules T et B qui

créent des Ac moins efficaces. Certaines bactéries pathogènes produisent des protéases qui clivent les régions Fc des IgG ou dégradent le composé C3 du complément, ce qui interfère avec la phagocytose et la destruction. De plus, l'avidité des Ac à *P. gingivalis* est plus élevée chez les sujets avec un parodonte sain et chez les patients présentant une parodontite chronique de l'adulte, que dans les cas de parodontite à progression rapide. Cette avidité est améliorée après traitement. Il semble logique de penser que les facteurs précédemment cités altèrent la balance protectrice dans le sillon gingivodentaire. Le deuxième aspect qui renforce les réponses destructrices face à l'agression bactérienne comprend toutes les réponses altérées de l'hôte, telles qu'elles existent chez les fumeurs, les diabétiques, dans les maladies systémiques et les modifications génétiques. Toutes les modifications de la fonction des neutrophiles sont responsables d'infections rapides : déficiences d'adhésion (LAD), destruction par la chute de l'avidité, modification du nombre de PMN sont autant de facteurs prédisposant à la formation de lésions tissulaires. Dans les parodontites agressives, le dysfonctionnement des PMN est bien connu. L'agression bactérienne continue permet la destruction du parodonte. Un grand nombre de lymphocytes T et de cellules plasmiques sont présents dans les tissus. Bien que de nombreux neutrophiles soient en cours de migration dans le sulcus, beaucoup d'entre eux sont activés dans les tissus. Les macrophages synthétisent des produits tels que les MMP, la PGE2, le TNF α et l'IL1 β reconnus pour renforcer tant la destruction du tissu osseux que celle du tissu conjonctif. En plus, au stade de l'inflammation chronique, les fibroblastes semblent être responsables d'une perte importante de collagène.

1.3.5 Les marqueurs biochimiques de la destruction parodontale

1.3.5.1 Les cytokines [8, 9]

Les cytokines sont des messagers chimiques de la communication intercellulaire qui régulent directement l'inflammation et le processus de cicatrisation. Le terme cytokine a été consensuellement adopté par la communauté des spécialistes au Congrès d'Ermingen (Suisse) en 1979 et, est réservé aux molécules qui assurent la transmission de l'information d'une cellule à une autre.

Ces molécules portent des noms variés : soit interleukines (IL), numérotées au fur et à mesure de leurs découvertes (IL1 à IL18), soit des noms dérivant de leurs fonctions, interférons (IFN), tumor necrosis factor (TNF), colony stimulating factor (CSF)...

Parmi les cytokines nous distinguons les interleukines, lesquelles portent des messages ou des instructions complexes et détaillées entre les cellules du système immunitaire.

Toutes ces molécules exercent leurs actions sur un nombre élevé de cellules cibles différentes (actions pléiotropiques) qui peuvent être les cellules productrices elles-mêmes (situation autocrine), des cellules voisines (situation paracrine) ou des cellules éloignées (situation endocrine).

Les cytokines agissent sur leurs cellules cibles en se liant avec une forte affinité à des récepteurs spécifiques composés d'un assemblage de sous-unités formant un complexe multimérique exprimé à la surface des cellules répondeuses.

L'interaction cytokine/ récepteur à la surface extérieure de la membrane cytoplasmique induit une suite d'événements biochimiques intracellulaires comportant l'activation séquentielle d'enzymes, principalement des protéines kinases.

L'interleukine 1 (IL-1): elle existe sous deux formes, l'IL-1alpha et l'IL-1beta. Elle est à l'origine de la destruction des tissus et de la perte d'attache. Les concentrations tissulaire et crévulaire des patients souffrant de parodontite sévère (surtout en période d'activité) sont plus élevées que celles des sujets souffrant de parodontite localisée ou de gingivite stable. De plus, la concentration d'IL-1beta dans le fluide gingival diminue après une thérapie parodontale. Les PMNs sanguins stimulés par des bactéries parodontopathogènes produisent plutôt des inhibiteurs de l'IL-1 que l'IL-1 elle-même, jouant ainsi un rôle de protection des PMNs puisqu'une trop forte concentration d'IL-1 est délétère pour les tissus parodontaux. Les études réalisées chez le rat, soumis à une parodontite expérimentale et à l'administration d'IL-1, ont démontré une importante résorption osseuse

Le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF-a): l'IL-1 et le TNF-a stimulent la production de collagénases par les fibroblastes. Le TNF-a a été détecté chez les patients atteints de parodontite.

L'interleukine 4 (IL-4): elle n'est retrouvée que chez les patients souffrant de parodontite et induit, à forte concentration, la fibrose du tissu conjonctif. L'IL-4, produite par les lymphocytes Th2, inhibe la prolifération des lymphocytes Th1. Cette interleukine possède plutôt un rôle de régulateur de la production d'IL-1 entraînant ainsi une protection des tissus parodontaux contre les effets de trop fortes concentrations d'IL-1

L'interleukine 6 (IL-6): elle a été retrouvée en grande quantité au cours des parodontites réfractaires. Le fluide gingival des sites actifs contient plus d'IL-6 que les sites non actifs. Enfin, l'IL-1 induit la production d'IL-6 par les fibroblastes gingivaux.

L'interleukine 8 (IL-8): elle a été détectée dans le fluide gingival des patients atteints de parodontite. On la retrouve également dans l'épithélium de jonction et sulculaire à proximité des microorganismes,

ce qui lui confère un rôle de chimiotactisme pour les PMNs dans ces tissus. Plusieurs parodontopathogènes, dont notamment *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis* ou encore *T. denticola*, stimulent la production d'IL-6 et d'IL-8 par les fibroblastes humains.

L'interleukine 10 (IL-10): elle est produite par les lymphocytes T, les lymphocytes B et les macrophages. Son rôle est crucial car elle possède la faculté de réduire la progression des lésions parodontales. De plus, elle inhibe la synthèse des métalloprotéinases par les fibroblastes et les macrophages et accélère celle des inhibiteurs des métalloprotéinases. Elle joue donc un rôle protecteur au cours des parodontites.

L'interleukine 12 (IL-12): elle est synthétisée par les macrophages, les PMNs, les kératinocytes, les cellules de Langherans et elle potentialise la réaction inflammatoire.

Le facteur de croissance p (TGF P): il possède des propriétés puissamment inflammatoires. En effet, le TGF p inhibe la synthèse des métalloprotéinases par les fibroblastes et les macrophages et accélère celle des inhibiteurs des métalloprotéinases

1.3.5.2 Les métalloprotéinases matricielles (MMPs)

Les MMPs appartiennent à la famille des enzymes protéolytiques qui dégradent les molécules de la matrice extracellulaire tels que le collagène, la gélatine et l'élastine. Ces enzymes sont produites par les cellules de l'hôte et non par les bactéries. Il existe plusieurs types de MMPs. Les plus importantes MMPs dans les cas de parodontite sont les collagénases interstitielles (MMP-1, 8 et 13), les gélatinases (MMP-2 et 9) et les stromelysines (MMP-3, 10 et 11). Ces molécules sont sous le contrôle d'inhibiteurs tissulaires de MMPs (TIMPs) retrouvés dans la plupart des tissus et fluides de l'organisme. Il a été établi que le traitement anti-microbien des parodontites élève le taux des TIMPs dans le fluide gingival, suggérant ainsi leur rôle dans la pathogénie des parodontites. Il a également été montré que les cytokines et les prostaglandines sont capables d'induire la synthèse des MMPs par les macrophages. L'intensité des destructions tissulaires du parodonte dépend de l'activité des collagénases. Les tissus conjonctifs parodontaux contiennent une quantité de pro-collagénases (forme latente) qui ne sont activées que dans certaines conditions pathologiques. Les macrophages et les fibroblastes, cellules productrices de MMPs et TIMPs, sont localisés près des vaisseaux sanguins des tissus en cours de destruction. La quantité de collagénases actives retrouvée dans le fluide gingival des patients atteints de parodontite est beaucoup plus importante que celle retrouvée dans celui des

sujets sains. En revanche, le taux de TIMPs n'est important que dans les sites sains ou assainis après traitement parodontal. De plus lorsque les lésions parodontales sont en phase inactive de destruction, les gènes qui codent les MMPs sont inactifs alors que les gènes qui codent la synthèse de collagène et des TIMPs sont actifs. Lorsque les lésions sont actives, la situation est inversée : les gènes codant pour la synthèse des MMPs sont actifs alors que ceux codant pour la synthèse de collagène et des TIMPs sont inactifs

1.3.5.3 Les prostaglandines

Les prostaglandines (PG) sont des métabolites de l'acide arachidonique générés par les cyclooxygénases COX-1 et COX-2. L'acide arachidonique est un acide gras poly insaturé, composé de 20 atomes de carbone, retrouvé dans les membranes plasmiques de la plupart des cellules. Dans les tissus parodontaux, les cellules monocytaires et les fibroblastes semblent être la principale source de PGE₂.

L'effet pyrogène des cytokines IL1, TNF et IL6 est en fait secondaire à l'induction de synthèse, probablement à l'étage hypothalamique, de ces dérivés lipidiques que sont les PG et particulièrement les PGE₂.

Elle induit une augmentation de la perméabilité vasculaire et une vasodilatation entraînant l'apparition de rougeur et d'oedème. Les premières cellules responsables de la production de PGE₂ au niveau du parodonte sont les fibroblastes et les macrophages. Son niveau de base ou constitutif semble plus élevé au niveau des sites présentant une inflammation et une perte d'attache. En effet la PGE₂ est un élément inducteur puissant de la sécrétion de MMPs par les monocytes et les fibroblastes ce qui déclenche la destruction du tissu conjonctif. Facilement détectée dans le liquide crévulaire, son niveau augmente de 2 à 3 fois lors d'une gingivite ou d'une parodontite par rapport à un individu sain et ce même niveau augmente de 5 à 6 fois pendant les périodes d'activité de la maladie parodontale. Son niveau augmente avant le changement de la perte d'attache et peut être utilisé comme un test de dépistage pour prédire la future perte d'attache.

Harrell et Stein ont décrit également un effet bi-phasique de la PGE₂ sur la synthèse des immunoglobulines. D'après ces auteurs un faible niveau de sécrétion de PGE₂ aurait tendance à augmenter la synthèse et le changement de la classe d'immunoglobuline, alors qu'un niveau élevé aurait un effet suppresseur. Ce phénomène s'expliquerait par le fait que la PGE₂ se fixe sur un récepteur membranaire particulier, lequel possède sept domaines transmembranaires. Une fois la PGE₂ couplée à son récepteur, le mécanisme enclenché aurait pour effet d'augmenter les niveaux

d'AMPc qui est un signal habituellement requis pour une activation et une transcription optimale de protéines cellulaires.

La PGE₂ apparaît en partie responsable de la perte osseuse associée à la parodontite. Elle agit de façon synergique avec l'IL-1 et le TNF- α pour augmenter les effets de ces molécules. Les études *in vitro* ont démontré que la perte osseuse associée à plusieurs parodontopathogènes était en partie inhibée par la synthèse d'inhibiteurs des prostaglandines. L'utilisation d'agents anti-inflammatoires non stéroïdiens comme inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines chez un sujet atteint de parodontite avancée montrait une perte osseuse significativement moins importante comparée à un placebo. La PGE₂ est un bon marqueur de l'activité et de la sévérité de la maladie parodontale chez l'humain. Bien que son utilisation soit complexe, il semble qu'une quantité estimée à 300 ng de PGE₂/mL de liquide crévulaire reflèterait une activité de la maladie et se traduirait cliniquement par une perte d'attache estimée entre 0,5 et 1 mm par an. De même la quantité de PGE₂ relâchée par les monocytes de patients atteints de parodontite agressive est plus importante que celle retrouvée chez des patients avec peu ou pas de destruction parodontale.

Conclusion :

Les maladies parodontales sont des pathologies inflammatoires d'origine infectieuse qui ont pour facteur causal l'accumulation de biofilm et de tartre dans la cavité buccale. L'examen parodontal, grâce aux indices, au sondage et à la radiographie, permet de caractériser l'état du parodonte comme sain ou pathologique. Si l'état pathologique est avéré, nous pouvons graduer la maladie parodontale, de la gingivite, simple inflammation de la gencive marginale, à la parodontite, processus irréversible mais néanmoins stabilisable, de résorption de l'os alvéolaire.

L'état de santé parodontal est un équilibre fragile entre l'agressivité de l'écosystème buccal et la réponse immunitaire de l'hôte. Lorsque la quantité de biofilm bactérien devient trop importante, le système immunitaire via les neutrophiles et les lymphocytes B qui sont sensé diminuer la virulence de l'infection, se trouve dépassé, et de ce fait survient une destruction tissulaire, prix à payer pour la guérison ou du moins la survie. Ainsi, sont mis en jeu des facteurs pro-inflammatoires suite à l'induction des macrophages, et des fibroblastes. La libération de cytokines pro-inflammatoires, IL-1, IL-6, TNF α notamment et de PGE₂, active la lyse osseuse tandis que la production de métalloprotéinases matricielles détruit le tissu conjonctif.

II. L' OBESITE

2.1. Définition

Selon l'O.M.S, l'obésité est définie comme «un excès de masse grasse qui entraîne des conséquences néfastes pour la santé ». Elle doit être considérée comme une maladie et non plus comme un état.

Dans un contexte génétique, il est important de réaliser que l'obésité n'est pas un phénotype homogène et qu'il existe plusieurs formes d'obésité dont les conséquences sur la santé sont très différentes les unes des autres

4 types d'obésité sont décrits :

- **le type I** : le surplus de graisse est réparti de manière généralisée, sans localisation préférentielle ;
- **le type II** : l'excès de graisse est concentré au niveau du tronc et de l'abdomen : on parle d'obésité **androïde** ; le dépôt est à la fois sous-cutané et viscéral.
- **le type III** : l'accumulation de graisse se fait dans l'abdomen : il est question d'obésité viscérale ;
- **le type IV** : la graisse se localise au niveau des hanches et des cuisses dans la région glutéo-fémorale, qui constitue un dépôt sous-cutané. c'est une obésité **gynoïde**.

2.2. Epidémiologie [16, 17]

En 2012, selon les données épidémiologiques recueillies au cours de l'étude OpEpi, 32,3% des Français adultes de 18 ans et plus sont en surpoids ($25 \leq \text{IMC} < 30 \text{ kg/m}^2$) et 15% présentent une obésité ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$). Le poids moyen de la population française a augmenté, en moyenne, de 3,6 kg en 15 ans alors que la taille moyenne a augmenté de 0,7 cm. Le tour de taille de la population augmente, passant de 85,2 cm en 1997 à 90,5 cm en 2012, soit +5,3 cm au total en 15 ans.

La prévalence de l'obésité était de 14,5% en 2009 lors de la précédente étude Obépi, elle est de 15 % en 2012. Elle reste néanmoins inférieure aux années précédentes : +18,8% entre 1997-2000, +17,8% entre 2000-2003, +10,1% entre 2003-2006 et +10,7% entre 2006-2009.

Le nombre de personnes obèses en 2012 est estimé à environ 6 922 000, ce qui correspond à 3 356 000 personnes supplémentaires par rapport au chiffre de 1997. L'IMC moyen passe de 24,3 kg/m² en 1997 à 25,4 kg/m² en 2012 ($p < 0.05$) : augmentation moyenne de l'IMC de 1,1 kg/m² en 15 ans.

En 2012, comme depuis 2003, la prévalence de l'obésité est plus élevée chez les femmes (15,7% versus hommes : 14,3% ; $p < 0.01$). L'augmentation depuis 15 ans est plus nette chez les femmes notamment chez les 18-25 ans. Il persiste un très net gradient social de l'obésité mais les différences de prévalence entre les catégories socio-professionnelles n'ont pas subi d'évolution majeure. La prévalence de l'obésité reste inversement proportionnelle à la taille de l'agglomération.

Auparavant, il apparaissait que le surpoids et l'obésité étaient spécifiques aux pays industrialisés à haut PIB, mais aujourd'hui on constate une explosion de l'obésité dans les pays disposant de faibles ou moyens revenus.

En France, le nombre de personnes obèses a augmenté dans toutes les régions depuis 1997 mais l'Est et le Nord sont actuellement les zones où la prévalence de l'obésité est la plus élevée. Le Bassin parisien hors Île-de-France, se situe actuellement juste derrière l'Est et le Nord avec plus de 20 % d'obèses. À l'inverse, c'est la zone méditerranéenne qui a la prévalence la plus faible avec 12 %.

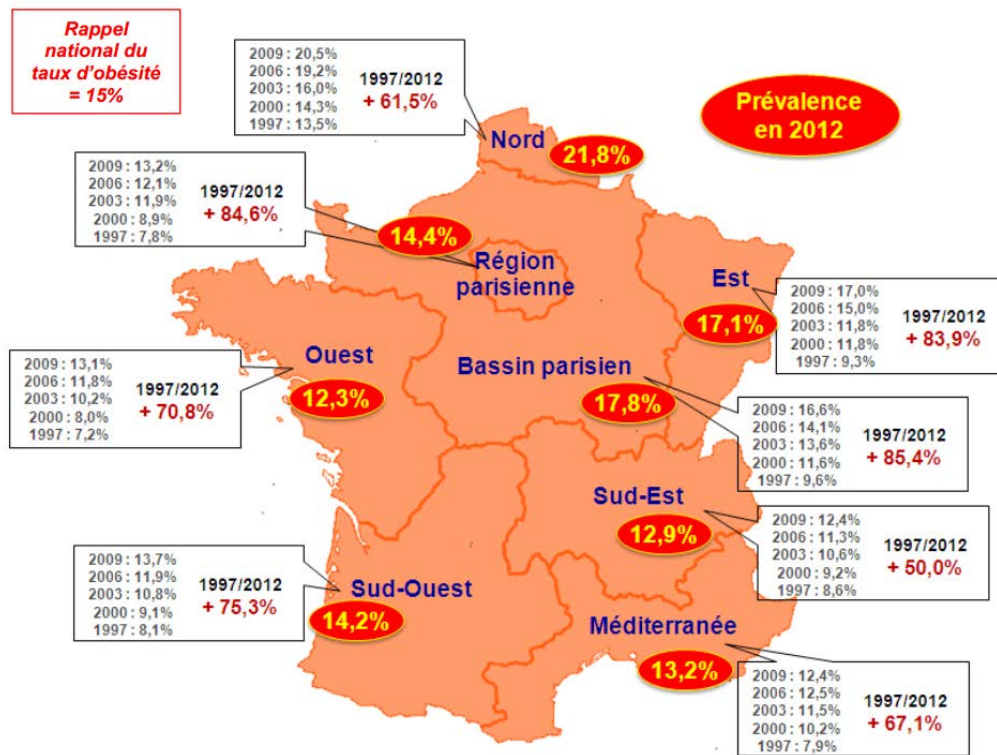


Figure 7 : Prévalence de l'obésité par région et son évolution depuis 199 (étude ObEpi 2012)

La taille moyenne des Français de 18 ans et plus est de 168,7 cm. Elle a augmenté en moyenne de 0,7 cm depuis 1997.

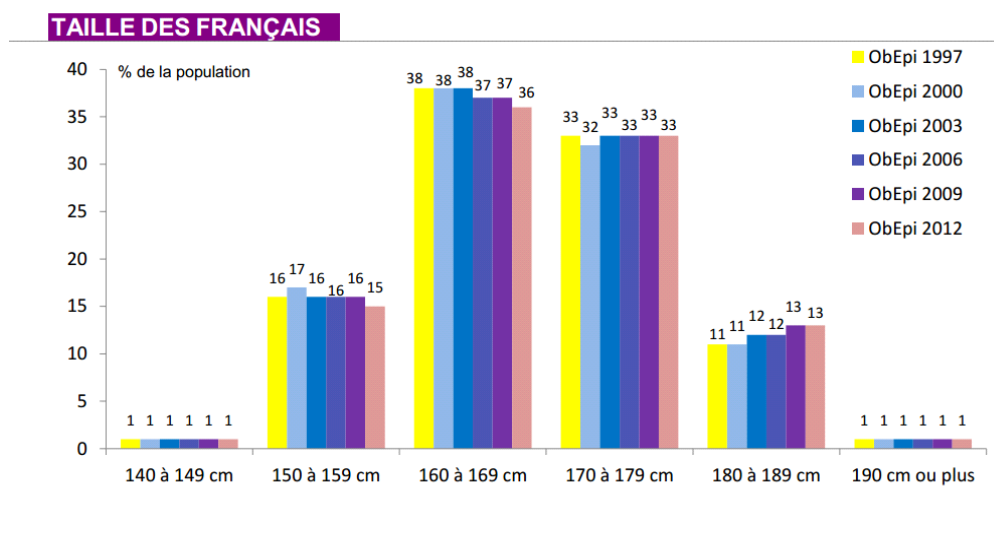


Figure 8 : Répartition de la population en fonction de sa taille

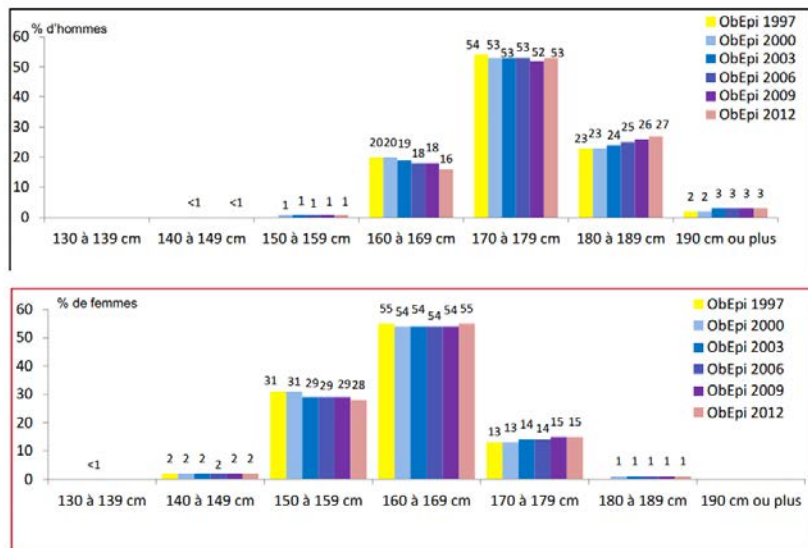


Figure 9 : Répartition des hommes et des femmes en fonction de leur taille

De 2009 à 2012, le poids moyen de la population française a augmenté de 0,5 kg et de 3,6 kg au cours de 15 dernières années comme l'indique le diagramme ci-dessous.

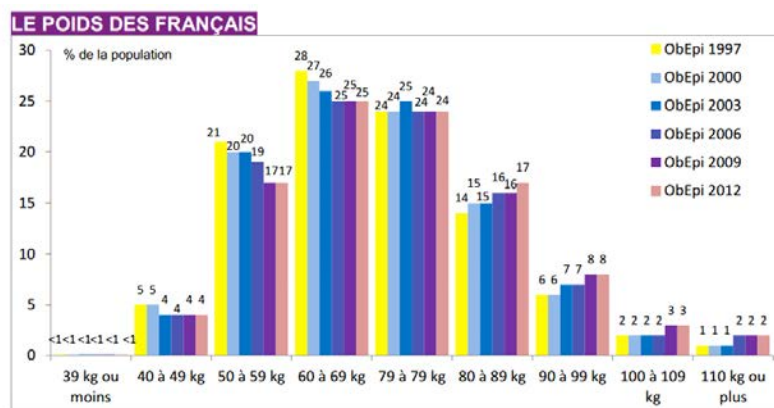


Figure 10 : Répartition de la population en fonction de son poids

L'IMC moyen est passé de $24,3 \pm 4,1$ kg/m² en 1997 à $25,4 \pm 4,9$ kg/m² en 2012 ($p < 0,01$) soit une augmentation moyenne de 1,1 kg/m² depuis 1997.

Le tour de taille représente un marqueur de l'adiposité abdominale et s'avère être un facteur prédictif de risques métaboliques et vasculaires associés accrus. Entre 1997 et 2006 lors de la précédente étude, le tour de taille avait augmenté de +3,4 cm. Le nombre de sujets dépassant les valeurs de tour de taille considérées à risque est passé de 24,7% en 2000 à 30,0% en 2006.

Actuellement, nous pouvons apprécier l'évolution sur le plus long terme et constater que chez les hommes, le tour de taille moyen a augmenté de 3,8 cm en 15 ans, passant de 91,3 cm en 1997 à 95,1

cm en 2012. Ce tour de taille a augmenté tous les ans depuis les premières études ObEpi : 91,3 cm en 1997, 92,6 en 2000, 93,5 en 2003, 93,8 en 2006, 94,8 en 2009 et 95,1 en 2012.

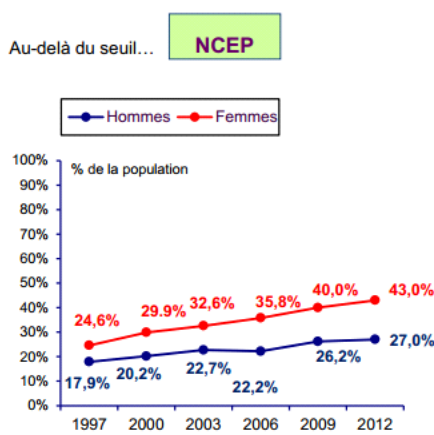
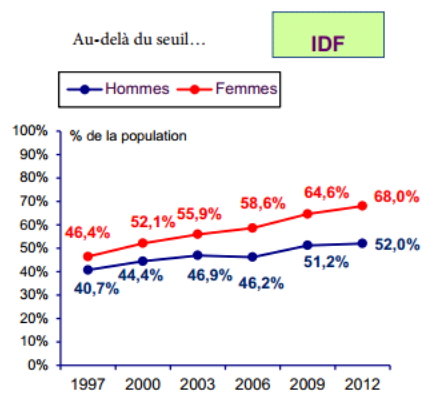
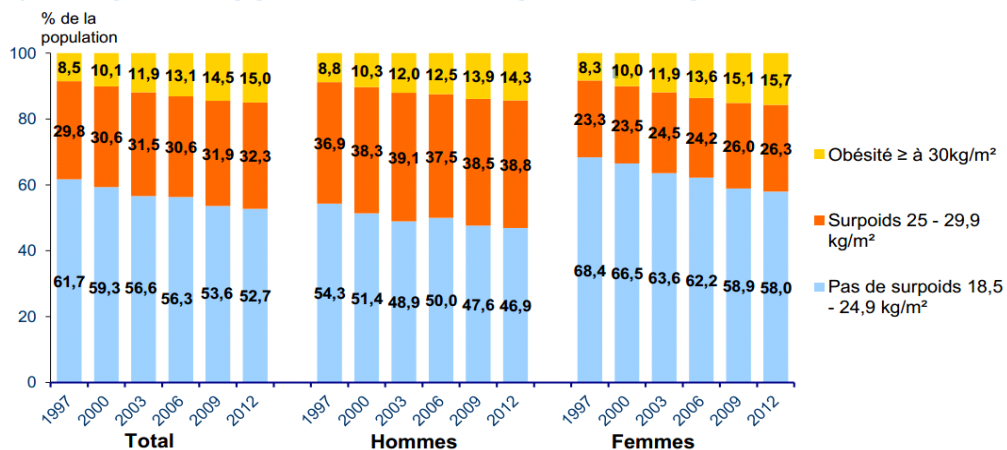


Figure 11 : Évolution des seuils de tour de taille selon le sexe

IDF : International Diabetes Federation
NCEP : National Cholesterol Education Program

Nous avons vu précédemment que l'obésité chez la femme avait davantage augmenté que chez l'homme mais on constate en revanche que les hommes sont plus en surpoids que les femmes.

Figure 12 Répartition de la population masculine et féminine par niveau d'IMC depuis 1997



En effet, 38,8 % des hommes et 26,3% des femmes sont en surpoids. Des chiffres en baisse depuis 2003, au bénéfice de l'obésité, tandis que la prévalence globale de l'obésité est significativement différente entre hommes (14,3%) et femmes (15,7%). Depuis 1997, on observe une augmentation plus forte de la prévalence de l'obésité féminine qui tend à se confirmer ces dernières années. Ceci s'explique par la fréquence des obésités sévères (IMC compris entre 35 et 39.9 kg/m²) respectivement de 2,5 % chez l'homme et de 3,7% chez la femme et des obésités massives (IMC > 40 kg/m²), respectivement de 0,6% chez l'homme et de 1,% chez la femme.

Par ailleurs, en 2012 comme à chaque mesure depuis 1997, on note une relation inverse entre revenus du foyer et prévalence de l'obésité. Néanmoins, hormis pour les revenus les plus élevés (5301€ et plus), l'obésité croît dans toutes les tranches de revenus. En effet, nous constatons une augmentation de la prévalence de l'obésité dans la plupart des catégories socio-professionnelles.

Nous pouvons conclure, en disant qu'entre 2009 et 2012 on note une certaine stagnation de l'obésité en France avec une augmentation de seulement de 0.5 %. Toutefois, une augmentation de 35% a été remarquée chez les 18-24 ans et une augmentation accrue chez les personnes ayant déjà un IMC au-dessus de 40 (550 000 personnes en 2012).

Les femmes sont plus touchées par l'obésité et l'écart continue de se creuser d'année en année par rapport aux hommes.

Cette étude maintient Le Nord et l'Est du pays comme étant les régions les plus touchées par l'obésité. 21,3 % d'obèses dans le Nord Pas de Calais contre 11,6% en midi Pyrénées. Aujourd'hui, 15 % de la population adulte est obèse (= à 7 millions de personnes) et 32, 3% sont en surpoids.

2.3. Diagnostic

2.3.1. L'indice de masse corporelle

$$I. M. C. = \frac{\text{Poids (kg)}}{\text{Taille} * \text{Taille (m}^2\text{)}}$$

18,5 <IMC <25 = Corpulence normale
25 <IMC <30 = Surpoids
30 <IMC <35 = Obésité modérée
35 <IMC <40 = Obsésité sévère
IMC > 40 = Obésité morbide ou cliniquement sévère

Lorsque l'obésité est dite "morbide" ou "cliniquement sévère" le risque de complications liées à l'obésité est beaucoup plus fréquent et le risque de mortalité augmente de façon très importante.

2.3.2. Périmètre abdominal

La mesure du tour de taille est un autre moyen d'apprécier l'obésité ou l'adiposité, en particulier l'adiposité abdominale. On mesure le sujet en position debout à mi-distance entre la base thoracique et la crête iliaque. L'obésité abdominale est évoquée lorsque le tour de taille dépasse 102 cm chez l'homme et 88 cm chez la femme.

Le nombre de facteurs de risque cardio-vasculaire augmente avec l'augmentation du périmètre abdominal.

2.3.3. Adipometre

Cette mesure recherche le pourcentage de la masse adipeuse à partir de l'épaisseur du pli cutané. Selon les méthodes, la mesure est prise à deux ou trois sites différents et c'est la somme des plis cutanés qui déterminera la quantité de gras. En effet, on postule qu'environ 50% du total des lipides de l'organisme se trouve sous la peau.

Si l'on prend des mesures sur un homme, il faut tracer une ligne diagonale sur la poitrine entre le pli des aisselles et du mamelon, une ligne verticale à mi-chemin entre la hanche et du genou sur le devant de la cuisse et une ligne verticale le long de l'abdomen sur un pouce du nombril.

Si les mesures sont effectuées chez une femme, il convient de tracer une ligne verticale sur l'arrière du bras à mi-chemin supérieur entre l'épaule et le coude, une ligne verticale sur le devant de la cuisse et une ligne diagonale le long ou juste au-dessus de la crête de l'os iliaque.

Cet outil de mesure possède une marge d'erreur de 3,5%. De plus cette mesure varie beaucoup selon la précision de l'appareil utilisé et l'habileté de la personne qui s'en sert. C'est pourquoi On préfère maintenant mesurer la masse corporelle en fonction du poids et de la taille.

2.3.4. Rapport tour de taille/tour de hanche

Le poids seul ne peut constituer un critère fiable de risque sur la santé générale. Il faut également prendre en compte la localisation de la masse grasse. La graisse viscérale abdominale est différente de la graisse sous-cutanée localisée plus en superficie parce qu'elle enveloppe les organes, et ce faisant, elle influe sur le métabolisme. En effet, si la graisse se situe au niveau abdominal (un

tour de taille plus ample que les hanches) ceci représente un risque plus élevé de maladie cardiovasculaire, d'accident vasculaire cérébral et de dyslipidémie. On a observé qu'une taille épaisse influait sur la capacité de l'insuline à réguler la glycémie ce qui augmente le risque de diabète.

Pour mesurer le Rapport tour de taille/hanche ou RTH il faut s'équiper d'un mètre ruban. Pour le tour de taille, la mesure s'effectue légèrement au-dessus du nombril et pour le tour de hanche il faut se placer au niveau du pubis pour obtenir la circonférence la plus élevée.

Pour l'homme, lorsque le RTH devient supérieur à 1 on parle d'obésité androïde ou lorsque le tour de taille à lui seul est supérieur à 100 centimètres. Tandis que pour la femme, la valeur devient critique si supérieure à 0.85 ou lorsque le tour de taille à lui seul est supérieur à 90 cm.

Ratio = $\frac{\text{Taille [cm]}}{\text{Hanche [cm]}}$	Homme	Femme	Risque pour la santé basé sur le RTH
	moins de 0.95	moins de 0.80	Faible risque
	de 0.96 à 1.0	de 0.81 à 0.85	Risque modéré
	supérieur à 1.0	supérieur à 0.85	Risque élevé

Tableau 1 : rapport entre le ratio tour de taille-tour de hanche et le risque pour la santé générale

2.4. Étiologies & facteurs de risques

2.4.1. Le facteur héréditaire et les déséquilibres hormonaux

Il est bien connu que l'obésité est caractérisée par des ressemblances familiales. Cependant, ce n'est que récemment que le risque d'obésité chez un individu présentant des antécédents familiaux d'obésité a pu être estimé. Ce risque familial peut être calculé au moyen d'une statistique appelée le coefficient *Lambda* qui peut être obtenu en comparant la prévalence de l'obésité au sein de familles d'individus obèses à celle observée dans la population générale. Des études récentes ont calculé ce risque en utilisant l'IMC comme mesure de l'obésité. Il en résultait que la prévalence d'obésité était de deux à huit fois plus élevée au sein des familles d'individus obèses que dans la population générale. Les valeurs de corrélation les plus élevées ont été obtenues dans les cas d'obésité massive, c'est-à-dire pour un IMC > 45 kg/m. Le risque familial d'obésité de type I et d'obésité de type II a récemment été calculé à partir des données d'une enquête canadienne sur la condition physique et le mode de vie regroupant un total de 15245 participants. Pour l'obésité de type I on a utilisé l'IMC et pour le type II le ratio des plis adipeux du tronc (somme des plis sous-scapulaire, supra-iliaque et abdomen) sur ceux

des extrémités (somme des plis du biceps, du triceps et du mollet). Le risque familial pour chaque phénotype d'obésité a été calculé en considérant deux entités familiales différentes, soit tous les membres de la famille (parents et enfants) ou seulement les époux. Les résultats obtenus pour l'IMC indiquent un risque familial de l'ordre de 4 pour l'obésité de type I. Ce risque n'est que légèrement diminué lorsque l'analyse ne prend en compte que les époux. Ceci suggère que le risque familial d'obésité de type I est sans doute plus influencé par des facteurs environnementaux que par des facteurs génétiques, puisque les époux ne partagent pas de gènes en commun par descendance. En revanche, les résultats obtenus pour l'obésité de type II indiquent un risque familial plus élevé que pour l'obésité de type I.

- **l'obésité de type I**

La plupart des études portant sur l'héritabilité de l'obésité de type I ont été faites en utilisant l'IMC comme phénotype. Des estimés d'héritabilité variant de près de 0 à 90 % ont été rapportés pour le IMC. Les études basées sur la comparaison des jumeaux monozygotes et dizygotes donnent généralement les niveaux d'héritabilité les plus élevés avec des valeurs supérieures à 50 %. Une étude récente portant sur des jumeaux âgés de 4 ans a également démontré une contribution significative de l'hérédité pour le surplus pondéral. Des études sur des jumeaux monozygotes élevés séparément depuis la naissance ont montré que les corrélations obtenues avec ces derniers sont généralement similaires à celles obtenues avec des jumeaux élevés ensemble, et selon ces études, l'héritabilité de l'IMC serait de l'ordre de 40 à 70 %. La comparaison de jumeaux identiques discordants pour l'obésité est également une approche permettant d'évaluer la contribution des facteurs non génétiques dans la détermination d'un trait tout en contrôlant la contribution des facteurs génétiques. Une étude basée sur 23 paires de jumeaux monozygotes discordants par au moins 3 kg/m² dans leur IMC a démontré que les habitudes alimentaires pouvaient contribuer à expliquer le gain de poids et l'obésité.

Des études portant sur des familles avec enfants adoptés, et pour lesquelles les valeurs d'IMC étaient disponibles tant pour les familles biologiques que pour les familles d'adoption, ont révélé que l'environnement familial ne semblait pas contribuer de façon significative aux différences interindividuelles dans le poids corporel et l'obésité et que les facteurs génétiques et/ou des facteurs environnementaux non familiaux seraient les principaux déterminants de l'obésité avec des valeurs d'héritabilité pour l'IMC se situant autour de 30 %.

En résumé, l'ensemble des études sur des familles, des jumeaux et des cohortes d'enfants adoptés indique une contribution significative de l'hérédité pour l'obésité de type I. Les estimations

d'héritabilité varient selon le type d'étude et le phénotype utilisé. Lorsque le niveau d'héritabilité est obtenu en prenant en considération plusieurs types d'apparement par descendance et par adoption, celui-ci se situe généralement entre 5 et 40 % de la variation du phénotype ajusté pour l'âge et le sexe des sujets.

- **Héritité et obésité de type II, III et IV**

Les études génétiques portant sur les autres formes d'obésité sont moins nombreuses que celles portant sur l'obésité de type I et ont fait l'objet de synthèses détaillées.

L'obésité viscérale (type III) est souvent considérée comme étant la forme d'obésité la plus étroitement associée au risque de morbidité. La nécessité de recourir à des techniques d'imagerie pour évaluer la quantité de graisse viscérale rend difficiles les études génétiques à son sujet. Deux études ont évalué le niveau d'héritabilité de la graisse viscérale mesurée au moyen d'une tomodensitométrie prise entre les vertèbres L4 et L5. Une étude basée sur 366 sujets adultes de QFS a rapporté une héritabilité de 56 % pour l'obésité de type III (après ajustement pour l'âge, le sexe et la masse grasse totale). Un niveau similaire d'héritabilité (48 %) a été observé à partir de mesures obtenues chez 437 sujets provenant de 86 familles de l'étude HERITAGE. Ces résultats suggèrent qu'environ 50 % des variations interindividuelles observées pour la quantité de graisse viscérale, indépendamment de l'adiposité totale, sont déterminées par des facteurs génétiques. L'obésité de type III, la forme d'obésité présentant le plus grand risque pour la santé, est également celle qui est la plus influencée par l'héritité.

L'excédent de graisse qui caractérise l'obésité est le résultat d'un bilan énergétique positif qui s'échelonne probablement sur une longue période de temps. Ce bilan énergétique positif peut être le résultat de fluctuations au niveau de l'ingestion ou des dépenses d'énergie et, par conséquent, la question du rôle de l'héritité dans l'obésité peut se poser en termes d'effets sur ces deux composantes du bilan énergétique. Les quelques études sur le sujet suggèrent qu'il n'y aurait pas d'effet significatif de l'héritité sur l'ingestion de calories et des macronutriments et que l'héritité aurait un rôle plus important à jouer dans les préférences alimentaires. Toutefois, l'héritabilité des dépenses d'énergie serait plus importante et atteindrait des valeurs de 30 à 40 %.

- **Les marqueurs génétiques de l'obésité [18]**

Au cours des dix dernières années et depuis la découverte du gène de la leptine, nous avons pu identifier des gènes et des marqueurs moléculaires spécifiques au sujet obèse. En effet, on dénombre aujourd'hui plus de 250 gènes et marqueurs. Il n'existe cependant que quelques rares cas où l'obésité

aurait une étiologie monogénique. Ainsi, parmi les quelque 250 millions de cas d'obésité dans le monde, seulement 78 seraient le résultat de mutations au niveau d'un seul gène. Ces cas se caractérisent le plus souvent par une forme sévère et précoce d'obésité. Ces formes sont le résultat de 34 mutations au sein de sept gènes différents, soit les gènes de la prohormone convertase-1 (PCSK1), de la leptine (LEP) et de son récepteur (LEPR), de la pro-opiomélanocortine (POMC), des récepteurs aux mélanocortines de type 3 (MC3R) et 4 (MC4R) et du gène SIM1 (single-minded homolog 1), un homologue d'un gène de la mouche à fruit codant pour un facteur de transcription.

D'une part, on a constaté que la grande majorité de ces formes monogéniques d'obésité implique des mutations dans le gène des récepteurs aux mélanocortines (63 cas sur 78). Ces mutations sont dominantes tandis que les autres mutations décrites dans les autres gènes sont récessives. D'autre part, on note qu'un plus petit nombre de gènes aurait un impact important sur la corpulence et le pourcentage ou la distribution régionale de la masse grasse. Ainsi, les enfants en surpoids âgés d'une dizaine d'années ayant au moins un parent obèse ont un risque de 80 % de devenir obèses à l'âge adulte contre 10 % de risque si les deux parents sont maigres.

- **Les déséquilibres hormonaux [19, 20, 21]**

Le corps humain a la capacité de stocker l'énergie fournie par les aliments sous forme de graisse dans des cellules adipeuses, les adipocytes. Leur localisation est préférentielle sous la peau et autour de l'appareil digestif. Cette énergie sera réutilisée en cas de besoin. Le tissu adipeux est en outre un organe endocrinien à part entière produisant plusieurs dizaines d'hormones nommées adipokines qui contribuent à la régulation de la masse grasse. Par exemple, la ghréline est produite dans l'estomac lorsqu'il n'est plus distendu, et déclenche une sensation de faim qui provoque une prise alimentaire. À l'inverse, dans le tissu adipeux, la leptine est sécrétée quand on mange. A la fin d'un repas, la leptine entraîne la satiété et transmet le signal de la fin de l'apport alimentaire. L'insuline, produite dans le pancréas, provoque aussi la satiété lorsque la concentration de sucre dans le sang dépasse un certain seuil. En cas de besoin énergétique, après une activité physique, d'autres hormones envoient des signaux au foie et au tissu adipeux, qui déclenchent la transformation du sucre et de graisse en énergie.

Diminution de l'appétit et de la prise alimentaire

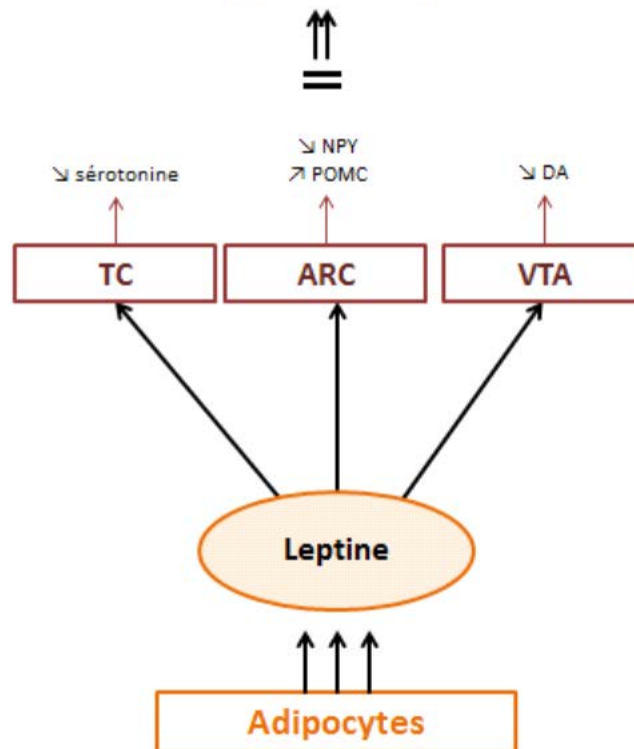


Figure 13 : synthèse et mode d'action de la leptine

La leptine qui favorise les voies anorexigènes au détriment des voies orexigènes, stimule la Pro-OpiomélanoCortine (POMC) précurseur de l' α -MSH (α -MélanoCortine-Stimulating Hormone), qui elle-même active le MC4-R (MélanoCortine-4 Receptor) récepteur anorexigène. Elle diminue le neuropeptide NP-Y orexigène dans le noyau arqué de l'hypothalamus et diminue l'expression du gène *Agrp/ART* à l'origine de la protéine Agouti, antagoniste du MC4-R. Des études menées chez des souris obèses qui avaient des récepteurs à la leptine déficients sur POMC ont montré que même en induisant de nouveaux récepteurs à la leptine efficaces, la perte de poids est minime.

Le peptide YY existe sous deux formes : PYY₁₋₃₆ et PYY₃₋₃₆. La forme jouant sur la régulation alimentaire est PYY₃₋₃₆. Le PYY₃₋₃₆ est sécrété après la prise alimentaire par les cellules sécrétrices de l'iléon et du colon. Son taux plasmatique commence à augmenter dès 15 minutes après avoir commencé à manger et reste élevé pendant plusieurs heures après le repas [19]. Sa libération est proportionnelle à l'apport énergétique du repas. Il réduit la prise alimentaire et le poids corporel à la fois chez les humains et les animaux, en procurant une impression de satiété sur le long terme [20]. Le PYY₃₋₃₆ a une action anorexigène grâce à plusieurs voies. Il active les récepteurs Y2 des neurones NPY dans ARC. Cela induit une inhibition des neurones NPY qui relâchent alors à leur tour leur inhibition

sur POMC. C'est la voie principale. Il va aussi au NTS via le nerf vague, et agit ensuite sur l'ARC. PYY₃₋₃₆ agit localement pour réguler la vidange gastrique et la motilité intestinale. Quand la concentration de PYY₃₋₃₆ est très forte, il ne contrôle plus le comportement alimentaire par le système homéostatique mais via le système de récompense. Grâce à toutes ces actions, le PYY₃₋₃₆ diminue la prise alimentaire. Des études menées sur des souris transgéniques où PYY est surexprimé ont montré qu'il avait un effet diminuant l'appétit sur le long terme [21].

La dysrégulation de ces systèmes dans des syndromes génétiques par mutation du gène de la leptine, de son récepteur, ou du récepteur MC4R est à l'origine d'obésités génétiques très sévères mais rares ou exceptionnelles.

2.4.2. L'âge, le sexe et la présence de maladies systémiques associées

- **L'âge**

Le seul fait de mesurer la composition corporelle au moyen des outils précités ne suffit pas à apprécier les terrains à risque ou les profils dits « dans la norme ». Une même mesure peut en effet traduire une répartition de la graisse, dans les divers compartiments, très différente. Par exemple, chez l'enfant, le rapport masse des organes internes (cerveau et viscères) sur masse musculaire est plus important que chez l'adulte. De plus, les organes internes ayant une activité métabolique plus intense que le muscle (Ritz et al.), la dépense énergétique des enfants est donc plus importante.

Avec l'âge, la composition corporelle se modifie. La masse maigre se raréfie et la masse grasse a tendance à s'accumuler au niveau viscéral. Après 20-30 ans, nous observons une diminution de la masse maigre, et constatons une baisse de 40% de la masse musculaire entre 20 et 70 ans alors que conjointement la masse grasse augmente. De manière générale, on remarque que le poids augmente graduellement jusqu'à l'âge de 50-59 ans chez les hommes et chez les femmes, à ce stade il atteint un pic et a normalement tendance ensuite à diminuer. Cependant il faut être prudent avec ces statistiques car il existe un biais en raison du taux élevé de mortalité des personnes obèses.

Au-delà de 70 ans, la masse grasse et la masse maigre diminuent encore et il y a également une redistribution de ces masses dans le corps. En périphérie, on note une diminution de la masse maigre et une prédominance de la masse grasse au niveau intra-abdominal, intramusculaire et intrahépatique. Ces modifications sont le pendant de l'insulinorésistance. En raison de cette redistribution des masses,

on juge souvent que l'indice de masse corporelle est moins approprié chez la personne âgée car il sous-estime la masse grasse.

Chez la personne âgée, la mesure du tour de taille/tour de hanche par exemple est un meilleur prédicteur du taux de mortalité. Ainsi ceux qui ont une masse musculaire au-dessus de la moyenne et un tour de taille > 102 cm ont tout de même un taux de mortalité plus faible que ceux dont le tour de taille < 102 cm mais qui possède une faible masse musculaire. En outre, les personnes âgées en sous-poids ou dénutries ont des taux de mortalité nettement plus élevés que celles qui sont de poids normal ou même obèses.

- **le sexe**

La prévalence de l'obésité est plus importante chez la femme que chez l'homme.

La composition corporelle diffère selon le sexe. A poids égal, la femme a une masse grasse plus importante que l'homme et une moindre masse maigre, d'où une différence de besoins énergétiques de 20 à 25 % puisque la masse maigre en est le principal déterminant.

De plus, la proportion entre masse des organes et masse musculaire diffère également entre les sexes. Chez la femme on note une différence de composition entre les fibres musculaires par rapport à celle des hommes. En effet, on retrouve davantage de fibres de type I chez la femme, celles-ci ayant une activité métabolique moins intense.

Après avoir pris en compte des différences de masse maigre, une différence de dépense énergétique persiste, de 6 à 7,5 % pour la dépense énergétique totale, soit environ 125 kilocalories par jour. Cette différence apparaît dès la puberté. Ainsi, la dépense énergétique qui évolue au cours de l'enfance mais qui n'est pas influencée par le stade pubertaire (après ajustement pour les différences de masse maigre), est différente entre les filles et les garçons dès la puberté.

- **l'influence des hormones sexuelles** [22]

Des études menées dans les années 1940, chez des patients présentant un déficit gonadique, montrent que l'insuffisance hormonale peut entraîner une réduction de la dépense énergétique, tandis qu'avec l'administration d'un traitement elle peut être augmentée de 5 à 60 %. En effet, un traitement de 3 mois par administration d'androgènes (testostérone) augmente la masse musculaire de 7 % et la masse maigre d'environ 10 %. Des données similaires sont connues chez les animaux

mâles castrés (béliers, boeufs, rennes) avec une augmentation de 13 à 27 % de la dépense énergétique sous traitement hormonal substitutif.

Les androgènes naturels de la femme ont peut-être un effet thermogène à l'inverse des androgènes chez l'homme. En effet, la variation du taux plasmatique en androstènedione est un déterminant de la dépense énergétique de repos, dont elle explique 3 % de la variance, et de la dépense énergétique des 24 heures dont elle explique 4 % de la variance. Cet effet est indépendant des variations de composition corporelle, et des concentrations en hormones thyroïdiennes. D'une extrémité à l'autre des concentrations en androstènedione, cela réalise une différence de dépense énergétique de 217 kcal par jour.

Il existe bien évidemment des variations des concentrations hormonales sexuelles féminines au cours du cycle menstruel. Un effet thermogène de la progestérone est clairement démontré. D'ailleurs, la température corporelle augmente dans la seconde phase du cycle. De plus, la dépense énergétique est plus élevée en phase lutéale qu'en phase folliculaire. Cela concerne tous les postes de la dépense d'énergie sauf l'effet thermique des aliments. La différence est de l'ordre de 100 kcal par jour avec des variations entre les 2 phases de 1,5 à 9 % en fonction des études, et des différences inter individuelles importantes.

Il y a également une augmentation de la prise alimentaire à la phase lutéale. La revue réalisée par Dye et Blundel montre clairement que la prise alimentaire est plus élevée en phase lutéale qu'en phase folliculaire, chez les femmes normales et chez celles souffrant d'un syndrome pré-menstruel. Sur 37 études, 25 le montrent avec une différence significative, 12 montrent une tendance sans significativité et seules deux études montrent l'inverse. Cette différence est de l'ordre de 10 % avec des extrêmes entre + 3 et + 38 % d'apport énergétique supplémentaire en phase lutéale. Ceci est supérieur à la différence de dépense énergétique, mais insuffisant pour générer une prise de masse grasse significative, pour la plupart des femmes. De plus, les femmes n'ovulant pas, ou sous contraceptif oral, ne présentent pas de différence de prise alimentaire entre les deux phases du cycle. Le classique « craving » pour les glucides n'est pas démontré. S'il peut exister une augmentation de la consommation en glucides (par augmentation de consommation énergétique totale), il n'y a pas de preuve que la proportion d'énergie apportée par les glucides augmente (la moitié des études va dans un sens, l'autre moitié va dans l'autre). Cependant, pour les femmes présentant des « craving » pour des aliments particuliers, ceux-ci sont plus fréquents et plus sévères en phase lutéale qu'en phase folliculaire. C'est probablement la balance entre l'oestradiol et la progestérone qui influence la prise alimentaire. En effet, les oestrogènes inhibent la prise alimentaire alors que la progestérone naturelle n'a pas d'effet (ce n'est peut-être pas le cas des progestatifs de synthèse, particulièrement de l'acétate

de médroxyprogestérone). Le climat d'inhibition relative de l'effet de l'oestradiol en phase lutéale favoriserait la prise alimentaire.

2.4.3. Les facteurs environnementaux [23]

D'une part, il existe une relation inversement proportionnelle entre la prévalence de l'obésité et l'activité physique durant les loisirs. L'énergie dépensée par thermogénèse durant l'activité autre que les loisirs comprend les activités associées à la vie quotidienne, les activités liées à l'exercice de la profession ou du métier, les déplacements actifs domicile-travail et les mouvements accessoires. Ainsi, les conséquences pour la santé de l'obésité et d'un manque d'activité physique doivent être pondérées par des facteurs liés au mode de vie qui comprennent ces activités annexes de thermogénèse de même que les comportements sédentaires et le sommeil. On appelle comportements sédentaires, les moments passés devant un écran par exemple, la lecture, et l'utilisation d'un véhicule ou des transports en communs. Le fait de passer beaucoup de temps devant un écran est associé à une probabilité plus grande d'obésité chez les adultes et les enfants. Une étude a permis de constater que le mode de vie des filles et des garçons présentant ou non un excès de poids se distinguait surtout par le temps passé devant un écran et non pas par leur activités physiques déclarées. Il a été reporté que le groupes montrant un surpoids passait tous les jours deux heures ou plus devant un écran.

D'autre part, l'obésité n'est pas également répartie entre les catégories de population, qu'elles soient définies par des caractéristiques socio-économiques ou démographiques. Les disparités de l'obésité sont liées au régime alimentaire et à la plus ou moins grande importance de l'activité physique, au travail et durant les loisirs, qui diffèrent entre les catégories de population. L'alimentation des ménages les moins aisés a non seulement une plus forte densité énergétique mais aussi une plus faible densité nutritionnelle. Un aspect particulièrement important lié à l'obésité est l'éducation, car on peut modifier ce facteur plus facilement que d'autres par des mesures appropriées. Chez les enfants et les adolescents, les facteurs familiaux et environnementaux peuvent être associés à des choix et à des comportements alimentaires. Ainsi, le fait de prendre des collations ou de manger en regardant la télévision, la consommation de boissons sucrées entre les repas et le fait de sauter le petit déjeuner ont été associés à une augmentation du risque d'obésité chez les enfants et les jeunes. De plus, une étude menée auprès d'enfants fréquentant l'école intermédiaire a permis de constater qu'une fréquence plus élevée de repas pris en famille était associée à une diminution de la consommation de boissons gazeuses, à une assiduité accrue au petit déjeuner, à une diminution des problèmes d'obésité et à une plus grande efficacité pour la saine alimentation à domicile et durant le temps passé avec les camarades.

Enfin, on a constaté que l'insécurité alimentaire (définie comme une difficulté à se procurer des aliments liée au revenu) durant les années préscolaires augmentait la probabilité d'embonpoint plus tard durant l'enfance.

2.4.4. Le comportement alimentaire [24]

Outre l'activité ou l'inactivité physique, l'alimentation est le facteur comportemental le plus étudié susceptible d'influer sur la prise de poids et sur le risque de tomber dans l'obésité. Même si la majeure partie des données disponibles porte essentiellement sur des rapports de cause à effet, la concordance des données dans leur ensemble fait ressortir l'importance des bonnes habitudes alimentaires et l'accès à des aliments sains comme facteur principal de lutte contre l'obésité. Un certain nombre d'études a permis de constater un lien entre une faible consommation de fruits et légumes, un indicateur d'alimentation médiocre et l'obésité. De plus, des recherches canadiennes menées entre 1976 et 2003 sur la modélisation de l'apport énergétique et des niveaux de dépense ont révélé un fort lien entre la prévalence de l'obésité croissante et la consommation de calories croissante, cette dernière étant satisfaite par sept groupes d'aliments (huiles à salade, farine de blé, boissons gazeuses, riz, snack, poulet et fromage). Effectivement, de nos jours, le grignotage est un comportement relativement courant et souvent banal. Il désigne une compulsion alimentaire grasse et/ou sucrée (chocolat, bonbons, biscuits, chips...), en dehors des heures de repas. Les adeptes du grignotage consomment alors sans faim, sur un mode fragmenté et répétitif tout au long de la journée. Ce sont la plupart du temps, des personnes voulant répondre à des situations d'angoisse, de stress, à l'ennui, ou encore à la déception. Pour éviter le grignotage, trois repas par jour (petit-déjeuner, déjeuner, dîner) à heures fixes sont essentiels. Une collation peut être prise, à condition qu'elle soit saine et équilibrée.

2.4.5. Facteur psychologique [25]: *le stress, la boulimie et la consommation d'antidépresseurs*

- **Les troubles alimentaires :**

L'hyperphagie boulimique est caractérisée par des épisodes d'orgie alimentaire. Mais contrairement à l'anorexie, elle n'est pas accompagnée de geste compensatoire comme se faire vomir, faire de l'exercice ou jeûner. Pour cette raison, les gens qui en souffrent sont souvent obèses.

Les comportements associés à l'hyperphagie boulimique sont :

- manger plus vite que normal;

- manger même quand l'estomac est plein;
- manger même quand on n'a plus faim;
- manger seul pour cacher aux autres la quantité de nourriture absorbée;
- sentir de la détresse (remords, dégoût ou dépression) après avoir mangé;
- Les symptômes des troubles de l'alimentation.

- **Les désordres extra-prandiaux :**

Les événements extra-prandiaux sont à considérer comme plus importants que la prise alimentaire au cours de repas. Toutes les études indiquent qu'ils sont une source majeure d'hyperphagie, cependant le mangeur a tendance à sous-estimer et à oublier ces événements. Il s'agit en général de compulsions à manger sans faim, aussi appelé binge eating ou night eating disorder. Ces compulsions sont en général suivies d'un sentiment de culpabilité pour avoir « craqué ». Il s'agit du « craving » anglo-saxon, souvent solitaire et à l'abri des regards moralisateurs.

Le grignotage quant à lui, est un comportement répétitif, passif, sans sélection d'aliments et en général sans sentiment de culpabilité. L'individu oublie les quantités absorbées et même parfois le fait d'avoir mangé dans la journée. D'où l'intérêt d'instaurer un carnet alimentaire pour une meilleure appréciation des apports et un meilleur suivi nutritionnel.

L'impulsivité alimentaire se caractérise par un passage à l'acte immédiat guidé par une envie irrésistible et non réfléchi suivant la loi du « tout, tout de suite » et qui semble de plus en plus importante dans notre société de consommation.

- **Prise de poids sous antidépresseurs :**

Une prise de poids est classiquement reportée comme effet secondaire des traitements antidépresseurs. L'anorexie et la perte de poids étant considéré comme faisant partie du syndrome dépressif, la prise de poids sous antidépresseurs a été jugée comme un signe de réponse positif au traitement, avec un retour au poids antérieur. Cependant, des prises de poids dépassant le poids initial et l'absence de corrélation entre la réponse au traitement et le poids ont fait rechercher d'autres causes à la prise pondérale. Une prise de poids supérieure ou égale à 7% du poids initial à un an du début du traitement concerne 12 à 26% des patients selon l'antidépresseur. Cette notion est à nuancer en fonction de la molécule d'antidépresseur, de la dose et de la durée du traitement.

Malheureusement peu d'études à long terme, contrôlées contre placebo, ont été réalisées. Sous antidépresseur tricyclique, la prise de poids semble corrélée à la posologie et à la durée du traitement. L'amitriptyline comporterait le risque le plus important. Pour les antidépresseurs sérotoninergiques purs, une perte de poids peut se produire les premières semaines de traitement par réduction de l'appétit, suivie par une prise de poids généralement inférieure à celle entraînée par les tricycliques, mais inconstante et variable selon les molécules. La paroxétine est associée à long terme à une prise de poids contre placebo contrairement à la fluoxétine, à l'estalopram et à la sertraline. Parmi les autres classes d'antidépresseurs, la mirtazapine s'accompagne d'une prise de poids significativement plus importante que sous placebo, contrairement à la venlafaxine, au buopron ou aux inhibiteurs de la mono-amine oxydase, que ne semble pas représenter de risque de prise pondérale à long terme. Les causes évoquées de la prise de poids sont une augmentation de l'appétit, notamment pour les produits sucrés et lipidiques (compulsions sucrées ou lipidiques ou food craving) due à l'action centrale et une réduction de la dépense énergétique de repos qui est retrouvée augmentée pour la fluoxétine. Une augmentation des taux plasmatiques du récepteur p75 soluble au TNF associée à une prise de poids a été montrée sous amitriptyline mais pas sous paroxétine dans une étude réalisée sur 6 semaines. Les taux plasmatiques de leptine ne sont pas modifiés pour les deux molécules.

Les mécanismes encore largement spéculatifs pourraient être, en dehors de la possibilité d'une hypothyroïdie à rechercher, une augmentation de la prise alimentaire notamment des produits sucrés et une réduction du métabolisme de base par interaction centrale avec certains neurotransmetteurs (dopamine, GABA...), un effet insuline-like controversé et par action sur le tubule rénal, l'apparition d'une polyurie s'accompagnant d'une polydipsie responsable d'une augmentation des apports caloriques et une rétention hydrosodée. La prise de poids très variable sous carbamazépine ou acide valproïque surtout, passerait principalement par une augmentation de la prise alimentaire et une baisse du métabolisme de base par l'interaction avec certains neurotransmetteurs centraux. Une réduction de la B-oxydation des acides gras pour l'acide valproïque et un effet de rétention sodée pour la carbamazépine ont été évoqués. Les prises de poids possibles sous gabapentine, prégabaline et vigabatrine seraient liées à un effet GABAergique.

Ainsi, nous pouvons en conclure qu'il existe une relation étroite entre le psychisme et le rapport à la nourriture. En effet, l'acte de manger est beaucoup plus fort et profond qu'un simple acte de survie. Il s'agit d'une chose rassurante, apaisante et culturelle qui s'installe très jeune et qui détermine toute l'oralité et le développement psychique. Par ailleurs, la dépression pose un problème complexe car elle peut être à la fois cause et effet de l'obésité.

2.5. Pathologies associées

L'obésité représente un facteur de risque pour un très grand nombre de pathologies qui lui sont donc souvent associées. Elles apparaissent ou s'aggravent d'autant plus que l'IMC est important. Leur présence assombrit le pronostic et contribue à la détérioration de la qualité de vie.

Nous allons donc détailler les principales pathologies associées à l'obésité parmi lesquelles nous retrouvons en chef de file les syndromes métaboliques (diabète, dyslipidémies etc...) puis les maladies cardiovasculaires, respiratoires (dyspnées, apnées du sommeil etc...) le reflux gastro-œsophagien mais également l'arthrose et certains cancers que nous n'aborderons pas dans cette thèse.

2.5.1. Diabète de type 2 [26, 27]

Le diabète se caractérise par 4 signes cardinaux :

Une glycémie effectuée au hasard ≥ 200 mg/dl accompagnée de symptômes comme une polyphagie, polyurie, polydipsie...

- Une glycémie à jeun ≥ 126 mg/dl à deux reprises
- Une glycémie ≥ 200 mg/dl à deux reprises, deux heures après surcharge orale de glucose avec 75 g de sucre
- Une Hémoglobine glyquée supérieure à 7 %.

Dans le contexte d'obésité on observe souvent une insulino-résistance retrouvée chez les diabétiques. Celle-ci consiste en une diminution de la capacité de l'insuline à stimuler la glycolyse, à savoir l'utilisation du glucose par les cellules, notamment les muscles et à freiner la néoglucogenèse c'est-à-dire la production de glucose par le foie. De plus, les substances inflammatoires jouent un rôle prépondérant et se retrouvent en excès chez des diabétiques. Leurs effets sont doubles : d'une part, ces substances pro-inflammatoires aggravent la résistance à l'insuline et d'autre part, induisent un épuisement de la sécrétion d'insuline par le pancréas.

En outre, on a découvert que les substances produites par le tissu adipeux se comportent comme des hormones et influencent la régulation de l'homéostasie énergétique et l'assimilation des

nutriments. L'une d'entre elles, l'adiponectine, est particulièrement intéressante : elle stimule la sensibilité à l'insuline du foie et du muscle. Cette action est importante car la diminution du taux circulant d'adiponectine diminue la sensibilité à l'insuline. Malgré ces actions bien définies, le taux circulant d'adiponectine n'est lié à la résistance à l'insuline que pour environ 10 %. Un autre facteur qui est peut-être en jeu est celui de la lipotoxicité : ce concept émet l'hypothèse que des concentrations élevées de glucose et de lipides circulants dans le sang seraient toxiques pour les cellules insulino-sécrétrices.

Quels que soient les mécanismes de corrélation entre obésité et diabète, on doit considérer que dès lors que le sujet dépasse l'indice de masse corporelle de 22, le risque de diabète commence comme le montrent les données épidémiologiques, alors que théoriquement le surpoids pathologique est défini à partir de 25 d'IMC. Un autre facteur important à considérer est le temps : en effet, on estime qu'il faut en moyenne 12 ans d'obésité pour faire apparaître le diabète.

2.5.2. Athérosclérose [28]

L'athérosclérose consiste en un dysfonctionnement de l'endothélium des vaisseaux de gros et moyen calibre dû à la formation d'une plaque d'athérome qui peut se compliquer de phénomènes de thrombose sous l'influence de différents facteurs. Cette plaque simple est composée de lipides, glucides complexes, produits sanguins, tissus adipeux, dépôts calcaires et autres minéraux. Le LDL-cholestérol, à savoir le « mauvais cholestérol » apparaît comme le facteur initiateur de la pathologie, viennent ensuite d'autres facteurs comme les agents infectieux et les phénomènes inflammatoires.

Les sujets présentant de l'obésité intra-abdominale présentent une dyslipidémie athérogène, caractérisée par une hypertriglycéridémie et de faibles concentrations plasmatiques de HDL-cholestérol. De fait, la réduction du HDL-cholestérol constitue la cause majeure de l'augmentation marquée du rapport entre le cholestérol plasmatique total et le HDL-cholestérol (rapport cholestérol total/HDL-cholestérol), ce rapport étant considéré comme l'indice du profil lipidique offrant le meilleur pouvoir de prédiction du risque des maladies cardiovasculaires.

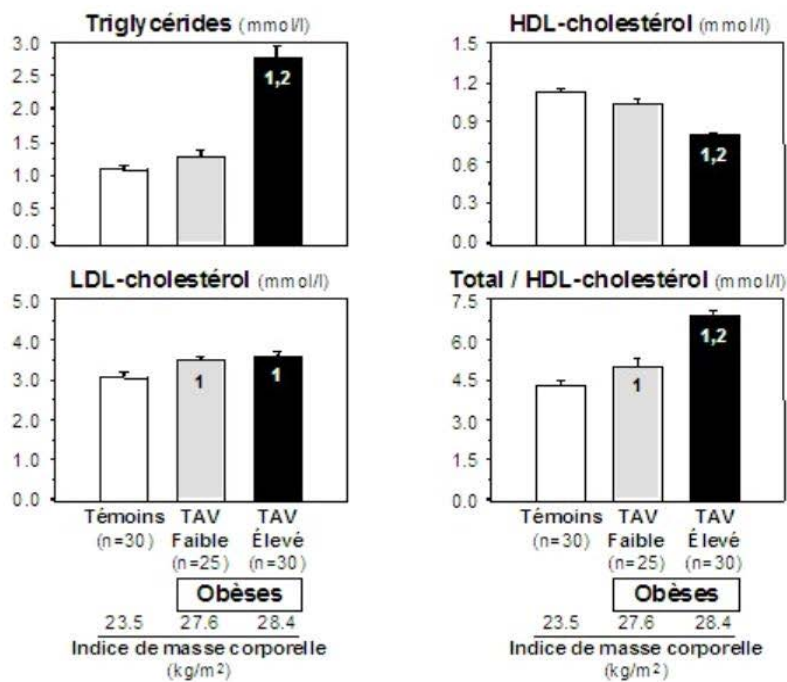


Figure 14 : Des sujets non obèses, obèses avec peu de tissu adipeux viscéral intra-abdominal (TAV, déterminé par tomographie axiale), et obèses avec une quantité importante de tissu adipeux viscéral, ont été comparés entre eux quant à leur profil lipidique. On remarque que l'obésité en soi n'est pas associée à une détérioration du profil lipidique, sauf pour le LDL-cholestérol, lorsque l'accumulation de tissu adipeux viscéral est faible. Cependant, l'obésité viscérale est associée à une élévation des triglycérides sanguins et à une augmentation marquée du rapport cholestérol total/HDL-cholestérol, et ces altérations sont prédictives d'une augmentation importante du risque de MCA. 1, 2 : $p < 0.05$ entre ce groupe et le groupe 1 et/ou 2.

Tout comme les autres lipides sanguins, le cholestérol n'est pas soluble dans le sang. Pour y circuler et être acheminé aux cellules, il a besoin d'être transporté par des substances appelées lipoprotéines. Voici les 2 principaux types de lipoprotéines :

- Les HDL (lipoprotéines de haute densité - High Density Lipoproteins). On les associe au « bon cholestérol ». Elles entraînent le cholestérol vers le foie et ont un effet de chasse dans les vaisseaux sanguins;
- Les LDL (lipoprotéines de faible densité — Low Density Lipoproteins). On les associe au « mauvais cholestérol ». Si elles sont trop abondantes dans le sang, elles peuvent se déposer sur les parois des artères et y pénétrer. Cela peut amorcer un processus d'inflammation et causer l'accumulation de différentes substances qui, à la longue, finiront par former une plaque qui rétrécira de plus en plus le diamètre des artères. C'est ce qu'on nomme l'athérosclérose. En plus de nuire au passage du sang, cette plaque peut ensuite entraîner la formation de caillots de sang. À leur tour, ces caillots pourront former une thrombose au niveau de cette artère ou alors circuler et causer une obstruction plus loin dans le système sanguin qu'on nomme embolie.

Les triglycérides sont un autre type de lipides que l'on retrouve dans le sang et la forme sous laquelle la graisse est stockée. Il s'agit de la seconde réserve d'énergie prévue par le corps, qui sera sollicitée une fois que la première source d'énergie « rapide », à savoir le glycogène, aura été épuisée.

Les taux normaux du cholestérol total sont :

- Avant 30 ans : 1,50 à 2,0 g/L (4 à 5,2 mmol/L) ;
- Après 30 ans : 2 à 2,5 g/L (5,2 à 6,4 mmol/L)

Le taux normal de HDL-cholestérol est de :

- Homme : 0,4 à 0,65 g/L (1,0 à 1,65 mmol/L) ;
- Femme : 0,5 à 0,8 g/L (1,3 à 2,0 mmol/L)

Le rapport cholestérol total/HDL-cholestérol doit être < 5 chez l'homme et < 4,4 chez la femme.

Il est important de souligner que les patients avec obésité intra-abdominale présentent des niveaux plasmatiques de LDL-cholestérol souvent près de la normale. Cependant, ce cholestérol est transporté dans la circulation par des particules LDL plus petites et plus denses que les LDL normales se retrouvant en plus grand nombre, comme en témoignent les taux élevés d'apolipoprotéine B dans le plasma total et dans la fraction LDL. Ces LDL petites et denses sont considérées comme hautement athérogènes. Le clinicien doit donc aller au-delà de la mesure et de l'interprétation du cholestérol total et du LDL-cholestérol pour assurer une évaluation adéquate du risque de maladie cardio-vasculaire chez le patient présentant une obésité abdominale.

2.5.3. HTA [29,30]

L'hypertension artérielle (HTA) est une élévation anormale de la pression artérielle au repos. La pression artérielle correspond à la pression qui est exercée par le sang sur les parois des artères.

Elle se traduit par 2 chiffres :

- la tension systolique (valeur maximale),
- la tension diastolique (valeur minimale).

On parle d'hypertension chez l'adulte lorsque la pression systolique est habituellement supérieure ou égale à 140 mmHg et /ou la pression diastolique est égale ou supérieure à 90 mmHg.

L'obésité est un facteur de risque dans l'hypertension artérielle, en particulier l'obésité androïde à savoir l'excès de graisse abdominale. Il semblerait, à la lumière d'études récentes, que la graisse abdominale développe une activité métabolique intense, c'est-à-dire qu'elle est le siège d'un turn-over permanent, ce qui conduit à une libération accrue d'acides gras libres au niveau de la circulation portale. Ainsi, il semblerait que lors de son métabolisme cette graisse abdominale produise des substances pathogènes, en particulier de l'angiotensine II, facteur très important d'hypertension artérielle, surtout au moment de la digestion.

Il faut savoir que chaque kilo éliminé provoque une baisse de 1,6mg de mercure pour la systolique et 1,3mg de mercure pour la diastolique. Donc, l'hypertendu obèse doit impérativement maigrir progressivement d'environ 10 à 15% du poids de départ. Par ailleurs, cet amaigrissement améliore le profil lipidique, la glycémie et l'insulinémie.

2.5.4. reflux gastro œsophagien [31]

Le reflux gastro-œsophagien (RGO) est dû à un mauvais fonctionnement du cardia (sphincter situé entre l'œsophage et l'estomac), ce qui entraîne le passage du contenu gastrique dans l'œsophage. Le RGO est défini comme une condition qui se développe lorsque le reflux du contenu gastrique entraîne des symptômes et/ou des complications. On parle de RGO pathologique lorsqu'il s'associe à la présence de lésions muqueuses à type d'œsophagite ou lorsque surviennent des symptômes de brûlure (pyrosis) ou de régurgitation avec une fréquence supérieure à une ou deux fois par semaine. Sa survenue est essentiellement post- prandiale.

Les étiologies les plus fréquentes sont d'une part, des altérations anatomiques de la jonction œsogastrique telle qu'une hernie hiatale, une hypotonie du sphincter, des troubles moteurs de l'œsophage. D'autre part, on note un rôle mécanique important de la graisse viscérale et une corrélation avec le syndrome métabolique qu'il soit dû à des facteurs humoraux et hormonaux. Ainsi l'obésité dérègle mécaniquement le système musculaire de l'étanchéité œsogastrique et entraîne des brûlures rétro-sternales après les repas.

L'obésité est associée à des complications du RGO telles que l'œsophagite par reflux qui occasionne des lésions de l'œsophage due aux remontées du contenu gastrique. C'est la cause la plus fréquente des lésions diagnostiquées en endoscopie.

2.5.5. maladies cardiovasculaires

De nos jours, les maladies cardiovasculaires représentent la première cause de mortalité en France. Elles sont à l'origine de près de 170.000 décès chaque année dont 16.000 chez les moins de 65 ans avec une répartition de 12% chez les femmes et de 16 % chez les hommes.

Les deux principales maladies cardiovasculaires (MCV) sont d'une part les cardiopathies ischémiques, responsables de 27 % des décès liés à l'appareil circulatoire. Elles touchent majoritairement les hommes. D'autre part on a les maladies vasculaires cérébrales, responsables de 25 % des décès qui surviennent en majorité après 65 ans pour les deux sexes.

Il a été démontré que les mesures de l'IMC et de l'obésité abdominale sont corrélées à une augmentation de la prévalence des facteurs de risque de MCV. On considère que l'augmentation du risque cardiovasculaire débute à partir d'un IMC de 27. Cependant à l'intérieur de certaines catégories d'IMC, les mesures de l'obésité abdominale sont associées à un risque accru de présenter au moins deux facteurs de risque de MCV. Chez les hommes ayant un poids normal ou faisant de l'embonpoint, le rapport tour de taille/hanches est associé aux facteurs de risque de MCV, tandis que chez les femmes ayant un poids normal, chacune des trois mesures de l'obésité abdominale est associée aux facteurs de risque de MCV. Une accumulation du tissu adipeux au niveau des hanches et des cuisses est moins néfaste qu'au niveau de l'abdomen. Les différents risques de maladies liées à l'obésité sont influencés par la répartition du tissu adipeux. On a constaté que les dépôts de graisse au niveau de l'abdomen sont en relation avec un risque accru de maladies cardiaques, de diabète (type II, non insulino-dépendant) et d'hypertension artérielle.

L'obésité et parfois le surpoids sont responsables de troubles cardiovasculaires tels que le risque d'infarctus du myocarde, la mort subite de l'adulte, l'angine de poitrine, la diminution du flux sanguin et les troubles veineux, le phénomène de nécrose, l'accident vasculaire cérébral (AVC). Enfin, l'obésité et le surpoids peuvent entraîner une accumulation de graisse dans le système sanguin. Cette accumulation de graisse trouble la circulation sanguine et provoque chez le patient : jambes lourdes, varices, œdèmes, phlébites.

2.5.6. syndrome d'apnée du sommeil [32, 33, 34]

Le syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) est l'étiologie essentielle des troubles du sommeil chez l'obèse. L'obésité est un facteur de risque majeur du SAOS. L'apnée du sommeil, à savoir l'arrêt de la respiration pendant le sommeil, est un phénomène survenant habituellement chez les personnes obèses qui ont le cou comprimé. Ceci cause un ronflement entrecoupé de périodes d'obstruction complète pendant lesquelles aucune entrée d'air ne se fait. Pour un observateur inexpérimenté, la personne qui dort semble retenir sa respiration de façon volontaire. En fait, la personne souffrant d'apnée du sommeil, n'est pas du tout consciente de l'existence du problème ou ne fait que remarquer qu'elle dort légèrement et se réveille souvent au cours de la nuit.

Les statistiques montrent que 60 à 70% des patients atteints de SAOS sont obèses. En fait, cette fréquence dépend de l'étude et du type de recrutement au niveau des centres du sommeil. Des données intéressantes sont fournies par la Sleep Heart Health Study qui a inclus 6 132 sujets recrutés dans la population générale et ayant bénéficié d'une polysomnographie systématique. La prévalence de l'obésité est respectivement égale à 41 %, 49 % et 61 % chez les sujets ayant un index d'apnées-hypopnées (IAH) compris entre 5 et 15/h, entre 15 et 30/h et supérieur à 30/h.

L'étude épidémiologique la plus importante concernant la fréquence du SAOS dans l'obésité est la Swedish Obese Subjects Study qui a inclus 3 034 sujets obèses avec un IMC supérieur à 35 kg/m². La prévalence du SAOS définie par l'association d'apnées constatées et d'un ronflement important est de 26% chez les hommes et de 9% chez les femmes. Mais dans cette étude, les sujets n'ont pas eu de polysomnographie.

Plusieurs études incluant une polysomnographie systématique ont montré que la prévalence du SAOS était élevée dans l'obésité sévère ou morbide, le plus souvent comprise entre 10 et 50 %.

La prévalence du SAOS est de 42% dans l'étude de Laaban et coll. qui a inclus des patients hospitalisés consécutivement pour le bilan d'une obésité massive (IMC moyen 50kg/m²). Vgontzas et coll. ont réalisé de façon systématique une polysomnographie chez 200 femmes et 50 hommes ayant une obésité sévère ou morbide (IMC moyen 45,3 kg/m²), indépendamment de l'existence de symptômes de SAOS. La prévalence d'un SAOS nécessitant un traitement est égale à 10,4%, 40% chez les hommes et 3% chez les femmes. Resta et coll. ont réalisé une polysomnographie de façon systématique chez 161 sujets obèses dont 104 femmes et 57 hommes ayant un IMC moyen de 43,4. La prévalence du SAOS est de 51,5% plus élevée chez les hommes (75%) que chez les femmes (38%). La prévalence d'un SAOS grave (30 apnée/hypopnée par heures) est de 25% (42 chez homme et 14 chez les femmes)

Chez les sujets de moins de 65ans, on a constaté que la corrélation entre l'index apnées-hypopnées et l'IMC était plus forte que chez les sujets de plus de 65 ans en particulier chez les femmes. En effet, pour un IAH comparable, les femmes ont un IMC plus élevé que les hommes. Le niveau d'obésité nécessaire pour entraîner un SAOS est donc plus élevé chez les femmes que chez les hommes.

Le SAOS est très fréquent chez les patients ayant un syndrome obésité-hypoventilation (Sy. De Pickwick) défini par l'association d'une obésité et d'une hypoventilation alvéolaire diurne ($\text{PaO}_2 < 70\text{mmHg}$ et $\text{PaCo}_2 > 45\text{mmHg}$). Dans l'étude de Kessler et coll. la prévalence du SAOS atteint 88% dans le syndrome obésité-hypoventilation et il s'agit le plus souvent d'un SAOS sévère.

Il existe une corrélation entre l'importance de l'obésité et la sévérité de l'hypoxémie nocturne en raison d'une diminution plus importante des réserves en oxygène, liée à la baisse du volume des réserves expiratoires. On peut ainsi observer dans les obésités massives des hypoxémies nocturnes profondes alors que l'IAH n'est pas très élevé.

Les effets de l'apnée du sommeil sur la santé peuvent être graves. En effet, l'hypertension artérielle, la perturbation du rythme cardiaque et la mort subite peuvent découler de ce problème. Les personnes qui en souffrent se réveillent épuisées et s'endorment souvent pendant la journée et parfois même en conduisant.

Conclusion :

L'obésité est une maladie chronique dont les complications sont nombreuses et peuvent mettre en cause le pronostic vital. L'augmentation de sa prévalence est essentiellement due à notre mode de vie et notre alimentation, à savoir la sédentarité et le grignotage.

Les principales maladies associées à l'obésité sont les maladies cardio-vasculaires (cardiopathies ischémiques et accidents vasculaires cérébraux), l'hypertension artérielle, les dyslipidémies, le diabète et le syndrome métabolique, ainsi que le syndrome d'apnée de sommeil. S'ajoutent à cela les conséquences psychologiques et sociales de la maladie qui viennent à leur tour diminuer la qualité de vie.

III. EFFETS DE L'OBESITE SUR LE PARODONTE

3.1. Études portant sur la relation obésité-maladie parodontale [tableau 2]

L'obésité est provoquée par l'absorption élevée de calories et aliments riches en matière grasse ce qui entraîne toutes les complications pré-citées.

Il a été suggéré que l'obésité entraine en seconde place après le tabagisme comme facteur de risque de l'inflammation et la destruction parodontale. Les mécanismes reliant la maladie parodontale à l'obésité sont encore mal connus mais les cytokines et hormones dérivées du tissu adipeux pourraient jouer un rôle clé.

Le premier rapport sur la relation entre obésité et maladie parodontale est apparu en 1977 quand Perlstein [35] et al. ont observé les changements histopathologiques du parodonte dans des familles de rats obèses chez lesquels on a induit une parodontite par des ligatures. Ils ont ainsi trouvé une résorption alvéolaire beaucoup plus importante chez les animaux obèses comparés aux non-obèses.

En 1998 Saito et al. ont analysé 241 individus japonais sains et ont montré pour la première fois une association entre obésité et maladie parodontale chez l'humain.

En 2005, Nishida [36] et al. se sont concentrés sur les facteurs de risque personnels associés à une hygiène de vie médiocre et ont proposé une étiologie à la parodontite chronique généralisée. L'étude porte sur 372 travailleurs japonais présentant des facteurs de risque comme le tabagisme et l'obésité. Il en ressortait ainsi que le facteur de risque le plus fort était l'intoxication tabagique en paquet-années, de même que l'indice de masse corporelle, fortement corrélé à la maladie parodontale

Dallavecchia et coll [37] ont étudié un échantillon de la population adulte brésilienne comprenant 706 sujets âgés 30 à 65 ans. Dans cette population, respectivement 60% et 65% des hommes et des femmes étaient en surpoids ou obèses. Les signes de parodontite sont observés chez 50.7% des hommes et 35.3% des femmes. Le pourcentage d'hommes atteints de maladie parodontale était sensiblement le même dans la population obèse que dans la population saine. En revanche chez les femmes on note une corrélation positive entre l'IMC et l'apparition de la maladie parodontale. Une analyse séparée pour les non-fumeurs a permis de démontrer que les femmes obèses étaient 3,4 fois plus susceptibles de présenter une parodontite que le groupe d'individus de poids normal.

Alabdulkarim et Socransky en 2005 [38], étant déjà au fait que l'obésité et la maladie parodontale étaient corrélées, ont étudié la perte d'os alvéolaire sur des clichés radiographiques chez deux populations différentes. D'une part les individus dont l'IMC est supérieur ou égal à 30 et d'autre part ceux dont l'IMC est inférieur à 25. Il en ressort qu'après ajustage de l'âge, du sexe, du statut fumeur/non-fumeur, syndrome métabolique, catégorie socio-professionnelle, les sujets obèses ont présenté 1.86 fois plus de signe de maladie parodontale que les sujets non-obèses. Les résultats étaient très significatifs chez les individus de moins de 40ans.

L'étude de Linden et coll [39] en 2007 a pour but de rechercher s'il existe une association entre obésité et maladie parodontale dans un groupe homogène d'individus masculins de type caucasien de 60-70 ans.

Au total l'échantillon comprend 1362 hommes présentant 6 dents ou plus et ayant déjà été recrutés pour une étude sur les maladies cardiovasculaires en 2001 et 2003. Ceux-ci ont subi un examen parodontal et leur IMC a été enregistré. Les modèles ont été construits en incluant des seuils élevés et bas de parodontite chronique et l'IMC que présentaient ces personnes à 21 ans et les changements qui s'en sont suivis. 21.9% des hommes de l'étude qui présentait un IMC >30 kg/m² avait un seuil de susceptibilité à la maladie parodontale bas. Il faut noter que l'IMC à 21 ans ne préjugait pas de la maladie parodontale à venir chez ces personnes. Les participants qui ont subi une prise de poids sévère à l'âge adulte (c'est-à-dire plus de 30% des sujets) présentaient par la suite un état parodontal médiocre.

En 2008 Ekuni [40] a étudié la relation entre l'IMC et la présence de parodontite chez des étudiants japonais. Les données médicales et l'état bucco-dentaire ont été décrits dans une étude transversale de cette population, menée par le centre de santé et de l'environnement de l'université d'Okayama ; les étudiants sont âgés de 18 à 24 ans. Les sujets présentant un CPIN de 0 à 2 étaient considérés comme la population contrôle et ceux supérieurs à 2 étaient considérés comme atteints de parodontite. L'IMC de tous les sujets était inférieurs à 30 kg/m². Néanmoins l'étude a démontré qu'il y avait un risque de parodontite accru de 16% à chaque kg/m² d'IMC gagné.

En 2009, l'étude d' Haffajee et Socransky [41] a pour objectif de déterminer s'il existe une différence de composition du fluide gingivo-crévicaire des individus présentant des indices de masse corporelle différents.

L'examen du statut et de la composition microbienne sous-gingivale de 122 individus au parodonte sain et 574 sujets présentant une parodontite chronique a montré que seule la présence de *Tannerella Forsythia* diffère chez ces 2 groupes. On a retrouvé par hybridation de l'ADN des 40 espèces

bactériennes présentes une forte présence de *T. forsythia* chez les individus en surpoids et obèses, ce qui pourrait constituer un facteur de risque à l'initiation de la maladie parodontale.

Khader et coll. [42] se sont intéressés à l'activité physique et au régime alimentaire de 340 personnes, de 18 à 70 ans dans le nord de la Jordanie. Les données sont recueillies incluant les critères socio-démographiques, les caractéristiques cliniques, anthropométriques, l'activité physique journalière et le journal alimentaire. Les résultats montrent que les individus ayant une activité physique importante présentaient des indices de biofilm, d'inflammation gingivale, de perte d'attache moindre par rapport aux sujets ne faisant que peu ou pas d'exercice physique. Les individus ayant un régime alimentaire médiocre présentaient un nombre de dents manquantes supérieur à la population se nourrissant sainement.

Genco et al. ont analysé les données du National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) et ont démontré que l'IMC était positivement corrélé à la sévérité de la destruction de l'attache parodontale, cette relation étant modulée par l'insulino-résistance. L'étude NHANES III a démontré que les sujets présentant un diabète et une insulino-résistance étaient victimes d'une plus sévère parodontite que les individus sains.

Un autre aspect de la pathogénie a été mis en évidence en étudiant l'origine même de l'augmentation de l'IMC, à savoir la quantité de graisse et sa localisation. On s'est aperçu que les excès alimentaires et la prise de poids induisent une production accrue de TNF- α à partir du tissu adipeux. Ce dernier secrète également des hormones et des cytokines inflammatoires comme le *tumor necrosis factor-alpha* (TNF- α) et l'interleukin-6 (IL-6). Ces cytokines sont les principaux précurseurs de la production de protéines hépatiques incluant la protéine C-réactive marqueur de l'inflammation. En effet, des variations de la réponse immunitaire peuvent résulter du dérèglement de la sensibilité à l'insuline attribuée aux fonctions des adipocytes. Comme le diabète, les dérèglements de la réponse immunitaire peuvent se traduire par des complications de cicatrisation. Une étude transversale sur 200 individus a démontré une forte augmentation des taux d'adipokines pro-inflammatoires dans le sérum (plasminogen activator inhibitor-1, C-reactive protein, fibrinogen) et une augmentation des triglycérides à travers les différentes catégories d'IMC et une aggravation des paramètres cliniques parodontaux (Akman *et al.*, 2012).

En outre, des études ont indiqué que la localisation de la graisse, à savoir sous-cutanée ou viscérale, joue un rôle crucial dans le développement de la parodontite. Le tissu adipeux ne constitue pas seulement un réservoir passif de triglycérides, mais produit également une quantité importante d'hormones et de cytokines qui s'avèrent moduler la maladie parodontale.

En revanche sous des conditions d'hygiène irréprochables l'obésité ne semble pas provoquer d'altération pathologique du parodonte. Néanmoins l'obésité entraîne une inflammation beaucoup plus sévère et des destructions tissulaires plus rapides.

Une récente méta-analyse a conclu que les individus obèses et en surpoids sont 1.8 à 2.3 fois plus susceptibles de développer une parodontite chronique que les personnes de poids normal (Suvan *et al.*, 2011). L'obésité a été observée comme étant reliées à des complications post-chirurgicales et à une mauvaise cicatrisation (Wilson and Clark, 2003; Doyle *et al.*, 2010). L'hypothèse selon laquelle l'individu obèse présenterait un système immunitaire altéré soulève la question d'une possible modification de la réponse à la thérapeutique parodontale. En effet, on a reporté des taux significativement plus élevés de cytokines pro-inflammatoires circulantes après 3 mois de thérapie parodontale non chirurgicale chez les patients obèses comparés à l'échantillon de patients non-obèses. Dans cette étude, on note que pour chaque augmentation de l'IMC de 10 kg/m², le pourcentage de sites présentant une profondeur de sondage > 4 mm augmente de 2.5% ; ces constatations étant indépendantes de la quantité de plaque, du statut fumeur/non-fumeur, du sexe ou de l'âge. Il existe donc bien une relation entre l'indice de masse corporelle et la susceptibilité à la maladie parodontale.

Une des dernières études en date est l'étude conduite en Finlande par T. Saxlin et publiée en 2011 dans le Journal of Clinical Periodontology. Cette étude a été réalisée sur 2784 personnes non diabétiques âgées de 30 à 49 ans présentant une obésité, une augmentation de l'IMC ou de la masse grasseuse. Les résultats montrent que, comparées à la population générale, ces personnes présentaient un nombre nettement plus important de dents avec des poches parodontales profondes infectées. Les infections parodontales affectaient aussi bien les hommes que les femmes, même ceux et celles n'ayant jamais fumé. Ces résultats illustrent l'effet néfaste de l'obésité, de l'augmentation de l'IMC et de la masse grasse sur le parodonte, indépendamment du tabagisme et du diabète.

Auteurs	Population étudiée	Critères généraux	Critères de parodontite	Résultats
Saito et coll 2001	512 femmes 131 hommes Age : 19-79ans origine Japonaise	Sujets apparemment sains divisés en 4 catégories en fonction de l'IMC	Poches ≥4mm	Forte Association IMC, rapport taille/hanche et parodontite
Nishida et coll 2005	Population Japonaise apparemment saine 20-59 ans	Tabac : nbre paquets /an Obésité :IMC ≥30	Poches ≥3.5mm +de 20% dents	tabac et obésité sont deux facteurs de risque indépendants des parodontites
Dalla Vecchia C. F. et coll 2005	Population Brésilienne : Adultes non fumeurs 30-65ans	Surpoids : IMC 25-29.9 Obésité :IMC ≥30	Plus de 30% dents avec PA≥5mm	Association entre obésité ou surpoids avec parodontite.

Socransky et Haffajee 2005	329 atteints de parodontite 86 parodonte sain	IMC	Profondeur de poche Perte d'attache Plaque gingivale	La proportion de T.Forsythia est élevée chez les sujets à IMC>35
Alabdulkarimet coll 2005	400 personnes 200 obèses 200 non obèses	obèses IMC ≥ 30 Non obèses IMC < 25	Perte osseuse alvéolaire radiologique	Association obésité /perte osseuse alvéolaire surtout chez les jeunes.
Linden G. et al. 2007	Population d'hommes origine européenne âge : 60-70 ans	IMC IMC à 21 ans	Seuil inf : min 2 dents avec perte d'attache ≥ 6mm Seuil sup : 15% sites avec perte d'attache ≥ 6mm + poches ≥ 6mm	Association obésité et parodontite légère
Ylostalo P et al. 2008	Population finlandaise âge : 30-49 ans Non diabétique, non fumeur	Indice de masse corporelle (IMC) 5 sous catégories	Nbre dents avec : poches ≥ 4mm poches ≥ 6mm.	Faible association IMC et infection parodontale.
Ekuni D et coll 2008	Etudiants 18-24 ans	IMC variable	Indice parodontal commun Score 0-2 : sain >2 parodontite	L' IMC peut être un facteur de risque potentiel des maladies parodontales chez les jeunes
Haffajee et Socransky 2009	121 sujets à parodonte sain 574 présentant une parodontite chronique	IMC	Profondeur de poches Perte d'attache Analyse de plaque sus gingivale	Proportion élevée de T.forsythia dans le biofilm sus gingival chez les patients obèses à parodonte sain
Khader Y S et coll 2009	350 personnes Age : 18-70 Jordanie	IMC : 3 catégories: 1- Poids normal 2- Surpoids 3- Obésité	Parodontite : 4 dents ou plus ont au moins 1 poche ≥ 4mm et PA ≥ 3mm.	Maladie parodontale chez 14%, 29,6%, et 51.9% des catégories respectives.

Tableau 2 : Etudes portant sur la relation obésité- maladie parodontale (Obesity and periodontal disease Azziman Z., Cherkaoui A, Benrachadi L., Ennibi O.K, web journal du dentiste)

En conclusion, de nombreux mécanismes possibles peuvent expliquer l'association entre l'obésité et le risque accru de maladie parodontale : premièrement, l'obésité est associée à une réponse inflammatoire systémique et localisée élevée. Deuxièmement l'obésité influence la composition et la quantité de biofilm bactérien dentaire. Et enfin l'hypothèse d'une plus grande inflammation déclenchée par l'obésité se retrouve dans d'autres co-morbidités associées et pas seulement la parodontite. Il faut néanmoins pondérer ces résultats et comprendre que l'obésité n'est pas prédictive de maladie parodontale, mais constitue un facteur de risque majeur, qui en association avec une hygiène bucco-dentaire inadaptée, peut entraîner une perte d'attache et une perte d'os alvéolaire plus importante que dans la population non-obèse

3.2. Les facteurs aggravants de la maladie parodontale retrouvés chez l'obèse

3.2.1. Comportement alimentaire [43]

L'alimentation a une grande influence sur la santé bucco-dentaire. Communément, il est acquis qu'il est préférable d'éviter de consommer trop de glucides dont le rôle est reconnu dans l'étiologie des pathologies bucco-dentaires. Concernant les patients présentant des lésions muqueuses et parodontales liées à un déséquilibre nutritionnel, le contact entre le chirurgien-dentiste et le médecin traitant s'impose encore une fois, pour la définition d'un traitement ciblé, le traitement dentaire s'inscrivant dans une prise en charge globale. Ces lésions révélatrices de carences vitaminiques (A, B, C, D et K) ou en fer peuvent notamment être observées chez les patients obèses, car l'obésité n'est pas incompatible avec une dénutrition/malnutrition marquée par une carence protéique et vitaminique.

Des chercheurs de l'Université de Caroline du Nord ont analysé les données des enquêtes alimentaires réalisées aux Etats-Unis au cours des années 70, 80, 90, et au cours de la dernière décennie, et il s'avère que pendant que le nombre de grignotage progresse constamment, la prévalence des maladies parodontales augmente sur la même tendance.

Une étude réalisée sur des étudiants d'un campus américain révèle que chez les étudiants en surpoids la consommation fréquente d'aliments gras à l'inverse de la consommation de légumes était associée à un risque accru de parodontopathies. Tandis que chez les étudiants ayant un poids normal ou légèrement en dessous de la norme, les habitudes alimentaires n'ont que très peu d'impact sur le statut parodontal.

Par ailleurs, il a été démontré qu'un âge avancé associé à un faible niveau d'éducation, de faibles apports en légumes et LDL cholestérol augmentent le risque d'édentation chez les deux sexes. En effet, une expérience menée sur des rats montre que ceux du groupe au régime athérogène présentent une augmentation de 17% des apports énergétiques, un gain de poids significatif et un taux élevé de cholestérol total ainsi que de LDL-cholestérol. Les rats du groupe contrôle et du groupe au régime riche en cholestérol ont eu leur première molaire ligaturée pour simuler une inflammation chronique. Sur le plan parodontal, la quantité de perte osseuse était la plus forte dans le groupe de rats au régime riche et sur lesquels on a ligaturé des dents. Ainsi, un régime athérogène et riche en acide gras saturés augmentent significativement l'étendue et le niveau de perte osseuse.

Une autre étude sur l'homme, cette fois, a montré que, dans le groupe des hommes et femmes édentés, on a observé une forte consommation quotidienne en snacking sucrés, davantage d'obèses et de fumeurs réguliers que dans le groupe d'individus dentés.

Au niveau nutritionnel, l'indice glycémique est utilisé pour déterminer l'absorption d'hydrates de carbone. En général, on constate que les aliments qui nécessitent une mastication plus importante présentent un faible indice glycémique et sont considérés comme étant bon pour la santé.

Il faut donc retenir que l'alimentation joue un rôle sur la santé parodontale des individus obèses tandis que chez la personne de poids normal l'impact reste limité. L'obésité représente ainsi une condition suffisante au développement d'effets néfastes d'un régime alimentaire inadapté sur le plan bucco-dentaire.

3.2.2. Hyperglycémie [44]

Le diabète augmente l'inflammation parodontale. Il a été décrit comme un facteur de risque majeur dans la maladie parodontale. Ce risque est multiplié par 3 chez les diabétiques.

Le contrôle glycémique est la clé pour déterminer ce risque. Des études suggèrent que le risque de développer une maladie parodontale est moindre chez les patients diabétiques dont l'HbA1c reste en dessous de 7% par comparaison aux patients dont l'HbA1c est supérieure à 8%. A noter que les taux de PGE2 et IL-1 β dans le fluide gingivo-crévulaire sont plus élevés chez les diabétiques comparés aux individus avec la même sévérité de maladie parodontale.

Plusieurs facteurs entrent en ligne de compte. Le premier responsable est le tartre. Les personnes diabétiques ont un dépôt plus important de plaque dentaire, parce qu'elles ont moins de salive pour l'éliminer. En effet, beaucoup de médicaments antidiabétiques peuvent provoquer une sécheresse buccale. Ce biofilm, en se minéralisant, forme un dépôt conséquent de tartre. Ainsi, les bactéries se développent sur la gencive et favorisent l'inflammation et donc les maladies parodontales.

L'autre facteur du mal est le sucre. A cause de l'hyperglycémie, la salive et le fluide gingivo-crévulaire contiennent plus de glucose, ce qui change la composition de la plaque dentaire et favorise la colonisation par des microorganismes pathogènes. De plus, la détérioration des petits vaisseaux sanguins, à savoir la microangiopathie diabétique au niveau des gencives réduit l'apport sanguin et limite le système de défense des cellules. Enfin, on constate que la capacité de cicatrisation chez les personnes diabétiques étant réduite, les gencives se régénèrent mal.

Inversement, traiter les maladies parodontales en éliminant les bactéries causales peut améliorer le contrôle du diabète en stabilisant la glycémie.

3.2.3. Hyperlipidémie [45]

L'hyperlipémie ou hyperlipidémie est le nom donné à des dysfonctionnements se traduisant par un taux élevé de graisse dans le sang sous forme de lipoprotéines, c'est pourquoi on parle aussi d'hyperlipoprotéïnémie. C'est une maladie de plus en plus commune dans les pays riches et développés (4 % des adultes de plus de 30 ans sont par exemple concernés en France). C'est un problème grave car il constitue un facteur de risque d'athérome vasculaire.

L'OMS retient la classification de Fredrickson qui en 1967 a distingué, via électrophorèse, 5 types d'hyperlipémies, suivant le type de lipoprotéines qui augmentait le plus dans le sang des patients.

- type I : chylomicrons et triglycérides augmentent le plus.
- type II : bêta-lipoprotéines et le cholestérol dominant.
- Sous-type IIa ou hypercholestérolémie pure (seuls les LDL augmentent)
- sous-type IIb ou hypercholestérolémie mixte (à la fois LDL et VLDL augmentent), c'est le cas de l'hypercholestérolémie essentielle et familiale et de la xanthomatose hypercholestérolémique familiale.
- type III, lorsqu'à la fois des bêta-lipoprotéines (hypercholestérolémie) et des pré-bêta-lipoprotéines et consécutivement des triglycérides endogènes augmentent. Des xanthomes tendineux et éruptifs, des douleurs au creux de l'estomac et une tendance à l'athérosclérose caractérisent ces types.
- type IV (ou hyperlipomicronémie). Le sang enrichi en pré-bêta-lipoprotéines et triglycérides endogènes est lactescent. Les symptômes se rapprochent de ceux de l'hyperlipémie essentielle : cas myxœdémateux, néphrétiques, diabétiques, prédiabétiques avec surcharge pondérale ou obésité.

La théorie inflammatoire décrit comme première étape la dysfonction endothéliale, dont les responsables sont l'augmentation des LDL oxydées, le diabète, la présence de radicaux libres ou des facteurs infectieux. Cette inflammation a pour conséquence l'accumulation de lymphocytes T et macrophages dans la paroi artérielle, la formation de cellules spumeuses, des modifications de la perméabilité endothéliale et des modifications des récepteurs de l'adhésion des plaquettes. A un stade plus avancé, les cellules spumeuses forment un core lipidique recouvert par une chape fibreuse, riche en cellules musculaires lisses. Le core lipidique se transforme en centre nécrotique, conséquence de l'accumulation de lipides, macrophages, de l'activité protéolytique et de l'apoptose. Le centre nécrotique est susceptible de transformer la plaque simple en plaque instable. La plaque compliquée évolue en sténose avec de forts risques de se transformer en thrombus. La rupture de la plaque est également un phénomène directement lié à l'état inflammatoire, induisant un risque de thrombose, soit in situ pouvant oblitérer l'artère comme dans l'infarctus transmural, soit non oblitérant mais responsable d'embolies plaquettaires dans l'aval du vaisseau avec foyers de micro infarctus.

La protéine C-réactive est un marqueur de l'inflammation qui s'est révélé être un marqueur important de risques de maladie du cœur. La protéine C-réactive peut contribuer à l'évaluation du risque de maladie cardiovasculaire chez des hommes et des femmes asymptomatiques et apparemment en bonne santé. Selon plusieurs études récentes, le taux d'accidents coronariens augmente considérablement s'il y a augmentation des taux initiaux de protéine C-réactive. Il a été démontré par Kumar et col. en 2014 que l'athérosclérose et la maladie parodontale sont reliées par le mécanisme d'inflammation chronique. Plusieurs rapports indiquent que la maladie parodontale pourrait aggraver une maladie cardiovasculaire débutante et inversement. En 2014, une étude pilote japonaise de Kudo et al. a été menée sur 37 patients présentant une hyperlipidémie due à leur alimentation et 79 patients atteints de maladie parodontale. Il en est ressorti une forte corrélation entre les taux de LDL-cholesterol et les anticorps plasmatique IgG envers *Porphyromonas Gingivalis*. Selon cette analyse plus les taux de LDL étaient faibles moins on décelait la présence d'anticorps et inversement plus on a de bactéries, plus on retrouve d'IgG et plus les taux de LDL sont à la hausse.

En conclusion, nous pouvons retenir que l'athérosclérose est un processus inflammatoire et que le risque de MCV peut être quantifié par le taux de PCR qui représente le marqueur de l'inflammation le plus fiable sur le long terme. De plus, la maladie parodontale et l'athérosclérose semblent avoir un effet réciproque.

3.2.4. Apnée du sommeil et sécheresse buccale [46]

Le trouble du sommeil appelé apnée obstructive du sommeil et le ronflement intense associé à cette condition sont des causes additionnelles au syndrome de sécheresse buccale.

Pendant un épisode d'apnée obstructive du sommeil, l'individu cesse de respirer pendant un bref instant car les muscles de sa gorge se relâchent trop et bloquent le carrefour aérien. Réalisant qu'il manque d'oxygène, le cerveau force la personne à inhaler soudainement, ce mouvement qui crée un trop fort ronflement provoque souvent un réveil nocturne.

Dans la mesure où les glandes salivaires se mettent en veille pendant la nuit et réduisent ainsi leur activité sécrétrice, ces ronflements répétés provoquent l'assèchement de la bouche. C'est de cet effet secondaire que les patients se plaignent très souvent : en effet, pendant la journée même après avoir bu de l'eau ou mâché un chewing-gum, les patients continuent à souffrir de xérostomie.

De plus, le traitement du SAOS par orthèse d'avancée mandibulaire peut entraîner des sensations désagréables telles qu'une sensation de tension au niveau des dents, des douleurs dans les mâchoires, une hypersalivation ou sécheresse buccale, des saignements des gencives et même des déplacements dentaires.

Par ailleurs, le syndrome obstructif d'apnée du sommeil est une condition pathologique associée à une réponse inflammatoire systémique (Ryan et al. 2005, Shamsuzzaman et al. 2002) qui a récemment été reliée dans une étude pilote à la parodontite chronique (Gunaratnam et al. 2009). Bien que leurs résultats suggèrent une association, il faut souligner que cette conclusion a été tirée des données de prévalence de parodontite chez 56 hommes et 12 femmes traités pour apnée du sommeil dans une clinique spécialisée dans les troubles du sommeil (Gunaratnam et al. 2009) ce qui a pu introduire un biais de sélection. Ici la forte prévalence de parodontite a conduit à affiner la mesure statistique de l'association entre SAOS et parodontite chronique par une étude de population. Les échantillons sélectionnés sont âgés de plus de 18 ans, homme et femmes, en tenant compte du degré d'urbanisation, des comorbidités telles que les dyslipidémies, le diabète, l'hypertension, l'obésité, l'alcoolisme et le tabagisme. Cette étude basée sur une large population de patients montre que 77 à 79% des individus présentant un SAOS souffraient également de parodontite chronique.

Ainsi, le SAOS peut contribuer à entretenir la parodontite par une inflammation chronique mais l'inverse est aussi vrai. En effet, l'inflammation systémique de la parodontite chronique aurait également tendance à aggraver le SAOS.

3.2.5. Obésité et particularités salivaires

3.2.5.1. la flore bactérienne [47, 48]

Les bactéries de la cavité buccale peuvent être altérées au cours de pathologies comme la carie dentaire ou le diabète. Nous savons qu'il existe environ 700 espèces bactériennes qui colonisent la cavité buccale (Paster *et al.*, 2001) et nous avons pu établir des profils bactériens grâce au progrès de la biologie moléculaire. Pour chaque catégorie de pathologies touchant différents individus, différentes souches bactériennes semblent incriminées et nous pouvons désormais connaître les mécanismes du processus pathologique.

Pour une étude de Rangé et col. (2012), des personnes en surpoids ont été recrutées à Boston via des flyers dans le métro. Après consentement écrit, 410 personnes dont 313 femmes caucasiennes en bonne santé entre 20 et 45 ans ont été sélectionnées. Leur IMC varie entre 27 et 32. Les femmes fumeuses n'ont pas été exclues de l'étude. Les individus choisis ne suivaient pas de traitement au long cours (anti-hypertenseurs, psychotropes) et ne présentaient pas de maladie chronique nécessitant un traitement systémique. La population témoin consiste en 232 individus en bonne santé avec au moins 20 dents et aucune maladie systémique. Ils étaient exempts de tout traitement antibiotique et présentaient des mesures de sondage parodontal < 3mm. Chaque personne a produit un échantillon de 1 à 3 ml de salive qui a ensuite été analysé, et dont l'ADN a été extrait. Nous avons mesuré les populations bactériennes salivaires de 313 femmes en surpoids, ciblant 40 espèces bactériennes. Les pourcentages médians de 7 des 40 espèces mesurées étaient plus élevés de 2% dans la salive des individus obèses ; incluant les espèces *Selenomonas* (*S. noxia*), 2 espèces d'*Actinomyces* (*A. gerencseriae* et *A. naeslundii* 2), une espèce de *Neisseria* (*N. mucosa*), 2 espèces de *Fusobacterium* (*F. periodonticum* et *F. nucleatum ss vincentii*), *Prevotella* (*P. melaninogenica*). Toutes les bactéries sauf *Eubacterium* sp. *G. morbillorum*, étaient significativement plus élevés chez les individus obèses.

A l'aide d'un ordinateur et d'un algorithme, on a recherché à identifier les combinaisons de bactéries qui définissent le mieux nos 2 catégories d'individus : les individus sains et ceux en surpoids. Cette classification a établi que 98.4% des personnes en surpoids étaient reliées à la présence d'une seule bactérie : *S.noxia* > 1.05% par rapport à toutes les autres. Toutes les Firmicutes sont retrouvées chez les individus en surpoids à une probabilité $\geq 95\%$ (sensibilité), alors que leur identification chez

les sujets sains n'était que de 40%-60% (spécificité). En tant qu'aide au diagnostic de l'obésité, la présence *S.noxia* > 1.05% possède une sensibilité de 98,4 et spécificité de 80,2.

S.noxia pourrait être considéré comme le candidat idéal à la pathologie. En effet, cette bactérie a été isolée au sein du sulcus d'individus présentant une parodontite à progression rapide. La preuve la plus flagrante de l'association bactérie de la cavité buccale et l'obésité vient du modèle animal (DiBaise et al., 2008). Dans cette étude, des souris germ free C57BL_6 ont montré manger davantage que les souris sauvages et prenaient moins de poids. Des souris dépourvues de flore avaient une masse grasse inférieure de 42 % à celle des souris normales, alors qu'elles absorbaient un tiers de calories de plus. L'équipe transféra le microbiote de souris normales à des souris axéniques : ces dernières virent leur masse grasse augmenter de 60 % en 14 jours, malgré une réduction de la prise alimentaire.

Il est intéressant de noter que *S. Noxia* était la seule Firmicutes qui était significativement élevée dans la salive des individus obèses. On parle d' "infectiobésité" lorsqu'on retrouve des bactéries spécifiques dans la salive ou dans les intestins d'individus obèses. En effet, les études se focalisent beaucoup sur les bactéries du tractus digestif mais toutes les bactéries gastro-intestinales se retrouvent en transit dans la cavité buccale à un moment donné. Si les taux de *S. Noxia* sont > 1.05%, cela représente approximativement 109 cellules avalées chaque jour.

Deux pathologies buccales ont été retrouvées, si ce n'est pas les deux en même temps, chez les individus : la carie dentaire et la parodontite. Les caries sont les plus communes des pathologies buccales et sont clairement reliées à la consommation d'hydrates de carbones fermentables. Or l'obésité est également associée à cette consommation d'hydrates de carbones. De plus la maladie parodontale est causée par le complexe rouge *P. gingivalis*, *T. denticola*, *T. forsythia* et l'étude de lésions parodontales précoces (Tanner et al., 1998) suggèrent que *T. forsythia*, *C. rectus*, et *S. noxia* sont les principales espèces associées à la transformation de sites sains en sites pathologiques. Or nous avons vu précédemment que ces bactéries étaient davantage retrouvées chez les sujets obèses. De plus, les personnes en surpoids semblent avoir des cas de parodontites plus sévère, évalués par la quantité de plaque, le saignement au sondage, la profondeur de poche, la perte d'attache et les taux sulculaires de *T. forsythia*.

Ainsi, la parodontite a été corrélée avec les conditions de surpoids. L'analyse des données NHANES III indique que l'IMC et la perte d'attache parodontale sont positivement corrélées (Wood et al., 2003). L'analyse de la population montre que 70% des individus présentant une maladie parodontale sont obèses ou en surpoids comparé à 37% chez les individus sains (Socransky and Haffajee, 2005).

3.2.5.2. Les orosomucoïdes [49]

L'orosomucoïde ou Alpha (1)-acid glycoprotéine est une protéine plasmatique de la sensibilité à l'inflammation. Cette protéine est un marqueur typique de l'inflammation qui augmente de 3 à 4 fois après un stimulus inflammatoire. La synthèse d'orosomucoïdes se situe dans le foie et est induite par IL-1, TNF α et IL-6. Les neutrophiles et les monocytes peuvent également synthétiser des orosomucoïdes et cela contribue à l'élévation de cette protéine dans le sérum des patients victimes de sepsis. La protéine C réactive est un marqueur très sensible de la phase inflammatoire aiguë tandis que les orosomucoïdes sont des marqueurs de la phase chronique.

Selon une étude française d'Hélène Rangé de 2012, les patients présentant une obésité morbide sont plus susceptibles de développer une parodontite chronique et la sévérité de cette pathologie se trouve corrélée aux taux circulants d'orosomucoïdes. On peut supposer que l'inflammation de bas grade présente en cas d'obésité, peut affecter l'expression clinique de l'inflammation locale dans le développement de la parodontite.

De plus, parmi les nombreuses adipokines et marqueurs de l'inflammation étudiés ici, seuls les taux d'orosomucoïdes se trouvaient associés à la sévérité de l'inflammation parodontale après ajustement en fonction de l'âge, du sexe et du tabac. Dans une étude comparative sur l'inflammation systémique dans la maladie cardiovasculaire et parodontale, des taux élevés d'orosomucoïdes ont été observés chez des sujets avec ces deux conditions, comparés aux sujets ayant ni parodontale ni maladie cardiovasculaire. En effet, une élévation des taux d'orosomucoïdes est caractéristique chez les sujets présentant à la fois une maladie parodontale et cardiovasculaire.

Les taux de PCR et d'orosomucoïdes combinés peuvent être utilisés pour diagnostiquer, dater et monitorer le syndrome inflammatoire. Classiquement au début d'une réaction inflammatoire on a d'abord la PCR qui augmente seule puis PCR et orosomucoïdes augmentent ensemble et après un traitement adéquat la PCR décroît la première. Puisque la maladie parodontale est une affection chronique d'origine infectieuse, les orosomucoïdes semblent être de meilleurs indicateurs que la PCR chez les patients obèses qui présentent naturellement une élévation chronique de la PCR. De plus, on a découvert que chez les patients obèses la synthèse d'IL-6 est plutôt le reflet de la dérégulation du tissu adipeux que la preuve représentative de l'inflammation systémique. Ainsi, on peut dire que la production d'IL-6 pourrait s'avérer moins fortement corrélée à la maladie parodontale que la PCR ou les orosomucoïdes chez le sujet obèse.

Récemment une étude sur l'animal a montré que les orosomucoïdes pourraient être impliqués dans la réduction de la migration des neutrophiles et une augmentation de la susceptibilité aux

infections chez la souris diabétique. Le diabète peut introduire un biais dans l'association entre des taux élevés d'orosomucoïdes et la parodontite chez les patients obèses. De plus, les orosomucoïdes sont des marqueurs de la malnutrition. Il existe un lien entre le statut nutritionnel et la parodontite qui pourrait expliquer l'association entre les orosomucoïdes et la profondeur de poches chez les patients atteints d'obésité morbide. Dans cette étude, nous avons choisi comme modèle l'obésité morbide car elle représente la condition la plus extrême d'inflammation systémique.

Nous avons donc conclu que l'infection localisée mais persistante peut influencer sur les taux systémiques des médiateurs de l'inflammation et la maladie parodontale pourrait aggraver l'état d'inflammation chez les sujets atteints d'obésité morbide en augmentant la concentration d'orosomucoïdes contribuant au développement des comorbidités associées à l'obésité comme par exemple l'athérosclérose.

3.2.5.3. Les a-défensines [48]

Une étude de 2011 menée par Khulood Al-Safi et al., qui utilise une approche protéique, montre une augmentation du taux de peptides antimicrobiens (defensines) dans la salive des patients atteints d'obésité morbide et souffrant de parodontite. Cette découverte comprend plusieurs études comparatives des taux d'a-défensines chez les sujets avec ou sans parodontite ayant un IMC normal. On constate une baisse significative des taux sériques d'a-défensines après perte de poids induite par chirurgie bariatrique ce qui nous amène à penser que les a-défensines peuvent constituer un marqueur de l'inflammation chez les patients obèses.

Les a-défensines semblent jouer un rôle dans l'inflammation gingivale et s'avère plus élevée chez les sujets obèses.

3.2.6. Obésité et particularités du tissu adipeux

3.2.6.1. Facteurs inflammatoires sécrétés par les adipocytes [50, 51]

Le tissu adipeux est le principal réservoir d'énergie de l'organisme. L'adipocyte blanc assure la synthèse, le stockage et la libération des lipides. La synthèse des lipides (ou lipogénèse) est stimulée par l'insuline. Cette synthèse s'effectue à partir de différents substrats (triglycérides d'origine alimentaire et glucose). Il peut ainsi répondre aux besoins énergétiques de l'organisme en période de stress, de jeûne ou d'agression en libérant des acides gras par un processus qu'on appelle la lipolyse. En revanche, il stocke ces acides sous forme de triglycérides lors d'un excès calorique. Le tissu adipeux

est indispensable à l'homéostasie glucidique et lipidique et, une anomalie de ce tissu, par manque ou par excès, peut se traduire par exemple par une redistribution et un stockage du tissu graisseux dans d'autres sites (le tissu profond, le foie, le muscle) à l'origine des perturbations métaboliques.

Le tissu adipeux produit de nombreux facteurs inflammatoires chez les patients obèses avec un diabète de type 2 non seulement à cause des diverses cytokines secrétées par les adipocytes mais aussi à cause de l'infiltrat pro-inflammatoire de macrophage présent au sein du tissu adipeux. Ces derniers sont réputés pour produire le TNF- α et l'IL-6 connues pour être impliquées dans les maladies parodontales. Le glucose pénètre dans l'adipocyte par diffusion facilitée grâce à deux protéines transmembranaires qui servent de transporteurs, GLUT1 et GLUT4. GLUT1 est situé de façon prédominante dans la membrane plasmique, alors que GLUT4 est en majorité situé dans la membrane de vésicules intracytoplasmiques. Dans l'adipocyte, la fixation de l'insuline sur son récepteur membranaire spécifique stimule la transcription du gène codant pour GLUT4 et la traduction de ses ARN-messagers, et active la translocation vers la membrane plasmique des vésicules dont la membrane contient GLUT4. Les vésicules s'amarrent à la membrane plasmique et fusionnent avec elle. C'est par ce même mécanisme que l'insuline stimule l'entrée du glucose dans la cellule musculaire striée squelettique et dans le cardiomyocyte.

C'est à cette réserve énergétique que l'organisme fait appel lorsque les réserves de glucides sont épuisées (jeûne, efforts physiques, lutte contre le froid, etc.), ou inutilisables (diabète grave). L'hydrolyse des triglycérides (ou lipolyse), stimulée par les catécholamines, libère dans le sang des acides gras non estérifiés. La lipolyse est due à l'action de deux lipases présentes dans le cytoplasme des adipocytes et qui sont activés par les catécholamines (adrénaline et noradrénaline, qu'il s'agisse des hormones médullo-surréaliennes ou des transmetteurs venus des terminaisons sympathiques). Le récepteur bêta-3-adrénergique représente le principal régulateur de la lipolyse adipocytaire aussi bien dans les adipocytes du tissu adipeux blanc que dans ceux du tissu adipeux brun. Ce récepteur de l'adrénaline et de la noradrénaline, principalement exprimé dans les adipocytes (et dans le tube digestif), diffère du récepteur bêta-1 (surtout exprimé dans le cœur) et du bêta-2 (essentiellement exprimé dans l'arbre bronchique). Les acides gras non estérifiés que les adipocytes libèrent ainsi dans le sang sont utilisables par les autres cellules de l'organisme à des fins énergétiques.

L'adipocyte blanc est également une cellule sécrétrice endocrine et auto-paracrine. Les adipocytes, longtemps considérés comme des cellules de stockage des graisses, intervenant comme isolant thermique et mécanique, ont acquis avec la découverte de la leptine, le statut de cellules sécrétrices endocrines, capables de communiquer avec le système nerveux central. Par ailleurs, des

études réalisées sur des souris atteintes d'obésité congénitale ont permis de caractériser de nouvelles protéines intervenant dans la régulation des dépenses énergétiques, en particulier au niveau des adipocytes.

L'adipocyte sécrète une hormone, la leptine, produit du gène *ob*, qui, au niveau de l'hypothalamus, régule l'appétit. Chez la souris, la mutation du gène *ob* est responsable, à l'état homozygote, d'une obésité génétique. Ce gène, exprimé dans le tissu adipeux, code pour une protéine synthétisée par les adipocytes et exportée dans le sang pour agir au niveau de récepteurs situés dans certains neurones de l'hypothalamus. Dans l'espèce humaine, le gène homologue du gène *ob* de la souris a été identifié et cloné, et son produit la leptine (protéine hautement conservée chez les vertébrés) a été caractérisé. La leptine se comporte comme une hormone de la satiété, agissant en régulant l'appétit en fonction de la masse de tissu adipeux, par un rétro-contrôle hypothalamique. Au niveau de cette boucle régulatrice de la prise alimentaire, la leptine active la voie anorexigène (qui coupe la faim) et inhibe la voie orexigène (qui ouvre l'appétit). Par ailleurs, la leptine jouerait un rôle dans la biologie de la reproduction (maturation sexuelle, fécondité, stérilité).

Enfin, les adipocytes sécrètent également des cytokines et d'autres molécules, en particulier du TNF-alpha et aussi de l'IL-6 qui limiteraient localement l'entrée des acides gras dans le tissu adipeux. L'adipocyte sécrète des facteurs angiogéniques favorisant sa propre vascularisation, des prostaglandines, des œstrogènes, de l'angiotensinogène, des protéines du complément.

- La leptine :

La découverte de la leptine en 1994 est une révolution. L'obésité de la souris *ob/ob* est due à une mutation du gène de la Leptine qui conduit à l'absence de Leptine. La Leptine est produite par le tissu adipeux et agit par son récepteur hypothalamique sur la satiété notamment sur le neuropeptide Y. Elle agit aussi au niveau central sur la dépense énergétique et la sensibilité à l'insuline et au niveau périphérique en particulier sur l'action de l'insuline.

Le traitement des souris *ob/ob* par la leptine permet une correction spectaculaire des anomalies.

La leptine possède un double rôle d'hormone et de cytokine. En tant qu'hormone, elle agit sur la sensation de satiété, l'équilibre énergétique, la thermorégulation mais également sur la production au niveau hypothalamique de LHRH et hypophysaire dans la production d'hormone gonadotrophique. En tant que cytokine, elle joue un rôle important dans la progression du processus inflammatoire et se trouve impliquée dans la pathogénèse de maladie auto-immune comme la polyarthrite rhumatoïde ou

le diabète. La leptine possède des récepteurs au niveau du plexus choroïde, du thalamus et de l'hypothalamus et des cellules pancréatiques. C'est *via* ce récepteur que la leptine exerce ses effets inhibiteurs sur la sécrétion de l'insuline. Il s'agit d'une cytokine pleiotropique sécrétée par les adipocytes et impliquée dans une multitude de réactions biologiques incluant l'équilibre énergétique, les fonctions endocrines, la reproduction et l'immunité.

La leptine est connue pour agir comme un régulateur de la masse adipeuse. Le rétro-contrôle négatif agit de sorte que des concentrations élevées de leptine entraînent une baisse de la prise alimentaire pour équilibrer la balance énergétique.

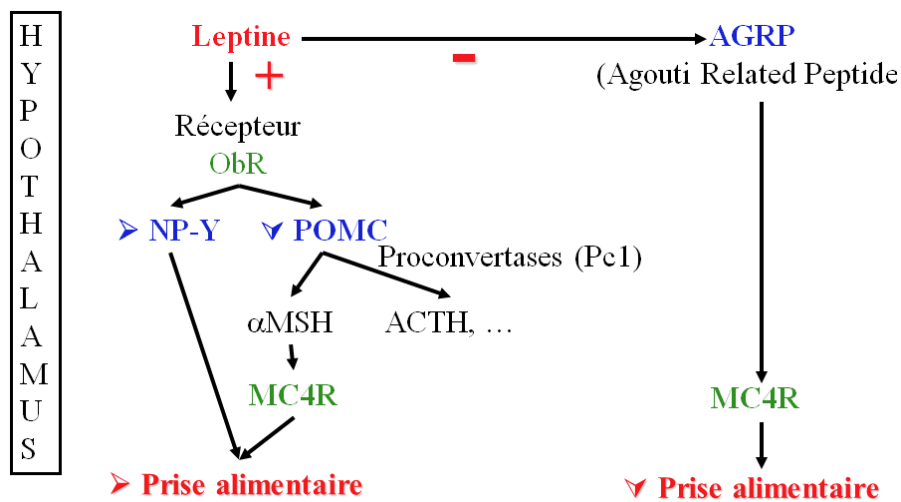


Figure 15 : mode d'action de la Leptine et ses rétro-contrôles sur la prise alimentaire

En revanche, la plupart des personnes en surpoids montre une résistance à la leptine au niveau de ces récepteurs et présente donc des taux de leptines élevés.

De plus, la leptine a été trouvée comme étant impliquée dans le métabolisme osseux bien que les données montrent quelques thèses contradictoires ; il existe des preuves que la leptine peut inhiber la formation d'os via des voies nerveuses centrales et peut stimuler sa formation via des voies périphériques. Dans la maladie parodontale, la régulation de la leptine doit encore être étudiée, surtout en vue de la forte association entre obésité et parodontopathie.

- l'adiponectine

L'adiponectine est une hormone circulante sécrétée par le tissu adipeux qui est impliquée dans le métabolisme du glucose et lipidique et qui représente 0.05% des protéines sériques. Elle favorise l'oxydation lipidique musculaire et exerce un rôle anti-inflammatoire sur la paroi vasculaire.

À l'inverse des autres hormones dérivées du tissu adipeux, les taux d'adiponectine sont plus bas chez les personnes obèses, insulino-résistantes ou diabétiques de type 2. L'adiponectine améliore la sensibilité à l'insuline et pourrait avoir des propriétés anti-athérogéniques et anti-inflammatoires. De faibles taux plasmatiques d'adiponectine ont été démontrés comme étant des prédicteurs du diabète de type 2 et des maladies coronariennes chez l'homme. Ces taux sont abaissés dans le syndrome métabolique.

Des modèles expérimentaux suggèrent que l'adiponectine pourrait jouer un rôle de médiateur de l'inflammation ; en revanche le rôle exact de l'adiponectine dans les maladies inflammatoires reste encore non élucidé.

- La résistine

La résistine, à l'inverse, est une molécule favorisant l'insulino-résistance dont le taux plasmatique a été retrouvé élevé chez diverses souris génétiquement obèses et diabétiques. Des études ont montré que la biologie de la résistine diffère légèrement entre les espèces. De nombreux aspects, surtout en présence d'obésité et de syndrome métabolique, restent controversés.

La résistine, sécrétée par les adipocytes, appartient à la famille des resistin-like molecules (RELM) et semble causer l'insulino-résistance chez l'animal. Les preuves actuelles suggèrent que chez l'homme, la résistine est aussi intimement corrélée au processus inflammatoire qu'à l'insulino-résistance. Ainsi le rôle joué par cette cytokine dans la maladie parodontale reste encore à démontrer même s'il existe bel et bien.

- La visfatine

La visfatine a récemment fait son entrée dans la liste des adipokines. Cette dernière est sécrétée essentiellement par la graisse viscérale et présente un effet insulino-mimétique exercé par une action directe sur le récepteur de l'insuline. Quant à l'étude de la visfatine avec l'adiposité dans le contexte de l'inflammation, une seule étude a proposé un rôle anti-inflammatoire de la visfatine dans le tissu adipeux, puisque l'ARNm de la visfatine dans ce tissu a été trouvé négativement corrélé au TNF- α circulant. Une autre stratégie, pour étudier la visfatine dans ce réseau d'interaction entre l'obésité et l'inflammation, est celle qui se focalise sur les lymphocytes (PBMCs-Peripheral Blood Mononuclear Cells), tissu très lié à l'inflammation, plutôt que sur le tissu adipeux, pour étudier ses associations éventuelles avec l'obésité. L'expression de la visfatine dans les PBMCs est associée avec l'indice de masse corporelle. De plus, l'expression de la visfatine a été associée à l'expression de la cytokine TNF- α dans ce même tissu.

Par ailleurs, nous avons étudié des associations éventuelles entre l'obésité et la leptine et contrairement à la visfatine, l'expression de la leptine dans les PBMCs n'a pas été associée à l'IMC. Ce

résultat nous amène à supposer que la visfatine est peut-être une adipokine qui donne plus d'informations sur la relation obésité-inflammation, comparé à la leptine. Ceci ouvre de nouvelles pistes pour l'étude de la visfatine.

De plus en plus d'adipokines sont découvertes et la complexité des relations endocrines avec ces médiateurs devient de plus en plus apparente. Perçues d'abord comme des marqueurs surtout reliés à la régulation pondérale et à l'insulino-résistance, il est maintenant clair que les hormones comme la leptine, la resistine ou l'adiponectine sont impliquées dans une multitude de fonctions et de maladies, parmi lesquelles les maladies cardio-vasculaires, le diabète et les maladies inflammatoires.

3.2.6.2. L'accumulation de macrophages [51]

Nous savons à présent que le tissu adipeux se différencie en deux types : d'une part, le tissu adipeux blanc qui est un tissu majoritairement composé par des adipocytes, cellules différenciées et spécialisées dans le stockage de la graisse, d'autre part le tissu adipeux brun dont le rôle principal et l'homéostasie de l'organisme lors d'une exposition au froid [Cinti 2006]. La fraction cellulaire non adipocytaire ou stromale est composée de cellules endothéliales, de fibroblastes et de préadipocytes, mais également de cellules du système immunitaire inné, principalement des macrophages, et de cellules du système immunitaire adaptatif, soit principalement des lymphocytes T, des cellules NK (*natural killer*) et des mastocytes. Chez l'homme, on observe entre cinq et dix macrophages pour 100 adipocytes, qui représentent environ 15 % des cellules stromales dans le tissu adipeux normal. Les lymphocytes T, qui constituent entre 6 et 10 % de cette fraction sont plus rares, alors que les lymphocytes B sont indétectables.

Les macrophages sont des cellules dont le phénotype change en fonction du microenvironnement tissulaire. Chez l'homme, ils expriment des marqueurs pro- et anti-inflammatoire. Dans les tissus, les lymphocytes T interagissent avec les macrophages et contrôlent leur état d'activation via la production de cytokines. Dans le tissu adipeux humain normal, les lymphocytes sont représentés par des lymphocytes CD4+ et des lymphocytes cytotoxiques CD8+ en quantité équivalente. Parmi les lymphocytes CD4+, les Treg sont particulièrement abondants dans le tissu adipeux viscéral.

Chez l'individu obèse on note une anomalie cellulaire majeure qui se caractérise par une augmentation du nombre des macrophages. Ces derniers peuvent être de 15 à 30 pour 100 adipocytes. Les macrophages procèdent à l'élimination des adipocytes métaboliquement défectueux. D'autres travaux rapportent une augmentation de macrophages de phénotype mixte M1/M2 (pro- et anti-inflammatoire) dans la fraction non adipocytaire du tissu adipeux de sujets obèses ou en surpoids.

Après perte de poids, le nombre de macrophages M1 diminue au profit de macrophages M2 anti-inflammatoires. Toutefois, l'infiltration macrophagique du tissu adipeux n'est que partiellement réversible avec la perte de poids induite par la chirurgie bariatrique. Les macrophages du tissu adipeux se disposent typiquement en couronne autour d'un adipocyte présentant des signes de mort cellulaire. Cette disposition est spécifique du tissu adipeux obèse et plus fréquente dans le tissu adipeux viscéral. Ces observations suggèrent que les macrophages exercent leur rôle «classique» de phagocytose et d'élimination des adipocytes métaboliquement défectueux, en particulier ceux ayant atteint une taille critique provoquant la mort cellulaire. Une fois que les macrophages sont présents dans le tissu adipeux, ils poursuivent le recrutement d'autres cellules et favorisent la production des molécules pro-inflammatoires ce qui provoque des dysfonctionnements de la cellule adipeuse elle-même et la dérégulation de la sécrétion des médiateurs aux actions systémiques. Cette dérégulation contribue à l'inflammation systémique bas grade caractérisant l'obésité. Le tissu adipeux stocke aussi de très nombreux polluants dit «lipophiles» comme les polluants organopersistants (POPs), susceptibles de s'accumuler avec l'âge et l'obésité et d'influencer le métabolisme.

Système immunitaire	Type cellulaire	Abondance dans le tissu adipeux	
		Normal	Obèse
Inné	Macrophages (CD68, F4/80)	+	+++
	Macrophages pro-inflammatoires M1 (CD40, CD11c)	+	+++
	Macrophages anti-inflammatoires M2 (CD206, CD163)	++	+
	Mastocytes (tryptase)	+	++
Adaptatif	Lymphocytes T _H 1 (CD3+/CD4+)	+	++
	Lymphocytes T _H 2 (CD4+/GATA3+)	+	+
	Lymphocytes T régulateurs Treg (CD4+/Foxp3+)	++	+
	Lymphocytes T cytotoxiques (CD3+/CD8+)	+	+++
	Lymphocytes B (CD19)	0	+
Interface	Cellules NKT (CD3+/CD56+)	0	+

Les marqueurs antigéniques classiquement utilisés pour identifier le type et le phénotype cellulaire sont indiqués entre parenthèses.
NK : natural killer.

Tableau 3 : Les cellules de l'immunité dans le tissu adipeux

3.2.6.3. Les conséquences sur les complications de l'obésité [52]

Des travaux pionniers chez la souris ont montré que l'infiltration macrophagique précède l'hyperinsulinémie, suggérant un lien de cause à effet. La modulation du nombre des macrophages dans le tissu adipeux par manipulation génétique dans des modèles murins a largement confirmé cette relation causale, la diminution du nombre de macrophages étant systématiquement associée à une amélioration de l'homéostasie glucidique et inversement. Cependant, dans l'obésité sévère chez l'Homme, le nombre de macrophages n'est pas corrélé avec les paramètres de sensibilité à l'insuline.

Des études ont montré que des adipocytes cultivés en présence de macrophages se mettent à sécréter des facteurs pro-inflammatoires et deviennent résistants à l'insuline. De plus, les acides gras libérés par les adipocytes rendus insensibles à l'effet anti-lipolytique de l'insuline activent les macrophages vers un phénotype M1 via une boucle paracrine délétère entre les deux types cellulaires. S'ajoute à ces effets une autre altération des macrophages qui inhibent la différenciation des préadipocytes en adipocytes. Ceux-ci prolifèrent, acquièrent des capacités de migration et une fonction proangiogénique *in vitro*, qui pourrait contribuer à la vascularisation du tissu au cours de la prise de poids.

On retrouve plusieurs hypothèses qui expliqueraient les mécanismes de l'infiltration macrophagique du tissu adipeux, parmi lesquelles l'idée que l'hypertrophie du tissu adipeux crée un microenvironnement pro-inflammatoire, auquel contribue une déficience relative en oxygène. D'autres stimuli tels que l'excès d'acides gras, des facteurs liés à la flore intestinale ou à la mort cellulaire ont également été invoqués. Un rôle des cellules endothéliales, qui présentent un phénotype de sénescence pro-inflammatoire dans le tissu adipeux des sujets obèses, a été proposé. Dans ce microenvironnement pathologique, des relations multiples s'établissent entre les adipocytes hypertrophiés, les macrophages eux-mêmes, mais également les lymphocytes, les préadipocytes et les cellules endothéliales.

Des études ont démontré que la production de leptine par le tissu adipeux sous-cutané est plus élevée par rapport au tissu adipeux viscéral chez les individus ayant un IMC de 45kg/m² mais qu'elle ne diffère pas significativement chez les individus ayant un IMC de 32 kg/m². Ainsi on en conclut que l'IMC et la localisation de la masse grasse ont une influence sur la production de leptine. L'adipocyte hypertrophié se caractérise par une augmentation de production de leptine et une diminution de production d'adiponectine. Ces deux adipokines ont des effets opposés sur l'expression des molécules d'adhésion dans les cellules endothéliales, le dérèglement de leur sécrétion favorise le recrutement des macrophages dans le tissu adipeux obèse.

Parmi les facteurs pro-inflammatoires également produits en excès par l'adipocyte, la chimiokine MCP1 semble jouer un rôle particulièrement crucial dans le recrutement des macrophages.

Des études cinétiques de prise de poids chez la souris ont révélé l'importance des lymphocytes dans le recrutement des macrophages. Plusieurs études s'accordent à montrer que les lymphocytes précèdent l'apparition plus tardive des macrophages dans le tissu adipeux. Parmi les sous-populations de lymphocytes, la proportion de lymphocytes cytotoxiques (CD8⁺) est celle qui augmente le plus avec l'obésité chez l'homme, particulièrement dans le tissu viscéral. À l'inverse, la population de Treg bien représentée dans le tissu adipeux viscéral des individus de poids normal diminue avec l'obésité.

Ces observations confirment l'importance des lymphocytes dans le tissu adipeux, mais laisse ouverte la question de leur effet protecteur ou délétère suivant leur phénotype et leur état d'activation.

3.2.6.4. Obésité et anomalies de structure de la matrice extracellulaire [52]

Au cours de son développement, le tissu adipeux est le siège d'un remodelage dynamique des éléments de sa matrice extracellulaire. La dégradation de la matrice est essentielle pour l'augmentation de taille des adipocytes.

Une expérience chez la souris a montré que si l'on supprime la protéase matricielle impliquée lors du remodelage de la matrice extracellulaire du tissu adipeux, on observe une rigidité excessive qui limite la croissance et produit des adipocytes de taille réduite. Chez la souris obèse, une dérégulation de différentes protéines de la matrice extracellulaire a été décrite, avec une accumulation de collagène de type VI. L'expérience qui visait à supprimer ce collagène a produit l'effet inattendu d'une amélioration des paramètres métaboliques malgré une augmentation de masse grasse. Cette délétion du collagène a levé une contrainte mécanique ; on a observé l'hypertrophie des adipocytes, ce qui a permis de réduire l'impact métabolique néfaste des dépôts de lipides ectopiques dans le foie ou les muscles.

Les facteurs et les mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués dans le remaniement normal ou pathologique de la matrice extracellulaire du tissu adipeux sont encore mal identifiés. L'hypoxie et les facteurs inflammatoires stimulent l'expression de protéases (cathepsines, métalloprotéases) et d'autres facteurs tels que l'inhibiteur du plasminogène (PAI-1) dans le tissu adipeux, ce qui pourrait contribuer aux altérations de la matrice extracellulaire dans l'obésité.

3.2.6.5. Le tissu adipeux fibrotique de l'obèse [52]

Le remodelage de la matrice extracellulaire peut aboutir à une accumulation anormale d'éléments matriciels qui caractérise la fibrose. Chez les sujets obèses, on détecte des dépôts fibrotiques en plus grande abondance que chez le sujet témoin. La fibrose s'organise en amas denses et en travées parcourant le parenchyme et est constituée de collagènes de type I et III. Chez le sujet obèse, on note également une fibrose péricellulaire entourant les adipocytes. Plusieurs types cellulaires sont identifiables dans les travées fibrotiques, dont des macrophages, des mastocytes, des

cellules fibroblastiques et des préadipocytes, alors que les lymphocytes sont très rares. La culture de préadipocytes humains en présence de milieu conditionné de macrophages leur confère un phénotype profibrotique, suggérant leur implication dans la fibrose, sans exclure le rôle d'autres types cellulaires (fibroblastes, mastocytes). Dans un groupe de sujets massivement obèses ayant subi une chirurgie bariatrique, on constate que la quantité de fibrose mesurée dans le tissu adipeux sous-cutané avant chirurgie est inversement proportionnelle à la perte de masse grasse à trois, six et 12 mois post-chirurgie. L'excès de dépôts fibrotiques pourrait encarcanner le remodelage du tissu adipeux, et limiter la perte de masse grasse.

3.3. Mécanisme physio-pathologiques

3.3.1. obésité et insulino-résistance [53, 54]

Normalement lorsque la glycémie augmente, après un repas par exemple, les cellules B du pancréas synthétisent de l'insuline. L'insuline permet d'utiliser les glucides ingérés par les muscles squelettiques ou de les stocker au niveau du tissu adipeux sans déclencher de néoglucogenèse par le foie.

L'insuline inhibe également la lipolyse dans le tissu adipeux ; elle régule la synthèse de protéines et de lipides dans le foie et les muscles, ainsi que la synthèse de divers composés comme des facteurs de coagulation, hormones sexuelles et apolipoprotéines.

L'insulino-résistance consiste en une altération de la réponse à l'insuline dans l'organisme. L'insuline n'agit plus correctement au niveau des cellules cibles et donc ne parvient pas à réguler la glycémie ce qui entraîne une hyperinsulinémie compensatrice.

Dans l'obésité, les interactions entre de multiples cellules et leurs produits sont à l'origine d'un état d'insulinorésistance et entraînent une diminution de la tolérance au glucose et le diabète de type 2.

Les adipocytes dans l'obésité sont non seulement plus grands et plus nombreux, mais ils démontrent également un profil métabolique plus robuste indiquant une insulinorésistance, avec la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires multiples, entraînant une inflammation de faible grade dans le tissu adipeux. À son tour, ce processus attire les macrophages vers le tissu adipeux qui sécrètent davantage de cytokines proinflammatoires et ensemble perturbent la lipogenèse et augmentent la lipolyse dans le tissu adipeux. Cela entraîne une augmentation des acides gras circulants qui se déposent dans le tissu musculaire, provoquant une insulinorésistance dans le muscle par divers métabolites des lipides qui ont un impact sur les signaux provenant de l'insuline.

Lorsqu'on est face à un défaut de sécrétion de l'insuline ou bien d'une perte de sensibilité à l'insuline, des perturbations métaboliques apparaissent en fonction des cellules cibles concernées. En effet, au niveau des cellules musculaires on se retrouve en présence de lipides au détriment des glucides. Selon ces auteurs, ce serait ce processus au niveau des cellules musculaires squelettiques qui initierait l'insulino-résistance hépatique avec pour conséquence l'augmentation de la synthèse hépatique des triglycérides. De plus, ils suggèrent aussi que cette lipogenèse hépatique serait à l'origine de l'insulino-résistance au niveau des cellules des tissus adipeux qui en retour délivreraient des acides gras vers le foie.

Au niveau hépatique, on remarque que la production basale de glucose se trouve augmentée du fait de l'insulino-résistance et conduit à des hyperglycémies.

Nous avons vu que le tissu adipeux constitue un véritable organe endocrine, métaboliquement très actif, dont les sécrétions sont modifiées en cas d'obésité. Il produit plusieurs peptides (cytokines, facteurs de croissance, hormones) tels que le TNF- α et l'interleukine 6, dont l'expression par le tissu adipeux est positivement corrélée avec l'index de masse corporelle, l'insulinémie et la triglycéridémie, sont des médiateurs de l'insulino-résistance liée à l'obésité. Ils inhibent la transmission du signal de l'insuline au niveau de la phosphorylation de l'IRS-1 et de l'activation de la PI 3-kinase, bloquant le transport du glucose induit par l'insuline. Ils stimulent la lipolyse et inhibent l'expression de l'ARN messenger de la LPL, contribuant à générer le profil lipidique de la triade. Ils stimulent également l'expression de l'ARN messenger du PAI 1.

Le taux d'expression de TNF- α par le tissu adipeux est positivement corrélé à l'indice de masse corporelle, au pourcentage de graisse et à l'hyperinsulinémie. Il a été prouvé que la perte de poids réduit le taux de TNF- α . L'IL-6 est également élevée chez les patients obèses, induisant une inflammation chronique ayant tendance à favoriser l'insulino-résistance.

Deux hypothèses ont été proposées pour expliquer l'insulino-résistance : l'inflammation et l'excès lipidique

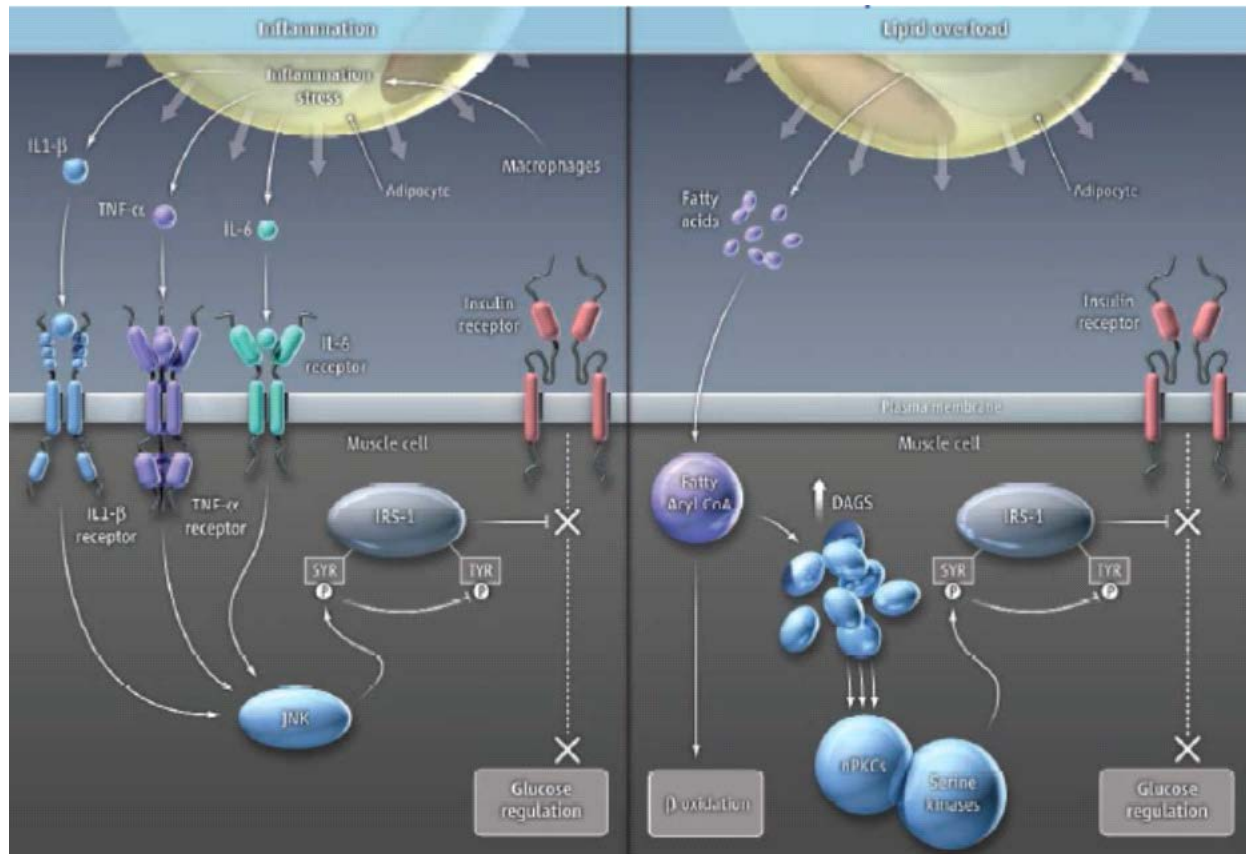


Figure 16 : les deux hypothèses expliquant l'insulino-résistance

Le diabète de type 2 se caractérise par une mauvaise régulation de la glycémie.

Pour maintenir un taux de sucre constant, l'organisme a besoin de plus d'insuline, car celle-ci devient moins efficace. Ceci conduit à l'insulino-résistance.

L'insulino-résistance et ses manifestations cliniques lors de la pathologie diabétique favorisent l'inflammation locale et à distance et le développement de la parodontite.

3.3.2. Le déséquilibre hormonal en œstrogènes [55, 56]

Le tissu adipeux est capable de métaboliser les hormones sexuelles et les glucocorticoïdes. Ainsi l'aromatase dépendante du cytochrome P-450 assure, dans le tissu adipeux, la conversion des androgènes en œstrogènes. Cette transformation locale des hormones sexuelles pourrait jouer un rôle important dans la distribution de la graisse. En effet, les œstrogènes stimulent l'adipogenèse dans les seins et le tissu sous-cutané alors que les androgènes favorisent l'obésité abdominale ou viscérale.

La surcharge pondérale est associée à une augmentation des concentrations d'androgènes et d'œstrogènes liée d'une part à la baisse des concentrations des protéines de transport des hormones sexuelles responsable d'une augmentation de la fraction libre circulante de ces hormones, et d'autre part à une aromatisation des androgènes en œstrogènes par le tissu graisseux.

La perte de poids via une restriction calorique ou la chirurgie bariatrique a été reconnue comme allant de pair avec une réduction des taux circulants d'œstrogènes, bien que la relation entre l'importance de la perte de poids et la réduction du taux d'œstrogènes n'était pas toujours proportionnelle.

Par exemple, une restriction calorique équivalente à un apport de 1200 kcal/j utilisant le programme de l'American Heart Association pour une durée d'environ 13.9 mois induit une perte de poids d'environ 14.5 kg (-15.6% du poids initial) chez les femmes en post-ménopause, dont le taux d'œstradiol sérique a été réduit de 25.5 à 17.9 pg/ml.

Dans une autre étude, une perte de poids de 4% a été associée à une baisse de 18% du taux d'œstradiol. Ce n'était pas significatif chez les femmes de 50-65 ans mais on a constaté une baisse significative du SHBG (sex hormone binding globuline)

Une étude comprenant des femmes dont la moyenne d'âge était 43.9 ans, ayant subi une chirurgie bariatrique Roux-en-Y, ont montré une perte de poids moyenne de 38.5 kg, accompagnée d'une baisse des estradiol de 53.9 à 35.7 pg/ml ainsi qu'une baisse en œstrone (hormone œstrogène sécrétée par l'ovaire) de 69.6 à 48.1 pg/ml. C'est le foie qui réduit l'œstrone en œstradiol.

Des femmes plus jeunes ayant en moyenne 34.7 ans ont subi une gastroplastie verticale et ont perdu 59 kg (le pourcentage de poids initial n'est pas reporté) 12 mois après l'intervention. Leur taux sérique d'œstradiol a baissé de 94.85 à 73.62 pg/ml durant cette même période.

Par ailleurs, les œstrogènes interviennent dans l'obésité également chez les hommes. Une étude publiée dans *Proceedings of the National Academy of Sciences* en 2000, nous apprend que chez des souris présentant un déficit du récepteur alpha aux œstrogènes ou à l'aromatase, la dépense énergétique était diminuée. Ces souris deviennent obèses à terme. En effet, la testostérone présente chez les mâles sains se convertit en œstrogènes dans la graisse abdominale des sujets obèses via l'aromatase.

Nous pouvons donc en déduire que l'individu obèse, homme comme femme, présente des taux d'œstrogènes supérieurs à la normale. Or, nous avons vu précédemment que les œstrogènes

étaient potentiellement inflammatoires en excès de manière locale ou à distance au niveau parodontal.

3.3.3. La réponse inflammatoire [57, 58]

L'obésité module la réponse inflammatoire de l'hôte par une augmentation de la susceptibilité aux infections (Falagas and Kompoti, 2006). Les adipocytes peuvent sécréter différents médiateurs de l'inflammation et déclencher une réaction pro-inflammatoire systémique (Maury and Brichard, 2010; Ouchi *et al.*, 2011). Ceci a démontré un effet négatif sur la cicatrisation des lésions reliés à d'autres maladies chroniques bien que les mécanismes ne soient pas encore tous compris (Wilson and Clark, 2003; Bagchi and Preuss, 2013). En effet, une augmentation de la prévalence de complications de lésions a été reportée chez les individus obèses, incluant les infections cutanées, les maladies gingivales, l'alvéolyse, les hématomes, les ulcères ... (Wilson and Clark, 2004).

L'inflammation est l'ensemble de modifications tissulaires, vasculaires et humorales produites dans un organisme en réponse à une agression bactérienne, thermique ou physique. L'inflammation se déroule essentiellement dans le tissu conjonctivo-vasculaire. La présence d'éléments vasculaires est la condition nécessaire à une réaction inflammatoire. Le déclenchement de la réaction inflammatoire se fait quand il y a rupture de l'équilibre entre les différents germes de la flore bactérienne, soit diminution de la résistance de l'organisme, soit introduction d'un germe pathogène.

La défense de l'hôte comporte d'une part l'immunité non spécifique qui comprend les mécanismes de défenses innés, comme la peau et les muqueuses, les facteurs solubles à la surface de la muqueuse ou à l'intérieur du sillon gingival qui interfèrent dans l'adhérence et la colonisation bactérienne et les phagocytes. D'autre part, L'immunité spécifique comporte les réponses immunitaires cellulaires (lymphocytes) et humorales (anticorps) ainsi que les fonctions phagocytaires.

Pour la défense du parodonte: la zone d'intérêt majeur contre les bactéries et leurs produits est l'attache épithéliale. Cette dernière agit comme une barrière physique s'opposant à la pénétration des agents étrangers dans les tissus sous-épithéliaux. La barrière fonctionnelle constituée par la salive et le liquide sulculaire comporte les neutrophiles migrants, la rapidité du turn-over de l'épithélium fonctionnel, la desquamation constante des cellules épithéliales kératinisées, et le système immunitaire sécrétoire.

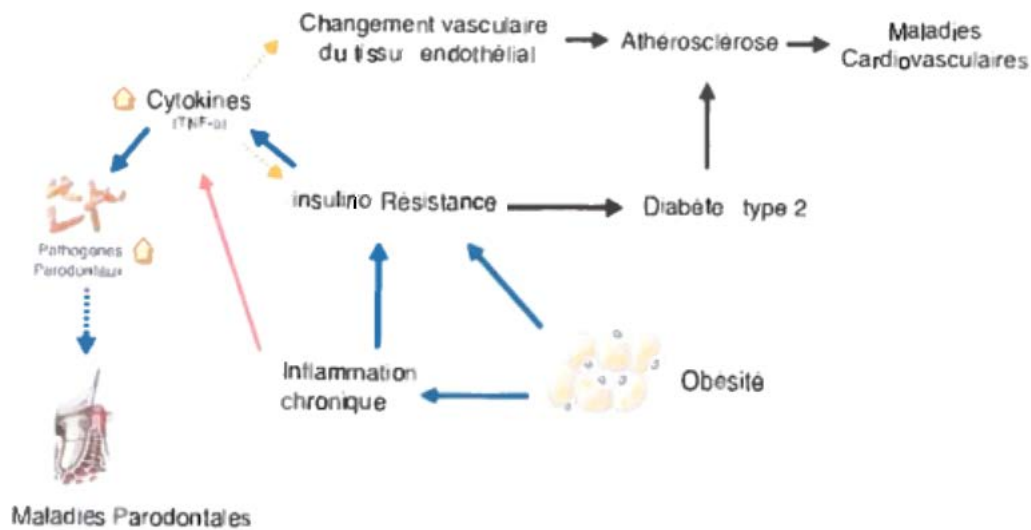


Figure 17 : l'inflammation chronique chez le sujet obèse et les maladies parodontales

Les cellules de l'inflammation comprennent:

- Les lymphocytes qui sont la mémoire de l'immunité acquise. Parmi eux on a les lymphocytes B qui sécrètent les anticorps et les lymphocytes T qui sécrètent les cytokines.
- Les mastocytes et polynucléaires basophiles
- Les cellules phagocytaires ou phagocytes: comprennent les polynucléaires neutrophiles, les macrophages et monocytes
- Les fibroblastes: ont un rôle dans la cicatrisation.

Le déclenchement et la poursuite de l'inflammation, sa diffusion à partir du foyer initial font appel à des facteurs qui sont synthétisés localement. Suite à l'accumulation de plaque bactérienne à la surface des dents, certains produits métaboliques, comme les lipopolysaccharides et les peptides peuvent diffuser à travers l'épithélium de jonction. Ces produits ont une action sur plusieurs cellules endothéliales de la gencive (macrophages, leucocytes, cellules endothéliales et épithéliales) et vont provoquer le relâchement de nombreux médiateurs d'origine cellulaire et plasmatique. Le rôle de ces médiateurs est de permettre une vasodilatation, avec fuite de liquide dans l'espace extracellulaire et migration des leucocytes à travers l'épithélium fonctionnel et jusque dans le sillon gingival.

Les amines vasoactives: (histamine - sérotonine) d'origine locale, sont stockées dans les mastocytes, les polynucléaires basophiles, les plaquettes libérées dans l'espace extracellulaire. Elles produisent une vasodilatation et une augmentation de la perméabilité vasculaire (congestion, oedème).

Les Prostaglandines et leucotriènes qui sont des acides gras, sont produits par les macrophages, les fibroblastes et les éosinophiles. Ils ont des effets locaux d'une part comme la vasodilatation, la douleur, le chimiotactisme dans la phagocytose et généraux d'autre part, telle que la fièvre.

Les cytokines sont des peptides ou des protéines produites par de nombreuses cellules, parmi lesquelles les lymphocytes, les monocytes et les macrophages. Les cytokines les plus actives sont l'interleukine-1 (IL-1) et le facteur de nécrose des tumeurs (TNF-alpha). Les cytokines sont des médiateurs de l'immunité naturelle et des régulateurs de l'activation, de la croissance et de la différenciation des lymphocytes.

L'Inflammation aiguë évolue selon un mode aiguë ou précoce de courte durée, où les troubles vasculo-sanguins sont au premier plan. On peut considérer l'inflammation aiguë comme la première ligne de défense tissulaire qui apparaît au sein du tissu conjonctif à la suite d'une irritation ou d'une agression de nature chimique, thermique ou mécanique. Elle est caractérisée par l'apparition de modifications vasculaires et cellulaires, qui aboutissent à une détérioration passagère ou permanente de constituants tissulaires normaux (cellules, fibres et matrice). Ceci a pour conséquence une altération ou une perte de la fonction normale du tissu affecté.

On note une dilatation des vaisseaux, diminution de vitesse du flux sanguin, augmentation de la perméabilité des vaisseaux, fuite des leucocytes, granulocytes neutrophiles et monocytes hors du système vasculaire et leur pénétration dans le tissu conjonctif.

L'inflammation peut s'arrêter à ce stade, et se caractérise par une cicatrisation ; la cicatrisation intervient lorsque l'agent déclenchant, la réponse inflammatoire, a été éliminé ou partiellement inactivé. Mais elle peut aussi bien se prolonger pendant des années et passer à la chronicité.

L'Inflammation chronique est considérée comme la seconde ligne de défense tissulaire après une irritation ou une agression. À ce stade une réponse immunitaire est déclenchée.

Le but principal de la réponse immunitaire est d'identifier l'antigène ainsi que d'activer les phagocytes (granulocytes neutrophiles, macrophages). L'altération de la perméabilité des vaisseaux est souvent induite par des substances biochimiquement actives (médiateurs), les amines (histamine-sérotinine), prostaglandines, kinines.

Le rôle du système immunitaire est de neutraliser les facteurs d'agression des surfaces et des tissus parodontaux. Cependant, lors du processus de neutralisation, une destruction tissulaire intervient. Cette destruction résulte de l'association de certaines modifications immunologiques, chimiques et cellulaires associées. Les destructions tissulaires qui résultent des réactions immunes provoquent quatre types de réactions excessives appelées hypersensibilité dans les maladies

parodontales. Nous avons tout d'abord les réactions d'hypersensibilité anaphylactique qui impliquent qu'un antigène réagisse avec un anticorps fixé sur un mastocyte. On assiste ici à des modifications vasculaires induites par l'histamine libérée par le mastocyte. Les réactions cytotoxiques concernent les anticorps qui réagissent directement avec des anticorps intimement liés aux cellules. Les enzymes lysosomaux synthétisés par les leucocytes polynucléaires sont capables de provoquer des lésions tissulaires.

Nous savons que les bactéries sont responsables de dégâts parodontaux mais les dégâts tissulaires au cours de la parodontite peuvent également être imputés aux enzymes lytiques, aux cytokines et aussi à la PGE2 et aux métalloprotéinases matricielles que nous avons étudiées précédemment et qui se trouvent en excès chez l'obèse.

3.4. Effets cliniques

Plusieurs études récentes suggèrent que la parodontite survient plus fréquemment chez les personnes obèses. Saito et al. utilisent l'index CPITN (community periodontal index of treatment needs) et reportent une association très forte entre l'IMC et les maladies parodontales dans un groupe témoin japonais.

Aux États-Unis, où la prévalence d'obèses est très élevée, 30% des sujets présentant une parodontite étaient obèses contre 12% de parodontite chez les individus non obèses. Les obèses montrent des poches parodontales plus profondes et un taux plus élevé de site avec accumulation de plaque.

La relation de cause à effet entre obésité et parodontite semble affecter les 2 sexes et tous les âges. Dans une population brésilienne adulte, les femmes obèses montrent 80% de risque de plus d'avoir une parodontite que les autres femmes de poids normal. Dans cette étude on n'a pas trouvé de relation entre obésité chez les hommes et un risque plus élevé de parodontite.

Une analyse de données tirée de NHANES III montre que dans une population obèses âgée de 18 à 34 ans, la parodontite (définie par la présence d'au moins un site présentant à la fois une perte d'attache > 3mm et une profondeur de sondage >4mm) était 76% plus fréquente que dans un groupe âge en rapport ayant un poids normal.

Chez les personnes de moins de 40 ans, les radiographies rétro-alvéolaires montrent une alvéolyse plus fréquente chez les obèses alors que chez les plus de 40 ans aucune différence n'a été observée.

De plus, la localisation de l'accumulation de graisse joue un rôle prépondérant ; en effet, l'augmentation de la graisse viscérale a plus d'impact sur la perte d'attache et la profondeur de sondage qu'une simple augmentation de l'IMC.

3.4.1. Aspects macroscopiques [59]

Dans cette étude, il est question de mettre en parallèle les indices parodontaux et l'augmentation de l'indice de masse corporelle.

On note ainsi que plus l'IMC augmente, plus on a une fréquence importante de dents présentant des poches parodontales supérieures à 4mm.

Association between body mass index (BMI) and incidence of teeth with deepened (4 mm deep or deeper) periodontal pockets during a four-year follow-up among subjects who had periodontal infection (teeth with deepened periodontal pockets) in the baseline examinations. Unadjusted and adjusted¹ incidence rate ratios (IRR) with 95% confidence intervals (CI).

BMI	Teeth with periodontal pockets \geq 4 mm	
	Unadjusted IRR (95% CI) n = 228	Adjusted IRR (95% CI) n = 207
Less than 25.0	1.0	1.0
25.0–29.9	1.1 (0.8–1.5)	1.0 (0.7–1.4)
30.0 or more	1.2 (0.8–1.7)	1.1 (0.8–1.7)
Continuous variable	1.01 (0.98–1.04)	1.01 (0.97–1.04)

¹ Adjusted for gender, age (continuous variable), education, presence of dental plaque, dental attendance pattern, toothbrushing frequency, periodontal treatment and number of teeth (offset variable).

Association between the number of teeth with deepened (4 mm deep or deeper) periodontal pockets and obesity (body mass index 30 or more). Unadjusted and adjusted odds ratios (OR) with 95% confidence intervals (CI).

Number of teeth with deepened periodontal pockets	Obesity	
	Unadjusted OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI)
Total population¹	n = 2,783	n = 2,571
0	1.0	1.0
1-3	1.1 (0.9-1.5)	1.2 (0.9-1.6)
4-6	1.2 (0.9-1.8)	1.3 (0.9-1.9)
7 or more	1.9 (1.4-2.5)	1.8 (1.3-2.4)
Never-smokers²	n = 1,296	n = 1,217
0	1.0	1.0
1-3	1.5 (1.0-2.3)	1.5 (1.0-2.3)
4-6	1.4 (0.8-2.4)	1.3 (0.7-2.4)
7 or more	2.5 (1.7-3.8)	2.4 (1.5-3.8)

¹ Adjusted for gender, age (continuous variable), education, number of teeth, smoking, frequency of physical exercise, self-reported health, daily energy intake (continuous variable) and proportions of fats, carbohydrates and proteins in daily energy intake (continuous variables), ² Adjusted for gender, age (continuous variable), education, number of teeth, frequency of physical exercise, self-reported health, daily energy intake (continuous variable) and proportions of fats, carbohydrates and proteins in daily energy intake (continuous variables).

Tableau 4 : relation entre l'IMC et la profondeur de poches

Pour ce qui est de la quantité de biofilm dentaire, nous constatons qu'elle est plus importante chez les hommes obèses que chez les femmes obèses.

Association between the number of teeth with deepened (4 mm deep or deeper) periodontal pockets and obesity (body mass index 30 or more), stratified according to gender. Adjusted odds ratios (OR) with 95% confidence intervals (CI).

Number of teeth with deepened periodontal pockets	Obesity	Obesity
	OR (95% CI)	OR 95% CI
Total population¹	Among men (effective n = 1,176)	Among women (effective n = 1,395)
0	1.0	1.0
1-3	1.2 (0.8-2.0)	1.2 (0.8-1.9)
4-6	1.5 (0.9-2.5)	1.2 (0.7-2.0)
7 or more	2.2 (1.4-3.4)	1.3 (0.8-2.2)
Never-smokers²	Among men (effective n = 468)	Among women (effective n = 749)
0	1.0	1.0
1-3	1.3 (0.6-2.6)	1.7 (0.9-3.1)
4-6	1.4 (0.6-3.3)	1.3 (0.5-3.0)
7 or more	2.8 (1.4-5.4)	2.0 (0.9-4.2)

¹ Adjusted for age (continuous variable), education, number of teeth, smoking, frequency of physical exercise, self-reported health, daily energy intake (continuous variable) and proportions of fats, carbohydrates and proteins in daily energy intake (continuous variables), ² Adjusted for age (continuous variable), education, number of teeth, frequency of physical exercise, self-reported health, daily energy intake (continuous variable) and proportions of fats, carbohydrates and proteins in daily energy intake (continuous variables).

Tableau 5 : relation entre le nombre de dents présentant des poches > 4mm et l'obésité

Association between the presence of dental plaque and obesity (body mass index 30 or more). Adjusted odds ratios (OR) with 95% confidence intervals (95% CI).

Presence of dental plaque	Obesity OR (95% CI)	Obesity OR (95% CI)	Obesity OR (95% CI)
Total population¹			
	Total (effective n = 2,565)	Among men (effective n = 1,171)	Among women (effective n = 1,394)
None	1.0	1.0	1.0
On gingival margins only	1.3 (1.0–1.7)	1.3 (0.9–1.9)	1.2 (0.9–1.7)
Also elsewhere	1.4 (0.9–2.2)	1.5 (0.9–2.6)	1.0 (0.5–2.1)
Never-smokers²			
	Total (effective n = 1,214)	Among men (effective n = 466)	Among women (effective n = 748)
None	1.0	1.0	1.0
On gingival margins only	1.4 (1.0–2.0)	1.5 (0.7–3.1)	1.3 (0.8–2.1)
Also elsewhere	1.2 (0.6–2.5)	1.1 (0.4–3.0)	1.5 (0.6–3.9)

¹ Adjusted for gender (not in stratified analyses according to gender), age (continuous variable), education, number of teeth, smoking, frequency of physical exercise, self-reported health, daily energy intake (continuous variable) and proportions of fats, carbohydrates and proteins in daily energy intake (continuous variables), ² Adjusted for gender (not in stratified analyses according to gender), age (continuous variable), education, number of teeth, frequency of physical exercise, self-reported health, daily energy intake (continuous variable) and proportions of fats, carbohydrates and proteins in daily energy intake (continuous variables).

Tableau 6 : relation entre l'obésité et la quantité de biofilm dentaire

Les résultats indiquent que l'obésité est associée à la progression de la maladie parodontale avec une corrélation significative entre l'IMC, la profondeur de poches et des comportements d'hygiène orale médiocres.

3.4.2. Aspects microscopiques

3.4.2.1. Au niveau gingival [60]

Une étude métabolique des tissus, surtout des tissus conjonctifs inflammés sous-épithéliaux chez les patients présentant un syndrome métabolique dû au surpoids semble essentielle pour comprendre l'altération de la qualité de la gencive et de la santé bucco-dentaire chez ce groupe à risque.

Quand on compare les aspects microscopiques de la fibromusculaire gingivale des sujets présentant un syndrome métabolique et des dyslipidémies avec le groupe contrôle, on note que le premier groupe présente un épithélium d'épaisseur variable, avec des zones fines, et de rares sites d'ulcération superficielle et d'acanthose. Le tissu conjonctif sous-jacent présente des vaisseaux sanguins ectasiques (c'est-à-dire une augmentation de volume du vaisseau au-delà de la normale) entourés d'un important infiltrat inflammatoire à prédominance lymphoplasmocytaire.

Des biopsies de la muqueuse gingivale du groupe contrôle montre un épithélium squameux de type histologique normal, avec une fine couche de kératine et de rares sites de parakératose.

Le tissu conjonctif sous-jacent est formé de petites papilles qui entrent dans l'épithélium, appelées papilles dermiques.

Les biopsies du groupe test montrent une activité mitotique élevée dans la couche basale de l'épithélium qui s'accompagne de promeus inflammatoire, de vacuolisation des cellules épithéliales et d'acanthose dans le stratum spinosum. La parakératose et les restes de noyaux des cellules épithéliales sont présents dans la partie superficielle de l'épithélium. Les capillaires et les vaisseaux sont dilatés avec un phénomène de thrombose accompagné d'un infiltrat lymphoplasmocytaire périvasculaire. Chez les sujets diabétiques, on constate la dégradation du tissu conjonctif à cause d'une inflammation importante qui entraîne la destruction des fibres de collagène et une fibrose du conjonctif.

Dans cette analyse, on a utilisé la coloration au PAS–Alcian dans le but de mettre en évidence les mucopolysaccharides, le glycogène étant coloré en rouge et les protéoglycanes en bleu-violet. Dans les biopsies de sujets diabétiques, on note un affinement de la membrane basale des petits vaisseaux sanguins et une accumulation PAS-positif de glycogène dans la couche basale de l'épithélium. La présence de grandes quantités de glycogène est responsable de modification volumique de la gencive, car le glycogène étant une substance hydrophile, il attire l'eau et les liquides dans les tissus. On note également des mucopolysaccharides à la limite entre épithélium et tissu conjonctif.

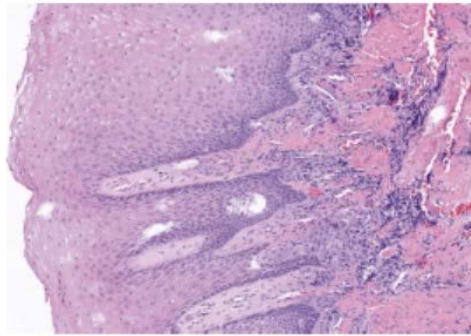


Figure 1 – Gingival biopsy taken from a 35-year-old healthy subject. Normal aspect of epithelium layers, dermal papillae and connective tissue (HE stain, ob. 10 \times).

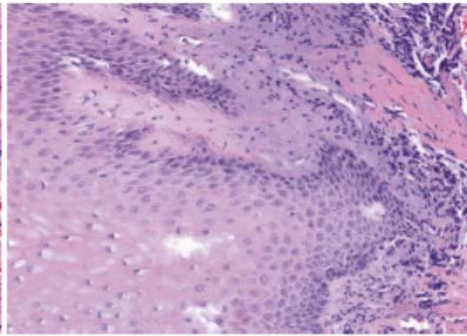


Figure 2 – Detail of previous figure. Vacuolization in spinocellular layer (HE stain, ob. 40 \times).

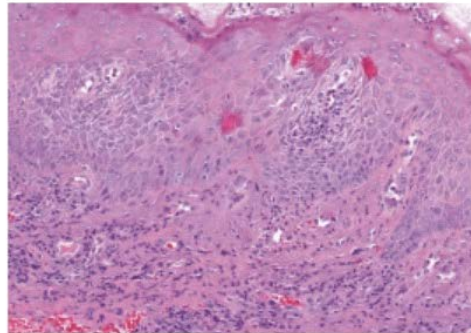


Figure 3 – Biopsy taken from a 46-year-old diabetic patient. Dermal papillae are flattened, dilated capillaries, vasodilatation and thrombosis in connective tissue vessels (HE stain, ob. 20 \times).

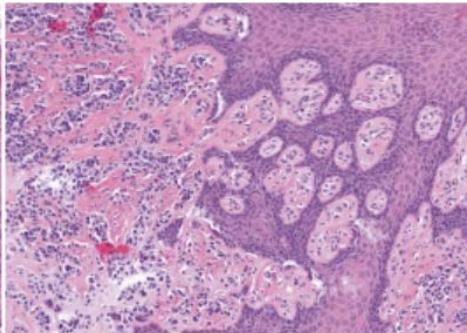


Figure 4 – Gingival biopsy taken from a 38-year-old diabetic patient. Acanthosis, proliferation of epithelium in chorion, islands of epithelium into the connective tissue (HE stain, ob. 20 \times).

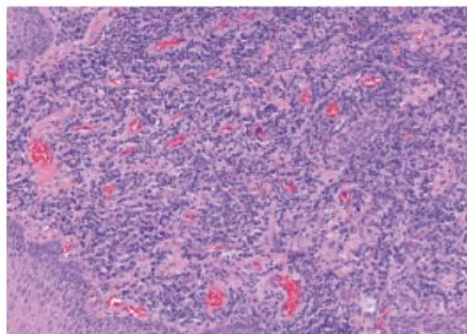


Figure 5 – Biopsy taken from a 40-year-old diabetic patient. Rich inflammatory infiltrate, rich vasculature of stroma (HE stain, ob. 20 \times).

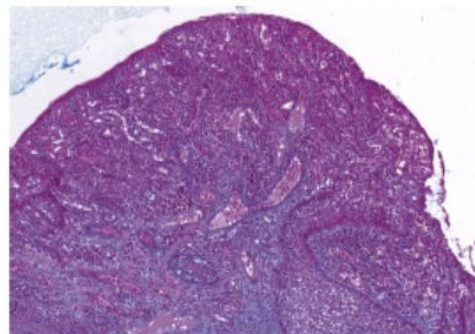


Figure 6 – Gingival biopsy taken from a 47-year-old diabetic patient. Rich inflammatory infiltrate, numerous dilated blood vessels, with thicker basal vascular membrane, both in epithelium and connective tissue (PAS–Alcian stain, ob. 10 \times).

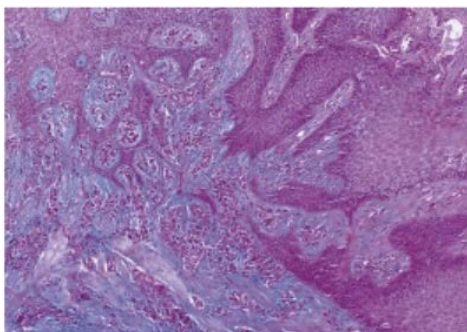


Figure 7 – Gingival biopsy taken from a 42-year-old diabetic patient. High quantities of acid mucopolysaccharides in the connective tissue. Collagen fibers lost their functional distribution (PAS–Alcian stain, ob. x20).

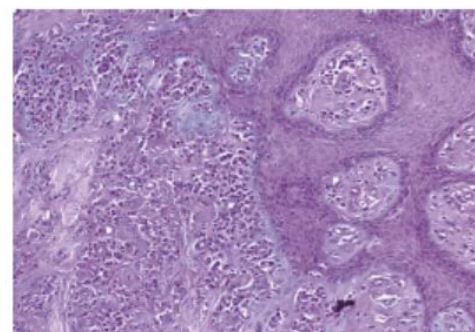


Figure 8 – Detail of previous figure (PAS–Alcian stain, ob. 40 \times).

Figure 18 : modification de l'aspect microscopique de la gencive chez le sujet obèse diabétique par rapport à un sujet contrôlé (étude histologique de Monea A, Mezei T, Monea M)

Plusieurs études rapportent qu'une réponse inflammatoire altérée conduit à une diminution des fonctions des neutrophiles et/ou des monocytes et macrophages. De plus, Safkan-Seppala et al. ont observé que chez les patients diabétiques (l'analyse histologique montre une concentration très élevée de cellules plasmiques et une faible quantité de lymphocyte associée) une réduction des fibroblastes, du collagène et des péricytes autour des capillaires. Les cellules endothéliales apparaissent également dilatées et dans le tissu conjonctif gingival des diabétiques on constate la présence de corps de Russell. Il s'agit de structures vacuolaires, claires, arrondies qui représentent les aires du réticulum endoplasmique granuleux dilaté par des immunoglobulines.

D'autres études rapportent des dysfonctions des tissus vasculaires, qui interfèrent avec le transport des nutriments et la migration des lymphocytes depuis le tissu gingival : ces dysfonctions conduisent à une réduction de la perfusion en oxygène et une réduction de la capacité à excréter les toxines. Un contrôle glycémique médiocre et une installation de la pathologie sur le long terme empirent l'état des tissus gingivaux. En effet, les petits vaisseaux de la gencive subissent des altérations microangiopathiques et une obstruction due à leur affinement.

Aspriello et al. suggèrent que le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) pourrait jouer un rôle majeur dans l'ischémie tissulaire. Les auteurs ont étudié les fonctions du VEGF sur les microvaisseaux de la gencive dans les groupes diabétiques et sains. Le VEGF devrait déterminer l'ischémie tissulaire, l'angiogenèse et l'altération des taux d'hémoglobine glyquée chez les patients atteints de micro-valvulopathie due au diabète et à la maladie parodontale. L'angiogenèse, notamment, semble favoriser l'inflammation chronique, causée par l'augmentation de la production de cytokines et autres facteurs pro-inflammatoires.

D'autre part, les chercheurs ont proposé une méthode d'étude des taux d'angiogenèse, basée sur les estimations de quantité d'anticorps à travers une membrane protéique (CD 34), présents dans les cellules pré-endothéliales. Une étude menée sur des sujets diabétiques et non diabétiques atteints de parodontite chronique montrent des concentrations plus élevées de VEGF ainsi qu'une importante densité micro-vasculaire chez les diabétiques de type 1 comparé aux types 2 et aux sujets sains. De nombreuses recherches menées avec la microscopie électronique montrent une augmentation significative de la largeur des cellules de l'épithélium basal, chez les sujets diabétiques de type 1 comparés au sujet du groupe contrôle. Les complications vasculaires, due à une hyperglycémie prolongée apparaissent. En effet, des protéines modifiées, à savoir les produits terminaux de la glycation (PTG ou advanced glycation end-products, AGEs en anglais), peuvent induire un stress

oxydatif au niveau de la gencive. La conséquence est une destruction rapide des tissus parodontaux, qui peut être mise en évidence par la production de marqueurs biologiques.

Selon les biopsies pratiquées chez les patients obèses et diabétiques, on en conclut que ces états pathologiques induisent des changements histologiques et histochimiques dans l'épithélium et les tissus conjonctifs gingivaux. Au niveau épithélial, on constate une mitose accélérée de la couche basale, une acanthose dans la couche spinocellulaire et une hyperkératose dans la couche la plus superficielle. De plus, au niveau épithélial, des capillaires dilatés avec thrombose vasculaire sont visibles. Au niveau du tissu conjonctif, le diabète induit un infiltrat lymphoplasmocytaire qui désorganise la structure des fibres conjonctives. L'épithélium gingival pénètre dans le chorion sous-jacent et les ilots cellulaires rencontrent le tissu conjonctif. Selon les preuves scientifiques de différentes études, tous ces changements dépendent de la durée d'installation de la pathologie et du contrôle glycémique du patient, et se produisent indépendamment de la présence d'une maladie parodontale.

3.4.2.2. Au niveau de l'os alvéolaire [61]

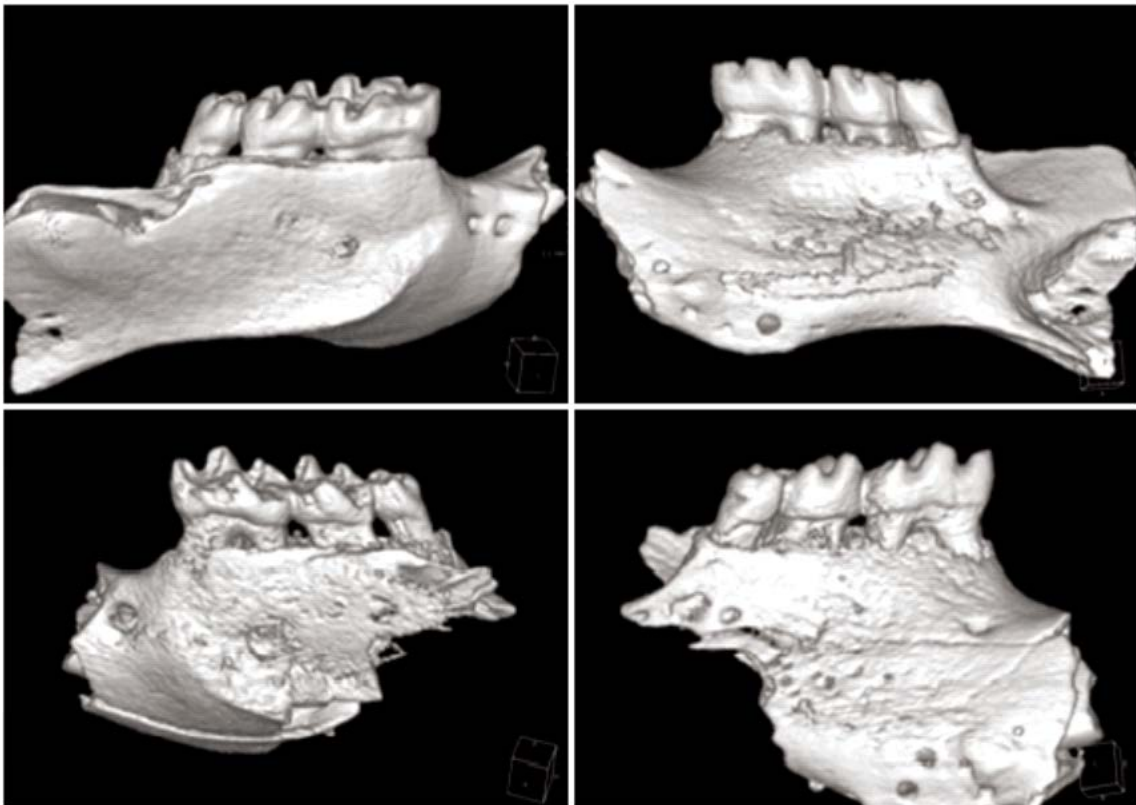
Des mâchoires de rats diabétiques et non-diabétiques ont été disséquées et fixées au formol 10%. L'évaluation radiographique tridimensionnelle de l'os alvéolaire a été réalisée via microscopie tomographique assistée par ordinateur (micro-CT, Skyscan 1076R, Skyscan, Aartselaar, Belgium). Les spécimens sont scannés à une résolution de 35 μm (100 kV, 100 μA) et les données sont converties en DICOM pour la reconstruction 3D (OnDemand 3DR, Cybermed, Seoul, Korea). On observe autour des dents une perte d'os aussi bien dans le groupe diabétique que dans le groupe contrôle au niveau de la jonction amélo-cémentaire. Néanmoins, le schéma de destruction osseuse chez les souris diabétiques est beaucoup plus prononcé et irrégulier. On note des anfractuosités marquées.



Stereomicroscope images of buccal and lingual aspects of control (A, B) and diabetic (C, D) animals. Note the ruffled and nibbled bone surface at the alveolar crest area (arrow) in the diabetic animals, whereas a relatively smoother surface can be observed in the control animals (Alizarin-red stain, $\times 400$).

Figure 19 : modifications de l'aspect de l'os alvéolaire mises en évidence par stéréo microscope chez un sujet diabétique comparé à un sujet sain (J Periodontal Implant Sci 2010;40:49-55)

La radiographie confirme les résultats de l'analyse stéréomicroscopique. Une image plus claire de la destruction osseuse est obtenue par la radiographie. Le niveau de perte osseuse semble similaire dans les deux groupes mais on constate une destruction plus importante et plus agressive chez la souris diabétique.



Three-dimensional reconstructed micro-computerized tomography images of buccal (left) and lingual (right) aspects of the control (upper row) and diabetic (lower row) animals. Alveolar bone loss was observed from the cemento-enamel junction level of the tooth in both groups with slightly more loss in the diabetic animals. The margin of the crestal bone and the overall surface of the alveolar bone presented a ruffled and nibbled appearance when compared to the controls.

Figure 20 : reconstruction tridimensionnelle de l'os alvéolaire chez un sujet diabétique comparée à un sujet sain (J Periodontal Implant Sci 2010;40:49-55)

Des études précédentes ont prouvé que le diabète touche également les tissus minéralisés. La perte d'os alvéolaire est plus importante chez les sujets diabétiques. Les recherches sur ce syndrome métabolique ont montré une baisse de l'expression d'un gène codant pour la différenciation des ostéoblastes, une baisse de la production de facteurs de croissance et une moindre production de matrice extracellulaire, ce qui compromet la formation d'os.

De plus, l'accumulation de produits terminaux de la glycation (PTG) altère la cicatrisation osseuse en favorisant l'apoptose cellulaire. En effet, de récentes études ont prouvé le rôle important de l'apoptose cellulaire dans les complications du diabète et mettent en relation diabète et production de facteurs pro-apoptotiques comme les radicaux oxygénés libres, le tumor necrosis factor et les PTGs.

3.4.3. Aspects microbiologiques

L'un des premiers chercheurs à avoir émis l'hypothèse d'une relation entre la flore orale et l'obésité fut le Docteur Goodson, en 2009. Son article, publié dans la revue « Journal of Dental Research » soulève la question du potentiel rôle de la microflore orale bactérienne dans l'épidémie actuelle d'obésité [Goodson et al.2009]. S'appuyant sur la théorie de « l'infectiobésité » et les découvertes récentes faites sur les relations entre microbiote intestinal et obésité, Goodson montre dans une étude cas-témoin (313 femmes en surpoids versus 232 femmes de poids normal) que le nombre de bactéries salivaires est plus élevé chez les femmes en surpoids d'une part et que d'autre part une espèce de bactérie le *Selenomonas noxia* du phylum Firmicutes est représentée chez 98,4 % des femmes en surpoids versus 80 % chez les femmes de poids normal.

A l'instar des découvertes faites sur le rôle du metagénome intestinal comme acteur privilégié du métabolisme énergétique, Goodson propose plusieurs hypothèses physiopathologiques pour expliquer les relations entre flore orale et obésité. Trois pistes de recherche à évaluer sont retenues :

- La première hypothèse est que la flore orale contribuerait à augmenter l'efficacité du métabolisme énergétique et la captation d'énergie : selon ce principe, un faible apport d'énergie supplémentaire (100 calories /jour) sans modification conséquente du régime alimentaire pourrait accroître la masse grasse de façon significative.
- La deuxième hypothèse est que la flore orale stimulerait l'appétence et l'augmentation des quantités ingérées favoriserait la prise de poids.
- La troisième hypothèse met en avant les liens étroits entre microflore et inflammation : la flore orale par le biais de l'augmentation des taux des médiateurs de l'inflammation tel les TNF ou la réduction des taux d'adiponectine, aggraverait l'insulino-résistance en lien avec l'obésité.

Goodson conclut sur les limitations de cette étude qui ne comporte pas de données sur les apports énergétiques, le régime alimentaire, ou l'exercice physique. Il suggère que ces données puissent être prises en considération dans des futures recherches.

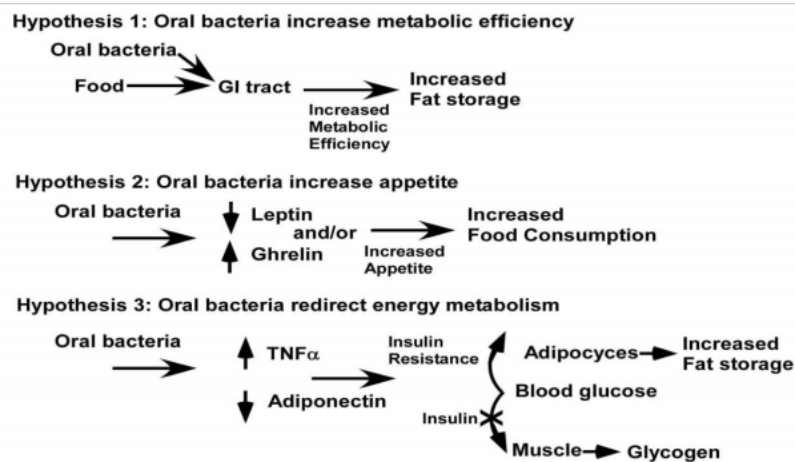


Figure 21 : Possibles mécanismes par lesquels les bactéries orales pourraient interagir sur le poids et déclencher le cercle vicieux de « l'infectiobésité » (Goodson et al. 2009)

Une autre étude cas témoin récente réalisée chez des adolescents corrobore les résultats des travaux de Goodson en ce qui concerne l'analyse quantitative de flore orale. Zeigler et al. trouvent une association significative entre le nombre de bactéries du sulcus gingival et l'obésité : cette association est indépendante des facteurs de confusion tels l'hygiène buccodentaire, les maladies chroniques, les médicaments, la fréquence des repas, l'indice de saignement au sondage, et le taux de débit salivaire. Sur les 40 espèces bactériennes identifiées, 32 ont été trouvées en quantité plus importante chez les adolescents obèses en comparaison aux adolescents non obèses [Zeigler *et al.* 2012]. Les auteurs n'ont cependant pas mis à jour un ratio Firmicutes/ Bacteroidetes particulier à la flore orale des obèses.

3.4.3. Aspects immunologiques

Les cytokines produites par les macrophages et les cellules dendritiques créent un milieu qui détermine la différenciation des sous-ensembles de cellules T effectrices et des anticorps synthétisés. Les cytokines agissent pour cela de concert avec d'autres voies de signalisation, comme la reconnaissance intercellulaire via la présentation antigénique et les molécules de co-stimulation. Ainsi en fonction du milieu créé les cellules T naïves pourront donner des cellules Th1, Th2, Th17 et T régulatrices (Treg). (Pershaw et Taylor, 2011).

La nature de la réponse immunitaire adaptative au cours des parodontites dépend d'une interaction complexe entre les divers réseaux immunologiques sous le contrôle des cellules T notamment la balance entre deux sous-classes effectrices de cellules T CD4⁺ : Th1 et Th2.

Lorsque les lymphocytes Th1, sécréteurs d'IL-2 et d'interféron gamma (INF γ) prédominent dans l'infiltrat inflammatoire, la réponse immunitaire est de type IV (hypersensibilité retardée),

caractéristique de la gingivite : autrement-dit, il s'agit d'une réponse immunologique contrôlée qui deviendrait chronique par la persistance de la stimulation bactérienne. Les cytokines produites par les lymphocytes Th1 favorisent une réponse immunitaire cellulaire, associée aux lésions stables, orchestrée par les macrophages, les cellules NK, et les lymphocytes T CD8+. (Ohlrich et al., 2009).

Les lymphocytes Th2, sécréteurs d'IL-4, d'IL-5, d'IL-10 et d'IL-13 sont responsables de la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes producteurs d'anticorps, favorisant donc une réponse immune humorale ; ces lymphocytes seraient associés aux parodontites chroniques, aux lésions destructrices (Ohlrich et al., 2009), potentiellement par l'augmentation de la sécrétion d'IL-1B par les cellules B (Pershaw et Taylor, 2011)

Il semble qu'il y ait en réalité un mélange de cytokines Th1 et Th2, ou une prédominance d'un type plutôt qu'un autre. Ceci peut s'expliquer entre autre par le nombre d'espèces bactériennes qui peuvent interagir avec le système immunitaire, et, par le fait que les tissus affichent différents stades histologiques de la maladie, différents états de l'activité ou différentes formes de parodontites susceptibles d'exprimer des profils de cytokines hétérogènes. Ainsi, bien que les données semblent s'accorder sur l'association d'une réponse Th2 aux parodontites chroniques, les rôles de ces deux sous-classes ne sont pas, à ce jour clairement définis. (Schenkein, 2006)

Les cellules Th17 sécrètent de l'IL-17, dont l'expression semble augmentée au cours de la parodontite, jouent un rôle important dans l'immunité contre les bactéries extracellulaires, contribuent à l'inflammation (Pershaw et Taylor, 2011) et participeraient également à l'apparition de maladies auto-immunes (Ohlrich et al., 2009).

Les cellules Treg CD4+ CD25+ joueraient également un rôle dans la maladie parodontale, leur augmentation au cours des parodontites serait proportionnelle à celle des cellules B (Ohlrich et al., 2009). Elles sécrètent de l'IL10 et du TGF-B, limitant l'inflammation, ont un rôle dans la régulation d'autres sous-ensembles de cellules T et contribuent au maintien de la tolérance contre les autoantigènes s'opposant ainsi à l'auto-immunité. (Pershaw et Taylor, 2011).

Conclusion :

La relation entre l'obésité et les maladies parodontales a été largement étudiée ces dernières années. Ces deux entités pathologiques présentent des facteurs de risque communs fondés sur l'alimentation mais surtout sur le processus inflammatoire. Un risque parodontal accru chez les obèses est aujourd'hui reconnu. L'inflammation systémique de bas grade et l'altération de la réponse immunitaire innée semblent fortement impliquées dans cette association. De nombreuses études ont

montré des corrélations entre les maladies parodontales, le diabète, l'hypertension artérielle et les dyslipidémies. D'un autre côté, la sécheresse buccale engendrée par le syndrome d'apnée du sommeil contribue également à une irritation des gencives. Celle-ci se trouve parfois entretenue par les dispositifs d'avancée mandibulaire qui causent inconfort, saignement et inflammation des gencives.

En outre, nous avons découvert que la flore intestinale des obèses présentait des bactéries différentes de celle de sujets sains. On parle alors d'« infectiobésité », processus qui tendrait à développer une pression sélective de bactéries, *Selenomonas Noxia* notamment, retrouvées également dans la cavité buccale et qui expliquerait en plus la susceptibilité aux maladies parodontales. A cela s'ajoutent les particularités salivaires de l'obèse, à savoir, la présence de taux élevés d'orosomucoïdes et d'a-défensines, marqueurs d'une inflammation chronique.

Cependant, la source majeure d'inflammation dans l'organisme d'un individu obèse réside dans le tissu adipeux et sa production de facteurs inflammatoires par les adipokines : leptine et resistine. En plus d'être un organe endocrine fortement actif chez l'obèse, le tissu adipeux est également le siège d'une accumulation de macrophages et d'une fibrose. Cette anomalie du tissu adipeux contribue à l'inflammation de bas grade, à laquelle s'ajoute bien souvent un déséquilibre hormonal en œstrogènes.

Enfin, nous avons pu constater qu'une des théories de l'apparition de l'insulino-résistance réside dans la chronicisation de l'inflammation. Or, le diabète présente comme caractéristique principale d'augmenter le risque de développer une maladie parodontale. Nous sommes donc en présence d'un véritable cercle vicieux d'auto-entretien de la maladie parodontale via les phénomènes inflammatoires et la persistance de l'insulino-résistance chez le sujet obèse.

IV. EFFETS DE LA PERTE DE POIDS SUR LA REPONSE AU TRAITEMENT DE LA MALADIE PARODONTALE

4.1. Les indications d'une chirurgie bariatrique [62]

Selon les recommandations de la HAS, la décision de chirurgie bariatrique doit s'inscrire dans une prise en charge globale et s'accompagner d'une éducation thérapeutique, d'une observance des règles hygiéno-diététiques et d'un suivi dans des établissements autorisés en soins de suite et de réadaptation (SSR).

La chirurgie bariatrique est indiquée par décision collégiale, prise après discussion et concertation pluridisciplinaire (accord professionnel), chez des patients adultes réunissant l'ensemble des conditions suivantes :

- patients avec un IMC > 40 kg/m² ou bien avec un IMC > 35 kg/m² associé à au moins une comorbidité susceptible d'être améliorée après la chirurgie (notamment maladies cardio-vasculaires dont HTA, syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil et autres troubles respiratoires sévères, désordres métaboliques sévères, en particulier diabète de type 2, maladies ostéo-articulaires invalidantes, stéatohépatite non alcoolique) (grade B) ;
- en deuxième intention après échec d'un traitement médical, nutritionnel, diététique et psychothérapeutique bien conduit pendant 6-12 mois (grade B)
- en l'absence de perte de poids suffisante ou en l'absence de maintien de la perte de poids (grade B)
- patients bien informés au préalable (accord professionnel), ayant bénéficié d'une évaluation et d'une prise en charge préopératoires pluridisciplinaires (grade C) ;
- patients ayant compris et accepté la nécessité d'un suivi médical et chirurgical à long terme (accord professionnel) ;
- risque opératoire acceptable (accord professionnel).

Des données préliminaires (études comparatives randomisées monocentriques, d'effectif faible et de suivi court) ont montré que la chirurgie bariatrique pourrait améliorer les comorbidités, en particulier le diabète de type 2, chez des sujets avec IMC entre 30 et 35 kg/m².

Les contre-indications de la chirurgie bariatrique sont représentées par (accord professionnel) :

- les troubles cognitifs ou mentaux sévères ;
- les troubles sévères et non stabilisés du comportement alimentaire ;
- l'incapacité prévisible du patient à participer à un suivi médical prolongé ;
- la dépendance à l'alcool et aux substances psychoactives licites et illicites ;
- l'absence de prise en charge médicale préalable identifiée ;
- les maladies mettant en jeu le pronostic vital à court et moyen terme ;
- les contre-indications à l'anesthésie générale.

Certaines de ces contre-indications peuvent être temporaires. L'indication de la chirurgie doit pouvoir être réévaluée après la prise en charge et la correction de ces contre-indications (accord professionnel).

4.2. Etudes montrant la relation entre un groupe témoin et un groupe d'individus ayant subi une chirurgie par By-Pass et la réponse au traitement parodontal non chirurgical [63]

L'obésité est un problème majeur de santé publique et représente un facteur de risque supplémentaire pour différentes pathologies systémiques chroniques comme le diabète, l'hypertension, l'infarctus du myocarde, ce qui augmente la mortalité.

Comme nous l'avons étudié précédemment, l'association entre obésité et maladie parodontale a été prouvée pour la première fois grâce aux rats de Perlstein et Bissada (1977) et plus récemment de nombreuses études soutiennent cette thèse. L'état hyperinflammatoire retrouvé chez les obèses, se pose comme le mécanisme pouvant expliquer cette association. Genco et al. suggèrent que l'état inflammatoire de bas grade pourrait se traduire par une augmentation de la résistance à l'insuline, ce qui prédispose au diabète et qui s'avère augmenter la susceptibilité à la maladie parodontale.

Une récente revue systématique a conclu que la chirurgie bariatrique indiquée pour les obésités sévères à modérées constitue une intervention plus rentable niveau coût-bénéfice et

bénéfice-risque que les autres traitements non chirurgicaux. La chirurgie procure une perte de poids importante et durable chez les patients atteints d'obésité morbide qui montrent une amélioration de leurs comorbidités. En effet, Schauer et al. ont montré que la CB constitue un traitement probant du diabète de type 2 car on observe le changement de sécrétions hormonales provenant du tractus gastro-intestinal ainsi que la réduction des médiateurs de l'inflammation comme le tumor necrosis factor- alpha (TNF- α), l'interleukin-6 (IL-6), et la leptine après la chirurgie.

En outre, selon Lakkis et al. (2012) la réduction des cytokines pro-inflammatoires secondaire à une perte de poids significative, pourrait avoir un effet indirect bénéfique sur la santé parodontale. C'est pourquoi le but de cette étude est de prouver dans quelle mesure la perte de poids après CB améliore la réponse au traitement parodontal par curetage des poches et surfaçage des racines.

L'échantillon se compose d'obèses se rendant à l'hôpital universitaire de Cleveland Ohio. L'étude a été menée de janvier à octobre 2010. Les sujets sont âgés d'au moins 18 ans et présentent une parodontite chronique qui se décrit par une perte d'attache d'au moins 2mm avec minimum 20 dents présentes. Leur IMC est $> 30 \text{ kg/m}^2$ et ont subi une perte de poids d'au moins 40% après CB. Sont exclus de l'étude les femmes enceintes, les patients soignés par corticoïdes et ceux ayant subi un traitement parodontal l'année précédant l'étude. Nous avons donc 30 patients obèses dont, d'une part, 15 individus ayant bénéficié de CB et ayant maintenu une perte de poids supérieure à 40% 6 mois après l'intervention, d'autre part 15 individus servant de groupe contrôle n'ayant ni bénéficié de la CB ni perdu de poids. Les participants ont eu un examen parodontal complet incluant la profondeur de sondage (PD), le niveau d'attache Clinique(CAL), en 6 points par dent, l'indice gingival de silness et Loe (GI), l'indice de biofilm dentaire de silness et loe (PI), le pourcentage de sites saignant au sondage (BOP). La thérapeutique parodontale non chirurgicale consiste en une motivation à l'hygiène orale et un surfaçage sous-gingival et un polissage des racines. Une réévaluation est prévue 4 à 6 semaines après l'intervention par le même opérateur.

Les résultats montrent qu'il n'a pas été retrouvé de différence significative au regard de l'âge, du sexe ou du nombre de dents présentes entre le groupe CB et le groupe contrôle. La seule différence significative résidait dans l'indice de masse corporelle qui était de 35.1 kg/m^2 dans le groupe contrôle et de 39.4 kg/m^2 dans le groupe CB. Les indices PD, CAL, BOP et GI étaient nettement plus bas chez le groupe CB comparé au groupe contrôle tandis que l'indice de plaque était sensiblement le même dans les deux groupes. De plus, les deux groupes montrent une amélioration des mesures parodontales après le traitement. Néanmoins le groupe CB présente de bien meilleurs chiffres : une amélioration de la profondeur de sondage (-0.45 versus 0.28 mm), niveau d'attache clinique (+0.44 versus 0.30 mm), indice gingival (1.03 versus 0.52) comparé au groupe contrôle. La réduction des sites saignant au sondage était également plus importante chez les individus ayant bénéficié de la CB.

Ces résultats montrent une meilleure réponse globale au traitement parodontal chez les participants ayant bénéficié de chirurgie bariatrique. A noter que ces différences s'observent du fait que les sujets retenus pour la CB souffrent d'obésité morbide. On ne noterait pas de si grande différence de réponse au traitement en étudiant la réponse au traitement chez des sujets atteints d'obésité de classe I ou II.

L'explication la plus fiable actuellement nous révèle qu'après perte de poids induite par CB, on note une réduction des adipocytes qui peut être à l'origine de la baisse des adipokines et par conséquent des médiateurs de l'inflammation sécrétés par ces cellules adipeuses. La baisse de l'inflammation systémique est associée à un nombre plus réduit d'adipocytes, ce qui jouerait également un rôle dans la baisse de l'insulino-résistance, la baisse du taux de glucose dans le sang et ainsi conduirait à de meilleurs résultats après la thérapie parodontale. Rubino et al. décrivent une baisse significative du glucose dans le sang, de l'insuline et de la leptine seulement 3 semaines après la CB alors qu'il n'existait encore pas de différence significative dans le poids des patients. Les autres attribuent ces résultats aux changements hormonaux consécutifs à l'intervention chirurgicale elle-même. En effet, après la CB, la nourriture et la sécrétion salivaire vont directement dans le jéjunum distal, court-circuitant le duodénum et le jéjunum proximal. Ce by-pass pourrait avoir stimulé le relargage d'hormones intestinales qui inhibent le centre de l'appétit du cerveau et suggère un mécanisme endocrine contrôlant la réponse à l'insuline. Dans la présente étude, les taux de glucose pré et post-chirurgicaux ont tendance à être plus bas après la CB.

Récemment, Shimada et al. ont établi que le traitement parodontal non chirurgical abaissait les taux sériques de leptine, d'IL-6 et de protéine C réactive dans la population générale. C'est pourquoi la réduction significative de la leptine après le traitement parodontal pourrait constituer un autre mécanisme pour la réduction du taux de glucose chez les patients souffrant de diabète ce qui réaffirme le rôle de la leptine dans l'inflammation et son double rôle en tant qu'hormone et cytokine.

4.3. Conséquences de la chirurgie bariatrique

4.3.1. Redistribution des adipocytes [64, 65, 66]

Un an après le by-pass gastrique, la composition corporelle se modifie et un pourcentage moyen de perte de poids est constaté. Il varie entre 28,65 et 6,23%. Outre la perte de poids, on observe des changements intrinsèques au niveau du tissu adipeux lui-même, entre graisse brune et graisse blanche. La graisse brune, en temps normal, est particulièrement abondante chez les nouveau-nés et chez les mammifères hibernants [64, 65]. Sa principale fonction est d'assurer, grâce à la lipolyse de ses adipocytes, la thermogénèse chez les animaux qui hibernent et les nouveau-nés qui ne sont pas

encore capables de frissonner. Sa localisation habituelle, au contact immédiat des principaux vaisseaux sanguins, facilite la diffusion dans tout l'organisme de la chaleur qu'elle produit (calorifère naturel, source de chaleur). La vascularisation et l'innervation sympathique sont richement développées. Chaque adipocyte, porteur de récepteurs bêta3-adrénergiques, est au contact d'une terminaison sympathique noradrénergique. Au lieu d'être couplée à la phosphorylation oxydative, l'énergie libérée par l'oxydation mitochondriale des acides gras a la capacité de se convertir en chaleur. La protéine mitochondriale responsable de ce découplage est la thermogénine ou UCP1 (pour UnCoupling Protein 1). Il existe une étroite corrélation entre le contenu en thermogénine, dont l'expression est contrôlée au niveau transcriptionnel par les catécholamines, et le potentiel thermogénique du tissu. L'adipocyte brun contient de la T4-5' déiodase, enzyme capable de convertir la T4 (tétraiodothyronine) circulante en triiodothyronine, et indispensable pour que la transcription du gène de l'UCP 1, et donc la réponse au froid des adipocytes bruns, soit maximale. L'invalidation du gène Ucp 1 conduit à constater que les animaux Ucp-/- sont très sensibles au froid, ne peuvent maintenir leur température à un niveau élevé et que leurs adipocytes bruns accumulent une quantité anormalement élevée de triglycérides, ce qui confirme le rôle essentiel de l'UCP dans la thermogénèse normalement induite par le froid.

Une étude de Vijgen et al. publiée dans le *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2012 avait pour but d'évaluer la quantité de graisse brune avant et après chirurgie bariatrique. Ici l'activité de la graisse brune a été mesurée par F-FDG-PET-CT et calorimétrie indirecte en appliquant de manière personnalisée un protocole de refroidissement. L'activité maximale de la graisse brune est observée dans un environnement basse température, juste au-dessus d'une température causant des frissons. Cette expérience montre que l'activité de la graisse brune était significativement plus élevée après perte de poids. Avant la chirurgie, on observait une activité de la graisse brune, induite par le froid, au niveau de dépôts supra-claviculaires sur 2 femmes sur 10 sujets. Néanmoins leur volume était faible. Tandis qu'après la CB, on a constaté la présence de cette graisse brune sur la moitié des sujets avec apparition de dépôts para-vertébraux. Ces changements s'expliqueraient par la perte de poids mais aussi par l'effet direct de la réduction du tissu adipeux sous-cutané. En effet, après chirurgie bariatrique chez la femme obèse, une réduction de la taille des cellules graisseuses sous-cutanées associée à une amélioration de la sensibilité à l'insuline est constatée. Ainsi, la perte de poids change radicalement la distribution thermique au niveau du corps. Les sujets obèses montrent un plus faible gradient de température entre les parties superficielles et profondes de la peau après exposition au froid ce qui indique un faible niveau de vasoconstriction. Ce gradient tend à augmenter après la CB et la perte de poids.

Une autre expérience a prouvé qu'après transplantation de graisse brune chez la souris, on observait à 8 semaines une meilleure tolérance au glucose et une augmentation de la sensibilité à

l'insuline. Cette amélioration de l'homéostasie métabolique s'accompagnait d'une réduction de la masse grasse 12 semaines après transplantation, sans que la masse maigre ne soit altérée. Les apports nutritionnels n'ont pas été modifiés mais on a constaté une augmentation des dépenses énergétiques. Les concentrations en triglycérides dans le muscle squelettique, le foie et les paramètres cardiovasculaires n'ont pas été affectés par la transplantation de graisse brune. On note que la transplantation de graisse brune dans le compartiment sous-cutané, contrairement au compartiment viscéral, n'améliore pas la tolérance au glucose. Ceci n'est pas dû à un manque de vascularisation du compartiment sous-cutané mais à une moindre expression de tyrosine hydroxylase, suggérant une moindre innervation induisant une inefficacité de la transplantation dans cette zone.

Une expérience plus poussée consiste à transplanter la graisse brune interscapulaire dans le compartiment viscéral de la même souris. Cette auto-transplantation a montré une augmentation significative de la tolérance au glucose. Cependant ces souris n'ont pas montré de perte de poids ni de masse grasse.

Les chercheurs ont ainsi émis l'hypothèse selon laquelle une quantité plus importante de graisse brune aurait un effet encore plus bénéfique. Ils ont ainsi transplanté 0,1 g de graisse brune de souris donneuses nourries sainement sur des souris nourries de manière très riche et grasse pendant 6 semaines. Ces souris ont poursuivi leur régime trop riche pendant 12 autres semaines et il en est ressorti que la transplantation avait atténué la prise de poids comparée au groupe témoin et que ce régime hypercalorique n'avait pas eu d'effet néfaste sur la tolérance au glucose de ces souris. Cette remarquable découverte démontre que la graisse brune d'un donneur sain conserve ses caractéristiques d'origine et ne prend pas les caractéristiques du receveur insulino-résistant.

Inversement, des chercheurs se sont mis à administrer à des souris, privées de leur graisse brune, un régime occidental à l'américaine. Après 12 semaines de ce régime, les souris étaient clairement obèses. Ces changements métaboliques étaient également accompagnés d'une hyperphagie et d'une augmentation de l'expression de tumor necrosis factor-alpha ainsi que d'une baisse de l'expression de GLUT4 et de l'ARN codant pour les récepteurs beta 3-adrénérgiques.

En résumé, nous pouvons affirmer que la CB modifie la localisation et le volume de territoire de graisse brune. Cette dernière, par son activité thermogénique, protégerait de l'obésité et de l'insulino-résistance. Donc, après CB, les conditions de comorbidité s'améliorent par redistribution du compartiment graisseux.

4.3.2. Réduction de l'appétit [67, 68]

Alors que les traitements pharmacologiques et les thérapies comportementales sont habituellement associés à une perte puis un regain de poids, la chirurgie bariatrique procure une perte de poids qui perdurera au moins 15 ans chez les patients obèses.

La chirurgie bariatrique est classée en 3 types de procédures chirurgicales : la chirurgie par malabsorption, par restriction et par combinaison des deux.

4.3.2.1 Anneau gastrique

Cette technique a été créée en 1993 et constitue l'une des méthodes les plus populaires de traitement chirurgical de l'obésité morbide. Elle consiste à mettre en place, par voie laparoscopique, un anneau autour de la partie proximale de l'estomac de manière à le diviser en deux compartiments permettant ainsi de réduire significativement la quantité d'apport alimentaire, et cela en assurant une sensation de satiété précoce. L'anneau, constitué de silicone, est ajustable grâce à un boîtier sous cutané à travers lequel il est possible d'injecter une solution saline par exemple. Ceci permet de modifier la taille de l'estomac. Ainsi, plus l'estomac est de petite taille plus l'apport alimentaire est restreint et plus la sensation de plénitude gastrique est prolongée.

Ce type de chirurgie restrictive réduit le risque de comorbidités.

4.3.2.2 Sleeve gastrectomie

Elle repose sur la résection verticale de la grande courbure de l'estomac emportant ainsi près deux tiers de celui-ci. Il s'agit d'une chirurgie purement restrictive, irréversible, qui aboutit à une tubulisation de l'estomac et donc à une réduction de son volume.

4.3.2.3 By pass de type Roux en Y

Cette technique consiste en la réduction du volume gastrique par la confection d'un petit réservoir à la partie proximale de l'estomac et par la réalisation d'une anastomose gastrojéjunale latéroterminale ainsi qu'une anastomose jéjunojéjunale terminotermine. De ce fait, la partie restante de l'estomac ainsi que le duodénum sont court-circuités. L'anse en Y peut être disposée en avant ou en arrière du colon et sa portion distale est anastomosée 20 cm en aval de l'angle de Treitz.

Cette procédure se traduit par une baisse de l'absorption de nutriments qui passent directement du jéjunum proximal à la partie terminale de l'iléon. Cette technique permet une perte pondérale d'une part en réduisant quantitativement l'apport alimentaire par réduction de la taille de l'estomac, et d'autre part par son action de malabsorption en rapport avec le court-circuit intestinal.

4.2.2.4 Gastroplastie verticale

Il s'agit d'une procédure chirurgicale purement restrictive qui consiste à créer un réservoir au niveau de la petite courbure gastrique après la partition de l'estomac proximal par un agrafage vertical.

Une poche d'environ 15 à 20ml communique avec la portion distale de l'estomac par un chenal qui est lui-même calibré par un collier mesurant 15mm de large sur 5cm de long. Un agrafage circulaire est ensuite réalisé et conditionne l'espace dans lequel le collier est placé.

Une baisse de l'hormone Greline (sensation de faim) et une augmentation des hormones anorexiques PYY et GLP-1 ont été observés après chirurgie bariatrique. De plus on observe un meilleur contrôle de la glycémie chez les patients atteints de diabète de type 2 accompagné d'une perte de poids.

4.3.3. Motivation à une meilleure hygiène de vie [\[69, 70, 71, 72\]](#)

De nos jours l'obésité est bien souvent stigmatisée par la société et cet état représente dans certaines situations un véritable handicap. Il est important d'inviter le patient à parler de la démarche de chirurgie de l'obésité et de ses implications post-opératoires avec son entourage. Cette démarche doit être spontanée et volontaire, après mure réflexion. Celui-ci doit avoir pris conscience de son hyperphagie sans la minimiser et posséder une bonne estime de soi, une capacité de maîtrise personnelle. Le statut psychologique sera évalué par un médecin qui s'assurera que le patient a su conserver des activités sociabilisantes malgré son handicap. Le sujet qui entreprend une chirurgie bariatrique est motivé et croit en ses capacités de changement, il a compris les risques et les contraintes. Le médecin se devra d'évoquer et de traiter les troubles en rapport avec l'image du corps, le retentissement social, familial et sexuel de l'obésité. La chirurgie de l'obésité constitue le point de départ de changements importants au niveau du comportement alimentaire, de l'image du corps et des relations avec l'entourage.

Tout d'abord, le comportement alimentaire du patient va devoir s'adapter au quotidien, à la contrainte physique imposée par l'opération. Le patient devra trouver de nouveaux repères quant à la manière de s'alimenter. En effet, la nourriture représente parfois un moyen privilégié pour faire face à des émotions désagréables ou à un mal-être psychique. Ainsi, d'autres recours contre l'angoisse, la tristesse ou l'ennui devront être envisagés. L'ampleur du changement de l'image du corps consécutif à la perte de poids s'avère parfois difficile à intégrer. Il arrive parfois que certaines personnes fassent l'expérience de ne plus se reconnaître ou de ne plus être reconnues par les autres tant leur corps était envisagé comme une armure. D'autres se trouvent parfois en difficulté pour reconnaître un amaigrissement pourtant bien réel et se sentent une nouvelle fois en échec. Ces ressentis sont d'autant plus déstabilisants lorsque des problèmes de surpoids ont toujours existé et que la personne s'est construite avec son obésité. Tous ces changements s'inscrivent dans un contexte familial, social et culturel.

Une autre explication à la meilleure réponse au traitement parodontal observé après CB pourrait résider dans le changement de style de vie des patients. En effet, les patients ayant subi une chirurgie bariatrique sont plus motivés à adopter des comportements qui améliorent leur santé et leur forme physique. De ce fait, ils pratiquent plus volontiers une activité sportive et suivent un régime sain.

Il a été prouvé par une publication de Sanders et al. parue en 2009 dans le *Journal of clinical periodontology*, qu'un régime équilibré et un niveau élevé d'activité physique sont associés à une protection de l'état parodontal contre les mécanismes inflammatoires. C'est pourquoi, les changements positifs dans l'hygiène de vie du groupe test pourraient contribuer à une meilleure réponse au traitement parodontal. Ces changements ont été reconnus comme ayant un impact sur la réduction de l'inflammation systémique, avec les effets positifs qu'on connaît sur d'autres pathologies comme les maladies cardiovasculaires et la parodontite chronique.

Par ailleurs, les analyses de données provenant d'étude de cohortes montrent de manière constante une association inverse entre l'activité physique et l'inflammation. Plus spécifiquement, des concentrations plus basses des marqueurs de l'inflammation sont observées chez les individus qui disent pratiquer plus fréquemment et plus intensivement une activité physique (sur le temps de loisir ou non). Plusieurs cohortes, à savoir la British Regional Heart Study, la Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), la Cardiovascular Health Study, la Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA), et la Health, Aging and Body Composition Study (Health ABC), apportent de fortes preuves en faveur d'une relation inverse dose-réponse entre les taux PCR et le niveau d'activité physique. Par exemple, dans l'étude NHANESIII, pratiquer une activité physique plus de 22 fois par mois était associé avec une réduction de 37% du risque d'avoir une PCR élevée comparé à ne pratiquer

d'exercice que 3 fois par mois. Dans l'étude British Regional Heart, on note que même une activité physique occasionnelle était associée à une réduction de 39% de taux de PCR dépassant les 4.27 mg/L chez les hommes d'âge mûr bien que paradoxalement cette réduction ne s'améliore pas avec une intensification de l'activité physique. De plus, cette corrélation inverse s'observe davantage chez les hommes que chez les femmes. Cette disparité pourrait être due au fait que les femmes ont une plus grande adiposité que les hommes, ce qui confirme la relation entre masse grasse et inflammation démontrée précédemment. Tandis que la PCR est le marqueur le plus fréquemment étudié pour quantifier l'inflammation chronique, il existe d'autres données qui s'intéressent à l'association d'autres marqueurs avec l'activité physique. Dans l'étude Health ABC, on a noté une tendance linéaire en faveur de taux plus bas d'IL-6, TNF α et de PCR, associés à une activité physique élevée. De la même manière, dans une étude chinoise sur le syndrome métabolique chez les individus d'âge mûr, il a été reporté qu'un niveau élevé d'activité physique était corrélé à des taux plus bas de PCR et des taux plus élevés d'adiponectine.

De plus, il apparaît que les différences d'adiposité seules ne suffisent pas à expliquer la forte association entre un niveau important d'efforts cardiorespiratoires et un faible niveau d'inflammation chronique. Il existe des adaptations des cellules immunitaires et du muscle squelettique à l'effort qui contribuent à une baisse des marqueurs de l'inflammation observée chez les individus sveltes et actifs. Les raisons de cette relation ne sont pas entièrement comprises actuellement mais il apparaît qu'elle serait liée à l'effet de l'activité physique sur le tissu adipeux. La masse grasse est indéniablement le facteur de risque le plus fort en matière de relargage de biomarqueurs inflammatoires.

Nous comprenons de ce fait que la mesure de l'adiposité via l'indice de masse corporelle ne convient pas ici car il ne représente pas une mesure directe de la masse grasse. Seule l'absorptiometrie biphotonique à rayons X permet l'étude de la composition corporelle (importance de la masse grasse et des muscles). L'examen, réalisé par un(e) technicien(ne) de radiologie, dure environ 20 mn. Le résultat est immédiat après traitement informatique des données. Cet examen permet également d'estimer les besoins énergétiques. Après ajustement de ces paramètres on constate que l'association entre IL-6 et l'activité physique est moins forte et élimine la corrélation entre le taux de PCR et TNF α avec le niveau d'activité physique. Par conséquent, on peut penser que c'est surtout à cause d'une plus faible quantité de graisse viscérale que l'inflammation est plus faible chez les individus pratiquant une activité physique régulière.

Récemment, une méta-analyse impliquant des participants qui présentaient un niveau relativement élevé d'inflammation chronique de bas grade en raison d'une pathologie chronique ou de leur obésité, montraient une bonne réponse aux exercices physiques même en l'absence de perte de poids. On constate une réduction significative des biomarqueurs de l'inflammation. Par exemple, des

patients souffrant de maladie cardio-vasculaire recrutés pour une réhabilitation cardiaque de 12 semaines d'exercices aérobies ont montré une réduction des taux de PCR, IL-6, interféron gamma (INF- γ), et IL-1, et une augmentation de l'IL-10. Ces changements sont survenus sans modification de l'IMC. De plus, chez les femmes ménopausées obèses et souffrant de diabète de type 2, 14 semaines d'exercices aérobies ont permis de réduire la PCR de 15% et l'IL-6 mais n'a induit aucun changement sur les concentrations TNF α . De manière générale, ces études suggèrent qu'un exercice physique régulier a le pouvoir d'abaisser les concentrations des biomarqueurs de l'inflammation chez les individus ayant des pathologies chroniques induisant une inflammation systémique.

Une étude de l'association The Lifestyle Interventions and Independence for Elders (LIFE) éditée en mars 2010 a permis de déterminer les effets d'un exercice régulier sur du long-terme chez des hommes et femmes âgés, en l'absence de perte de poids, sur les biomarqueurs de l'inflammation tels que PCR, IL-6, TNF α , IL-6sR, IL-1sRII, sTNFR1, sTNFR2, IL-8, IL-15, adiponectine, IL-1ra, and IL-2sR α . L'étude LIFE a comparé une activité physique de 12 mois à une absence d'exercice physique dans un groupe de personnes âgées en bonne santé (424, de 70–89 ans). Les exercices consistaient en une série d'ateliers d'aérobic, de force, d'équilibre et d'assouplissement et n'avait pas pour vocation une perte de poids. Il ressort de cette étude une baisse significative de deux marqueurs de l'inflammation—IL-6 et IL-8, comparé au groupe n'ayant pas pratiqué ces exercices. De manière similaire, McFarlin et coll. n'ont pas observé d'amélioration dans l'expression des cytokines pro-inflammatoires (IL-6, TNF α) après la pratique d'exercice d'endurance chez les femmes âgées (65–80 ans) comparées au groupe non entraîné après un exercice intense de courte durée. Toutefois, on a constaté qu'un entraînement de 16 semaines réduisait la PCR et augmentait l'adiponectine chez les adultes hispaniques de plus de 55 ans souffrant de diabète de type 2.

Enfin, compte tenu de rôle déterminant que joue l'obésité dans l'expression des biomarqueurs de l'inflammation, une récente publication de Brochu et al. démontre que les exercices d'endurance seuls ne contribuent pas à l'amélioration de la réponse inflammatoire. Néanmoins, s'ils sont couplés à une perte de poids on observe des changements significatifs dans le métabolisme et la réponse inflammatoire.

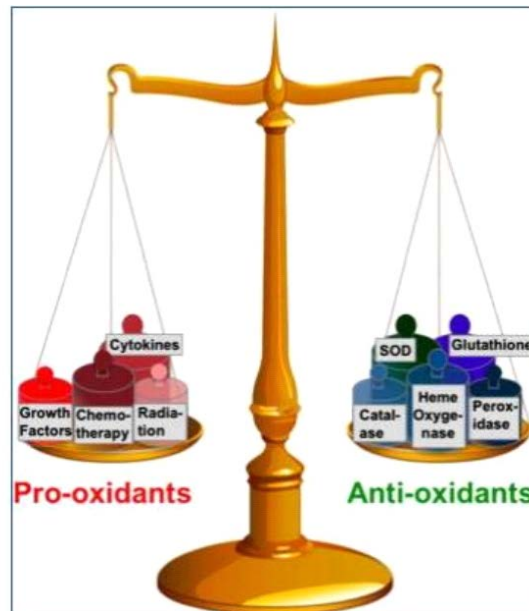
En conclusion, les données recueillies au cours des études de population indiquent que les exercices d'entraînement aérobies pratiqués par des individus ayant une inflammation chronique ou des exercices qui se traduisent par une légère perte de poids sont bénéfiques pour réduire les taux de biomarqueurs pro-inflammatoires. Toutefois, il apparaît que les efforts physiques seuls n'ont que peu d'impact sur l'inflammation chez les individus sains, de poids normal et exempts d'inflammation.

4.4. Conséquences du changement d'alimentation sur l'inflammation chronique

4.4.1. Le régime hypo-calorique [73]

Au cours du vieillissement, on observe une altération des tissus et des organes qui tend à s'accélérer en présence d'une inflammation chronique occasionnant une réponse immuno-inflammatoire de bas grade.

Un faisceau d'arguments montre que la dérégulation du système immunitaire est liée à l'âge mais aussi à une balance oxydo-reductive déséquilibrée. Cette dernière résulte d'un affaiblissement du système anti-oxydant, (superoxyde dismutase-SOD, glutathione-GSH, and thioredoxin- Trx), qui conduit à la production d'espèces réactives de l'oxygène comme les radicaux libres, les ions oxygénés et les peroxydes. En effet, un taux élevé de cytokines pro-inflammatoires IL-1b, TNFa, IL-6 et COX associé à la persistance d'un infiltrat de macrophages, lymphocytes, cellules plasmocytaires, observé dans un tissu vieillissant et chroniquement enflammé ont été imputés à un déséquilibre de la balance oxydants/anti-oxydants.



Josiane Cillard, Faculté de Pharmacie, Université de Rennes, Mouvement-Sport-Santé

Figure 22 : Balance oxydants/ antioxydants

La conséquence naturelle de la conversion des nutriments en énergie s'avère être la production de radicaux libres, ce qui explique que le déséquilibre entre les apports en énergie a un

impact sur la production de ces radicaux libres et par la même occasion sur la réponse inflammatoire. Il a été démontré qu'un régime à faible teneur en calories mais sans carence s'avère très important pour maintenir une fonction immunitaire optimale. En effet, la malnutrition peut accroître l'incidence des pathologies infectieuses du fait de l'immunodépression. Ici, on parle de régime hypocalorique ce qui n'a rien à voir avec une quelconque malnutrition, mais consiste en l'ingestion d'une moyenne de 1500 à 1800kcal/j. Des études ont prouvé que ce type de régime améliore la réponse adaptative immunitaire en particulier les cellules T. Ceci a des effets déterminants sur la réponse immunitaire innée c'est-à-dire le contrôle des infections par les monocytes et les macrophages). Le régime améliore la production d'IL-2 et T-cell, accroît la production d'IFNgamma qui normalement baisse avec l'âge et réduit également la durée et la sévérité des infections. On constate également une baisse significative de H2O2, TNFa, IL-6, NO, et des voies de transduction du signal des macrophages.

Chez les patients obèses, la mise en place d'un régime hypocalorique pour une durée de 3 à 6 mois montre une réduction des cytokines pro-inflammatoires (TNFa, IL-6 et une augmentation de cytokines anti-inflammatoires, IL-10. Or, chez un patient atteint de maladie parodontale on peut observer de nombreux marqueurs inflammatoires dans le fluide gingivo-crévulaire collecté à l'intérieur des poches parodontales et autour des dents présentant des tissus parodontaux enflammés. Ce fluide est un exsudat qui contient des molécules témoins d'une inflammation locale et systémique. Il est collecté sur des bandelettes de papier placées dans les poches parodontales qui seront analysées en laboratoire. On a ainsi observé que les individus suivant un régime hypocalorique ont montré une réduction significative de ces poches et un taux plus bas d'IgG, IL-8 et β -glucuronidase.

Néanmoins, les femmes ayant suivi ce même régime ne montrent pas de différence flagrante avec le groupe témoin si ce n'est dans la réduction des IgG. Le sexe a donc un effet sur la réponse inflammatoire et immunitaire. Les antigènes contre *A. actinomycetemcomitans*, et *Porphyromonas gingivalis* sont plus élevés chez les sujets féminins alors que seuls ceux dirigés contre *F. nucleatum* ont été significativement affectés par le régime hypocalorique. Les taux d'anticorps contre *Prevotella Intermedia* et *T. denticola* demeurent sensiblement les mêmes.

Des études ont été menées sur les macaques rhésus pour simuler une population saine et jeune (ce qui n'est en général pas le cas dans la population humaine). L'expérience consiste en un groupe de macaques placés sous régime hypocalorique et un autre groupe soumis à un régime ad libitum.

Les mesures cliniques comprennent l'indice de plaque, l'indice gingival, la profondeur de sondage et le saignement au sondage. Des relevés sont faits 1, 2 et 3 mois après avoir induit une parodontite via des

ligatures. Des effets significatifs ont été observés au niveau de la progression de la destruction parodontale qui progresse globalement plus lentement chez les sujets soumis à un régime hypocalorique.

On constate de plus, une réduction des cytokines pro-inflammatoires et de la réponse humorale avec une baisse des taux de TGF- β 1, IL-1 β , PGE2, IL-8, IL-6, RANTES, IgA, et IgG. En outre, on a constaté des différences notoires entre mâle et femelle au niveau des taux de PGE2, et RANTES dans le fluide gingivo-crêviculaire ce qui confirme l'impact du sexe sur la réponse immunitaire.

Pour conclure, nous pouvons résumer ces résultats en disant que les sujets suivant un régime hypocalorique, par la réduction des espèces réactives de l'oxygène et donc du stress oxydatif, tendent à faire baisser leurs taux de marqueurs pro-inflammatoires et à améliorer leur immunité. Les effets positifs de ces changements s'observent au niveau parodontal par une destruction et une inflammation moindre dans les groupes testés versus contrôle.

4.4.2. Les apports en hydrates de carbone [74]

On distingue trois groupes principaux d'hydrates de carbone :

- **les monosaccharides ou sucres simples** qui comprennent : le glucose, le fructose (miel, fruits), le galactose et le mannose.
- **les disaccharides ou sucres doubles** qui comprennent : le saccharose ou sucrose (sucre de table, extrait de canne à sucre ou betterave), le maltose dans l'orge, le lactose (sucre de lait).
- **les polysaccharides ou sucres multiples**, ils comprennent : l'amidon (pain, céréales, riz), la dextrine (produit intermédiaire de l'amidon), le glycogène.

Seuls les monosaccharides et les disaccharides ont un pouvoir sucrant. Les polysaccharides, comme l'amidon, sont insipides.

Les glucides ou hydrates de carbone ont une fonction essentielle au sein de la plaque dentaire. Les mono et les disaccharides sont rapidement dégradés et assimilés par les bactéries, tandis que les polysaccharides nécessitent un travail plus long de la part des bactéries pour les dégradés en sucre simple facilement assimilable. Les bactéries les utilisent afin de constituer une réserve extracellulaire de sucres. À côté de cela, la bactérie possède aussi un système de stockage intracellulaire des hydrates de carbone. Elle a la capacité de déclencher à tout instant une glycolyse

(dégradation des sucres avec production d'acide lactique) sur ces deux types de réserve. A partir de cette glycolyse, il y a production d'acide lactique à fort pouvoir cariogène.

En outre, l'excès d'hydrates de carbone et de sucres influence la flore buccale en créant une pression sélective des bactéries. Les *Streptococcus mutans*, les autres *Streptococci* du groupe non-mutans, les *Actinomyces* et les *Lactobacilles* jouent un rôle clé dans ce processus.

4.4.3. Les oméga 3 poly insaturés [75, 76]

Nous avons vu que la parodontite était une maladie inflammatoire causée principalement par les bactéries gram négatif et anaérobies. La réponse de l'hôte à ces bactéries se caractérise par une alvéolyse. Or, les acides gras polyinsaturés à longue chaîne n-3 retrouvés dans les poissons gras ou certaines huiles végétales (le colza, le lin, la noix) ont été reconnus comme ayant des effets anti-inflammatoires à l'inverse des dérivés de l'acide arachidonique provenant des huiles industrielles très utilisées dans l'alimentation moderne (huile de palme, de tournesol, d'arachide...).

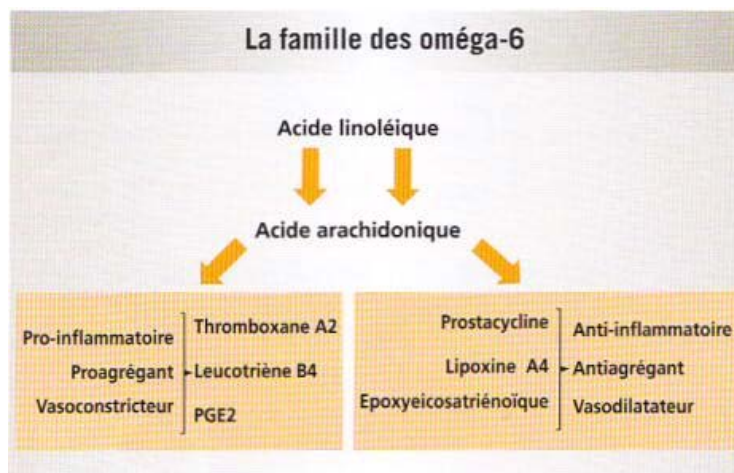


Figure 23 : Cascade de l'acide arachidonique et production des métabolites pro-inflammatoires

D'une part, nous avons l'acide arachidonique, acide le plus représenté au sein des membranes lipidiques, qui constitue le substrat principal de la synthèse des eicosanoïdes : leucotriènes, prostaglandines et thromboxanes. Ceux-ci sont impliqués dans la modulation de l'intensité et de la durée de la réponse inflammatoire. Le contenu en acide arachidonique des cellules inflammatoires est fortement corrélé à leur capacité à produire des eicosanoïdes tels que la PGE2. Une augmentation de la teneur en acide arachidonique de l'alimentation augmente la teneur en acide arachidonique des cellules inflammatoires. Une supplémentation de l'alimentation avec 1,5 g/j d'acide arachidonique pendant sept semaines induit une augmentation marquée de la production de PGE2 et de LTB4 par des cellules mononucléées stimulées par l'endotoxine, sans altération cependant de la production des

cytokines pro-inflammatoires. Ainsi, une synthèse localisée de prostaglandines et de leucotriènes à partir de l'acide arachidonique sont des médiateurs importants de la destruction des tissus parodontaux. En plus de stimuler la production de cytokines pro-inflammatoires, PGE2 joue un rôle clé dans la destruction parodontale et l'activation des ostéoclastes en augmentant la synthèse de métalloproteinases matricielles.

D'autre part, les acides gras polyinsaturés à longue chaîne n-3 (AGPI-LC n-3) quant à eux, ont un effet anti-inflammatoire par deux mécanismes. Premièrement, il se caractérise par un effet indirect qui réside dans la diminution de la production d'eicosanoïdes pro-inflammatoires et deuxièmement, il comprend un effet direct qui induit la diminution de l'expression de gènes impliqués dans la cascade inflammatoire. Il s'avère que cet effet anti-inflammatoire est bien documenté notamment dans la polyarthrite rhumatoïde.

L'acide Eicosapentaénoïque et docosahexaénoïque sont les acides gras polyinsaturés N-3 présents dans l'huile de poisson. Ceux-ci inhibent la production de métabolites de l'acide arachidonique via la voie de la cyclo-oxygénase et de la lipoxygénase ce qui réduit la synthèse des dérivés de l'acide arachidonique : prostaglandines et leucotriène) et augmente la production de médiateur anti-inflammatoire comme la prostanglandine I3, la résolvine et la protectine. Ainsi, la supplémentation en acides gras poly-insaturés a été acceptée comme un traitement adjuvant de maladies inflammatoires chroniques comme la polyarthrite rhumatoïde et les maladies cardiovasculaires.

En ce qui nous concerne, plusieurs études ont montré que chez les petits animaux présentant des lésions gingivales et recevant une supplémentation en AGPI, on constate une suppression des taux gingivaux d'acide arachidonique, PGE2 et leucotriène. L'expérience a révélé que les plages d'alvéolyses étaient inversement corrélées aux taux tissulaires d'acides eicosapentaénoïque et docosahexaénoïque. L'administration d'un régime à haute teneur en huile de poisson réduit de 72% la perte d'os alvéolaire chez les souris atteintes de parodontite contaminée par *P. Gingivalis* et de 54% avec *F. Nucleatum*. L'acide docohexaénoïque aurait plus d'effet que l'acide eicosapentaénoïque. Ainsi on peut dire que la supplémentation en acide docosahexaénoïque retrouvé dans l'huile de poisson induit une forte augmentation d'acide gras poly-insaturés n-3 au niveau des tissus gingivaux ce qui réduit significativement l'alvéolyse occasionnée par la maladie parodontale. Après des recherches plus poussées, on pourra conclure que cette supplémentation peut être administrée en prévention chez les sujets à risque de maladie parodontale.

La dernière étude en date a été publiée en novembre 2010 et s'appuie sur un échantillon de 9 200 Américains âgés de plus de 20 ans ayant bénéficié d'un examen parodontal, et relaté leurs habitudes alimentaires. Nous constatons comme résultats que les plus gros consommateurs d'oméga 3, en particulier de DHA et d'EPA présents dans les poissons gras, sont ceux qui souffrent le moins de parodontite. Cette étude particulièrement bien menée, avec l'expertise de dentistes et un questionnaire diététique validé, constitue un niveau de preuve intéressant. Les premiers travaux prometteurs sur ce sujet ont été menés sur des rongeurs de laboratoire depuis moins de 10 ans. Trois équipes de chercheurs (en Turquie, aux Etats-Unis, et en Australie) ont tour à tour démontré que l'administration d'huile de poisson (riche en EPA et DHA), à des rats ou des souris auxquels on injecte les germes à l'origine des maladies parodontales, a un effet protecteur et diminue le taux de différents marqueurs de l'inflammation. Les Oméga 3 seraient efficaces à dose "alimentaire".

Enfin, une étude égyptienne menée en 2010 en double aveugle a permis d'affirmer le potentiel des apports en oméga 3 sur la réduction de l'inflammation. Le groupe contrôle a été traité par thérapie parodontale non chirurgicale et par l'administration d'un placebo tandis que le groupe test a reçu une supplémentation quotidienne d'huile de poisson (900 mg EPA + DHA) et 81 mg d'aspirine, soit presque le double de l'apport nutritionnel conseillé (250 mg de chaque par jour). Des échantillons de salive ont été prélevés à 3 et 6 mois sur les volontaires, le but étant d'évaluer les taux de récepteur activateur du ligand du facteur kappa B (RANKL) et la métalloprotéinase matricielle 8 (MMP-8). De manière clinique, les profondeurs de sondage sont étudiées au niveau de sites gingivaux identiques et sont comparées à 3 et 6 mois dans les deux groupes. Les analyses ont indiqué une réduction significative de la profondeur de sondage et un gain d'attache après 3 et 6 mois dans le groupe test comparé au groupe contrôle ($P < 0.05$). Les taux salivaires de RANKL et de MMP-8 ont également fortement chuté au sein du groupe contrôle à 3 et 6 mois de traitement ($P < 0.01$). La supplémentation quotidienne par combinaison d'oméga-3 et d'aspirine a entraîné une augmentation de la fréquence des poches présentant une profondeur de sondage < 4 mm ($P < 0.05$) soit une amélioration du charting parodontal. Ainsi, les résultats suggèrent qu'une supplémentation quotidienne d'oméga-3 associée à 81 mg d'aspirine pourrait constituer un moyen suffisant de pérenniser une thérapie parodontale.

4.4.4. Les micronutriments [77]

Malgré son grand pouvoir de transformation, l'organisme se révèle totalement incapable de produire certaines molécules vitales, dites essentielles et appelées micronutriments. Elles doivent être

apportées par l'alimentation en quantité suffisante et sous forme assimilable. Ces micronutriments sont les oligo-éléments, les vitamines, les acides aminés et les acides gras polyinsaturés essentiels. Les micronutriments sont des composés diététiques (vitamines et minéraux) qui sont nécessaires en petites quantités au métabolisme, à la réponse immunitaire et à la régénération et croissance tissulaires. Les tissus oraux ayant un fort turn-over physiologique sont donc très dépendants des apports alimentaires.

4.4.4.1. Association Calcium-vitamine D [78, 79, 80]

La vitamine D est une vitamine liposoluble retrouvée dans l'alimentation et synthétisée dans l'organisme via un dérivé du cholestérol sous l'action des rayons UVB de la lumière. On en distingue 2 types : la vitamine D2 (ergocalciférol d'origine végétale) et la D3 (cholécalfiérol d'origine animale). Elle intervient notamment dans le renouvellement osseux par phénomène de résorption osseuse via les ostéoclastes et d'apposition via les ostéoblastes. A doses physiologiques elle permet la fixation du calcium sur l'os. L'académie de médecine évalue la dose journalière à 30 microgrammes. Le calcium quant à lui, est essentiel pour la formation des os, dents, et joue aussi un rôle dans la physiologie cellulaire.

Tout d'abord, il a été constaté après une expérience chez l'animal une diminution de la résistance des tissus parodontaux suite à une carence en calcium ou en zinc. Une publication de Nishida dans *Journal Periodontology* 2000 Jul;71(7):1057-66 a montré que le risque de parodontopathie augmentait chez les personnes qui ne consommaient pas chaque jour des quantités adaptées de calcium. Ce risque était doublé chez les hommes et les femmes qui avaient de faibles apports de calcium.

Dietrich et coll (2004) ont démontré au travers d'une étude épidémiologique sur plus de 1100 sujets que la carence en vitamine D est associée à une perte d'attache parodontale. En 2009, Dixon et coll ont mis en évidence qu'un apport optimal en vitamine D et calcium diminue la résorption osseuse et assure une bonne minéralisation osseuse. De plus la vitamine D présente une action immuno-modulatrice sur la pathologie parodontale. En effet, elle présente des propriétés anti-inflammatoires de par l'inhibition de la production de polypeptides anti-microbiens trouvés dans les PMN et les macrophages : les cathélicidines.

La carence en Vitamine D provoque des phénomènes de résorptions osseuses et provoque une véritable déminéralisation de l'os alvéolaire. Ceci se constate souvent chez les patients ayant une

hygiène bucco-dentaire maîtrisée mais présentant paradoxalement une parodontite avec une importante perte d'attache et une mobilité des dents. A partir de cette hypothèse, Miley et coll ont étudié l'impact d'un apport de calcium-vitamine D sur les terrains de parodontite chronique sur une cinquantaine de sujets. Ils en concluent que cet apport pourrait constituer une voie supplémentaire de la gestion de la pathologie.

Par ailleurs, les sujets âgés, présentent fréquemment une alvéolyse horizontale responsable de la perte des dents. Payne et al. ont montré un lien entre l'ostéoporose, une faible densité de l'os alvéolaire et la perte des dents. À partir d'une étude réalisée chez 11 202 sujets issus de la population NHANES, Dietrich T et al. ont montré un lien significatif entre les taux de vitamine D et la perte de l'attachement du parodonte chez les sujets âgés de plus de 50 ans. Afin d'éviter une sous-estimation du taux plasmatique de vitamine D, le dosage concerne à la fois les vitamines D2 et D3 : « dosage de 25-(OH)-vitamine D (D2 + D3) »

Taux de 25-(OH)-vitamine D		
	ng/ml	nmol/l
Carence vitaminique D	< 10	< 25
Insuffisance vitaminique D	< 10	25 à < 75
Taux recommandés	30 à 70	75 à 175
Possible intoxication vitaminique D	> 150	> 375

Tableau 7 : source : web.esculape.com/gériatrie/D-vitamine-carence

Dans un essai randomisé contre placebo de trois ans conduit chez 145 sujets (âge moyen 71,5ans), la supplémentation par 700UI de vitamine D et 500mg/j de calcium diminue la perte des dents (OR=0,4 ; IC 95 % 0,2-0,9) ; les taux de 25-OH-D augmentant de 71 à 112nmol/L. Cet effet sur le parodonte est observé indépendamment de l'effet du calcium et de la vitamine D sur la densité osseuse

Ainsi, calcium et vitamine D ont des effets bénéfiques pour traiter l'ostéoporose. Par exemple, le calcium tend à augmenter le taux de HDL, prévient les polypes au colon, réduit la pression artérielle, réduit le risque de calculs rénaux et favorise la perte de poids et réduit la perte de dents due à la baisse de densité osseuse.

En pratique, la vitamine D peut être prescrite seule ou en association à du calcium, en doses quotidiennes ou en doses espacées, l'espacement pouvant être hebdomadaire à trimestriel. La dose moyenne est de 800 à 1 200UI/J soit 5 600 à 7 000 UI par semaine.

4.4.4.2 Vitamine A [81]

C'est une vitamine liposoluble dont la forme la plus utile est le rétinol qui joue un rôle dans la croissance des os et la synthèse des pigments de l'œil. Les besoins quotidiens en vitamine A sont estimés entre 2 400 et 3 400 UI chez l'adulte. On en retrouve principalement dans les aliments d'origine animale et son précurseur, la bêta-carotène, dans les végétaux. Cette dernière s'avère être un puissant anti-oxydant agissant contre le vieillissement cellulaire. L'apport maximal toléré est de 10 000 UI par jour d'après l'Institute of Medicine, Food and Nutrition Board.

La carence en vitamine A entraîne des hyperplasies gingivales et perturbe les phénomènes de cicatrisation après la thérapie parodontale initiale. L'étude de Nazzaro portant sur quatre frères et sœurs atteints du syndrome de Papillon-Lefèvre soutient cette thèse. En effet, cette pathologie a pour caractéristiques une hyperkératose psoriasiforme des paumes et des plantes pouvant déborder sur les faces dorsales des mains et des pieds. Les enfants porteurs de l'anomalie présente des gencives enflées, érythémateuses avec alvéolyse et chute précoce de la dentition de lait. Dans la deuxième enfance, ce phénomène de parodontopathie se reproduit avec chute rapide des dents définitives. Dans cette étude, 3 enfants ont été traités par acitrétine, un rétinoïde analogue à la vitamine A, avec pour réponse une guérison complète de la peau et des poches parodontales. Ce traitement a été administré pendant 16 mois. Les dents qui ont fait leur éruption durant cette période de traitement étaient exemptes de parodontopathie et n'ont pas été exfoliées. Des examens de la peau de ces enfants ont été effectués avant et après traitement. Avant traitement on observait un nombre important de vacuoles lipidiques au sein desquelles les kératocytes, granulocytes et tonofilaments étaient en nombre réduit. Les granules de kératohyalines montraient une forme rectangulaire et globulaire. Pendant le traitement par acitrétine, ces anomalies ont diminué de manière considérable.

On peut donc en conclure que la vitamine A peut traiter le SPL si l'administration est précoce et ainsi permettre aux patients d'avoir une denture normale à l'âge adulte. La vitamine A joue un rôle prépondérant dans la cicatrisation et la prévention des altérations des gencives et du support osseux.

4.4.4.3. Vitamine B [82, 83]

La vitamine B ou acide folique est normalement présente dans l'alimentation (épinards, salades, champignons) et dans l'organisme sous forme de folates. Elle stimule le système hématopoïétique en jouant un rôle important dans le renouvellement cellulaire et dans la synthèse d'hématies.

Au niveau parodontal, la vitamine B joue un rôle de cofacteur dans le processus de cicatrisation. En effet, l'étude de Neiva et al.(2005) a permis de démontrer que les gains d'attache clinique suite à une thérapie parodontale médicale étaient importants chez les patients supplémentés en acide folique versus placebo. Esaki et al. (2010) ont démontré sur un échantillon de 497 patients non-fumeurs que la concentration sérique basse en acide folique constitue un indicateur important du saignement gingival chez l'adulte.

La carence en Vitamine B peut provoquer des leucopénies, perturber le chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles et des macrophages, et diminuer le nombre des lymphocytes T et B. Ces cellules de défenses jouent un rôle fondamental dans la lutte des infections parodontales. Des études cliniques ont évalué l'intérêt de l'acide folique en bain de bouche pour le traitement de la gingivite. Une étude impliquant un échantillon de 60 patients (*Journal of Clinical Nutrition*, 1984 ;11 :619-628) a montré qu'après quatre semaines d'utilisation d'un bain de bouche contenant de l'acide folique une amélioration significative des symptômes a été constatée.

Une étude en double aveugle incluant 30 femmes enceintes a comparé les effets de l'acide folique en bain de bouche avec ceux d'un placebo. Après 28 jours de traitement, les taux sériques de folates ont augmenté de façon significative dans les deux groupes, mais seule l'utilisation de bains de bouche à l'acide folique a amélioré de façon nettement significative les symptômes de la gingivite. Il n'y avait, par contre, aucun changement dans l'index de la plaque dentaire (*Journal of Clinical Periodontology*, 1982, 9[3] :275-280).

Une autre étude parue dans le *Journal of Oral Medicine* (1978,33 [1] :20-22) impliquant 30 patients avec des niveaux sanguins normaux de folates, a montré que l'état gingival des patients était significativement meilleur dans le groupe qui s'était quotidiennement rincé la bouche avec une solution de folates par rapport au groupe témoins après 60 jours de traitement.

En conclusion, les études montrent une relation inverse entre les apports en acide folique et l'apparition de maladie parodontale. En effet, les adultes avec de faibles taux sériques d'acide folique souffrent davantage de parodontite que les individus ayant des taux normaux. Les folates constituent un marqueur important du saignement gingival et de la maladie parodontale. En effet, la déficience en acide folique a été reliée à la gingivite chez les femmes enceintes et des rinçages de bouche avec une solution contenant de l'acide folique ont montré des améliorations des symptômes de l'inflammation gingivale. De plus, l'application locale de solution folique réduit l'hyperplasie gingivale induite par la phénytoïne utilisée dans le traitement de l'épilepsie.

4.4.4.4. Vitamine C [84, 85, 86]

Appelée aussi acide ascorbique, la vitamine C ne peut être synthétisée par le corps et possède des propriétés anti-oxydantes permettant, entre autre, de neutraliser les radicaux libres, limitant ainsi le vieillissement de l'organisme et renforçant le système immunitaire ; de plus, elle est indispensable à la formation du collagène. La dose quotidienne recommandée par l'ANSES est de 93 mg/j. Elle se trouve principalement dans les fruits et légumes comme les agrumes, kiwis, fraises et épinards.

Plusieurs études montrent que des taux plasmatiques faibles de vitamine C sont associés au développement de maladies parodontales. La vitamine C joue aussi un rôle important dans la balance oxydant-anti-oxydant. Or, les antioxydants protègent l'organisme contre les radicaux libres. Des études montrent que chez les patients ayant une parodontite chronique, notamment les fumeurs, on observe des taux salivaires élevés de marqueurs du stress oxydant. Ceci suggère que les patients atteints de parodontites ingèrent moins de vitamine C dans leur régime quotidien que les sujets sains. Cette hypothèse a été démontrée par des mesures des taux plasmatiques de vitamine C chez les sujets atteints de maladie parodontale versus sujets sains mais les résultats peuvent avoir plusieurs origines. En effet, la consommation de vitamine C est plus élevée chez les patients atteints de parodontite car la vitamine C est impliquée dans des systèmes biologiques activés lors de l'inflammation parodontale et de la cicatrisation. La vitamine C joue un rôle au niveau de l'édification du collagène, des cellules phagocytaires et des défenses anti-oxydantes de l'organisme. Le collagène est nécessaire lors de la guérison de blessure, dans la régénération parodontale et le maintien de l'intégrité du système vasculaire gingival.

La carence en vitamine C augmente la prédisposition aux infections parodontales par diminution de la phagocytose des polymorphonucléaires ; il y a également une perturbation de la synthèse du collagène et augmentation des phénomènes d'ostéoclasie et donc une perte d'attache plus importante.

La carence en vitamine C provoque le scorbut, qui se traduit chez l'être humain, dans sa forme grave, par un déchaussement et une mobilité des dents, des hémorragies gingivales, des œdèmes, une alvéolyse marquée, une dégénérescence des fibres de collagène de la gencive et une perte de l'intégrité du ligament parodontal, associées à une apathie très importante. Le scorbut est maintenant rare, mais doit être suspecté chez les patients présentant un état bucco-dentaire déplorable, des saignements, des gencives gonflées, des démangeaisons de la peau, des ecchymoses, une sensibilité accrue aux fractures osseuses, et des articulations douloureuses. Le scorbut montre que la vitamine C est l'élément nutritif qui est clairement lié à la maladie parodontale.

L'expérience de James Lind, un chirurgien écossais, servant dans la marine britannique, est bien connue. A cette époque le scorbut était redouté des marins qui partaient en mer pendant de longues périodes et qui étaient privés de nourriture fraîche. Lind a démontré que la supplémentation alimentaire des marins avec des agrumes guérissait la maladie. Ainsi en 1896, la marine britannique a ordonné que tous les marins doivent recevoir une ration quotidienne en jus de citron.

Dès 1948, Glickman et ses collègues ont réalisé une étude sur l'animal (témoin versus carencé) mettant en évidence des œdèmes et des saignements gingivaux plus importants pour les sujets carencés au niveau de sites recouverts de biofilm dentaire et surtout des dégénérescences collagéniques. Le déficit en vitamine C n'est en soi pas responsable de l'initiation ou de l'augmentation de l'incidence de la gingivite marginale ; elle est provoquée par le biofilm et elle demeurera tant que les irritants locaux seront présents. Néanmoins, la carence en vitamine C intensifie la réaction gingivale à l'irritation locale, amplifie les symptômes de la parodontite. La formation de poches a été observée dans les deux groupes d'animaux mais les poches chez les animaux carencés en vitamine C étaient de plus grande profondeur que celles observées chez les animaux témoins. L'exagération de cette destruction parodontale chez les animaux déficients en vitamine C est liée à une incapacité à former une barrière de tissu conjonctif périphérique, à une réduction de cellules inflammatoires, à une réponse vasculaire diminuée et à l'inhibition de la formation de fibroblastes et de la différenciation des ostéoblastes.

En 1991, Leggott et ses collègues ont réalisé une expérience sur 12 hommes, non-fumeurs, âgés de 25 à 43 ans afin d'évaluer les relations entre différents taux de vitamine C, l'état parodontal et la flore sous-gingivale. Des périodes de carence et de réplétion en vitamine C ont été alternés. Ils n'ont constaté aucun changement dans l'accumulation de plaque ou dans la profondeur des poches ; mais en revanche, le saignement gingival a littéralement augmenté pendant les périodes de déplétion en vitamine C. Ces variations de saignement gingival en l'absence de variation de la quantité de biofilm, suggèrent que le saignement est plus un phénomène vasculaire que microbien.

En 2007, Amaliya et ses collègues ont analysé une étude faite sur 128 personnes suivies pendant 3 ans. Les conclusions de cette étude impliquent une perte d'attache plus importante chez les personnes à taux sanguin déficient en vitamine C comparé à celles avec un taux sanguin en vitamine C normal. Les auteurs suggèrent que la carence en vitamine C peut contribuer à la gravité des parodontopathies.

Plus récemment en 2013, Akman et al. ont mis en évidence l'intérêt de la vitamine C comme outil thérapeutique chez l'animal permettant une inhibition de la résorption de l'os alvéolaire et de la destruction du tissu parodontal.

En conclusion, la vitamine C augmente les mécanismes de défense de l'hôte. La dose préventive ou thérapeutique se situe entre 120 et 240mg/j jusqu'à 65 ans et passe de 240 à 500mg/j à partir de cet âge. Les cures sont recommandées par périodes de 3 semaines tous les 2 à 3 mois. Elle est directement impliquée dans le maintien de la santé parodontale.

4.4.4.5. Vitamine E [87]

Elle existe sous 8 formes naturelles : 4 tocophérols (l'alpha étant le plus actif biologiquement et le gamma le plus abondant dans l'alimentation) et 4 tocotriénols. Elle est présente principalement dans les céréales et les huiles végétales. Son rôle est majoritairement anti-oxydant contre les ROS ou dérivés réactifs de l'oxygène produit entre autres par l'oxydation des acides gras et dans les parodontopathies par *Porphyromonas Gingivalis* notamment. Elle joue aussi un rôle d'anti-inflammatoire et participe au bon fonctionnement du système immunitaire. La Superoxyde Dismutase (SOD) est une enzyme qui répare les cellules et réduit les dégâts causés par les radicaux libres et le stress oxydatif. Pour son fonctionnement, elle nécessite des apports en antioxydants tels que la vitamine E.

Une étude de 2014 de Singh et Chander Narula met en évidence les taux de superoxyde dismutase (SOD) dans le sérum et la salive de patients atteints de parodontite chronique ainsi que les effets de la supplémentation en vitamine E après traitement parodontal de détartrage et surfaçage radiculaire en terme de changement des paramètres parodontaux. L'activité de la SOD de 38 patients atteints de parodontite chronique est comparée à celle de 22 individus sains du groupe contrôle. Le groupe test est divisé en 2 et seulement la moitié du groupe recevra 200 mg (300 IU) de vitamine E. Après 3 mois l'activité de la SOD se trouve améliorée dans les 2 groupes mais plus drastiquement dans le second groupe avec amélioration des paramètres de mesure parodontale. Les taux sériques de SOD ont même dépassé ceux du groupe contrôle sain.

Nous pouvons donc affirmer que la supplémentation en vitamine E améliore la cicatrisation parodontale ainsi que les défenses antioxydantes. La dose quotidienne recommandée est de 20 mg pour un adulte.

4.4.4.6. Le magnésium [88]

Ce nutriment joue un rôle comme un catalyseur et coenzyme dans de nombreuses réactions et influence les fonctions immunologiques. Par exemple il assure la synthèse des immunoglobulines et régule la réponse des cytokines. Chez les individus ayant des carences en magnésium on observe une forte réponse inflammatoire, la production d'ions métalliques pro-oxydatifs et une réduction des capacités anti-oxydatives du plasma.

Une carence en magnésium entraîne une réduction du taux de formation de l'os alvéolaire, un élargissement desmodontal, un retard d'éruption dentaire ainsi qu'une hypertrophie gingivale associée à une hyperplasie tissulaire. Elle engendre également une altération de l'architecture de l'os alvéolaire, un accroissement de la résorption, et l'apparition de mobilité dentaire. Les effets d'une supplémentation en magnésium sur le parodonte ont été analysés dans diverses études animales et humaines. Il en est ressorti qu'elle pourrait empêcher ou retarder l'apparition de la parodontite.

Meisel et ses collègues (2005) ont étudié l'effet d'une supplémentation en magnésium chez l'Homme. Ils ont constaté que l'augmentation du rapport magnésium/calcium est significativement associée à une diminution de la profondeur des poches parodontales, une perte d'attache moins importante et un nombre de dents persistantes plus élevé que chez les personnes témoins. Ainsi, le supplément de magnésium nutritionnel peut améliorer la santé parodontale. De plus, Tanaka et ses collègues (2006) ont confirmé, par une nouvelle étude, que la consommation de magnésium est inversement associée à la perte de dents. L'apport journalier recommandé est de 375 mg/j, à revoir à la hausse chez les personnes stressées et les terrains dépressifs.

Des preuves récentes suggèrent qu'une maîtrise des apports en calories et en vitamines présente de nombreux effets bénéfiques, soutenant la thèse que les apports journaliers dans certaines catégories d'aliments devraient être revus à la baisse, tandis que les apports en micronutriments essentiels doivent être valorisés. Pour le traitement et la prévention de la maladie parodontale, les apports quotidiens de nutriments devraient comporter suffisamment d'antioxydants, de vitamine D et de calcium. Un taux inapproprié d'antioxydants pourrait être compensé par des apports plus fréquents en légumes, fruits ou baies, ou encore par une prise de compléments alimentaires. Puisque les apports énergétiques sont logiquement reliés à la prise de poids et donc à l'obésité, il est important de mettre en évidence qu'un régime hypo-calorique et une activité physique régulière sont les clés pour maintenir un poids compatible avec la santé et prévenir l'obésité. Les études ont montré qu'une

alimentation saine et variée était corrélée avec une diminution des signes de parodontite et une diminution de l'inflammation systémique de bas grade.

4.5. Les mécanismes physio-pathologiques directement liés à la perte de poids

4.5.1. La perte de graisse et la baisse de la réponse pro-inflammatoire [89, 90, 91, 92]

Le nombre des molécules découvertes depuis plusieurs années et contribuant à caractériser l'inflammation bas grade chez l'obèse ne cesse d'augmenter. Il s'agit d'un véritable « cocktail » de molécules reliées à l'inflammation dont les taux s'élèvent modérément au cours de l'obésité. Dans plusieurs études, les taux circulants de plusieurs molécules comme ceux du TNF α ou de l'IL6 sont corrélés à l'augmentation de masse grasse.

Un élément marquant est la modulation de ces facteurs au cours de la perte de poids. Qu'elle soit due à une restriction calorique ou consécutive à une CB, la perte de poids diminue les taux circulants de PCR, TNF α et d'IL-6 chez l'obèse. Nous avons retrouvé ces modifications dans une cohorte d'une soixantaine de sujets massivement obèses. Après un an d'une perte de poids de 30% du poids initial en moyenne, nous avons observé une forte diminution du fibrinogène et la PCR (marqueurs non spécifiques), ainsi que du sérum amyloïde A, de l'orosomucoïde, de l'IL-6, du TNF α et une élévation de l'adiponectine. La cinétique de diminution est différente d'une molécule à l'autre. Par exemple, alors que le sérum amyloïde A ou la PCR diminuent rapidement après l'intervention chirurgicale de façon très corrélée, l'IL-6 diminue plus tardivement. L'amaigrissement se caractérise donc par une diminution des marqueurs de l'inflammation circulants qui pourrait être en rapport avec l'amélioration des complications cardiovasculaires et de la résistance à l'insuline.

La contribution de la masse grasse dans le changement du profil inflammatoire chez l'homme, particulièrement lors de la perte de poids, restait peu connue jusqu'à l'étude de l'effet d'une perte de poids modérée induite par un régime basses calories, sur l'expression d'un large panel de gènes dans le tissu adipeux chez des femmes obèses. Une centaine de facteurs reliés à l'inflammation varient significativement après une restriction calorique de 4 semaines (41 % augmentent et 59 % diminuent). Ces gènes appartiennent à 12 familles fonctionnelles comportant les cytokines, les interleukines, les facteurs reliés au complément, les protéines de la phase aiguë et les molécules impliquées dans les contacts cellule-cellule ou cellule-matrice extracellulaire. L'expression des gènes codant pour les facteurs de la phase aiguë de l'inflammation est majoritairement diminuée après perte de poids alors que les autres catégories fonctionnelles sont représentées de façon égale dans les groupes de gènes surexprimés et sous-exprimés.

Après 4 semaines de régime, induisant une perte de poids de 5 à 6 kg, le profil proinflammatoire du tissu adipeux des sujets, se rapproche étroitement de celui des sujets non obèses, pourtant très éloignés sur le plan des phénotypes cliniques et biologiques. Cette amélioration du profil inflammatoire se traduit non seulement par une diminution de l'expression des facteurs proinflammatoires mais aussi par une augmentation de l'expression de facteurs anti-inflammatoires comme l'IL-10 ou l'IL-1-Ra. Ce changement de profil inflammatoire du tissu adipeux pourrait fournir un support biologique à l'observation d'une amélioration des anomalies métaboliques lors d'un amaigrissement, même lorsque la perte de poids est modérée.

L'infiltrat macrophagique du tissu adipeux altéré du patient obèse comprend des taux plus élevés des marqueurs suivants : Mac-3, CD68, et F4/80. Après chirurgie bariatrique on observe la réduction de l'accumulation de macrophage au sein de cette graisse. Sachant que CD3 est le marqueur des lymphocytes T et l'interféron la cytokine associée, on observe que l'infiltrat de lymphocytes et l'expression d'IFN au niveau du tissu adipeux CD3-positif se trouve plus élevée chez les souris diabétiques. L'expression de l'ARNm de CD3 se trouvait également plus élevée chez ces mêmes souris. Toutefois, après chirurgie bariatrique l'expression de l'ARNm de CD3 ainsi que l'infiltrat lymphocytaire et la production d'IFN ont diminué.

4.5.2. La régulation de l'insulino-résistance et la baisse de la réponse pro-inflammatoire [93]

Chez les sujets en surpoids ou obèses présentant une quantité plus importante de masse grasse viscérale, on note un plus fort développement d'une insulino-résistance périphérique qui serait, selon certains, plus volontiers associé à l'augmentation de la masse du tissu adipeux viscéral qu'à celui du tissu adipeux cutané [Weiss *et al.* 2003]. Les sujets en surpoids ou obèses ne seraient donc pas tous égaux face à la sensibilité à l'insuline et développeraient des perturbations métaboliques en fonction de la distribution du tissu adipeux. Le dépôt de graisse sous cutanée plutôt que viscérale constituerait un facteur plus protecteur vis à vis de l'insulinorésistance.

Les taux élevés de la leptine informent le cerveau d'un excès d'énergie et ce signal conduit à des adaptations au niveau de l'appétit et de la dépense énergétique pour résister au développement de l'obésité. L'inhibition de la consommation de nourriture au niveau du système nerveux implique une action combinée de la leptine et de l'insuline. La régulation de l'appétit se fait au niveau de l'hypothalamus. Une augmentation physiologique de la leptine peut diminuer la sécrétion de l'insuline par le pancréas. Chez la personne obèse, on note une hyperinsulinémie qui, à terme, conduira à

l'insulino-résistance et qui engendre une augmentation de production de la leptine. Cette dérégulation entraîne une baisse de sensibilité pour la leptine, d'où une surproduction d'insuline et une aggravation de l'insulino-résistance.

Il est néanmoins intéressant de noter qu'une hyperglycémie et une insulino-résistance sont affectées par l'injection de leptine mais celle-ci n'induit pas de perte de poids. Ceci prouve que les effets de la leptine exercés sur l'IR sont indépendants des effets sur la perte de poids. En l'absence de déficience des récepteurs de la leptine, une thérapie par administration de cette hormone chez les sujets obèses est caractérisée par un effet minime sur la prise alimentaire et la perte de poids. Ceci est dû à une résistance à la leptine qui survient chez le sujet obèse, altérant ainsi l'action de l'insuline, cause du diabète. La résistance à la leptine est le plus souvent due à une réduction du transport de cette dernière à travers le cerveau et à une altération de la transduction du signal.

Deux récentes études attribuent les effets délétères métaboliques particuliers à la masse grasse viscérale à des expressions génétiques modifiées des processus inflammatoires [Alvehus *et al.*2010; Samaras *et al.*2010]. La baisse du nombre d'adipocytes jouerait un rôle dans la réduction de l'insulino-résistance. On constate un niveau de sucre, et des taux circulants d'insuline et de leptine plus bas et une baisse de l'hormone adénocorticotrope seulement 3 semaines après la chirurgie bariatrique alors qu'il n'y avait pas encore de changement significatif au niveau du poids.

Les effets de la CB sur la perte de poids et le contrôle glycémique ont été éprouvés. En effet on note que 5, 10, 20, et 30 jours post-chirurgie chez la souris équivalent à 0.5, 1, 2, et 3 ans chez l'homme. Ainsi, les résultats ont révélé une perte rapide de poids, une baisse de la masse corporelle adipeuse au 5ème jour de chirurgie. La perte de poids s'accroît et la masse grasse continue de diminuer à 10, 20, et 30 jours après CB. De plus, la chirurgie réduit la graisse abdominale et donc le périmètre abdominal ainsi que la taille des adipocytes chez la souris diabétique. La prise alimentaire diminue de 15% à 25% tandis que les taux sériques d'adiponectine augmentent.

D'autre part, la CB par bypass abaisse significativement le taux de glucose dans le sang après seulement 5 jours post-chirurgie et ce taux continue de diminuer après 10 et 20 jours. Après ces 20 jours post-chirurgie, le taux de glucose suit une évolution parallèle au poids, au périmètre abdominal et à la masse grasse.

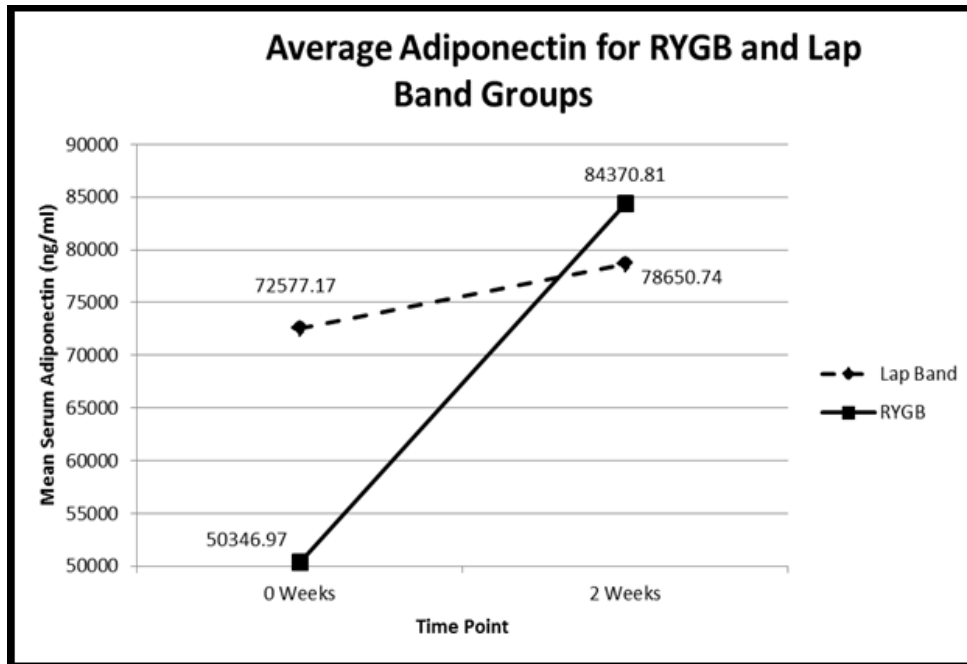


Figure 24 : Mesure des taux d'adiponectine sérique avant et après chirurgie bariatrique suivant les technique Roux en Y et de l'anneau gastrique

4.5.2. La régulation de la Leptine (impliquée dans la réponse inflammatoire) liée à la réduction de l'appétit [94, 95, 96]

La leptine est une hormone qui influe normalement sur la balance énergétique et le comportement alimentaire : elle se fixe sur des récepteurs hypothalamiques et déclenche des réactions d'inhibition de la prise alimentaire tendant à réguler la masse corporelle. La leptine agit comme une hormone contre l'obésité car on a observé qu'une déficience en leptine ou en récepteurs de la leptine favorise l'insulino-résistance associée à un appétit insatiable, une obésité morbide, une hyperlipidémie et un diabète.

De plus l'injection de leptine chez la souris réduit la prise alimentaire, le poids et la quantité de graisse corporelle du fait du rétrocontrôle négatif provoqué au niveau de l'hypothalamus. En effet, en tant qu'hormone, la leptine a un rétrocontrôle négatif sur l'hypothalamus et a pour conséquence de réduire l'appétit et d'augmenter le métabolisme. En tant que cytokine, elle joue un rôle significatif dans la progression du processus inflammatoire et ceci a été démontré dans les mécanismes physiopathologiques des maladies auto-immunes comme le diabète et la polyarthrite rhumatoïde.

Des études épidémiologiques ont montré une corrélation entre l'hyperinsulinémie caractéristique de l'insulino-résistance et une hyperleptinémie. Paradoxalement les sujets obèses présentent une hyperleptinémie car ils développent une "leptinorésistance" des tissus cibles, exactement comme pour l'insulino-résistance. Cette résistance à la leptine peut être comparée à un état de faim perpétuelle et déclenche des mécanismes d'adaptation comme l'hyperphagie, des échanges hormonaux réduits ayant pour but de restaurer la balance énergétique.

Après chirurgie bariatrique, on observe la réduction des taux circulants de leptine ce qui pourrait expliquer les meilleurs résultats de cicatrisation parodontale observés après thérapeutique parodontale comme le démontre Shimada et al. Cette régulation de la leptine vient contrecarrer le cercle vicieux « leptinorésistance-obésité-inflammation ». En effet, on sait que l'inflammation chronique touchant l'individu obèse résulte du fait que la leptine peut directement augmenter la production de cytokines comme l'IL-6, ce qui induit une augmentation du relargage de PCR depuis les hépatocytes. La PCR inhibe directement la liaison de la leptine à ses récepteurs, suggérant un mécanisme de résistance à la leptine avec atténuation de sa fonction physiologique.

Après chirurgie bariatrique on observe également l'augmentation du peptide PYY₃₋₃₆. D'après les recherches, il s'agirait davantage d'un résultat lié à la chirurgie elle-même qu'un effet secondaire à la perte de poids. Les changements dans les taux de PYY₃₋₃₆ et ghrelin pourraient contribuer au succès dans le temps de la CB car ils agissent sur l'appétit et permettent de conserver les effets bénéfiques de la perte de poids.

Conclusion :

Chez les patients obèses, la perte de poids par chirurgie bariatrique semble améliorer la réponse au traitement parodontal chez les obèses. Inversement, le traitement parodontal non chirurgical a des effets positifs sur les paramètres cliniques parodontaux et sur les paramètres inflammatoires systémiques.

Ce résultat s'explique de différentes manières :

Tout d'abord, par la redistribution de la masse grasse et des adipocytes. Nous constatons, en effet, qu'après chirurgie bariatrique, l'infiltrat lymphocytaire du tissu adipeux et les marqueurs pro-inflammatoires baissent considérablement.

Ensuite, l'adoption d'une meilleure hygiène de vie et la réduction de l'appétit en raison du court-circuitage de l'estomac tendent à améliorer non seulement les paramètres inflammatoires

systémiques mais également les taux de marqueurs de l'inflammation dans le fluide gingival. En effet le changement d'alimentation et la pratique d'une activité physique possèdent des effets notoires sur l'inflammation chronique et contribuent à la baisse de la PCR, de l'IL-6, de l'INF- γ , du TNF α et de l'IL-1, tandis qu'une augmentation de l'IL-10 est observée.

Plus particulièrement, nous retrouvons dans l'alimentation équilibrée des armes contre le stress oxydatif et l'inflammation en général. C'est le cas notamment des apports en oméga 3 poly insaturés et de la réduction des apports en hydrates de carbonés. Il a été démontré que pour contrer la réponse inflammatoire exacerbée qui survient dans la maladie parodontale, il paraît judicieux de s'intéresser aux potentiels adjuvants de l'aspect nutritionnel. La production importante de dérivés réactifs de l'oxygène qui soumettent les tissus parodontaux à un stress oxydant peut être enrayée par des apports supplémentaires en Omega-3 (surtout en DHA et EPA). Ces derniers auraient un rôle protecteur par modulation de l'inflammation. Il en ressort qu'ils ont diminué de manière significative les concentrations gingivales de PGE2, PGF2alpha dans des parodontites expérimentales.

En outre, les micronutriments tels que les vitamines C, B, E, D, A et le magnésium jouent un rôle primordial dans le turn-over des tissus parodontaux et le maintien de leur intégrité.

Enfin, nous avons pu démontrer que la perte de poids après chirurgie bariatrique se traduisait par une amélioration du contrôle glycémique, une réduction de l'appétit et, de ce fait, une régulation des taux de leptine. Autant de paramètres qui induisent une réduction de l'inflammation chronique de bas grade caractéristique du sujet obèse, contribuant ainsi à une baisse du risque de maladie parodontale et une meilleure cicatrisation après surfaçage des poches.

Conclusion

L'obésité atteint de nos jours le stade d'épidémie mondiale, touchant une grande partie des pays développés et connaît le plus fort taux de croissance au monde. Trouble métabolique et nutritionnel courant, l'obésité est une maladie chronique multifactorielle, qui résulte de l'interaction génotype-environnement. Les "environnements obésogènes" communs à de nombreux pays industrialisés se retrouvent dans les pays en voie de développement au fur et à mesure que la population adopte un mode de vie à l'occidentale. De ce fait, les individus dont le bagage génétique rend la prise de poids plus facile sont plus susceptibles d'être victimes de "l'environnement obésogène".

A l'âge adulte, les sujets souffrant de surpoids ou d'obésité deviennent un groupe à risque élevé susceptible de contracter de nombreuses maladies inflammatoires chroniques et d'autres maladies, dont les maladies cardiovasculaires, le diabète et l'arthrite. On soutient que l'obésité favorise un état inflammatoire systémique en raison de ses effets sur les paramètres métaboliques et immunitaires, augmentant de ce fait la vulnérabilité à la parodontopathie qui est une maladie inflammatoire des tissus de soutien de la dent.

Depuis les dernières années, de plus en plus d'études révèlent l'existence d'un lien entre l'obésité et l'augmentation de l'incidence et de la gravité de la parodontopathie. Les données indiquent, en général, que l'augmentation de l'indice de masse corporelle, du périmètre abdominal, des taux de lipides sériques et du pourcentage de l'adiposité sous-cutanée se trouvent associées à un risque accru de parodontopathie. Une fois les biais statistiques écartés, à savoir le tabagisme, l'âge et les maladies systémiques, on constate la présence d'un lien linéaire entre obésité et maladie parodontale. Les résultats montrent une augmentation du saignement au sondage parodontal, des poches parodontales plus profondes et une perte osseuse plus importante chez les sujets dont l'indice de masse corporelle dépasse 30 kg/m². C'est sans surprise que l'on constate que l'incidence de la maladie parodontale est 2 fois plus élevée chez les personnes souffrant d'embonpoint et 3 fois plus élevée chez les personnes obèses. Ces données épidémiologiques démontrent, pour la première fois, l'existence d'une relation dose-réponse.

Le lien physio-pathologique entre obésité et maladie parodontale se fait par le jeu des cytokines et des hormones secrétées par le tissu adipeux. Le tissu adipeux libère une grande quantité de cytokines et d'hormones, appelées adipokines, qui peuvent moduler l'apparition de la maladie parodontale. L'obésité accroît la vulnérabilité de l'hôte en modulant les systèmes immunitaire et

inflammatoire de manière à favoriser la destruction des tissus inflammatoires et à exposer le sujet à un risque accru de parodontopathie.

Malgré les multiples études prouvant l'existence d'un lien important, on ne peut pas encore affirmer avec certitude que l'obésité cause la maladie parodontale. Des études prospectives de cohortes devront encore être menées pour en avoir la confirmation. Cette relation pourrait, au moins en partie, être attribuable à des habitudes de vie communes qui font que les sujets sont plus prédisposés à l'obésité ainsi qu'à la parodontopathie. Toutefois, nous avons vu qu'un régime alimentaire adapté, varié et faible en calories ainsi que la pratique d'une activité physique diminuent la gravité de la parodontopathie.

Ainsi, tous les professionnels de la santé, y compris les chirurgiens-dentistes, se doivent de sensibiliser leurs patients en détectant les profils à risque. Ils pourront, de ce fait, rendre un grand service aux personnes obèses en les informant du risque accru de parodontopathie et de l'importance de s'astreindre à une hygiène bucco-dentaire rigoureuse et à des contrôles réguliers chez son chirurgien-dentiste.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Zitzmann NU, Ramseier CA, Weiger R, Walter C. Parodontite. *Forum Med Suisse*. 2013;13(09):183-186
- [2] 1999 International Workshop for Classification of Periodontal Diseases and Condition. Papers. Oak Brook, Illinois, October 30-November 2, 1999. *Ann Periodontol*. 1999;4(1):1-112
- [3] Ebersole JL. Immune responses in periodontal diseases. In : Wilson TG, Kornman KS. *The fundamentals of periodontics*. Chicago : Quintessence, 1996 :109-158
- [4] Houle MA, Grenier D. Maladies parodontales : connaissances actuelles. *Méd mal infect*. 2003;3:331–340
- [5] Page RC, Schroeder HE. Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current work. *Lab Invest*. 1976 ; 34 : 235-249
- [6] Grossi SG, Genco RJ, Machtei EE, Ho AW, Koch G, Dunford R et al. Assessment of risk for periodontal disease. II. Risk indicators for alveolar bone loss. *J Periodontol* 1995 ; 66 : 23-29
- [7] Bodet C, Chandad F, Grenier D. Potentiel pathogénique de *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* et *Tannerella forsythia*, le complexe bactérien rouge associé à la parodontite. *Pathol Biol*. 2007;55(3-4):154-62.
- [8] Sixou M, Duffaut-Lagarrigue D, Lodter JP. Comparaison entre quatre techniques de prélèvements bactériologiques sous-gingivaux. *J Biol Buccale*. 1991 ; 19 (1) : 16 - 21
- [9] Lally ET, McArthur WP, Baenhi PC. Biosynthesis of complement components in chronically inflamed gingival. *J Periodontal Res* 1982 ; 17(3) : 257-262
- [10] Letonturier P. *Abrégé d'immunologie générale*. Paris : Masson ; 1978. 154 p.

[11] Seymour GJ, Gemmell E, Reinhardt RA, Eastcott J, Taubman MA. Immunopathogenesis of chronic inflammatory periodontal disease: cellular and molecular mechanisms. *J Periodontol Res.* 1993;28(6 Pt 2):478-86.

[12] Gemmell E, Seymour GJ. Modulation of immune responses to periodontal bacteria. *Curr Opin Periodontol.* 1994 : 28-38

[13] Mooney, K, Macfarlane J, McDonald M. Local and systemic antibody response to putative periodontopathogens in patients with chronic periodontitis : correlation with clinical indices. *Oral Microbiol Immunol.* 1993; 8(2) : 65-68

[14] Fujihashi K, Kono Y, Beagley KW, Yamamoto M, McGhee JR, Mestecky J, Kiyono H. Cytokines and periodontal disease : immunopathological role of interleukins for B-cell responses in chronic inflamed gingival tissues. *J Periodontol* 1993; 64(5 suppl) : 400-406

[15] Birkedal-Hansen H. Role of cytokines and inflammatory mediators in tissue destruction. *J Periodont Res* 1993 ; 28(6 Pt 2) : 500-510

[16] INSERM, TNS Healthcare SOFRES, Roche. ObEpi Roche 2006. Enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité [En ligne]. 2006 [consulté le 16/10/14]. Disponible sur : http://sante-etudiant.univ-pau.fr/live/digitalAssets/90/90621_obepi_2006.pdf

INSERM, TNS Healthcare SOFRES, Roche. ObEpi 2012. Enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité [En ligne]. 2012 [consulté le 16/10/14]. Disponible sur : http://www.roche.fr/content/dam/corporate/roche_fr/doc/obepi_2012.pdf

[17] Schmidhauser S, Wieser S, Brügger U. Les déterminants économiques de l'obésité : revue de littérature internationale étendue : résumé [En ligne]. 2009 [consulté le 20/08/14]. Disponible sur : http://www.google.fr/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CCMQFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.bag.admin.ch%2Fpdf_link.php%3Flang%3Dfr%26download%3DObesity%2BReview%2BExec%2BSum%2Bfinal_f&ei=0TPrVO38l8yBU5mPgZgP&usg=AFQjCNEpj_ef_8_POzQNgOkhY4DHRm3XeA&bvm=bv.86475890,d.d24&cad=rja

[18] Hewitt JK. The genetics of obesity: what have genetic studies told us about the environment. *Behav Genet* 1997; 27(4): 353-358

[19] Ueno H, Yamaguchi H, Mizuta M, Nakazato M. The Role of PYY in Feeding Regulation. *Regul Pept.* 2008 ; 145 (1-3): 12–16.

[20] Luquet S, Cruciani-Guglielmacci C. 2009. Le contrôle central de la balance énergétique. *Cah Nutr Diét.* 2009 ; 44 (1): 17–25.

[21] Shi YC, Hammerle CM, Lee IC, et al. Adult-onset PYY overexpression in mice reduces food intake and increases lipogenic capacity. *Neuropeptides.* 2012; 46 (4): 173–182.

[22] Davis KE, D Neinast M, Sun K, et al. The sexually dimorphic role of adipose and adipocyte estrogen receptors in modulating adipose tissue expansion, inflammation, and fibrosis. *Mol Metab.* 2013 ; 2(3) : 227-242

[23] Hakala P, Rissanen A, Koskenvuo M, Kaprio J, Ronnema T. Environmental factors in the development of obesity in identical twins. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999; 23(7): 746-753

[24] Basdevant A, Guy-Grand B. *Médecine de l'obésité.* Paris : Médecine Sciences Flammarion ; 2004. 431 p.

[25] Després JP. The insulin resistance-dyslipidemic syndrome of visceral obesity: effect on patients'risk. *Obes Res* 1998; 6 (suppl 1): 8S-17S

[26] Koleva DI, Orbetzova MM, Atanassova PK. Adipose tissue hormones and appetite and body weight regulators in insulin resistance. *Folia Med.* 2013;55(1):25-32.

[27] Hansson GK. Inflammatory mechanisms in atherosclerosis. *J Thromb Haemost.* 2009;7 Suppl 1:328-331

[28] Kudo C, Shin WS, Minabe M, et al. Analysis of the relationship between periodontal disease and atherosclerosis within a local clinical system: cross-sectional observational pilot study [prepublication]. *Odontology.* 2014

[29] Kumar KR, Ranganath V, Naik R, Banu S, Nichani AS. Assessment of high-sensitivity C-reactive protein and lipid levels in healthy adults and patients with coronary artery disease, with and without periodontitis – a cross-sectional study. *J Periodontal Res.* 2014 ; 49(6) : 836-844

[30] Azzouz MM, Ben Mustapha N, Jalel B, et al..Etude de l'association obésité/reflux gastro-oesophagien : une étude prospective pHmétrique [En ligne]. 2012 [consulté le 20/08/14]. Disponible sur : <http://www.snfge.org/content/etude-de-lassociation-obesitereflux-gastro-oe>

[31] Kaw R, Hernandez AV, Walker E, et al. Determinants of hypercapnia in obese patients with obstructive sleep apnea: a systematic review and metaanalysis of cohort studies. *Chest.* 2009 ; 136(3):787–796

[22] Priou P, Trzepizur W, Gagnadoux F. Syndrome obésité-hypoventilation : revue de littérature. *Réanimation.* 2013 ; 22(5) : 455-461

[33] Kessler R, Chaouat A, Schinkewitch P, Faller M, Casel S, Krieger J, Weitzenblum E. The obesity-hypoventilation syndrome revisited: a prospective study of 34 consecutive cases. *Chest.* 2001;120(2):369-76.

[34] Perez de Llano LA, Golpe R, Ortiz Piquer M, et al. Short-term and long-term effects of nasal intermittent positive pressure ventilation in patients with obesity-hypoventilation syndrome. *Chest.* 2005;128(2):587–594

[35] Perlstein MI, Bissada NF. Influence of obesity and hypertension on the severity of periodontitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1977;43(5):707-719

[36] Nishida N, Tanaka M, Hayashi N, Nagata H, Takeshita T, Nakayama K, Morimoto K, Shizukuishi S. Determination of smoking and obesity as periodontitis risks using the classification and regression tree method. *J Periodontol.* 2005;76(6):923-928

[37] Dalla Vecchia CF, Susin C, Rösing CK, Oppermann RV, Albandar JM. Overweight and obesity as risk indicators for periodontitis in adults. *J Periodontol.* 2005;76(10):1721-1728

[38] Alabdulkarim M, Bissada N, Al-Zahrani M, Ficara A, Siegel B. Alveolar bone loss in obese subjects. *J Int Acad Periodontol.* 2005;7(2):34-38

[39] Linden G, Patterson C, Evans A, Kee F. Obesity and periodontitis in 60-70-year-old men. *J Clin Periodontol.* 2007;34(6):461-6.

[40] Ekuni D, Yamamoto T, Koyama R, Tsuneishi M, Naito K, Tobe K. Relationship between body mass index and periodontitis in young Japanese adults. *J Periodontal Res.* 2008;43(4):417-421

[41] Haffajee AD, Socransky SS. Relation of body mass index, periodontitis and *Tannerella forsythia*. *J Clin Periodontol.* 2009;36(2):89-99

[42] Bawadi HA, Khader YS, Haroun TF, Al-Omari M, Tayyem RF. The association between periodontal disease, physical activity and healthy diet among adults in Jordan. *J Periodontal Res.* 2011;46(1):74-81

[43] Spolsky VW, Wolinsky L. The relationship between nutrition and diet and periodontal disease. *CDA J.* 1984;12(9):13-18.

[44] Grossi SG, Genco RJ. Periodontal disease and diabetes mellitus: a two-way relationship. *Ann Periodontol.* 1998;3(1):51-61

[45] Marci E, Lifshitz F, Ramos C, Orzuza R, Costa O, Zago V, et al. Atherogenic cholesterol-rich diet and periodontal disease. *Arch Oral Biol.* 2014;59(7):679-86.

[46] Gunaratnam K, Taylor B, Curtis B, Cistulli P. Obstructive sleep apnoea and periodontitis: a novel association? *Sleep Breath.* 2009;13(3):233-9.

[47] Belstrøm D, Holmstrup P, Nielsen CH, Kirkby N, Twetman S, Heitmann BL, et al. Bacterial profiles of saliva in relation to diet, lifestyle factors, and socioeconomic status. *J Oral Microbiol.* 2014;6.

[48] Rangé H, Léger T, Huchon C, Ciangura C, Diallo D, Poitou C, et al. Salivary proteome modifications associated with periodontitis in obese patients. *J Clin Periodontol*. 2012;39(9):799-806.

[49] Rangé H, Poitou C, Boillot A, Ciangura C, Katsahian S, Lacorte JM, et al. Orosomucoid, a new biomarker in the association between obesity and periodontitis. *Plos One*. 2013;8(3):e57645.

[50] Phieler J, Chung KJ, Chatzigeorgiou A, Klotzsche-von Ameln A, Garcia-Martin R, Sprott D, et al. The complement anaphylatoxin C5a receptor contributes to obese adipose tissue inflammation and insulin resistance. *J Immunol*. 2013;191(8):4367-4374

[51] Favaretto F, Milan G, Collin GB, Marshall JD, Stasi F, Maffei P, et al. GLUT4 defects in adipose tissue are early signs of metabolic alterations in *Alms1*GT/GT, a mouse model for obesity and insulin resistance. *Plos One*. 2014 9;9(10):e109540.

[52] Tanaka M, Ikeda K, Suganami T, Komiya C, Ochi K, Shirakawa I, et al. Macrophage-inducible C-type lectin underlies obesity-induced adipose tissue fibrosis. *Nat Commun*. 2014 19;5:4982.

[53] Suzuki K, Jayasena CN, Bloom SR. Obesity and appetite control. *Exp Diabetes Res*. 2012;2012:824305.

[54] Yu JH, Kim MS. Molecular mechanisms of appetite regulation. *Diabetes Metab J*. 2012;36(6):391-8.

[55] Klinger G, Glänzer S, Sigusch B, Klinger G, Römer W. Influence of sexual steroids on cell functions of PMNL in the gingival sulcus. *Pharmazie*. 2000;55(9):678-680

[56] Yu CP, Deeb RA, Chu KH. Microbial degradation of steroidal estrogens. *Chemosphere*. 2013;91(9):1225-1235

[57] De Queiros AC, Taba MJr, O'Connell PA, Da Nobrega PB, Costa PP, Kawata VK, et al. Inflammation markers in healthy and periodontitis patients : a preliminary data screening. *Braz Dent J*. 2008;19(1):3-8

[58] Shinnawi U, Soory M. Associations between Periodontitis and Systemic Inflammatory Diseases: Response to Treatment. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov.* 2013;7(3):169-88.

[59] Mathus-Vliegen EM, Nikkel D, Brand HS. Oral aspects of obesity. *Int Dent J.* 2007;57(4):249-56.

[60] Monea A, Mezei T, Monea M. The influence of diabetes mellitus on periodontal tissues: a histological study. *Rom J Morphol Embryol.* 2012;53(3):491-5

[61] Um YJ, Jung UW, Kim CS, Bak EJ, Cha JH, Yoo YJ, Choi SH. The influence of diabetes mellitus on periodontal tissues: a pilot study. *J Periodontal Implant Sci.* 2010;40(2):49-5

[62] Haute Autorité de Santé (HAS). Recommandation de bonne pratique. Obésité : prise en charge chirurgicale chez l'adulte [en ligne]. 2009 [consulté le 20/08/14]. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_765529/fr/obesite-prise-en-charge-chirurgicale-chez-l-adulte

[63] Lakkis D, Bissada NF, Saber A, Khaitan L, Palomo L, Narendran S, et al. Response to periodontal therapy in patients who had weight loss after bariatric surgery and obese counterparts: a pilot study. *J Periodontol.* 2012;83(6):684-9.

[64] Vijgen GH, Bouvy ND, Teule GJ, Brans B, Hoeks J, Schrauwen P, et al. Increase in brown adipose tissue activity after weight loss in morbidly obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(7):E1229-33.

[65] Bartelt A, Bruns OT, Reimer R, et al. Brown adipose tissue activity controls triglyceride clearance. *Nat Med.* 2011;17(2):200–205

[66] Hamann A, Flier JS, Lowell BB. Decreased brown fat markedly enhances susceptibility to diet-induced obesity, diabetes, and hyperlipidemia. *Endocrinology.* 1996;137(1):21–29

[67] Stanford KI, Middelbeek RJ, Townsend KL, et al. Brown adipose tissue regulates glucose homeostasis and insulin sensitivity. *J Clin Invest.* 2013;123(1):215–223

[68] Pournaras DJ, Le Roux CW. The effect of bariatric surgery on gut hormones that alter appetite. *Diabetes Metab.* 2009;35(6 Pt 2):508-512

[69] Lo Menzo E, Szomstein S, Rosenthal RJ. Changing Trends in Bariatric Surgery. *Scand J Surg.* 2015;104(1):18-23

[70] Shimazaki Y, Egami Y, Matsubara T, et al. Relationship between obesity and physical fitness and periodontitis. *J Periodontol* 2010;81(8):1124-1131.

[71] Sanders AE, Slade GD, Fitzsimmons TR, Bartold PM. Physical activity, inflammatory biomarkers in gingival crevicular fluid and periodontitis. *J Clin Periodontol* 2009;36(5):388-395.

[72] Clark SM, Saules KK, Schuh LM, Stote J, Creel DB. Associations between relationship stability, relationship quality, and weight loss outcomes among bariatric surgery patients. *Eat Behav.* 2014;15(4):670-672.

[73] González O, Tobia C, Ebersole J, Novak MJ. Caloric restriction and chronic inflammatory diseases. *Oral Dis.* 2012;18(1):16-31.

[74] Struzycka I. The oral microbiome in dental caries. *Pol J Microbiol.* 2014;63(2):127-35.

[75] Bendyk A, Marino V, Zilm PS, Howe P, Bartold PM. Effect of dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids on experimental periodontitis in the mouse. *J Periodontal Res.* 2009;44(2):211-6.

[76] El-Sharkawy H, Aboelsaad N, Eliwa M, Darweesh M, Alshahat M, Kantarci A, et al. Adjunctive treatment of chronic periodontitis with daily dietary supplementation with omega-3 Fatty acids and low-dose aspirin. *J Periodontol.* 2010;81(11):1635-43.

[77] Van der Velden U, Kuzmanova D, Chapple IL. Micronutritional approaches to periodontal therapy. *J Clin Periodontol.* 2011;38 Suppl 11:142-58.

[78] Alshouibi EN, Kaye EK, Cabral HJ, Leone CW, Garcia RI. Vitamin D and periodontal health in older men. *J Dent Res.* 2013;92(8):689-93.

[79] Moyad MA. The potential benefits of dietary and/or supplemental calcium and vitamin D. *Urol Oncol.* 2003;21(5):384-91

[80] Miley DD, Garcia MN, Hildebolt CF, Shannon WD, Couture RA, Anderson Spearie CL, et al. Cross-sectional study of vitamin D and calcium supplementation effects on chronic periodontitis. *J Periodontol.* 2009;80(9):1433-9.

[81] Nazzaro V, Blanchet-Bardon C, Mimos C, Revuz J, Puissant A. Papillon-Lefèvre syndrome. Ultrastructural study and successful treatment with acitretin. *Arch Dermatol.* 1988;124(4):533-9.

[82] Neiva RF, Al-Shammari K, Nociti FH Jr, Soehren S, Wang HL. Effects of vitamin-B complex supplementation on periodontal wound healing. *J Periodontol.* 2005;76(7):1084-91

[83] Gokhale NH, Acharya AB, Patil VS, Trivedi DJ, Thakur SL. A short-ter evaluation of the relationship between plasma ascorbic acid levels and periodontal disease in systemically healthy and type 2 diabetes mellitus subjects. *J Diet Suppl.* 2013;10(2):93-104.

[84] Glickman I, Dines MM. Effect of increased ascorbic acid blood levels on the ascorbic acid level in treated and non-treated gingiva. *J dent res.* 1963; 42:1152-8

[85] Amaliya, Timmerman MF, Abbas F, Loos BG, Van der Weijden GA, Van Winkelhoff AJ, et al. Java project on periodontal diseases: the relationship between vitamin C and the severity of periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2007;34(4):299-304

[86] Akman S, Canakci V, Kara A, Tozoglu U, Arabaci T, Dagsuyu IM. Therapeutic effects of alpha lipoic acid and vitamin C on alveolar bone resorption after experimental periodontitis in rats: a biochemical, histochemical, and stereologic study. *J Periodontol.* 2013;84(5):666-74

[87] Singh N, Chander Narula S, Kumar Sharma R, Tewari S, Kumar Sehgal P. Vitamin E supplementation, superoxide dismutase status, and outcome of scaling and root planing in patients with chronic periodontitis: a randomized clinical trial. *J Periodontol.* 2014;85(2):242-9

[88] Tanaka K, Miyake Y, Sasaki S, Ohya Y, Miyamoto S, Matsunaga I, et al. Osaka Maternal and Child Health Study Group. Magnesium intake is inversely associated with the prevalence of tooth loss in Japanese pregnant women: the Osaka Maternal and Child Health Study. *Magnes Res.* 2006;19(4):268-75

[89] Meisel P, Schwahn C, Luedemann J, John U, Kroemer HK, Kocher T. Magnesium deficiency is associated with periodontal disease. *J Dent Res.* 2005;84(10):937-41

[90] Furet JP, Kong LC, Tap J, Poitou C, Basdevant A, Bouillot JL, et al. Differential adaptation of human gut microbiota to bariatric surgery-induced weight loss: links with metabolic and low-grade inflammation markers. *Diabetes.* 2010;59(12):3049-57.

[91] Basdevant A, Bouillot JL, Clément K, Oppert JM, Tounian P. *Médecine et chirurgie de l'obésité : traité.* Paris : Médecine Sciences Publications, Lavoisier ; 2011. 799 p.

[92] Santos J, Salgado P, Santos C, Mendes P, Saavedra J, Baldaque P, et al. Effect of bariatric surgery on weight loss, inflammation, iron metabolism, and lipid profile. *Scand J Surg.* 2013;103(1): 21–25

[93] Madsbad S, Dirksen C, Holst JJ. Mechanisms of changes in glucose metabolism and bodyweight after bariatric surgery. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(2):152-64.

[94] Shimada Y, Komatsu Y, Ikezawa-Suzuki I, Tai H, Sugita N, Yoshie H. The effect of periodontal treatment on serum leptin, interleukin-6, and C-reactive protein. *J Periodontol.* 2010;81(8):1118-23.

[95] Geloneze B, Tambascia MA, Pareja JC, Repetto EM, Magna LA, Pereira SG. Serum leptin levels after bariatric surgery across a range of glucose tolerance from normal to diabetes. *Obes Surg.* 2001;11(6):693-8.

[96] Oliván B, Teixeira J, Bose M, Bawa B, Chang T, Summe H, et al. Effect of weight loss by diet or gastric bypass surgery on peptide YY3-36 levels. *Ann Surg.* 2009;249(6):948-53.

NOMENCLATURE

TC : tissu conjonctif

PCR : protéine C réactive

IL : interleukine

LT : lymphocytes T

TNF α : tumor necrosis factor alpha

INF γ : interféron gamma

CPA : cellules présentatrices d'antigènes

CSF : colony stimulating factor

PMN : polymorphonucléaires neutrophiles

TIMPs : inhibiteurs tissulaires de MMPs

MMP : métalloprotéinase matricielle

PGE2 : prostaglandine E2

IMC : indice de masse corporelle

RTH : rapport tour de taille sur tour de hanche

HTA : hypertension artérielle

HDL : High density lipoproteins

LDL : low density lipoproteins

SPL : syndrome de Papillon-Lefèvre

POMC : Pro-Opiomelanocortine

α -MSH : α -Mélanocyte-Stimulating Hormone

MC4-R : Mélanocortine-4 Receptor

CPITN : community periodontal index of treatment needs

LPS : lipopolysaccharide

Ag : antigène

ADN : acide désoxyribonucléique

ARNm : acide ribonucléique messenger

ICAM1 : Intercellular Adhesion Molecule

LHRH : hormone de libération de la lutéinostimuline

DHA : acide docosahexaénoïque

EPA : acide eicosapentaénoïque



UNIVERSITÉ
DE LORRAINE



Jury : Président : P. AMBROSINI – Professeur des Universités
Juges : J.GUILLET-THIBAUT – Maître de Conférences des Universités
D.JOSEPH – Maître de Conférences des Universités associé
N.PAOLI – Assistante Hospitalier Universitaire

Thèse pour obtenir le diplôme D'Etat de Docteur en Chirurgie Dentaire

Présentée par: Mademoiselle ALBERTUS Clémence, Lauriane

né(e) à: THIONVILLE (Moselle) le 14 mai 1990

et ayant pour titre : « Relations entre obésité et maladie parodontale ».

Le Président du jury

P. AMBROSINI

Le Doyen,
de la Faculté d'Odontologie



J.M. MARTRETTE

Autorise à soutenir et imprimer la thèse

6853

NANCY, le 17 MARS 2015

Le Président de l'Université de Lorraine

Pour le Président et par délégation
Le Vice-Président

P. MUTZENHARDT

Martial DELIGNON

ALBERTUS Clémence – Relations entre obésité et maladie parodontale

Nancy : 2015

Thèse : Chir.-Dent : Nancy 2015

Mots-clés : « Obésité », « maladie parodontale », « inflammation chronique », « adipokines », « chirurgie bariatrique »

Résumé : ALBERTUS Clémence – Relations entre obésité et maladie parodontale

Thèse : Chir.-Dent : Nancy 2015

L'obésité est aujourd'hui un problème de santé publique majeur. En France 15% de la population adulte est considérée comme obèse. En plus d'être source de complications sérieuses et responsable d'une mortalité élevée à l'échelle mondiale, de récentes études montrent une association entre un indice de masse corporel élevé et les prédispositions aux maladies parodontales. Ce travail a pour but de mettre en évidence l'action délétère des facteurs inflammatoires sécrétés par le tissu adipeux et des pathologies associées à l'obésité sur le parodonte. Dans un second temps, nous montrerons en quoi la perte de graisse et une diminution des apports caloriques contribuent à améliorer la réponse aux traitements parodontaux.

Membre du Jury :

Pr Pascal Ambrosini

Directeur de Thèse

Dr Julie Guillet-Thibault

Juge

Dr David Joseph

Juge

Dr Nathalie Paoli

Juge

Adresse de l'auteur :

ALBERTUS Clémence

3 place St Michel

54940 VOLSTROFF

ALBERTUS Clémence – Relations entre obésité et maladie parodontale

Nancy : 2015

Thèse : Chir.-Dent : Nancy 2015

Mots-clés : « Obésité », « maladie parodontale », « inflammation chronique », « adipokines », « chirurgie bariatrique »

Résumé : ALBERTUS Clémence – Relations entre obésité et maladie parodontale

Thèse : Chir.-Dent : Nancy 2015

L'obésité est aujourd'hui un problème de santé publique majeur. En France 15% de la population adulte est considérée comme obèse. En plus d'être source de complications sérieuses et responsable d'une mortalité élevée à l'échelle mondiale, de récentes études montrent une association entre un indice de masse corporel élevé et les prédispositions aux maladies parodontales. Ce travail a pour but de mettre en évidence l'action délétère des facteurs inflammatoires sécrétés par le tissu adipeux et des pathologies associées à l'obésité sur le parodonte. Dans un second temps, nous montrerons en quoi la perte de graisse et une diminution des apports caloriques contribuent à améliorer la réponse aux traitements parodontaux.

Membre du Jury :

Pr Pascal Ambrosini

Directeur de Thèse

Dr Julie Guillet-Thibault

Juge

Dr David Joseph

Juge

Dr Nathalie Paoli

Juge

Adresse de l'auteur :

ALBERTUS Clémence

3 place St Michel

54940 VOLSTROFF