



HAL
open science

Incidence du golimumab et du rituximab sur le parodonte des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde : élaboration du protocole clinique et résultats préliminaires

Sébastien Beuzit

► **To cite this version:**

Sébastien Beuzit. Incidence du golimumab et du rituximab sur le parodonte des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde : élaboration du protocole clinique et résultats préliminaires. Autre [q-bio.OT]. 2012. dumas-00777506

HAL Id: dumas-00777506

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00777506>

Submitted on 17 Jan 2014

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ DE BRETAGNE OCCIDENTALE

PRESIDENT

Monsieur Pascal OLIVARD

DIRECTEUR GENERAL DES SERVICES

Monsieur Stéphane CHARPENTIER

CORPS PROFESSORAL DE L'U.F.R. D'ODONTOLOGIE DE BREST

Année Universitaire 2011-2012

DOYEN

Monsieur Alain ZERILLI

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

57-02 Chirurgie Buccale et Pathologique

Monsieur François PREDINE-HUG

57-03 Sciences Biologiques

Monsieur Jacques-Olivier PERS

58-02 Prothèse

Monsieur Gérard DERRIEN

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS

56-01 Pédiodontie

Monsieur Hervé FORAY

56-01 Pédiodontie

Madame Frédérique d'ARBONNEAU

56-03 Prévention Epidémiologie

Monsieur Alain ZERILLI

56-03 Prévention Epidémiologie

Monsieur Bertrand PIVER

57-01 Parodontologie

Monsieur Guy LE TOUX (en disponibilité)

57-02 Chirurgie Buccale et Pathologique

Madame Sylvie BOISRAME-GASTRIN

57-02 Chirurgie buccale et Pathologique

Monsieur Michel LEGENS (en disponibilité)

57-03 Sciences Biologiques

Mademoiselle Laëtitia LE POTTIER

58-01 Odontologie Conservatrice

Monsieur Reza ARBAB CHIRANI

58-01 Odontologie Conservatrice

Madame Valérie CHEVALIER-HERISSET

58-02 Prothèse

Monsieur Vincent JARDEL

58-02 Prothèse

Madame Elisabeth LEIZE-ZAL

58-03 Sciences anatomiques et physiologiques,
occlusodontiques, biomatériaux,
biophysique et radiologie

Madame Céline BODERE

58-03 Sciences anatomiques et physiologiques,
occlusodontiques, biomatériaux,
biophysique et radiologie

Monsieur Brice CHAUVEL

ASSISTANTS

57-01 Parodontologie

Madame Valérie NAGOT

57-01 Parodontologie

Monsieur Jérémy SANTUCCI

57-02 Chirurgie Buccale et Pathologique

Mademoiselle Julie LELIEVRE

58-01 Odontologie Conservatrice

Mademoiselle Emilie THIEBAUT

58-01 Odontologie Conservatrice

Monsieur Mathieu ARMBRUSTER

58-02 Prothèse

Monsieur Bassem HIJAZI

58-02 Prothèse

Monsieur Gabriel SCOLAN

ASSISTANTS ASSOCIES

56-02 Orthopédie Dento Faciale

Monsieur Yann CHOQUIN

57-03 Sciences Biologiques

Monsieur Pierre POCHARD

Je certifie sur l'honneur ne pas avoir repris pour mon propre compte des propos, des citations, des illustrations déjà publiées.

BREST, le

BEUZIT, Sébastien

REMERCIEMENTS

Au professeur PERS pour votre disponibilité, votre rigueur, votre confiance et votre patience.

Au professeur SARAUX pour votre accueil au sein de votre service et vos conseils pertinents.

Au docteur ZERILLI pour l'aide apportée au cours de mon cursus, et surtout de mon internat.

Au docteur BOISRAME-GASTRIN pour ton énergie positive et ton implication dans mon internat.

Au docteur SANTUCCI pour tout ce que tu m'as apporté depuis ton arrivée à Brest, professionnellement et personnellement.

Au docteur NAGOT pour ta gentillesse, ton entrain et ton oreille toujours attentive.

A mes co-internes, Marc, Lorédana, Aïcha, Roman, Keyvan, Kevimy, Christelle, Eve et Aurélie.

I Introduction.....	8
II polyarthrite rhumatoïde	11
II-1 Description de la maladie	11
II-2 Diagnostic et signes cliniques	15
II-3 Physiopathologie	23
II-3-1 Phase d'initiation	23
II-3-2 Phase de recrutement et inflammation	24
II-3-3 Phase de prolifération synoviale	25
II-3-4 Phase de destruction articulaire.....	26
II-3-5 Rôle des lymphocytes B.....	26
II-3-6 Rôle des polynucléaires neutrophiles (PNN)	28
II-3-7 Phase de réparation.....	28
II-4 Traitement de la polyarthrite rhumatoïde.....	29
II-4-1 Le traitement de fond.....	30
II-4-1-1 L'azathioprine (Imurel®)	31
II-4-1-2 La cyclosporine A	31
II-4-2-3 L'hydroxychloroquine (plaquenil®).....	32
II-4-1-4 Le léflunomide (arava®)	33
II-4-1-5 Le méthotrexate (novatrex®, méthotrexate®).....	33
II-4-1-6 Les sels d'or (myochrisine®, allochrisine®)	34
II-4-1-7 La sulfasalazine	35
II-4-2 les anti-TNF- α	36
II-4-2-1 Adalimumab (humira®).....	37
II-4-2-2 Etanercept (enbrel®).....	37
II-4-2-3 Infliximab (remicade®).....	37
II-4-2-4 Certolizumab pegol (cimzia®)	38
II-4-2-5 Golimumab	38
II-4-3 Les anti-lymphocytes B	39
II-4-4 Les anti-IL-6R	41
II-4-5 Les anti - coactivateurs de lymphocytes T	42
II-4-6 Les anti-IL-1	43
III Maladie parodontale	45

III-1 Description de la maladie	45
III-2 Diagnostic et signes cliniques (Calas-Bennasar, 2005)	50
II-2-1 Inflammation gingivale.....	50
II-2-2 Récession parodontale.....	51
II-2-3 Poche parodontale et saignement au sondage.....	51
II-2-4 Mobilité dentaire	52
II-2-5 le charting parodontal	53
II-2-6 Le bilan radiographique.....	54
II-2-7 Les examens biologiques	55
III-3 Physiopathologie (Miller, 2002)	55
III-3-1 L'agression bactérienne	56
III-3-2 La gingivite	57
III-3-3 La parodontite.....	58
III-4 Traitement des parodontites	60
III-4-1 Les traitements non chirurgicaux.....	60
III-4-2 Les traitements médicaux.....	61
III-4-3 Les traitements chirurgicaux	62
IV Etudes de la littérature sur la relation entre polyarthrite rhumatoïde et parodontite	63
IV-1 Associations épidémiologiques entre Parodontites et PR.....	63
IV-2 Similitudes pathogéniques des parodontites et des polyarthrites rhumatoïdes. 64	
IV-2-1 Facteurs rhumatoïdes	64
IV-2-2 Mécanismes de destruction tissulaire	64
IV-2-3 Déséquilibre de la balance RANK/RANKL/OPG.....	65
IV-2-4 Afflux des cellules de la réponse immune innée et adaptative.....	66
IV-2-5 Implication de bactéries parodontopathogènes dans l'initiation et le développement des polyarthrites rhumatoïdes	66
V Etude prospective de l'incidence des biothérapies sur le parodonte, sur un échantillon de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde.....	68
V-1 Matériels et méthodes.....	69
V-2-1 Description du protocole clinique	69
V-2-2 Patients.....	70
V-2-3 Mesures d'indices dentaires et parodontaux.....	71
V-2-4 Analyse statistique.....	72

V-2 Résultats	73
V-3 Discussion.....	78
VI Conclusion	80
VII Bibliographie	81
VIII Annexes (protocole Clinique remis au comité de protection de la personne)	100

LISTE DES ABREVIATIONS

ABT	Abatacept (traitement anti-CTLA4)
ACPA	Anti-Citrullinated Protein Antibody
ACR	American College of Rheumatology
ADA	Adalimumab (humira®) traitement anti-TNF- α
ADCC	Antibody-Dependant Cell-mediated Cytotoxicity
AINS	Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
AIS	Anti-Inflammatoire Stéroïdien
ANA	Anakinra (traitement anti-IL-1)
ANAES	Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé
Ac	Anticorps
Ag	Antigène
AZA	Azathioprine (imurel®) médicament de la catégorie des DMARD
CD	Cluster of Differentiation
CDC	Cytotoxicité Dépendante du Complément
CMH	Complexe Majeur d'Histocompatibilité
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
CRF	Case Report Form (cahier d'observation, cahier de recueil des données)
CRP	Proteine C-Reactive
CyA	Cyclosporine A, médicament de la catégorie des DMARD
CZP	Certolizumab pegol (cimzia®) traitement anti-TNF- α
DAS	Disease Activity Score
DMARD	Disease Modifying Rheumatoid Arthritis Drug
EGF	Epidermal Growth Factor
EHO	Enseignement à l'Hygiène Orale
ETN	Etercept (embrel®) traitement anti-TNF- α
EULAR	European League Against Rheumatism
EVA	Echelle Visuelle Analogique
FGF	Fibroblast Growth Factor
G-CSF	Granulocyte-Colony Stimulating Factor
GA	Gain d'Attache clinique
GLM	Golimumab (traitement anti-TNF- α)
GM-CSF	Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor
GP	Glycoprotéine
HCQ	Hydroxychloroquine (plaquenil®) médicament de la catégorie des DMARD
HIV	Human Immunodeficiency Virus (VIH)
IL	Interleukine
IFN	Interféron
IFX	Infliximab (rémicade®) traitement anti-TNF- α
Ig	Immunoglobuline
IGM	Indice Gingival Modifié
IP	Indice de Plaque
IS	Indice de Saignement
LB	lymphocyte B
LEF	Leflunomide(arava®) médicament de la catégorie des DMARD

LPS	Lipopolysacharrides
LT	Lymphocyte T
MCP-1	Monocyte Chemotactic Protein-1
MIP-1 α	Macrophage Inflammatory Protein 1 alpha
MMP	MétalloProtéinases Matricielles
MTX	Méthotrexate (novatrex®) médicament de la catégorie des DMARD
NICE	National Institute for health and Clinical Excellence
NS	Non Significatif
OPG	Ostéoprotégérine
PA	Perte d'Attache
PAD	Peptidyl Arginine Desiminase
PDGF	Platelet-Derived Growth Factor
PdP	Profondeur de Poche
PGE2	Prostaglandines E2
PHRC	Protocole Hospitalier de Recherche Clinique
PNN	PolyNucléaire Neutrophile
PR	Polyarthrite rhumatoïde
RANK	Receptor Activator of Nuclear Factor-KB
RANK-L	Receptor Activator of Nuclear Factor-KB Ligand
RF	Facteurs Rhumatoïdes
RG	Récession Gingivale
RTX	Rituximab (traitement anti-CD20)
SAS	Sulfasalazine, médicament de la catégorie des DMARD
TCZ	Tocilizumab (traitement anti-IL-6R)
TGF	Transforming Growth Factor
TIMPs	Inhibiteurs Tissulaires de MMP
TLR	Toll Like Receptor
TNF	Tumor Necrosis Factor
VEGF	Vascular Endothélial Growth Factor

I Introduction

Les biothérapies sont des traitements d'apparition récente, qui ont pu être mis au point grâce à l'amélioration des connaissances en immunologie. Ce sont des thérapies qui ciblent un acteur clef (cytokine ou cellule) de l'immunité . Ces thérapies trouvent leurs applications dans de nombreuses spécialités médicales comme la cancérologie, l'hématologie ou encore la rhumatologie.

Nous avons cherché à étudier l'impact de certaines de ces biothérapies sur le parodonte chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR).

La PR est une maladie inflammatoire chronique caractérisée par l'inflammation synoviale qui entraîne la destruction progressive des articulations. C'est aussi une affection multifactorielle relevant de facteurs génétiques, hormonaux, environnementaux, neuropsychologiques et immunologiques. Cependant, son étiologie reste à ce jour inconnue.

La maladie parodontale, aussi appelée parodontite, est une maladie inflammatoire chronique caractérisée par une perte d'attache parodontale ligamentaire et d'os alvéolaire. L'inflammation parodontale est produite par l'accumulation de plaque dentaire et de tartre dans le cul de sac gingivo-dentaire ; le sulcus.

Ces deux maladies présentent plusieurs points communs d'un point de vue physiopathologique. Et il a été décrit dans de nombreux articles, que l'apparition d'une des deux maladies pouvait avoir une influence sur l'incidence de l'autre, à tel point que certains auteurs les décrivent comme étant les manifestations d'une même pathologie (Bartold *et al.*, 2005).

II polyarthrite rhumatoïde

II-1 Description de la maladie

La PR est le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires chroniques (prévalence de 0.31%, 0.51% pour les femmes et 0.09% pour les hommes en France)(Guillemin *et al.*, 2001 ; Saraux *et al.*, 1999). En Europe du nord et aux Etats-Unis, cette prévalence est de 0,7% chez l'homme et de 1,6% chez la femme. (Alarcon, 1995). L'âge moyen du début est 50 ans avec un pic d'incidence entre 65 et 74 ans où la prévalence est alors de 3% (Silman et Hochberg, 1993). La PR est 3 à 5 fois plus fréquente chez la femme à cet âge mais cette différence de genre semble s'atténuer progressivement au-delà de 70 ans (Alarcon, 1995).

La PR est une affection multifactorielle relevant de facteurs génétiques, hormonaux, environnementaux, neuropsychologiques et immunologiques.

Le diagnostic de PR doit être aussi précoce que possible car c'est au stade du début de la maladie que les traitements ont le plus de chance d'être efficaces. Cette « fenêtre d'opportunité thérapeutique » est d'autant plus capitale qu'à ce stade de la maladie, il n'existe aucune déformation ou lésion radiologique (Resman-Targoff et Cicero, 2010). Savoir évoquer devant une polyarthrite débutante le diagnostic de PR est donc fondamental : le diagnostic différentiel est alors le point crucial.

La PR, une fois installée, tend à s'aggraver et à s'étendre. Cette extension se fait le plus souvent à l'occasion de poussées évolutives au cours desquelles les articulations, jusqu'alors indemnes, sont atteintes. Ces poussées sont classiquement entrecoupées d'accalmies relatives, voire de rémissions vraies.

Mais, il faut souligner que les dommages structuraux sont les plus rapides au cours des deux premières années. Le handicap va s'aggraver de façon progressive tout au long de l'évolution de la PR non traitée : dans 10 % des cas, la maladie entraîne une invalidité grave en moins de deux ans d'évolution. Environ 50% des patients cessent toute activité professionnelle après dix années d'évolution de la maladie (Pincus *et al.*, 84, 94) .

Cependant, la maladie est très hétérogène, avec des formes sévères d'emblée, pouvant comporter des manifestations viscérales engageant le pronostic vital et pouvant engendrer des destructions articulaires rapides, source d'un handicap majeur (elles représenteraient 10 à 20 % des PR). À l'opposé, il existe des polyarthrites bénignes entraînant peu ou pas de gêne fonctionnelle et peu ou pas de lésion radiographique et de déformation (PR peu étendues ne touchant que quelques articulations,

souvent les métacarpo-phalangiennes (MCP)). La majorité des formes sont en fait des formes de sévérité intermédiaire. Les hospitalisations en service de médecine de ces malades sont dues dans 47 % des cas à l'évaluation et à la mise sous traitement, dans 43 % des cas à la prise en charge des effets secondaires des médicaments et dans 10 % des cas à des complications propres à la maladie (Wolfe *et al*, 1986)

La diminution de l'espérance de vie dans la PR par rapport à la population générale de même âge varie en moyenne de 5 à 10 ans (essentiellement pour les formes sévères). Il s'agit donc non pas d'une maladie bénigne mais d'une maladie grave, handicapante et conduisant à un décès prématuré.

Le traitement de la PR a trois objectifs principaux : soulager les douleurs, stopper l'évolution de la maladie afin de prévenir le handicap.

Les traitements symptomatiques se font par anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et antalgiques de palier 1 au cours des « poussées » inflammatoires. Les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) sont utilisés de façon plus prolongée et en association avec un traitement de fond. Les traitements symptomatiques se font également par orthèses ergothérapeutiques préventives ou correctives en fonction du stade et de la sévérité de la pathologie. Enfin, la kinésithérapie et la physiothérapie permettent de diminuer les phénomènes inflammatoires, et de conserver au mieux la mobilité des articulations.

Le traitement de fond vise à réduire l'activité de la maladie, il est actif sur les signes cliniques et biologiques de la maladie et permet de stopper la progression radiologique. L'efficacité d'un traitement et surtout son impact favorable sur la progression radiologique justifie un recours précoce à cette prescription. Le traitement de fond sera prescrit pendant toute la période où il apparaît efficace et bien toléré. Les molécules utilisées sont en général le méthotrexate ou le léflumide en première intention, puis si la pathologie est réfractaire à ces traitements, les biothérapies peuvent être mises en place. A l'heure actuelle, il en existe plusieurs dont l'anti-TNF- α (golimumab, infliximab), l'anti-CD20 (rituximab), l'anti-interleukine (IL-6) (tocilizumab), l'anti-CTLA4 (abatacept) et l'anti-IL-1(anakinra). Pour toutes ces thérapies, leur efficacité et leur taux de maintien thérapeutique est majoré quand le traitement par méthotrexate est maintenu. (Breedveld *et al*, 2006; Keystone *et al*, 2009; Edwards *et al*, 2004; Oldfield *et al*, 2009 ; Guyot *et al*, 2011).

Le traitement de fond se fait également par des infiltrations intra-articulaires de corticoïdes.

Des synoviorthèses isotopiques par injection intra articulaire d'erbium 169 sont proposées lorsque l'articulation reste inflammatoire malgré une ou plusieurs infiltrations cortisoniques . C'est un traitement complémentaire aux traitements de fond, et qui donne de bonnes réponses cliniques (60 à 85%) (Kampen *et al*, 2005).

Enfin, il existe aussi des traitements chirurgicaux qui visent surtout à soulager les malades. Ces chirurgies visent avant tout les grosses articulations (Hanche, genou, cheville, épaule, poignet). La nécessité de recourir à une intervention chirurgicale peut être considéré comme un signe de sévérité de la PR (James *et al*, 2004). Le nombre d'interventions chirurgicales orthopédiques chez les patients atteints de PR tend à diminuer dans les pays industrialisés (Europe, États Unis, Japon) (Momohara *et al*, 2011). Ceci s'explique en grande partie par l'amélioration constante de l'efficacité des thérapies médicales, et surtout des biothérapies, dans le soulagement des symptômes, la réduction du handicap et de l'inflammation chez ces patients (Momohara *et al*, 2011), sachant que, l'indication d'intervention chirurgicale est souvent posée en cas d'échec des thérapies médicamenteuses (James *et al*, 2004). Cependant, à un stade précoce, ils peuvent permettre de prévenir les destructions articulaires (synoviectomie par exemple), et pourraient, à un stade plus avancé, améliorer la réponse au traitement chez les non répondeurs (Toki *et al*, 2008).

Il existe différents types de chirurgies :

- la synoviectomie sous contrôle arthroscopique est indiquée en cas de synovite persistante malgré le traitement médical général et local, et avant une arthroplastie totale de hanche ou de genou (Combes *et al*, 1987). Elle ne semble cependant pas pouvoir être définitivement curative, la néosynoviale régénérée pouvant, à nouveau, être le siège d'un processus inflammatoire équivalent. (Ogilvie-Harris et Babinski, 1991).
- l'arthroplastie permet d'apporter l'indolence et de rendre la fonction à une articulation détruite, telle que la hanche, le genou ou l'épaule. L'intervention consiste à remplacer totalement ou partiellement l'articulation par un implant, ou bien à modifier les zones de contact articulaire pour une meilleure congruence. L'arthroplastie est pratiquée au moins une fois dans environ 28% des cas de PR (Da Silva *et al*, 2003), et l'articulation la plus opérée est le genou (Momohara *et al*, 2007).



Fig. 1 : Arthroplastie totale de genou

(Source : Pr Benbouazza K.)

– l'arthrodèse est indiquée pour le traitement d'une articulation détruite, lorsqu'une arthroplastie est difficilement réalisable. Elle n'est réalisée que sur les articulations distales (poignet, cheville, arrière-pied) (Shimizu et Yamamuro, 1982). Cette intervention consiste à couper la tête articulaire et remettre l'articulation dans son axe original et souder les deux parties de l'articulation. Ceci permet d'apporter l'indolence et la stabilité à une articulation désaxée et détruite.



Fig. 2 : Arthrodèse d'une cheville

(Source : Pr Benbouazza K.)



Fig. 3 : Arthrodèse d'un poignet

(Source : Pr Benbouazza K.)

II-2 Diagnostic et signes cliniques

Le diagnostic de PR s'établit sur une convergence d'arguments. Les critères diagnostiques ont été établis pour la première fois par l'*American College of Rheumatologie* (ACR) en 1987 (Arnett *et al*, 1988), puis ont été remis à jour en 2010 par un consensus américano-européen ; ils sont appelés critères ACR/EULAR (Aletaha *et al*, 2010). Le but de cette remise à jour est avant tout de favoriser la détection précoce de cette maladie (Alves *et al*, 2011).

L'œdème d'au moins une articulation s'il n'est pas la résultante d'une autre pathologie, comme par exemple une luxation ou une entorse récente, doit évoquer la possibilité d'un diagnostic de PR.



(4)



(5)

Fig. 4, 5, 6 : Déformations articulaires inter-phalangiennes liées à la polyarthrite rhumatoïde, d'un stade débutant (4) à un stade très avancé (5 et 6)



(6)

Quatre critères sont alors recherchés ;

- L'implication articulaire :

Chaque articulation tuméfiée et/ou douloureuse à l'examen (fig. 4, 5 et 6) est un marqueur d'une synovite active. La douleur est considérée comme un signe aussi important que la tuméfaction, surtout à partir de la deuxième articulation impliquée. Cependant, aucune articulation douloureuse présentant un antécédent connu et récent de traumatisme ne peut être prise en compte. L'examen clinique peut être complété par de l'imagerie (radiographie, échographie ou IRM) pour confirmer le diagnostic de synovite (Ostergaar *et al*, 2005 ; Szkudlarek *et al*, 2004 ; Sugimoto *et al*, 2000.). L'imagerie renseigne en plus sur la présence d'érosions osseuses (avec ou sans perforation corticale) et la présence d'œdème intra-osseux. (Aletaha, 2010)

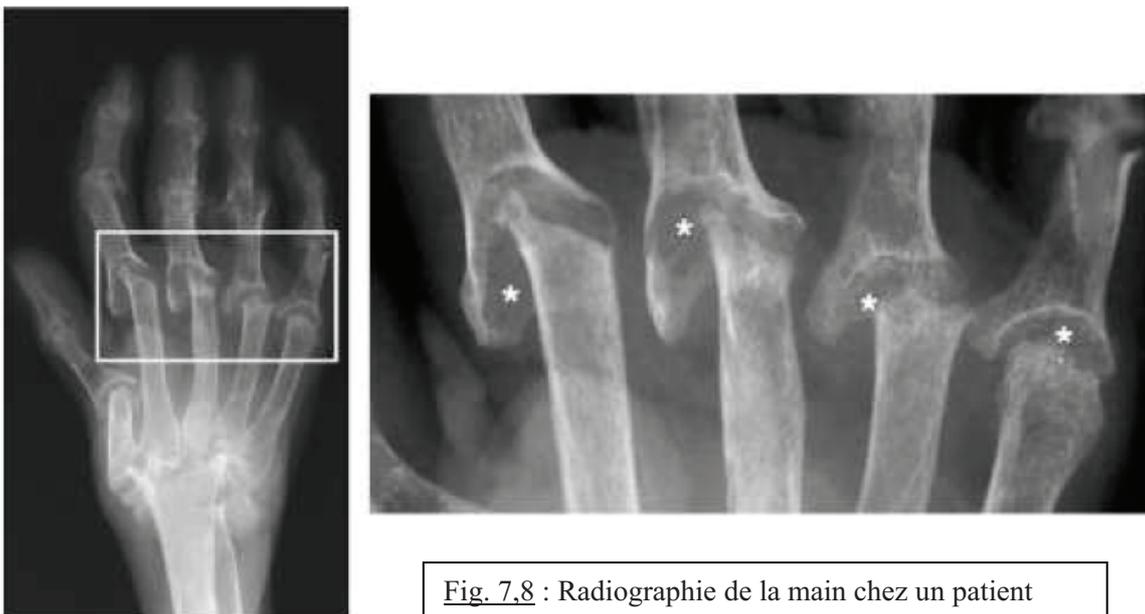


Fig. 7,8 : Radiographie de la main chez un patient atteint de polyarthrite rhumatoïde. On note la destruction totale des surfaces articulaires et le déplacement des structures osseuses les unes par rapport aux autres. (Schett *et al*, 2006)

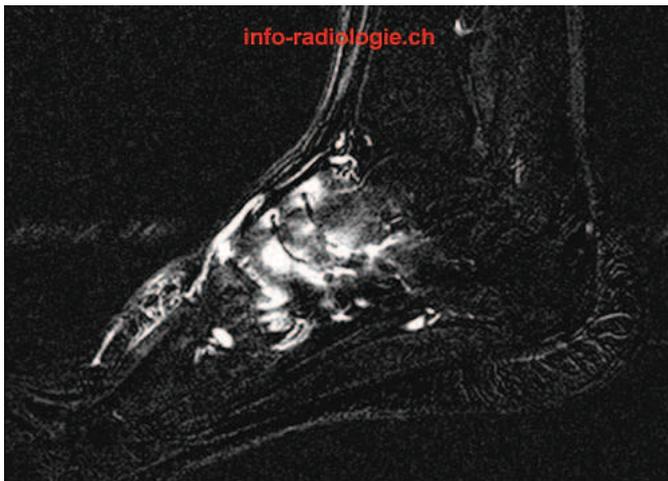
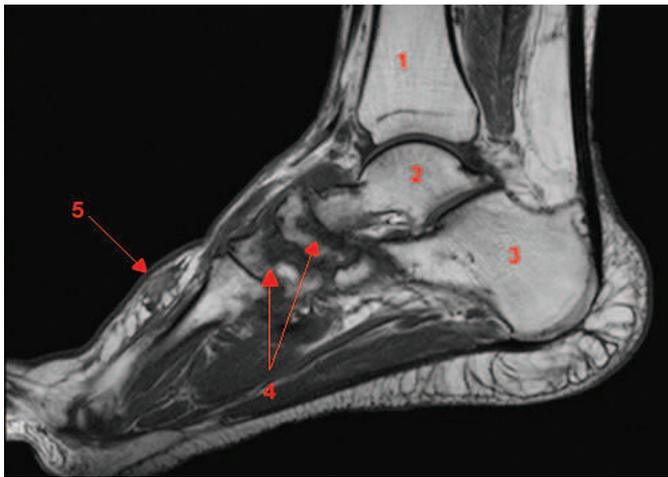


Fig. 9,10 : Comparaison des images IRM et scanner avec injection de produit de contraste d'une même cheville

(source : Info-radiologie.ch)

- 1 Tibia
- 2 Astragale
- 3 calcanéum
- 4 érosions
- 5 tuméfaction

La référence actuelle en terme d'imagerie est l'IRM qui permet de repérer des lésions de façon plus précoce, et ne nécessite pas l'injection de produit de contraste, contrairement à l'imagerie scannographique. (McQueen *et al*, 2003). (Fig. 9 et 10)

Les articulations touchées par la pathologie doivent faire partie d'une des deux catégories d'articulations ayant un intérêt diagnostique pour la PR ; les grandes ou les petites articulations.

Les grandes articulations sont : les épaules, les hanches, les coudes, les genoux et les chevilles. (Aletaha *et al*, 2010)

Les petites articulations ont une valeur diagnostique plus importante que les grandes. Ces articulations sont : les poignets, les articulations métatarso-phalangiennes, les articulations interphalangiennes proximales, les articulations métacarpo-phalangiennes (exceptée celle du pouce) et l'inter-phalangienne du pouce. (Aletaha *et al*, 2010)

- Sérologie :

Les taux d'anticorps anti-peptides citrullinés (ACPA ou anti-CCP) et d'Ig-RF (facteurs rhumatoïdes) sont mesurés en unités internationales, et sont classés en trois groupes (Aletaha *et al*, 2010);

- Négatif, qui correspond à un taux inférieur ou égal à la normale soit < 25U/mL pour les ACPA et <100U/mL pour les Ig-RF (Rantapää-Dahlqvist *et al*, 2003)
- Positif de bas grade, supérieur à la normale mais inférieur à trois fois le taux normal
- Positif de haut grade, supérieur à trois fois le taux normal

Le facteur rhumatoïde (RF) est un anticorps (Ac) anti-gammaglobuline qui appartient le plus souvent à la classe des immunoglobulines (Ig)M. Il peut être aussi de type IgA, IgG, IgD ou IgE (Sany, 2003). Quelle que soit la classe immunoglobulinique de ces facteurs, leur point commun est d'être toujours dirigé contre les IgG. Au début de la PR, le RF est classiquement absent et apparaîtrait secondairement. Cependant plusieurs études de cohortes récentes retrouvent une positivité élevée du RF dès le début de la maladie. La présence d'un taux significatif de RF à ce stade est un élément de mauvais pronostic (Morel et Combe, 2005). A la phase d'état, le RF est présent dans 70 à 85 % des cas, ce qui correspond aux PR dites "séropositives" par opposition aux PR "séronégatives" chez lesquelles il n'y a pas de RF décelable. Il semble qu'il y ait une certaine corrélation entre le titre de positivité du RF et la progression radiologique de la PR (Morel et Combe, 2005).

Les Ac anti-CCP sont présents chez environ 60 % des malades, mais sont très spécifiques de la maladie (environ 95 %) (Nishimura *et al*, 2007). Ces Ac reconnaissent des épitopes « citrullinés » qui apparaissent sur diverses protéines (collagène, filaggrine, fibrine, vimentine) du tissu synovial inflammatoire par suite de la transformation de leurs résidus arginyl en résidus citrullyl. Cette

« désimination » des protéines ou « citrullination », est une modification post-traductionnelle catalysée

par des enzymes ; les peptidyl-arginine désiminases (PAD) (Fig.11). La « citrullination » n'est pas spécifique de la PR, puisqu'elle est liée à l'inflammation et se retrouve dans un grand nombre de maladies comme la parodontite. La production d'anticorps contre ces résidus citrullinés est par contre hautement spécifique de la PR (Schellekens *et al*, 1998). Cette spécificité s'explique par la présence d'une inflammation chronique produisant des résidus citrullinés d'une part et un facteur génétique d'autre part. En effet, la production d'ACPA est très liée à la présence des allèles HLA, elle même associée à un risque élevé de PR (haplotypes HLA-DR1 et DR4, notamment les allèles HLA-DRB1 0401, DRB1 0404, DRB1 0101) (Huizinga *et al*, 2005).

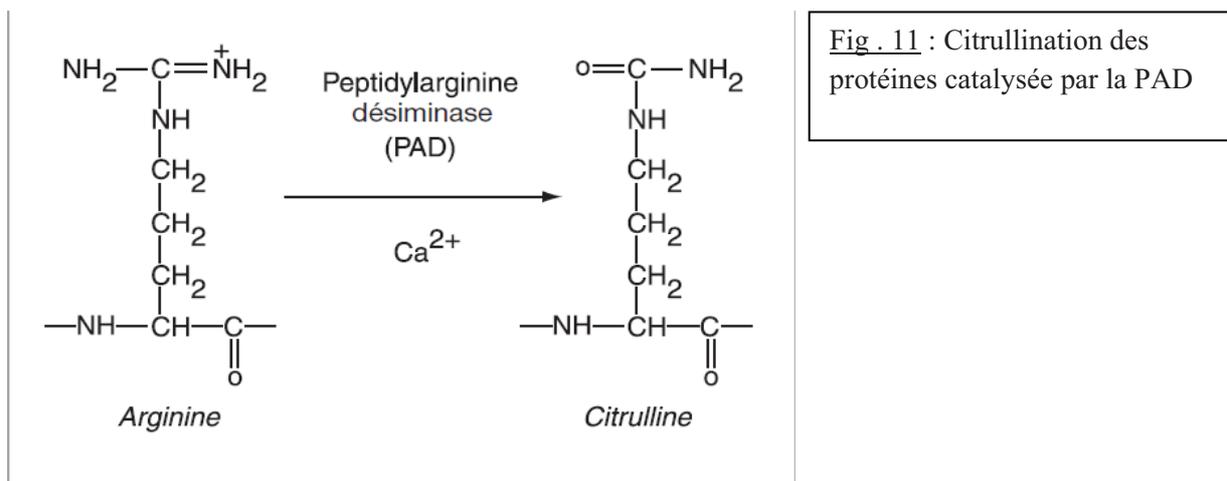


Fig. 11 : Citrullination des protéines catalysée par la PAD

- Marqueurs de l'inflammation (Aletaha *et al*, 2010)

Le taux de Protéine C-réactive (CRP) et la vitesse de sédimentation érythrocytaire (VS) sont également des indicateurs de l'activité de la maladie .

La CRP, ainsi nommée parce qu'elle est précipitable par un polysaccharide extrait de la capsule du pneumocoque, est une protéine synthétisée par le foie. C'est une protéine de l'inflammation, dont le taux peut être multiplié par 500 à 1000 lors d'inflammations aiguës. Sa valeur normale est inférieure à 10-12 mg/l. Elle s'élève dès la 6e heure de l'inflammation. Le taux de CRP augmente de façon non spécifique, aussi bien pour des causes traumatiques, infectieuses, inflammatoires pures que pour des étiologies cancéreuses.

La vitesse de sédimentation est la distance parcourue, en une heure (la deuxième heure est peu informative), par des hématies qui sédimentent sous l'action de la gravité. Elle dépend du degré d'agrégation de ces hématies et donc, comme marqueur de l'inflammation, de l'importance de la réaction en phase aiguë et de la dysprotéïnémie qui lui est associée (concentration plasmatique du fibrinogène).

Pour les critères établis par l'ACR/EULAR (Aletaha *et al*, 2010), si une de ces deux valeurs est augmentée, le sujet est considéré comme en phase active de PR. Il faut noter que ce critère arrive en complément des autres et, étant donné l'absence de spécificité de ce test, ce critère n'a aucune valeur s'il n'est pas associé à une réalité clinique.

- Durée des symptômes (Aletaha *et al*, 2010) :

Ce dernier critère se réfère aux antécédents de chaque articulation symptomatique le jour de l'examen. Ces antécédents sont rapportés par le patient, et l'on prend en compte la durée maximale pour chaque articulation symptomatique. Les articulations qui ont pu être symptomatiques mais qui ne le sont pas le jour de l'examen ne doivent pas entrer en ligne de compte.

A partir du recueil de ces quatre critères, un score peut être établi et le diagnostic posé

Pour l'évaluation de l'évolution de la maladie et de la réponse du patient aux traitements, deux critères peuvent être utilisés ;

- Critères ACR :

Les critères ACR ont été proposés en 1987 (Arnett *et al*, 1988) par le Collège Américain de Rhumatologie et recommandés par les sociétés scientifiques internationales l'OMERACT (Outcome Measure in Rheumatoid Arthritis Clinical Trial), pour évaluer la réponse thérapeutique et indirectement l'activité de la PR.

Pour les critères ACR 20, on doit avoir :

Au moins 20 % d'amélioration du nombre d'articulations douloureuses

Au moins 20 % d'amélioration du nombre de synovites

Au moins 20 % d'amélioration de 3 parmi les 5 items suivants ;

- évaluation de la douleur par le patient (EVA).
- appréciation globale par le patient (EVA).
- appréciation globale par le praticien (EVA)
- auto questionnaire évaluant le handicap fonctionnel.
- marqueur biologique de l'inflammation.

Pour les critères ACR 50 et 70, il faut avoir respectivement 50 % et 70 % d'amélioration dans les différents items.

Ces critères ont été développés dans les essais cliniques pour comparer deux groupes de patients. Ils permettent une présentation graphique simple des résultats statistiques.

Le compte des articulations douloureuses se fait par la méthodologie de Ritchie (examen de 52 articulations), qui demande un examen lent, ce qui est difficilement réalisable en pratique.

- Le DAS 28 (Disease Activity Score) :

Le DAS est un indice composite développé par l'EULAR à partir du suivi prospectif durant 3 ans de 113 patients ayant une PR récente non encore traitée.

Le DAS tel qu'il a été proposé est une équation complexe qui nécessite l'évaluation de la douleur sur 53 sites articulaires avec cotation de la douleur en 4 classes (indice articulaire de Ritchie) et la recherche des synovites sur 44 sites articulaires (Ritchie *et al*, 1968).

$$\text{DAS} = 0.54 \times \ddot{O}(\text{Ritchie}) + 0.065 \times \text{synovites (44 sites)} + 0.33 \times \text{Ln (VS)} + 0.224.$$

$DAS = 0.54 \times \ddot{O}(\text{Ritchie}) + 0.065 \times \text{synovites (44 sites)} + 0.33 \times \text{Ln (VS)} + 0.072 \times \text{appréciation globale du patient (mm)}$.

La formule du DAS a été ensuite simplifiée en 1995 par un groupe Hollandais en utilisant un indice articulaire et un indice de synovite sur 28 sites articulaires (DAS 28) (Prevo *et al*, 1995).

Traditionnellement, l'analyse de la douleur se fait par palier (0 ; pas de douleur, 1 ; douleur à la palpation, 2 ; douleur et sursaut, 3 ; sursaut et retrait), mais a été remplacée par l'évaluation binaire de l'atteinte articulaire (« douleur » ou « pas de douleur ») avec le DAS 28. La quantification du nombre des synovites est binaire (présence ou absence de synovites). La nouvelle formule de calcul du DAS 28 est ;

$$DAS\ 28 = [0,56 \text{ nombre d'articulations douloureuses}] + [0,28 \text{ nombre synovites}] + [0,7 \text{ Ln (vitesse de sédimentation)}] + [0,014 \text{ (appréciation globale de la maladie par le patient)}]$$

Ce score permet de calculer l'activité de la PR à un instant donné, de quantifier la réponse thérapeutique et d'introduire la notion de rémission. (tableau 2)

La PR est très active lorsque le DAS 28 est $> 5,1$, modérément active si $3,2 < DAS\ 28 \leq 5,1$, peu active lorsque le DAS 28 est $\leq 3,2$ et inactive lorsque le DAS 28 est $< 2,6$.

L'évaluation de la réponse thérapeutique se fait par l'amplitude de variation du DAS entre deux mesures. On considère qu'il n'y a pas de réponse si la variation est $< 0,6$. La réponse est modérée ou bonne au traitement si la variation est comprise entre 0,6 et 1,2 en fonction du DAS initial. La réponse est bonne au traitement si la variation du DAS 28 est $> 1,2$.

	Réponse thérapeutique (Différence DAS 28 initial et final)		
DAS Activité	différence $> 1,2$	$0,6 < \text{différence} < 1,2$	différence $\leq 0,6$
DAS $\leq 3,2$ Faible niveau activité	Bonne réponse		
$3,2 < DAS \leq 5,1$ Modérément active		Réponse modérée	
DAS $> 5,1$ Très active			Non réponse

Tableau 2 HAS recommandation professionnelles 2007 ; Signification du DAS 28 en termes d'efficacité de traitement et d'activité de la maladie (critères de réponse de l'EULAR)

Dans l'autre sens et en fonction de la valeur du DAS en fin d'étude, il n'y a pas de réponse si le DAS est $> 5,1$, la réponse est modérée quand le DAS d'arrivée est compris entre 3,2 et 5,1. La rémission clinique est retenue quand le DAS est $< 3,2$ (HAS 2007).

L'une des limites de l'utilisation du DAS est la non prise en compte des articulations des chevilles et des avant pieds couramment touchées par la PR (Koevoets *et al*, 2011). Une des autres limites est que le DAS utilise la VS comme marqueur de l'inflammation. La VS peut être accélérée en dehors des poussées de la PR, notamment dans les gammopathies ou dans le syndrome de Gougerot-Sjögren secondaire souvent associés. D'où l'utilisation de plus en plus fréquente du DAS CRP (calcul du DAS en remplaçant la valeur de la VS par celle de la CRP) (Koevoets *et al*, 2011).

Si le DAS28 est $> 5,1$, la PR est active et il faudra donc changer le traitement de fond.

Si le DAS28 est compris entre 5,1 et 3,2, la PR est modérément active, il faudra intensifier le traitement .

Si le DAS28 est $< 2,6$, on peut baisser les posologies du traitement symptomatique tout en gardant le traitement de fond, car 15 % des patients en rémission clinique développent des érosions sur des articulations jusqu'alors épargnées.

II-3 Physiopathologie

La synovite inflammatoire est la lésion élémentaire responsable de la destruction articulaire. Elle est liée à des anomalies de l'immunité à médiation cellulaire, avec activation des lymphocytes T (LT). Plusieurs phases caractérisent l'évolution de la synovite rhumatoïde : initiation, recrutement cellulaire et inflammation, prolifération synoviale, destruction de l'articulation et réparation. Elles peuvent être individualisées de manière schématique, et sont cliniquement très intriquées. Chez un même patient, les stades d'atteinte clinique sont bien souvent différents d'une articulation à l'autre, ou bien même d'une zone à l'autre sur une même articulation. On ne retrouve pas un phénomène physiopathologique précis associé à chacune de ces phases d'atteinte clinique, ces dernières correspondent plus à la progression et à l'expansion du phénomène pathologique à l'ensemble de l'articulation.

II-3-1 Phase d'initiation

Le mécanisme de déclenchement du processus pathologique reste inconnu. Cependant, la phase initiale de la polyarthrite rhumatoïde est caractérisée par la présence de trois événements :

- Des synoviocytes modifiés (tumor-like) et nombreux sans qu'il y ait forcément des lymphocytes (Shiozawa *et al*, 1983 et 1992)
- Une ostéoporose péri-articulaire
- Une perte progressive du cartilage articulaire

Le premier événement pourrait être une réponse inflammatoire « non spécifique » en réponse à un stimulus encore non identifié avec accumulation locale de monocytes/macrophages qui produisent des cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-1, le TNF- α et l'IL-6. Les peptides antigéniques qui déclencheraient spécifiquement la PR demeurent inconnus. On tend actuellement à incriminer des auto-antigènes situés dans l'articulation (collagène de type 2, protéoglycanes, protéines de la matrice) ainsi que des peptides d'origine exogène, issus de bactéries ou de virus. L'hypothèse de la dégénérescence maligne des synoviocytes a également été étudiée, puisque un certain nombre de mutations de type malignes expliquent la déformation, la multiplication de ces cellules et leur caractère invasif. Cependant, cette dégénérescence ne serait que la conséquence de l'environnement inflammatoire et non pas la cause (Aryeh *et al*, 2006). Dans les deux cas, l'expression d'un facteur de transcription, c-Fos/AP-1, est la cause de la transformation et de la multiplication des synoviocytes (tumor-like) (Kawasaki, *et al* 2003 ; Shiozawa *et al*, 2009). L'activation du c-Fos/AP-1 se fait de manière rapide en réponse à des stimuli inflammatoires ou infectieux.

Les ostéoclastes et les synoviocytes sécrètent des protéinases de la matrice (MMP) et de l'IL-1, qui paraissent être responsables de l'initiation de la pathologie. L'IL-1 est la cytokine qui induit le plus la production de MMP dont les MMP-1, 3, 8, 13 et 14, et peut activer directement les ostéoclastes

engageant la destruction de la matrice cartilagineuse (Dayer *et al*, 2003). De plus les MMP activent l'IL-1 ce qui accroît le phénomène destructif. Les études réalisées chez l'animal montrent que l'IL-1, l'IL-6 et la MMP-3 sont présentes initialement et en grande quantité (Van den Berg *et al*, 2002). L'IL-6 et le TNF- α ne seraient activés qu'après chez l'homme (Thornton *et al*, 1999). Le taux d'IL-1 sérique est corrélé à la sévérité de la maladie (Smolen *et al*, 2006).

II-3-2 Phase de recrutement et inflammation

Les synoviocytes des patients atteints de PR ont la capacité de produire et de sécréter de nombreux médiateurs pro-inflammatoires. Ces médiateurs ont un impact sur de nombreuses cellules (lymphocytes, polynucléaires neutrophiles (PNN), cellules endothéliales et ostéoclastes), et sur de nombreux processus pathologiques au niveau de l'articulation (angiogénèse, inflammation, chimio-attraction, résorption osseuse. Parmi ces médiateurs, on retrouve ;

- de nombreux facteurs de croissance qui contribuent à la néoangiogénèse (PDGF, FGF, VEGF, EGF, GM-CSF, G-CSF, TGF- β)
- des cytokines qui jouent un rôle chimio-attractant pour un grand nombre de cellules de l'immunité (IL-8, IL-16, MCP-1, MIP-1 α , et RANKL)

Ces dernières agissent de concert avec d'autres molécules de l'inflammation déjà présentes (IL-6, IL-1 β , TNF- α , RANKL, PGE2) qui rendent la trame vasculaire plus perméable et plus adhérente aux cellules de l'inflammation.

Le RANKL produit recrute particulièrement les monocytes et dirige leur différenciation en ostéoclastes, qui sont les principaux responsables de la résorption osseuse. (Aryeh *et al*, 2006).

Tableau 3	
Effet des synoviocytes sur les cellules environnantes au cours de la PR	
Cellules	Effets
Monocytes	recrutement, activation, différenciation en ostéoclaste
Lymphocytes T	Recrutement, prévention d'apoptose des cellules T
Lymphocytes B	Prévention d'apoptose des cellules B
Neutrophiles	Recrutement, activation, passage dans l'espace articulaire
Endothélium	Angiogénèse

Les synoviocytes contribuent donc majoritairement au recrutement non spécifique des LT et polynucléaires sanguins, grâce à l'action de cytokines à activité chimio-attractante et à l'augmentation, par le TNF- α entre autre, de l'expression des molécules d'adhésion sur les cellules endothéliales.

Les macrophages interagissent in situ avec les LT en leur présentant des peptides antigéniques associés aux molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). Cette activation est ensuite amplifiée par les LT CD4+, responsables d'activations cellulaires en cascade, de la production accrue de cytokines et de molécules effectrices, amplifiant l'inflammation locale et provoquant des destructions tissulaires.

Les cytokines pro-inflammatoires jouent un rôle pathogénique clef sur les processus d'inflammation, de prolifération synoviale et de destruction du cartilage. Il existe dans l'articulation rhumatoïde un déséquilibre entre les cytokines à action pro-inflammatoire, comme le TNF- α , l'IL-1 β , l'IL-6 et l'IL-17, présentes en excès, et les cytokines à action anti-inflammatoire, représentées par l'IL-10, l'IL-4, l'IL-13, les récepteurs solubles du TNF- α et l'antagoniste du récepteur de l'IL-1 (IL1-RA), qui sont présents en quantité insuffisante et ne peuvent bloquer l'action des premières.

II-3-3 Phase de prolifération synoviale

C'est le début de la phase d'état de la maladie, car elle correspond généralement à l'apparition des symptômes. Il semblerait que la prolifération synoviale soit indépendante des lymphocytes T. Lors de cette phase on observe avant tout une forte augmentation des synoviocytes et la formation du « pannus », qui est un tissu de granulation concentrant des cellules à activité pro-inflammatoire et résorptives pour le cartilage et pour l'os.

La prolifération synoviale anormale propage à la fois la réponse immunitaire et le « pannus ». Le pannus peut se diviser en deux compartiments:

Le premier qui comprend des lymphocytes B et T, des macrophages et des cellules dendritiques, est le compartiment « immunitaire ». Les cellules immunitaires qu'il contient participent à la présentation d'antigène, la production d'immunoglobulines (dont les facteurs rhumatoïdes et les anticorps anti-protéines cycliques citrullinées) et de cytokines. Les lymphocytes T semblent être les coordinateurs de ces différentes actions (Aryeh *et al*, 2006).

Le deuxième compartiment du « pannus » est le compartiment « érosif », constitué de cellules adjacentes à l'os et au cartilage, qui contribuent directement à la résorption de ces derniers. La grande majorité des cellules présentes dans ce compartiment sont capable de résorber l'os et le cartilage. On y retrouve des polynucléaires neutrophiles, des chondrocytes, des ostéoclastes et des synoviocytes. Il apparaît que les synoviocytes résorbent principalement le cartilage alors que les ostéoclastes résorbent l'os (Aryeh *et al*, 2006).

II-3-4 Phase de destruction articulaire

Les synoviocytes, les MMP et les ostéoclastes sont les trois acteurs majeurs de la destruction articulaire. Les synoviocytes, dirigés par le facteur de transcription ; c-Fos/AP-1, en plus d'envahir directement le cartilage et l'os après la formation du « pannus », sécrètent de l'IL-1 β qui induit la libération de MMP et activent les ostéoclastes. (Kawasaki *et al*, 2003. Shinoara *et al*, 2008)

La matrice du cartilage articulaire ne peut être dégradée qu'après la première attaque des fibres de collagène par les MMP, qui sont pour la plupart régulées par le c-Fos/AP-1 et l'IL 1 β .(Schett *et al*, 2008)

L'IL-1 β peut induire l'ostéoclastogénèse directement et indirectement par la voie du RANKL. L'IL-1 β et c-Fos/AP-1 s'activent mutuellement et semblent être d'une importance cruciale dans la destruction articulaire.

Les lésions initiales observées sont dues à une atteinte micro-vasculaire et à un infiltrat péri-vasculaire par des cellules myéloïdes, puis des lymphocytes. Les cellules synoviales de type B (fibroblast-like) dégradent la matrice cartilagineuse en adhérant à la surface articulaire du cartilage et en pénétrant profondément à la fois l'os et le cartilage depuis la zone dénudée entre l'insertion de la capsule articulaire synoviale et la limite cartilagineuse de l'articulation. Pendant cette phase les cellules synoviales se modifient en type A (macrophage-like) (Kuroki *et al*, 1993). L'atteinte vasculaire, segmentaire ou focale, induit des micro-thromboses et une néo-vascularisation. Le tissu synovial inflammatoire et prolifératif, ou « pannus », tend à recouvrir le cartilage articulaire et est le siège de la production d'enzymes, responsables de la destruction du cartilage et de l'os.

II-3-5 Rôle des lymphocytes B

Pour la PR, comme pour la plupart des maladies auto immunes, les lymphocytes B (LB) sont considérés comme les coordinateurs de la pathologie. Ils contribuent à la fois à l'initiation et au maintien de la réponse immunitaire qui conduit à la synovite chronique (Wang *et al*, 2011).

Leur principale activité est la production d'Ac contre les antigènes (Ag) exogènes et les auto-Ag. Ces auto-Ag (RF, ACPA, Ac anti-collagène type II) contribuent directement et indirectement au processus pathologique par la formation de complexes immuns, l'activation et la fixation du complément dans l'articulation (Steiner *et al*, 2007).

Les LB ont également un rôle important dans la balance RANK/RANKL/OPG. Ainsi, le LB activé produit et présente directement à sa surface le RANKL (Ehrhardt *et al*, 2008). Ceci a pour effet d'accélérer la différenciation des ostéoclastes et donc la destruction osseuse (Horowitz *et al*, 2010).

De plus, les LB sécrètent localement de nombreuses cytokines tant anti-inflammatoires (IL-4, IL-10, TGF- β) que pro-inflammatoires (IL-6, INF- γ). Les LB servent d'adjuvant cellulaire à l'activation des LT ; ils peuvent diminuer l'inflammation en restaurant l'équilibre entre LT helper 1 (Th1) et Th2, ou inversement en favorisant l'activation des Th1 (Fillatreau *et al*, 2002). Il semble que la sécrétion de ces cytokines par les LB, et notamment TGF- β et IL-6, combinée à l'IL-23 produite par les cellules dendritiques et les macrophages, active le Th17 (Sato *et al*, 2006). Le Th17 produit alors de l'IL-17 qui permet aux ostéoblastes et aux synoviocytes de produire RANKL, que le Th17 produit également, et d'activer les ostéoclastes. Cependant, la présentation de RANKL par le Th17 ne suffit pas à induire la différenciation du précurseur (Op) en ostéoclaste, qui est inhibé par Th1 et Th2 quand la balance Th1/Th2 est équilibrée. Cette voie d'activation des ostéoclastes vient donc renforcer une activité existante, mais n'est pas initiatrice (IL-17 et IL-23 n'étant normalement pas des régulateurs du remaniement osseux) (Sato *et al*, 2006).

Les LB ont également la capacité de présenter l'antigène aux LT et ainsi créer un signal co-stimulant (en plus des cytokines), qui est essentiel à l'expansion clonale et à l'acquisition des fonctions effectrices . C'est une phase critique de l'activation des LT auto-réactifs. En effet, la fonction de présentation d'antigène du LB (CMH de classe 2) nécessite la reconnaissance préalable de l'antigène par le LB (CMH de classe 1) pour pouvoir le présenter au LT et l'activer. Cette fonction d'activation des LT auto-réactifs ne peut être réalisée que par les LB (Silverman *et al*, 2003).

Les LB répondent aux cytokines et produisent à la fois des cytokines qui induisent l'infiltration articulaire de leucocytes (IL-6 principalement), la formation de structures lymphoïdes ectopiques (lymphotoxines), l'angiogénèse (VEGF) et l'hyperplasie synoviale (Silverman *et al*, 2003). Les LB participent donc à l'organisation de véritables follicules lymphoïdes traduisant l'existence d'une réaction immunitaire très structurée. Les LB sont les précurseurs des plasmocytes, qui produisent les RF et d'autres auto-Ac produits au cours de la PR. Le LB est un carrefour de l'immunité innée et adaptative (Silverman *et al*, 2003).

Enfin, le dernier rôle connu des LB dans la PR, à l'heure actuelle, est l'activation des synoviocytes. Par cette activation, les synoviocytes deviennent des effecteurs des LB, et produisent des MMP (Kang *et al*, 2007).

II-3-6 Rôle des polynucléaires neutrophiles

Les polynucléaires ne sont pas des cellules résidentes normales de l'articulation. Dans la synovie des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, ces cellules sont celles que l'on retrouve en plus grand nombre. Les premiers signes cliniques d'inflammation articulaire sont corrélés à la présence de PNN. La diapédèse des PNN à travers l'endothélium puis, leur migration vers le site inflammatoire répondent à des signaux des cellules endothéliales (via des molécules d'adhésion : sélectine E et P, ICAM, VCAM), et des cellules activées par les cytokines pro-inflammatoires (majoritairement l'IL-8, TNF- α) (Baggiolini, 1998) ou par des produits bactériens (LPS). Les synoviocytes expriment et sécrètent du TNF- α sous l'effet de stimuli inflammatoires. Le TNF- α provoque l'adhérence des PNN à l'endothélium et à la matrice extracellulaire en activant les intégrines leucocytaires (Bouaouina *et al*, 2004).

De plus, l'IL-1 β sécrétée notamment par les synoviocytes, peut induire l'ostéoclastogénèse et la libération de RANKL, qui est impliquée dans l'induction de molécules d'adhésion sur les cellules endothéliales et la synthèse d'IL-8 (Chen *et al*, 1995). Les PNN infiltrés dans la synoviale libèrent des métabolites de l'oxygène (NADPH oxydase, FRO), des protéases (MMP3, 8, 9), des phagosomes et des médiateurs de l'inflammation par dégranulation, qui renforceraient les phénomènes inflammatoires. Les PNN peuvent également sécréter de l'IL-1, du TNF- α et de l'IL-8 qui a pour effet d'amplifier la réaction inflammatoire et de recruter d'autres PNN (Gougerot-Pocidal et Halbwachs-Mecarelli, 2005). Enfin, ces cellules peuvent présenter le CMH de classe II et activer directement les LT et les LB.

II-3-7 Phase de réparation

La phase de réparation, responsable de la fibrose articulaire, a lieu parallèlement à la phase de destruction, mais ne compense pas le processus de destruction. Elle fait participer des facteurs de croissance et le TGF- β , et induit la synthèse de collagène et de protéoglycanes par les chondrocytes. L'action de cytokines anti-inflammatoires comme l'IL-4 et l'IL-10, produites par les Th2 est indispensable à l'activation des TIMP (tissus inhibitor of metallo-proteases). Cette réparation est fortement inhibée pendant les phases actives de la maladie, mais se réactive lors des phases de rémissions où l'équilibre Th1/Th2 se recrée.

II-4 Traitement de la polyarthrite rhumatoïde

Le traitement médicamenteux de la PR repose sur la connaissance des processus physiopathologiques en jeu dans l'initiation, le maintien de l'inflammation et de la destruction osseuse. Pour soigner la PR, il faut donc avoir recours à l'immunothérapie. L'immunothérapie désigne toute thérapie utilisant des protéines produites par les cellules du système immunitaire, en particulier les immunoglobulines, sans que l'objectif de cette thérapie soit nécessairement la stimulation de l'immunité. Les premiers essais d'immunothérapie remontent aux années 1970 et utilisaient des anticorps polyclonaux. Actuellement différentes molécules sont utilisées : en premier lieu les immunoglobulines monoclonales, les interférons et les interleukines. Ces traitements visent une molécule bien particulière (cytokine, immunoglobuline, ou protéine membranaire), c'est pourquoi on les appelle thérapies ciblées. (ce terme peut aussi être employé pour les thérapies géniques).

La chronologie de l'administration des traitements est relativement bien codifiée et a fait l'objet d'études très sérieuses (National Collaborating Centre for Chronic Condition, 2009 cité comme NICE 2010; National Institute for health and Clinical Excellence). Cette chronologie peut être résumée comme suit (Tugwell *et al*, 2011) ;

- Début du traitement par méthotrexate en monothérapie ou en combinaison avec un autre DMARDs (disease modifying anti-rheumatic drugs) comme l'hydroxychloroquine, le sulfasalazine ou le léflunomide dès que le diagnostic de PR est posé, et suivant son degré d'activité.
- Dans le but d'obtenir le plus rapidement une rémission, ou la plus faible activité de la maladie, s'il n'y a pas de cible biologique, le traitement doit être adapté tous les trois mois maximum et surveillé de façon stricte par la mesure de la protéine C-réactive, du DAS.
- Si le traitement n'est pas efficace, l'addition de biothérapies ciblées (biological DMARD) peut être envisagée si le pronostic de la maladie est réservé (présence d'auto-Ac, DAS élevé, ou des érosions articulaires précoces). Si ces critères sont absents, il est recommandé de changer de DMARD ou de les combiner. Les indications du NICE sont d'utiliser une biothérapie ciblée après 2 thérapies de 6 mois par des DMARDs conventionnels n'ayant pas permis de contrôler les symptômes ou la progression de la maladie.
- Le traitement par biothérapie doit commencer par l'administration d'anti-TNF- α (adalimumab, certolizumab, etecept, golimumab ou infliximab) combiné à du méthotrexate.
- Les patients pour qui l'anti-TNF- α ne donne pas de résultats convainquant pourront recevoir une autre biothérapie ciblée (anakinra (anti-IL-1), abatacept (anti-CTLA4), rituximab (anti-CD20) et tocilizumab (anti-IL-6R)).

II-4-1 Le traitement de fond

Le traitement de fond est donc la première ligne de traitements à administrer en cas de diagnostic de PR. Ces traitements sont des immunosuppresseurs à large spectre, ils ne visent pas une molécule ou cellule en particulier mais plus un mécanisme inflammatoire, et sont appelés DMARDs conventionnels, dont les principaux sont ; l'azathioprine (AZA), la cyclosporine A (CyA), l'hydroxychloroquine (HCQ), le léflunomide (LEF), le méthotrexate (MTX), la myochrisine et le sulfasalazine (SAS) (Jobanputra *et al*, 2004) . Ces deux derniers sont les plus utilisés en pratique par les rhumatologues en première intention .

Le MTX est efficace à la fois sur les symptômes cliniques et sur les signes radiologiques de la polyarthrite rhumatoïde et représente le traitement de premier choix (NICE, 2010 ; Smolen *et al*, 2010).

En cas d'intolérance au MTX, la LEF, le SAS ou l'injection intramusculaire de sels d'or (myochrisine) est indiquée (Smolen *et al*, 2010).

Outre leur effet symptomatique anti-inflammatoire, les glucocorticoïdes exercent aussi un effet favorable sur l'évolution de la maladie. Une administration de glucocorticoïdes par voie orale de courte durée en association à un DMARD ou à une association de DMARD diminue la destruction articulaire et améliore les symptômes (Smolen *et al*, 2010). Ceci représente la phase une des recommandations de traitement de la PR par l'EULAR.

Si après cette phase de traitement nous sommes face à une rémission, le traitement est prolongé en diminuant et en espaçant les doses sur 12 mois (Smolen *et al*, 2010). En effet, 1/3 des patients qui restent sous traitement après rémission « rechutent » contre 2/3 quand ils ont stoppé tout traitement (Ten Wolde *et al*, 1996). De plus, la PR semble plus délicate à contrôler après que le traitement de fond ait été arrêté (Ten Wolde *et al*, 1997). Si la PR reste active malgré le traitement mais sans facteurs de pronostic défavorable (FR, ACPA, CRP à taux élevés, DAS28 élevé), il doit être soit envisagé de changer de DMARD conventionnel (MTX, LEF, SAS ou myochrisine), soit d'en associer 2 ou trois (MTX+SAS+HCQ). Dans les deux cas, l'administration de glucocorticoïdes sur une durée la plus courte possible est recommandée (Smolen *et al*, 2010). Ceci correspond à la phase 2 des recommandations EULAR pour le traitement de la PR.

Enfin, les autres DMARDs (AZA, CyA), seront plutôt utilisées en cas de réponse insuffisante aux biothérapies ciblées (anti-IL-6, anti-CD20, anti-IL-1, anti-CTLA-4) (Smolen *et al*, 2010).

II-4-1-1 L'azathioprine (Imurel®)

L'AZA est un dérivé imidazolé de la 6-mercaptopurine qui est l'analogue d'une base purique, l'hypoxanthine (Fig.12) (Wishnant et Pelkey, 1982).

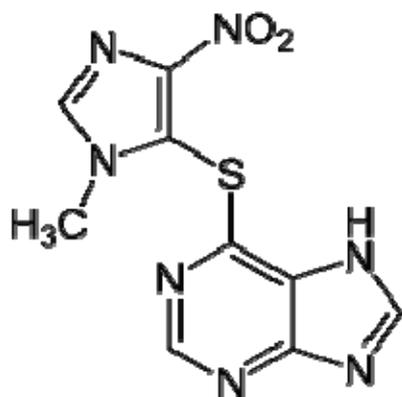


Fig. 12 : formule chimique de l'azathioprine

Les actions principales de l'AZA sont une inhibition de la synthèse de novo des purines et la perturbation de l'inter-conversion de ces bases bloquant la synthèse d'ADN et le passage en phase S lors de la mitose. Ce sont les différents métabolites de l'azathioprine, surtout l'acide thioinosinique et les nucléotides dérivés de la 6-thioguanine qui vont être actifs. L'acide thioinosinique inhibe par un pseudo-feedback la phosphoribosyl-pyrophosphate amidotransférase (PRPP) et d'autres enzymes de l'interconversion des bases puriques (Wishnant et Pelkey, 1982). Au plan immunologique, l'AZA a une cytotoxicité prédominante sur les lymphocytes T mais aussi présente sur les lymphocytes B et les cellules NK. L'AZA inhibe aussi la réponse à des mitogènes et les réactions lymphocytaires mixtes (Wishnant, 1982). L'AZA est prescrit à une posologie de 2 à 3mg/Kg par jour. Les principaux effets indésirables de l'AZA sont hématologiques ; thrombopénie, leucopénie.

II-4-1-2 La cyclosporine A

La CyA est un peptide cyclique de onze acides aminés synthétisé par un champignon microscopique, *Tolypocladium inflatum* (Fig.13). Elle comporte des acides aminés dextrogyres, rarement rencontrés dans la nature (Borel, 2002).

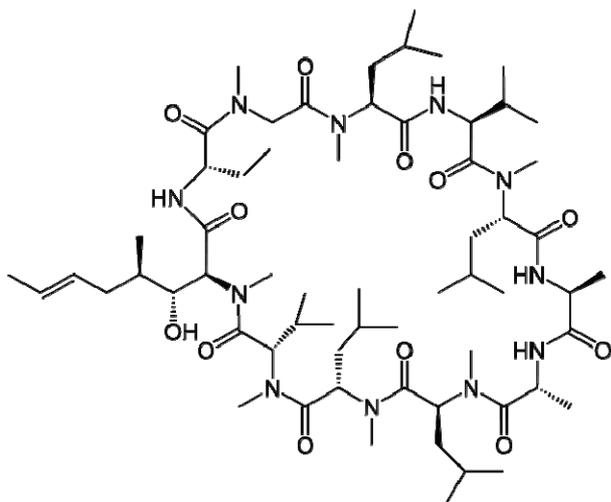


Fig.13: Formule chimique de la cyclosporine A

La CyA est un anti-calcinurique, qui n'a pas d'action cytotoxique, qui induit une inhibition sélective des fonctions lymphocytaires T, en empêchant leur expansion clonale. Elle agit à un stade très précoce (mais après les corticoïdes) de la stimulation allogénique en bloquant la production d'interleukine 2 par la cellule T auxiliaire : elle bloque l'activation du gène de l'IL2, de telle façon que la production d'ARN-messager de l'IL2 est supprimée (Shah *et al*, 1999). En l'absence d'IL2, les lymphocytes T cytolytiques ne prolifèrent pas, et d'autres lymphokines sont inhibées.

Au niveau cellulaire, la CyA pénètre dans le cytoplasme où elle se lie à une protéine du groupe des immunophilines, la cyclophiline ; le complexe ainsi formé se fixe sur une protéine, la calcineurine et va inhiber la transcription des ARN messagers codant pour les cytokines IL-2, mais aussi IFN-gamma, IL-4, TNF-alpha, TGF-beta, endothelin-1, et autres cytokines (Shah *et al*, 1999). La posologie de la CyA est de 2 à 4 mg/kg/j en IV en continu et de 6 à 8 mg/kg/j per os 2 prises en début de traitement puis 3 à 5 mg/kg/j per os. Les principaux effets secondaires sont ; néphrotoxicité, hirsutisme, troubles digestifs, algodystrophie, tremblements et hypertrophie gingivale (Shah *et al*, 1999).

II-4-2-3 L'hydroxychloroquine (plaquenil®)

L'HCQ est initialement un médicament antipaludéen (Fig.14).

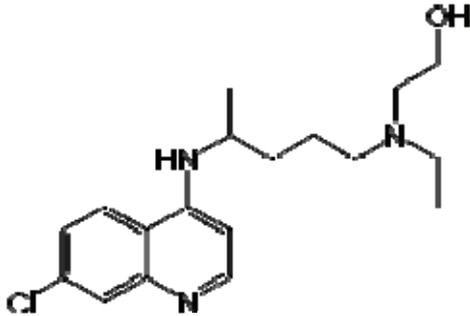


Fig. 14 : Formule chimique de l'hydroxychloroquine

Commercialisé sous le nom de plaquénil®, son mode d'action est encore peu connu, il agirait par la formation d'un complexe avec les nucléoprotéines (ADN) entraînant l'inhibition de la biosynthèse de l'ADN et de l'ARN (Fox, 1993). L'HCQ inhiberait le complément et neutraliserait l'histamine et les protéines anormales à l'origine de la réaction inflammatoire, et inhiberait également la stimulation des récepteurs de la famille « toll-like » (TLR 9) . Les TLR sont des récepteurs cellulaires de produits microbiens responsables de l'activation du système immunitaire inné (Takeda *et al*, 2003). La posologie de ce médicament est de 400 à 600 mg/j en traitement d'attaque, et de 200 à 400 mg/j par la suite. L'HCQ peut être prescrite en cas de grossesse. Elle est rarement prescrite en monothérapie, mais plutôt en association avec le MTX. Les principaux effets secondaires sont des rétinopathies (NICE, 2010).

II-4-1-4 Le léflunomide (arava®)

Le LEF est un dérivé isoxazole (Fig.15). C'est une pro-drogue immédiatement transformée en son métabolite actif (A771726) par les entérocytes et les hépatocytes.

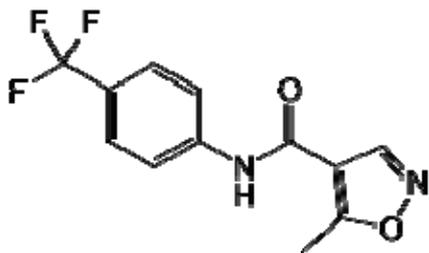


Fig. 15 : Formule chimique du léflunomide

Son mode d'action est l'inhibition de la dihydroorotate déshydrogénase (DHODH) qui est impliquée dans la synthèse de novo des pyrimidines (Fig.25). Ceci conduit à une diminution de la synthèse d'ADN et d'ARN. L'inhibition de la DHODH conduit donc à l'arrêt de la division cellulaire des cellules qui y sont sensibles, comme les LT activés. En effet, ceux-ci utilisent 8 fois plus la voie des pyrimidines que des purines lors de leur expansion clonale. (Fox, 1998). Les principaux effets secondaires connus sont hématologiques, gastro-intestinaux et hépatiques, de plus ce médicament a montré un effet tératogène chez les lapins et les rats aux doses usuelles chez l'homme (une dose de charge de 100 mg administrée une fois par jour pendant 3 jours, puis 10 à 20 mg de LEF une fois par jour) (Smolen, 2010).

II-4-1-5 Le méthotrexate (novatrex®, méthotrexate®)

Le MTX a une action anti métabolique car c'est un analogue structural et un antagoniste de l'acide folique (fig.16) (Morgan et Baggott, 2010).

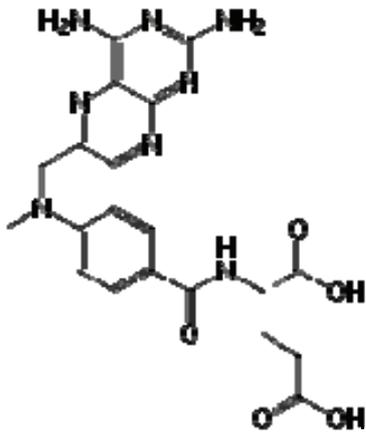


Fig. 16 : Formule chimique du méthotrexate

Il est transformé et stocké dans les cellules sous forme de polyglutamate et inhibe la dihydrofolate réductase (DHFR) permettant la synthèse des bases puriques, inhibe indirectement la thymidilate synthétase permettant la synthèse des bases pyrimidiques. Il inhibe également la 5-amino-imidazole 4-carboxamide (AICAR) transformylase permettant la synthèse de novo des purines. Enfin, il bloque la phase G₀/G₁ du cycle cellulaire.

Le MTX a également une action anti-inflammatoire, puisqu'il diminue la réponse chimiotactique des PNN, inhibe l'activité de l'IL-1, inhibe la néovascularisation et diminue l'extravasation des leucocytes, inhibe la production d'anions superoxydes par les PNN, inhibe l'adhésion et la phagocytose des complexes Ig-ligand par les PNN et enfin inhibe la production de leucotriène. Le MTX induit aussi l'apoptose des LT activés CD4 et CD8. (Pincus *et al*, 2010).

La dose de MTX habituelle pour un adulte est 7,5 mg pris en 1 dose 1 fois par semaine par la bouche, ou en 3 doses de 2,5 mg prises toutes les 12 heures 1 fois par semaine. Les doses sont parfois ajustées graduellement en fonction de la réponse obtenue, mais elles ne dépassent habituellement pas 20 mg par semaine (Pincus *et al*, 2010).

La liste des effets secondaires est importante, mais malgré cela, c'est un médicament bien toléré par les patients (NICE, 2010). Parmi ceux-ci, il y a des risques d'anémie, de neutropénie, de thrombopénie, de mucite et de fibrose pulmonaire. C'est également un médicament tératogène. (Pincus *et al*, 2010)

II-4-1-6 Les sels d'or (myochrisine®, allochrisine®)

La myochrisine est un sel d'or injectable (disodium aurothiomolate cristallisé : fig.17) en intramusculaire. Le mode d'action de cette molécule n'est pas entièrement connu. Cependant, plusieurs actions sur le système immunitaire ont été étudiées.

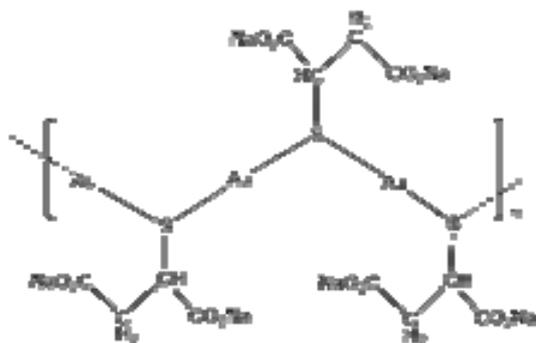


Fig. 17 : Formule chimique de la myochrisine

Parmi les effets sur le système immunitaire, on retrouve l'inhibition de la synthèse des prostaglandines (Penneys *et al*, 1974), l'inhibition des enzymes lysosomiales comme la β -glucuronidase, les élastases (Janoff, 1970), les phosphatases acides et la cathepsine G (Starkey et Barrett, 1976). Il a aussi été observé une diminution de toutes les classes d'Ig et des taux de facteurs rhumatoïdes (Lorber *et al*, 1978), une inhibition de l'activation des macrophages, des monocytes (Lipsky et Ziff, 1977) et des LT et LB (Russel *et al*, 1982) après traitement aux sels d'or. L'effet sur les LB serait indirect par le biais de l'inhibition de la libération d'IL-1 (Rischke *et al*, 1984). Enfin, il semblerait que les sels d'or bloquent la présentation d'Ag par le CMH II, qui est la voie d'activation des LT auto-réactifs (De Wall *et al*, 2006). Ces deux dernières actions expliqueraient le mieux l'efficacité de la myochrisine sur la PR (Kean et Kean, 2008).

La dose administrée est de 50mg par semaine en intra musculaire. Une dose plus forte ne donne pas de meilleurs résultats mais plus d'effets secondaires (Furst, 1977). Les principaux effets indésirables sont des rash cutanés, des aphtes, une protéinurie et une thrombocytopénie (Kean et Kean, 2008).

II-4-1-7 La sulfasalazine

La SAS ou acide 5-aminosalicylique (Fig.18) qui est associé à un sulfamide (sulfapyridine).

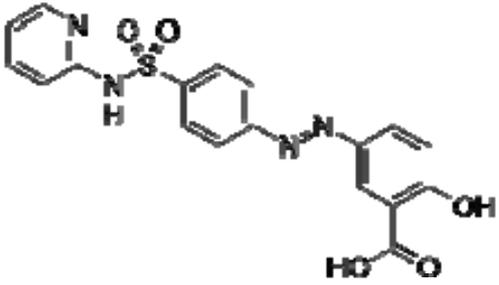


Fig.18 : Formule chimique de la sulfasalazine

Elle possède une action inhibitrice sur la 5-lipoxygénase et donc sur la production de leucotriènes, des propriétés anti-oxydantes, ainsi qu'un effet inhibiteur du facteur nucléaire transcriptionnel NF- κ B (Ali *et al*, 1982). L'activation du « récepteur activé par la prolifération des peroxysomes » (PPAR- κ) pourrait être déterminante pour son action anti-inflammatoire par la diminution de la production d'IL-6 et de TNF- α (Rossi *et al*, 2000).

La SAS est administrée par voie orale 2 g/jour, soit 4 comprimés par jour. Cette posologie sera atteinte au bout de 4 semaines par paliers hebdomadaires de 0,5 g (NICE, 2010). Parmi les principaux effets indésirables, on retrouve des nausées, vomissements, dysphagie, méthémoglobinémie, anorexie, céphalées et oligospermie. Les effets secondaires sont retrouvés pour un tiers des patients et sont souvent réversibles après une diminution de la posologie.

II-4-2 les anti-TNF- α

Le TNF- α est une cytokine pro-inflammatoire essentielle dans la PR, il régule la cascade des cytokines (Fig.19) . Le blocage du TNF- α induit une baisse rapide des taux sériques d'IL-6, d'IL-1, d'IL-8, de MCP, de VEGF (Charles *et al*, 2000), ainsi qu'une baisse des taux synoviaux d'IL-1 et d'IL-6, et une diminution de la synthèse du TNF- α (Ulfgren *et al*, 2000). Les anti-TNF- α diminuent également de manière importante le recrutement des leucocytes dans l'articulation (Taylor *et al*, 2000). Enfin, le traitement par les anti-TNF est associé à une baisse des taux de VEGF et de l'angiogénèse (Ballara *et al*, 1999).

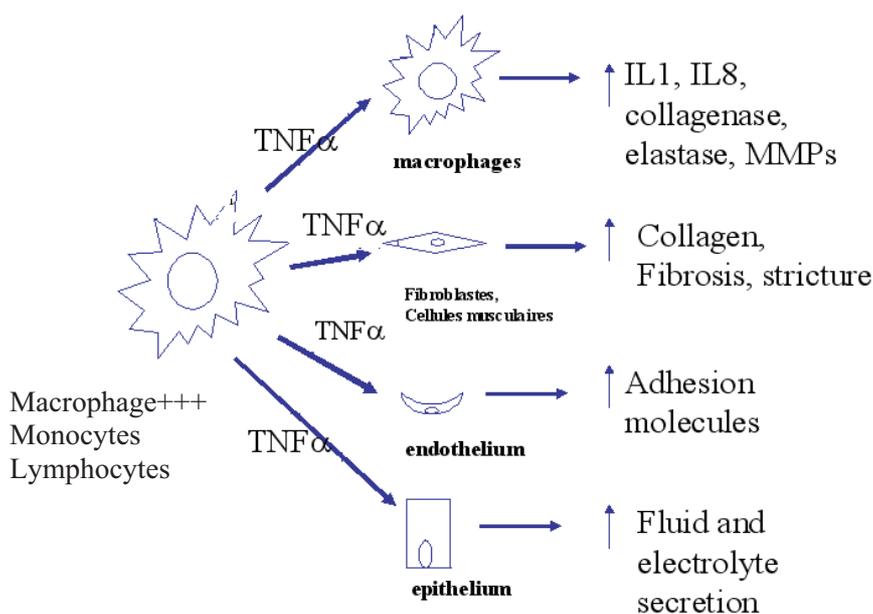


Fig.19 : Principales actions du TNF- α

Les traitements anti-TNF- α actuellement disponibles pour le traitement de la PR, et recommandés par l'EULAR (Smolen *et al*, 2010) sont l'adalimumab (ADA), l'etanercept (ETN), l'infliximab (IFX), le certolizumab pegol (CZP) et le golimumab (GLM). L'usage de ces molécules est recommandé en association avec le MTX.

II-4-2-1 Adalimumab (humira®)

L'ADA est un anticorps monoclonal recombinant (IgG1) d'origine humaine, produit par génie génétique, et exprimé par des cellules ovariennes de hamster chinois. Il neutralise les fonctions biologiques du TNF- α en s'y liant, d'où la neutralisation de sa fonction biologique en bloquant son interaction avec les récepteurs p55 et p75 situés à la surface cellulaire (Vincenti et Luggen, 2007).

L'ADA est administré par voie sous cutanée, 40mg tous les 15 jours. La biodisponibilité du produit est de 64% avec une demi vie de 14 jours.

Les principaux effets indésirables relevés sont des infections respiratoires et urinaires, ainsi que des troubles lympho-prolifératifs.

II-4-2-2 Etanercept (enbrel®)

L'ETN est une combinaison de protéines dont une partie est composée de récepteurs (p75) du TNF- α , et l'autre partie est un fragment Fc (portion constante) d'une IgG1. L'ETN se lie au TNF- α circulant et exprimé à la surface des cellules. Il entre en compétition avec les récepteurs naturels du TNF- α (Dower *et al*, 1990).

La dose recommandée d'ETN est de 25 mg, administrés deux fois par semaine, ou 50 mg, administrés une fois par semaine pour une durée 6 mois. La biodisponibilité de l'ETN est de 76% et sa demi vie de 70 heures.

Les effets secondaires notables sont de fréquentes infections pulmonaires et urinaires, des troubles hématologiques (anémies, neutropénies, pancytopenie), des troubles lympho-prolifératifs et l'aggravation d'insuffisance cardiaque.

II-4-2-3 Infliximab (remicade®)

L'IFX est un anticorps monoclonal chimérique humain(IgG1)/murin recombinant. Il se lie au TNF- α sous forme circulante ou membranaire, et inhibe ainsi les fonctions biologiques du TNF- α .

L'IFX est administré par voie intra-veineuse (IV), à une dose de 3 à 5 mg/kg sur deux heures à J0, à la deuxième semaine, à la sixième semaine puis toutes les 8 semaines. La demi vie de l'IFX est de 10 jours (Maini *et al*, 1999).

Les effets secondaires de l'IFX sont des infections (bactériennes virales ou fongiques), des troubles lympho-prolifératifs et l'aggravation d'une insuffisance cardiaque.

II-4-2-4 Certolizumab pegol (cimzia®)

Le CZP est un fragment Fab (sans fragment constant Fc) d'Ac humanisé chimiquement conjugué au polyéthylène glycol (PEG). Cette liaison au PEG permet d'allonger sa demi-vie à 14 jours. Il est administré par voie sous-cutanée comme l'adalimumab, et l'absence de fragment Fc n'induit pas de CDCC ou d'ADCC (Nesbitt *et al*, 2007).

La dose initiale est de 400 mg (2 injections de 200 mg chacune, le même jour) aux semaines 0, 2 et 4, suivie d'une dose d'entretien de 200 mg toutes les 2 semaines.

Les effets indésirables du CZP sont infectieux, leucopénies et anémies.

II-4-2-5 Golimumab

Le GLM est un Ac monoclonal gamma-1 globuline- κ anti-TNF α d'origine humaine. Les séquences d'acides aminés des régions variables des chaînes lourdes et légères (Fab) sont virtuellement identiques à la séquence humaine des IgM (98% pour la chaîne lourde et 100% pour la chaîne légère) (Shealy *et al*, 2010). Les régions constantes des chaînes lourdes et légères (Fc) de l'immunoglobuline GLM sont identiques à celles de l'infliximab. La région variable Fab est spécifique du TNF- α humain. Le GLM est composé de multiples glycoformes et a un poids moléculaire d'environ 150 KDa. La lignée cellulaire recombinante utilisée pour produire le GLM est dérivée de souris génétiquement immunisées contre le TNF- α d'origine humaine (Simponi, 2010).

La région variable du GLM est bivalente et se lie aussi bien au TNF α soluble que trans-membranaire, ce qui diminue le taux de TNF- α circulant et sa liaison aux récepteurs. L'activité biologique de la cytokine est inhibée, provoquant une diminution de l'inflammation et de la destruction tissulaire (Simponi, 2010). Le GLM aurait une action comparable aux autres anti-TNF- α (adalimumab, etanercept, et infliximab) . Les taux de réponses combinés ACR20, 50 et 70 à 6 mois sont ;

Tableau 4	ACR 20	ACR 50	ACR 70
GLM+ MTX (Singh, 2010)	50,9%	30,5%	15,8%
ADA + MTX (Navaro, 2005)	59,2%	37,7%	17,5%
IFX + MTX (Maini, 1999)	52%	31%	18%
CZP + MTX (Keystone, 2008)	58,8%	37,7%	20,6%
ETN + MTX (Kameda, 2010)	63%	47%	26%

Tableau 4 :
Réponse au
traitement par
anti-TNF α

Cette thérapie anti-TNF semble donner d'aussi bons résultats que les autres, bien qu'aucune comparaison directe n'ait été pour le moment réalisée.

Le GLM est conditionné en seringues à doses uniques contenant 50mg de substance active diluée dans 0,5mL de solution à injection sous cutanée. Le traitement est administré une fois par mois pendant 6 mois.

II-4-3 Les anti-lymphocytes B

Le LB joue un rôle central dans la physiopathologie de la PR, tant dans l'initiation que dans l'entretien de l'inflammation et l'activation de la destruction tissulaire, comme nous l'avons noté dans le chapitre consacré au rôle du LB (chapitre II-3-5)

Le rituximab (RTX) est le premier et seul Ac monoclonal anti-LB actuellement approuvé pour le traitement de la PR. C'est un anticorps chimérique monoclonal anti-CD 20. Le CD 20 est un marqueur moléculaire transmembranaire présent sur les lymphocytes de la lignée B, incluant les pré-B, les B immatures, transitionnels, activés et mémoires (Cohen, 2010). Il existe d'autres thérapies anti-CD 20, à l'étude pour l'instant, pour le traitement de la PR. L'ocrelizumab est un anticorps monoclonal humanisé, actuellement en phase II de développement pour sa mise sur le marché (Levesque, 2009). Son activité sur les LB ferait plus intervenir le phénomène de cytotoxicité cellulaire dépendante de l'Ac (ADCC) et moins la cytotoxicité dépendante du complément (CDC) que le RTX, et améliorerait sa tolérance par les patients (Genoveze *et al*, 2008). La portion Fc de l'Ac monoclonal a été modifiée pour réduire la CDC, car cette voie peut conduire aux effets indésirables du RTX (van der Kolk *et al*, 2001). L'ofatumumab est un Ac monoclonal humain en phase III de développement (Levesque, 2009). Il se lierait au CD 20 de façon plus intime par rapport à la membrane cellulaire du LB. Sa dissociation du CD 20 serait donc plus lente que celle du RTX, augmenterait son effet CDC et toucherait également des cellules B réfractaires au RTX (Beum *et al*, 2008 ; Cheson et Leonard, 2008). Les études précliniques ont démontré un potentiel supérieur et une durée d'activité plus longue que le RTX (Hagenbeek *et al*, 2008) pour une durée de déplétion en cellules B similaire à celle du RTX (Coiffier *et al*, 2008). Les deux derniers traitement visant le CD 20 sont des « Small Modular ImmunoPharmaceutical » (SMIP), qui sont des monochaines variables Fab (VL et VH uniquement) d'Ig reliées à une partie Fc modifiée d'une IgG. Il s'agit du SBI-087 et du Tru-015, tous deux en phase I/II de développement (Levesque, 2009). Ils bénéficieraient d'une meilleure pénétration tissulaire que les Ac monoclonaux et ferait moins intervenir la CDC pour la lyse cellulaire des LB (Mack, 2008).

Le RTX fut autorisé pour la première fois en 1998 pour le traitement des lymphomes non-hodgkinien à cellules B. Cet Ac a été autorisé en combinaison du MTX en Europe et aux Etats-Unis

en 2006 pour les adultes présentant une PR active modérée à sévère, ou une polyarthrite active sévère ne répondant pas aux traitements par anti-TNF- α .

La destruction des cellules B se fait par ADCC et CDC (Chynes *et al*, 2000), mais aussi en induisant directement l'apoptose. On ne sait pas lequel de ces mécanismes est prédominant, mais le polymorphisme de la partie Fc gamma du récepteur a un impact significatif sur la réponse au traitement chez les patients atteints de lymphome, ce qui suggère que l'ADCC joue un rôle important dans la déplétion en cellule B (Cartron *et al*, 2002). Son action inhibe la progression des destructions tissulaires.

Le RTX est administré par voie intraveineuse . Il n'a jamais été formellement analysé, pour la PR, par des études de type dose/effets. La dose généralement administrée est de 2 fois 1000mg à 15 jours d'intervalle. Pour comparaison, en onco-hématologie, les patients reçoivent 375mg 2 fois par semaine pendant un mois. Les résultats d'une étude préliminaire de 2006 (Emery *et al*, 2006) pour le protocole « DANCER » comparent deux type de dosages du RTX chez les patients atteint de polyarthrite rhumatoïde à un placebo, l'ensemble des patients recevaient également du Méthotrexate (MTX).

Tableau 5	ACR 20	ACR 50	ACR 70
RTX 500mg	54%	33%	13%
RTX 1000mg	55%	34%	20%
Placebo	28%	13%	5%

Tableau 5 ;
Evaluation de la
réponse au
traitement par RTX
en fonction du
dosage (Emery *et al*, 2006)

La demi-vie du RTX est de 19 à 22 jours. La grande majorité des patients ont une déplétion sanguine en lymphocytes B 24 heures après la première perfusion (Breedveld *et al*, 2007). La plupart d'entre eux gardent un taux de LB en dessous de la limite normale pendant 24 semaines, voir 12 mois et plus pour un pourcentage significatif. Une récente étude préliminaire a suggéré que les patients qui ne répondaient pas au traitement par RTX avaient une déplétion moins importante en cellules B que ceux pour qui le traitement était efficace, et qu'ils devraient mieux répondre à un second traitement (Dass *et al*, 2008).

L'efficacité du traitement anti-LB a conduit à rechercher d'autres moyens de contrôler cette cellule. Aussi, de nombreux autres Ac monoclonaux visant d'autres molécules de surface du LB sont à l'étude, pour le traitement des maladies auto-immunitaires notamment.

Le premier d'entre eux est l'anti-CD 19. Le CD 19 est un antigène exprimé par tous les LB sauf les pré et pro-LB. Il est également peu exprimé par les plasmocytes sécréteurs d'Ac (Levesque et St Clair, 2008). Le MDX-1342 est un Ac monoclona humain anti-CD 19, actuellement en phase I d'essais. Son

efficacité ne semble pas supérieure à celle du RTX et aurait plus d'effets indésirables (Levesque *et al*, 2009).

Les autres molécules de surfaces des LB ciblées par les Ac monoclonaux à l'essai dans le traitement de la PR sont les récepteurs BAFF et APRIL. Ces récepteurs sont des régulateurs du développement des cellules B. Il a été remarqué que lors de la déplétion en cellules B, et donc suite à l'administration de RTX, l'expression de ces récepteurs était fortement augmentée. Ceci contribuerait grandement au retour de LB autoréactifs (Mongini *et al*, 2005 ; Mackay et Browning, 2002). L'intérêt de cibler ces récepteurs apparaît donc dans une nouvelle combinaison de biothérapie ; Anti-CD 20/Anti-BAFF. Les molécules actuellement à l'étude (phase I) sont le belimumab et l'atacept (Levesque, 2009).

Enfin, les dernier Ac anti-antigène membranaire des LB étudié à l'heure actuelle les Ac anti-CD 40 et anti-CD 22, mais leur utilisation dans le cadre de la PR n'est pas encore étudié.

II-4-4 Les anti-IL-6R

L'IL-6 est une glycoprotéine (GP) de 21kDa contenant 185 acides aminés (Hirano *et al*, 1986). Le récepteur de l'IL-6 (IL-6R) est composé de 2 chaînes, dont la première est une unité de liaison à l'IL-6 de 80 kDa, avec un domaine cytoplasmique court (Yamazaki *et al*, 1988). La seconde chaîne est une protéine membranaire (GP130) qui transmet le signal cytokinique de l'IL-6 à la cellule (Hibi *et al*, 1990). De plus, l'IL-6 liée à des IL-6R circulant peut transmettre une information pro-inflammatoire aux cellules exprimant la GP130 (Narazaki *et al*, 1993).

L'IL-6 est reconnue comme un facteur dérivé des LT, qui induit la différenciation des LB en plasmocytes (producteurs d'Ac). Mais l'IL-6 n'agit pas uniquement sur les LB, mais aussi sur les LT, les hépatocytes, les cellules souches hématopoïétiques et les neurones (Kishimoto *et al*, 1989).

Dans le foie, l'IL-6 induit fortement la production de protéines comme la CRP ou la protéine sérique amyloïde A.

Les LT activés (CD4+) produisent des effecteurs différents après leur différenciation. L'IL-17 produite par le Th17 joue un rôle crucial dans l'induction des lésions résultant de la PR. Le LTCD4, pour se différencier en Th17, a besoin de l'action conjointe de L'IL-6 et du TGF- β (Kimura *et al*, 2010).

L'IL-6 agit également sur les LTCD8 et donc sur la cytotoxicité des LT (Okada *et al*, 1998).

L'IL-6 est produite également par les monocytes et les macrophages, après stimulation des Toll Like Receptor (TLR). Elle orchestre le passage du recrutement des leucocytes, depuis l'infiltration initiale des PNN dans la synoviale, au développement de la réponse immunitaire acquise par le biais des monocytes (Hurst *et al*, 2001).

L'IL-6 est donc une cytokine importante dans la pathogénèse de la PR. Les fortes concentrations de complexes IL-6/IL-6R solubles retrouvés dans la synoviale induisent la formation d'ostéoclastes responsables de la destruction articulaire (Kotake *et al*, 1996). De plus, la production d'IL-6 dans les cellules stromales de la moelle osseuse induit l'activation de RANKL, le facteur essentiel de la différenciation et de l'activation des ostéoclastes et de la résorption osseuse (Palmqvist *et al*, 2002).

Les rôles biologiques et pathogéniques de l'IL-6 en font une cible intéressante pour le traitement de la PR. Le tocilizumab (actméra®) (TCZ) est un anticorps monoclonal humanisé anti-IL-6R. Il est composé d'une fraction Fc murine anti-IL-6R et d'une fraction Fab humaine (IgG1) (Figure 29).

Le TCZ bloque la transduction du signal IL-6 par inhibition compétitive de la liaison IL-6/IL-6R soluble et membranaire (Tanaka *et al*, 2011).

La posologie du médicament est de 8mg en IV toutes les 4 semaines, et est adaptée à la réponse du patient, que l'on contrôle via le taux de CRP (Nishimoto *et al*, 2008).

La réponse au TCZ est satisfaisante. Son utilisation est recommandée en association avec le MTX (NICE, 2010) Chez des patients non répondants au traitement par anti-TNF- α , le traitement par TCZ a donné systématiquement de meilleurs résultats quelle que soit la dose prescrite (4 ou 8mg). (ACR20/50/70 à 2 ans : 50% / 28,8% / 12,8%, Emery *et al*, 2008).

Les effets indésirables du TCZ sont, des infections opportunistes (essentiellement respiratoires), des perforations gastro-intestinales, une hypertension artérielle, des migraines et des neutropénies (Tanaka *et al*, 2010).

II-4-5 Les anti - coactivateurs de lymphocytes T

Le LT joue un rôle central dans l'initiation et la régulation de la réponse immunitaire acquise à l'Ag. Les LT naïfs ont besoins de 2 signaux pour être activés. Le premier signal est la présentation de l'Ag au LT par une cellule présentatrice d'Ag, ceci par l'intermédiaire du CMH de classe II. Le second signal (co-stimulation) est produit par l'interaction entre récepteurs du LT et leur liant sur la cellule présentatrice (Bretscher *et al*, 1999).

L'activation des LT conduit à leur prolifération, la genèse d'effecteurs, la différenciation en LTh (CD41) et l'expansion clonale des LT cytotoxiques (CD81) (Van Parij et Abbas, 1998). Si le LT ne reçoit pas de co-stimulation (2ème signal), il est anergisé et cela déclenche son apoptose.

Les molécules de la famille CD28 sont en grande partie responsables de la coactivation des LT. Les deux molécules principales de cette famille exprimées par le LT sont le CD28 et le CTLA-4 (Cytotoxique T-Lymphocyte-associated Antigène-4). Le CD28 active le LT, permet sa différenciation en Th1 et augmente à la fois la production d'Ac par les LB et la prolifération des LTCD4+ (Alegre *et al*, 2001). Les deux ligands du CD28 sont le CD80 et le CD86, qui ont des rôles distincts mais se chevauchant. Le CD86 est rapidement exprimé et activé sur la cellule présentatrice d'Ag après le

premier signal, alors que l'expression du CD80 est plus faible, et augmente surtout lors d'une stimulation prolongée dans le temps des LT (Kim *et al*, 2011) ; le CD86 serait donc important dans la phase initiale d'activation des LT, et le CD80 perpétuerait la réponse immunitaire.

C'est après la co-stimulation que le CTLA-4 est exprimé par le LT. Le CTLA-4 inhibe l'activation du LT, mais possède une affinité vingt fois supérieure pour les ligands du CD28 (Alegre *et al*, 2001).

L'abatacept (orencia®)(ABT) est une protéine fusionnant la partie extra cellulaire du CTLA-4 à une fraction Fc d'IgG1 humaine. Cette molécule inhibe donc la costimulation des LT en se liant au CD80 et CD86 (Vincenti, 2008).

L'efficacité de l'ABT a été démontrée en combinaison avec le MTX, et est supérieure à celle du MTX seul et de l'ABT seul. Les niveaux de réponse ACR20/50/70 à 1 ans sont respectivement de 73, 48 et 29 (Kremer *et al*, 2006 ; Westhovens *et al*, 2006).

L'ABT est injecté en IV aux semaines 0, 2 et 4 puis toutes les 4 semaines. La dose injectée est de 10mg/kg en 30 minutes (HAS, 2010)

Les principaux effets indésirables de l'ABT sont des céphalées, des rhino-pharyngites, de l'hypertension et des dorsalgies (Kremer *et al*, 2006).

II-4-6 Les anti-IL-1

La famille de l'IL-1 se compose de trois protéines ; l'IL-1 α , l'IL-1 β et l'IL-1Ra (antagoniste du récepteur à l'IL-1)(Dinarello, 1996). L'IL-1 α et β sont agonistes, elles ont la même structure tridimensionnelle, agissent sur les mêmes récepteurs membranaires et ont la même activité biologique (Dinarello, 1996). L'une et l'autre sont principalement synthétisées par les macrophages et monocytes activés. L'IL-1 β est la forme sécrétée prédominante.

L'IL-1 induit l'activation des LT, a un effet chimio-attractant pour les PNN, lymphocytes et monocytes, et favorise la libération de protéases par les macrophages tissulaires (Bresnihan et Cunnane, 1998).

L'IL-1 augmente la prolifération des synoviocytes « fibroblast-like » dirigeant la formation du pannus, et stimule la production de PGE2 (Gabay et Arend, 1998). Par l'activation des synoviocytes et des chondroblastes, l'IL-1 favorise la destruction du cartilage, de l'os et des tissus péri-articulaires.

Enfin, l'IL-1 et le TNF- α agissent de façon synergique sur la libération de MMP, et notamment la stromaelysine et les collagénases (Gabay et Arend, 1998).

L'IL-1Ra est un récepteur endogène antagoniste spécifique de l'IL-1 (Bresnihan et Cunnane, 1998). IL-1Ra a un effet régulateur de l'effet pro-inflammatoire IL-1. L'IL-1Ra inhibe l'effet pro-inflammatoire de l'IL-1 en se liant de manière compétitive aux récepteurs d'IL-1 (Arend, 2001). Bien

que présente dans le liquide synovial, la production d'IL-1Ra est déficiente par rapport à la quantité d'IL-1 présente au cours de la PR (Chikanza *et al*, 1995).

L'anakinra (ANA) (kinaret®) est une forme recombinante non glycosylée de l'antagoniste du récepteur de l'IL-1 humaine ; une IL-1Ra (Figure 29). L'ANA agit sur les récepteurs IL-1 des LT, synoviocytes et chondrocytes avec une affinité égale à celle de l'IL-1 (Arend *et al*, 1990). L'ANA diminue la production de MMPet de PGE2 (Gabay et Arend, 1998), et bloque la stimulation des LT induite par l'IL-1 (Seckinger *et al*, 1990).

L'ANA est administrée par injection sous cutanée quotidienne de 100mg. Son utilisation est recommandée en association avec le MTX (NICE, 2010).

L'efficacité à 24 mois de l'ANA combinée au MTX est de 42%, 24% et 10% respectivement suivant les critères ACR 20/50/70. L'ANA serait moins efficace que le RTX, l'ADA et ETN (Singh *et al*, 2009).

Les effets indésirables liés à la prise d'ANA sont essentiellement une majoration du risque infectieux (Furst, 2004).

III Maladie parodontale

III-1 Description de la maladie

La maladie parodontale est une maladie infectieuse créant une inflammation des tissus de soutien de la dent, une perte d'attache épithéliale, caractérisée par la formation de poches parodontales et de récessions gingivales (Lindhe et Nyman, 1999). Le terme maladie parodontale englobe la gingivite et la parodontite.

Il a fallu attendre les années 1960 pour que l'hypothèse bactérienne dans l'étiologie des maladies parodontales soit reconnue. De nombreux travaux allaient dans ce sens, les plus connus étant ceux de « la gingivite expérimentale » de Løe et Theilade, qui ont montré que l'accumulation de plaque entraîne l'apparition de gingivites (Løe *et al*, 1965). C'est ainsi que l'étiologie infectieuse des maladies parodontales a été démontrée pour la première fois chez l'homme.

La gingivite est un état inflammatoire des tissus mous entourant la dent, en réponse directe à la plaque dentaire microbienne, et influencée par différents facteurs comme le tabagisme, certains médicaments (anti arythmiques, anti épileptiques, anti hypertenseurs), certaines maladies systémiques et les changements hormonaux (grossesse, allaitement). La prévalence de la gingivite est élevée, et augmente avec l'âge. Chez les enfants et les adolescents, les gingivites sont observées en moyenne chez 50% des adolescents de 15 ans. 50 % des enfants en moyenne ont de la plaque dentaire et moins de 30 % des enfants de 15 ans ont du tartre. La gingivite est observée chez 80 % des adultes. (ANAES, 2002)

La parodontite comprend la destruction inflammatoire des structures de soutien de la dent, que sont le desmodonte et l'os alvéolaire. Cette pathologie est initiée par la plaque dentaire et est généralement consécutive à une gingivite prolongée (supérieure à 6 mois) (Kinane, 2001). Cependant, la présence de plaque dentaire n'explique pas à elle seule l'apparition de la parodontite et, une combinaison de facteurs acquis et innés influe sur la gravité et la vitesse de progression de la maladie . Moins de 10% des gingivites se transforment en parodontites sur une période de 10 ans (Albandar *et al*, 1998). Ainsi, 4 conditions doivent être réunies en même temps pour développer une maladie parodontale (Socransky et Haffajee, 1992) :

- présence de bactéries pathogènes anaérobies Gram négatif en nombre suffisant pour dépasser le seuil de tolérance de l'organisme
- absence de bactéries protectrices aérobies Gram positif antagonistes des précédentes ;

-
- présence d'un environnement dento-gingival favorable au développement et à l'expression des facteurs de virulence des bactéries ;
 - réponse inadéquate innée et / ou acquise du système de défense local et /ou systémique.

La fréquence et l'intensité avec lesquelles chacune de ces quatre conditions requises s'expriment vont déterminer l'évolution et la sévérité de la maladie (Page et Schroeder, 1997).

10 à 69 % des populations étudiées ont au moins une perte d'attache supérieure ou égale à 4 mm. 1,6 % (donnée française) à 40,1% (ancienne Allemagne de l'Est) de ces populations ont une profondeur de poche supérieure ou égale à 6 mm. 1 à 9 % des enfants âgés de 5 à 16 ans ont une perte d'attache gingivale et/ou osseuse sur un ou plusieurs sites selon les populations. L'âge « critique » de la longévité dentaire en relation avec la destruction parodontale se situe actuellement vers 60 ans (Kinane, 2001).

La maladie parodontale peut également être affectée par un certain nombre de facteurs généraux et ou locaux. Les facteurs aggravant liés à l'état général définissent la susceptibilité de l'hôte, et peuvent être classés en plusieurs groupes ;

- **Les déficits immunitaires congénitaux** ; Tous les grands syndromes avec dysfonctions phagocytaires et notamment des PNN s'accompagnent toujours d'une parodontite sévère à début précoce pouvant toucher les deux dentures (Cottet, 1998).

En présence d'un syndrome de Down (trisomie 21), d'un syndrome de Papillon-Lefèvre, d'un syndrome de Chediak-Steinbrinck-Higashi les tissus parodontaux sont le siège d'une réponse inflammatoire exagérée entraînant l'apparition de parodontites sévères (Boutigny et Delcourt-Debruyne, 1996 ; Cottet, 1998).

- **Les déficits immunitaires acquis** ; Les patients infectés par le VIH, ont significativement plus de gingivites, de parodontites, des pertes d'attache et des profondeurs de poches plus importantes que les patients non infectés (Garcia *et al*, 2001). Les gingivites et parodontites ulcéro-nécrotiques sont particulièrement fréquentes chez ces patients (Garcia *et al*, 2001).

Les patients qui reçoivent un traitement qui réduit ou supprime les réactions immunologiques spécifiques de l'organisme en bloquant les systèmes de défense immunitaire humorale et cellulaire, peuvent présenter des destructions parodontales plus ou moins sévères. Il s'agit principalement des corticoïdes au long court, des médicaments anti-métaboliques utilisés pour la prévention des rejets d'organes transplantés, pour le traitement des leucémies ou des maladies auto-immunes (Boutigny et Delcourt-Debruyne, 1996).

- **Les troubles endocriniens** ; Les patients diabétiques de type 1 ont significativement plus de gingivites et ont des profondeurs de poches, des pertes d'attache, des pertes osseuses significativement plus importantes que les non diabétiques. Les édentés sont significativement plus nombreux dans cette population (Hage *et al*, 1999).

Les patients diabétiques de type 2 ont significativement plus de gingivites, de tartre, des poches parodontales et des pertes d'attache plus importantes que les non diabétiques (Taylor *et al*, 1996).

La femme présente au cours de sa vie des modifications hormonales qui s'observent au moment de la puberté, au cours de la grossesse, de l'allaitement, de la ménopause et lors de la prise de contraceptifs oraux ou encore lors d'une hormonothérapie substitutive. Ces modifications concernent avant tout les hormones sexuelles avec des conséquences sur les métabolismes tissulaires, sur les systèmes immunitaires ainsi que sur la croissance de certaines bactéries (Kinane, 2001).

- **Les maladies inflammatoires acquises** ; Des gingivites desquamatives accompagnent bon nombre de maladies dermatologiques comme le lichen plan, la pemphigoïde bulleuse, la dermatose à IgA linéaire et le psoriasis. Ces troubles dermatologiques ne semblent pas être des facteurs favorisant une perte d'attache, même s'il est difficile de mener correctement une hygiène buccodentaire et une thérapeutique de nature mécanique du fait de la douleur accompagnant fréquemment ces lésions dermatologiques (Boutigny et Delcourt-Debruyne, 1996).

Les maladies auto-immunes (maladie de Crohn, PR, lupus érythémateux disséminé, syndrome de Gougerot-Sjögren) sont significativement liées à une augmentation de la prévalence de parodontite (Boutigny et Delcourt-Debruyne, 1996 ; Barthold *et al*, 2005)

- **Les facteurs héréditaires** ; il semblerait que les différentes formes de parodontites agressives aient un fond génétique commun, et qu'elles n'en soient en fait que les manifestations phénotypiques survenant dans des conditions environnementales différentes. Le CMH ou les gènes HLA, notamment ceux de la classe II (Hart, 1996), sont considérés comme marqueurs potentiels. Ils déterminent la réponse à des antigènes spécifiques, et peuvent de ce fait influencer la réponse vis-à-vis de pathogènes parodontaux et donc, la progression de la maladie parodontale (Kinane, 2000).

- **Les facteurs liés au mode de vie** ; Le tabagisme est significativement associé à la parodontite (définie par une perte d'attache) (Kinane, 2001). Le risque relatif de parodontite chez un fumeur augmente avec la consommation de cigarettes et la durée du tabagisme comparé au non-fumeur. Ce risque diminue lentement avec l'arrêt du tabagisme (Albandar et Rams, 2002).

Le niveau socio-économique : dans les pays d'Europe du Nord, dotés de programmes collectifs d'éducation et de motivation à l'hygiène bucco-dentaire, les études n'observent pas de différence significative d'atteinte parodontale en fonction du niveau socio-économique. En France, les besoins de traitement augmentent significativement lorsque le niveau socio-économique baisse (ANAES, 2002).

Le stress, ou plutôt la façon dont le patient vit son stress, est un domaine encore peu exploré en parodontologie. Il fait intervenir une cascade de réactions qui implique le système nerveux

central, le système nerveux périphérique, les systèmes immunitaires et les systèmes endocriniens. Il y aurait une corrélation entre stress et parodontite (Genco *et al*, 1999).

- **Le facteur racial** ; La race semblerait jouer un rôle dans l'aspect microbiologique de la pathogénie des parodontites, notamment dans la composition de la flore parodontale responsable de l'apparition de la maladie. Des fréquences plus élevées de détection de *A. actinomycetemcomitans*, *P. intermedia* et *P. gingivalis* sont retrouvées chez les afro-américains comparativement aux sujets blancs non-hispaniques (Craig *et al*, 2001), de même que la prévalence et la sévérité des maladies parodontales destructrices sont plus importantes dans ce groupe ethnique. Cependant, il apparaît que l'aspect socio-économique soit souvent très lié au facteur racial et biaiserait l'inclusion des populations étudiées (Alpagot *et al*, 1996)
- **Le facteur sexuel** ; En moyenne, les hommes ont significativement plus de plaque, de gingivites et de poches parodontales que les femmes. Chez les enfants et les adolescents, les garçons ont en moyenne significativement plus de plaque, de saignements et de poches que les filles (ANAES, 2002). Ce meilleur état parodontal chez les filles est significativement relié à une meilleure hygiène.
- **L'âge** ; Le nombre de sextants sains est significativement plus important chez les 16-24 ans que chez les sujets âgés de 75 ans et plus. La maladie parodontale s'accroît significativement avec l'âge (augmentation significative du nombre de sextants atteints, du nombre des poches profondes, de la perte d'attache et de la perte osseuse). La présence de gingivite pendant l'enfance prédisposerait au développement de maladies parodontales (Kinane, 2001).

Enfin, les facteurs aggravants locaux sont la cible des traitements parodontaux actuels ;

- **La flore microbienne** ; La flore microbienne varie en fonction du type de parodontite. Ainsi, lors de parodontites chroniques, l'infection parodontale est polymicrobienne par la flore commensale (Socransky *et al*, 1998).
Pour les parodontites agressives, l'infection parodontale est l'œuvre de bactéries particulières organisées en réseaux appelés complexes orange ou rouge selon leur activité et leur composition (Socransky *et al*, 1998).
- **Les restaurations dentaires iatrogènes pour le parodonte** ; Les restaurations marginales sous-gingivales iatrogènes ont aussi été associées à la gingivite et à la perte d'attache, de même que les structures anatomiques défavorables telles que les zones de furcation des dents pluriradiculées, les sillons proximaux et palato-gingivaux (Clerehugh et Tugnait, 2001).
- **L'hygiène bucco-dentaire** ; La présence de tartre supra et sous-gingival n'a qu'un rôle secondaire dans l'étiologie des parodontites, elle est cependant le signe d'un mauvais contrôle de plaque dentaire. De part sa structure, il se comporte comme un rétenteur de plaque bactérienne et entrave le contrôle de plaque assuré par le patient. Il peut être considéré comme un facteur local aggravant des parodontites habituelles de l'adulte. Le développement du tartre

dans le sillon gingivodentaire empiète sur l'espace biologique et ainsi, en synergie d'action avec la plaque dentaire, va modifier l'évolution d'une destruction parodontale (Boutigny et Delcourt-Debruyne, 1996).

- **Les traumatismes occlusaux** ; Le trauma occlusal peut être dû à des surcharges occlusales soit d'origine naturelle, soit d'origine iatrogène en rapport avec des restaurations d'odontologie conservatrice ou des reconstitutions prothétiques, ou en rapport avec un traitement orthodontique. Il agit comme cofacteur dans l'étiologie des maladies parodontales et provoque l'approfondissement accéléré d'une lésion préexistante (Boutigny et Delcourt-Debruyne, 1996).

III-2 Diagnostic et signes cliniques (Calas-Bennasar et al, 2005)

Le diagnostic de maladie parodontale est essentiellement clinique. Cependant, le recours à un radiodiagnostic est indispensable pour objectiver l'atteinte osseuse, et pour permettre le suivi de l'évolution de la cicatrisation parodontale après traitement. De plus, il existe également la possibilité de recourir à un diagnostic microbiologique et à un dosage des marqueurs sériques (notamment les cytokines). Ces derniers n'orientent pas le diagnostic, mais ont plus un rôle pronostic à l'heure actuelle.

Au niveau clinique, les signes recherchés sont l'inflammation gingivale, les récessions parodontales et pertes d'attache, la présence de poches parodontales, le saignement au sondage et les mobilités dentaires.

II-2-1 Inflammation gingivale

L'inflammation gingivale se traduit par une modification de couleur (érythème), de volume (oedème ou hyperplasie) et une augmentation de la tendance au saignement (au brossage, à la mastication ou spontané). L'inflammation traduit l'importance de la réaction du tissu gingival à la plaque bactérienne supra-gingivale. Les tissus prennent un aspect lisse et luisant, en commençant le plus souvent aux papilles qui émergent partiellement des espaces inter-dentaires.



Fig. 19 :

Inflammation gingivale marquée par le liseré rouge le long du collet des dents, et le saignement important après sondage

L'évaluation de l'inflammation gingivale peut être quantifiée à l'aide de l'indice gingival modifié de Lobene sur une échelle de 0 à 4 (Lobene *et al*, 1986) (Tableau 6).

Tableau 6 :Indice Gingival Modifié de Lobene

0 : Absence d'inflammation

1 : Légère inflammation : léger changement de couleur et de texture pour une portion de la marge ou de la papille gingivale

2 : légère inflammation : léger changement de couleur et de texture pour la totalité de la marge ou de la papille gingivale

3 : Inflammation modérée : rougeur, œdème et/ou hypertrophie de la marge ou de la papille gingivale

4 : Inflammation sévère : rougeur, œdème et :ou hypertrophie de la marge ou de la papille gingivale, saignement spontané, ulcération

II-2-2 Récession parodontale

Les récessions parodontales sont constituées par la perte de tissu gingival et/ou muqueux ainsi que du tissu osseux environnant la dent qui conduit à une dénudation radiculaire voire à une mobilité ou perte de celle-ci. Cette dénudation peut apparaître d'emblée, mais aussi après un traitement parodontal, et fait suite à la disparition de l'inflammation gingivale et donc de la poche parodontale. On les retrouve aussi fréquemment en cas de surcharge occlusale et de caries de collets.



Fig.20:

Récessions parodontales ; le collet des dents n'est plus recouvert de gencive

II-2-3 Poche parodontale et saignement au sondage

Le sondage parodontal est un examen clinique qui nous révèle la profondeur de la poche parodontale, mais aussi le niveau de perte de l'attache gingivo-dentaire. Il permet également d'évaluer l'inflammation, objectivée par le saignement après insertion douce puis retrait de la sonde dans la poche parodontale, voire de visualiser des suppurations, signe d'une infection parodontale dent par dent. Il se mesure du rebord gingival au fond de la poche parodontale, ce qui nous donne la profondeur de poche, et de la ligne cémento-dentinaire au fond de la poche pour la perte d'attache (Figure 21). Théoriquement, la poche « parfaite » devrait avoir une profondeur nulle, ce qui n'est jamais le cas en pratique courante. Généralement, une profondeur de poche est jugée pathologique à partir de 4mm de profondeur.

Le sondage d'un sulcus sain avec une sonde mousse n'entraîne pas de saignement.



Fig. 21 :

Sondage parodontal d'une dent saine, la profondeur de poche est de 2 mm

Le saignement au sondage (Figure 22) est le meilleur critère diagnostique de l'inflammation gingivale ; il ne prouve pas l'activité d'une lésion, mais son absence est significative d'une lésion stable dans le temps (Colombier *et al*, 1989). Le saignement se produit car l'amincissement de la couche épithéliale tapissant la paroi gingivale de la poche ne protège plus le tissu conjonctif sous-jacent. Ainsi, la sonde provoque des micro-ulcérations épithéliales et blesse le tissu conjonctif, causant facilement le saignement.



Fig. 22 :

Saignement gingival après passage de la sonde parodontale sur un parodonte inflammatoire

L'indice de saignement est donc un critère clinique important à relever d'un point de vue diagnostique, mais surtout lors des phases de surveillance. Il est mesuré au sondage sur une échelle de 0 à 3 (Tableau 7).

Tableau 7 : Indice de saignement papillaire

0 : Absence de saignement

1 : Un point de saignement observé après passage de la sonde

2 : Liseré de saignement observé après passage de la sonde

3 : Saignement abondant

II-2-4 Mobilité dentaire

La mobilité est déterminée manuellement avec 2 manches d'instrument (Figure 23) ou avec un appareil de mesure (Perio Test® Siemens). Ce signe doit être corrélé aux autres pour permettre d'évaluer l'activité de la maladie. De plus, en cas de mobilité plus marquée sur l'une des dents, la présence de traumatisme ou de surcharge occlusale doit être vérifié.



Fig. 23 :

Test de la mobilité de la dent entre les manches de 2 instruments. Elle peut également être testée à la sonde.

L'échelle de Mühlemann est la plus fréquemment employée (Tableau 8). Elle définit 4 classes de mobilité :

Tableau 8 : Echelle de Mühlemann

I : mobilité physiologique

II : mobilité augmentée, inférieure à 1 mm dans le sens vestibulo-lingual

III : mobilité supérieure à 1 mm, mais sans altération de la fonction pour le patient

IV : fonction perturbée et déplacement vertical

Après traitement, cette mobilité doit normalement diminuer. Cependant, il peut être nécessaire de réaliser des contentions d'emblée (en cas de très forte mobilité), ou différée après traitement si la stimulation occlusale est trop importante pour le parodonte et que la fonction de latéralité de la dent ne peut pas être transférée sur une autre dent .

II-2-5 le charting parodontal

Lors de l'examen parodontal, l'ensemble des éléments cliniques est recueilli et organisé, ce qui constitue le charting parodontal. Il est réalisé avant les traitements chirurgicaux, mais généralement après une première séance de détartrage.

Il permet de réaliser le diagnostic global, à savoir si le parodonte est sain, ou s'il y a présence d'une gingivite, d'une parodontite chronique ou agressive, en lien avec une pathologie générale ou pas. De plus, il permet de réaliser un diagnostic dent par dent, à savoir si la gingivite ou la parodontite est généralisée ou localisée.

C'est un examen très précis qui permet d'évaluer efficacement l'état parodontal à un temps t, et qui permet donc de réaliser un suivi et une maintenance efficace et adaptée.

II-2-6 Le bilan radiographique

Les examens d'imagerie aideront à préciser et confirmer le diagnostic. La radiographie permet d'évaluer les pertes de substance osseuse et leurs formes (figure 35). La radiographie conventionnelle est peu utile pour diagnostiquer les formes précoces de la maladie, en particulier les gingivites. Les défauts osseux ne sont détectés qu'au-delà d'un seuil de réduction des trabéculations ou de réduction de hauteur. On considère qu'à moins de 3 mm de perte osseuse, la destruction est indécélable sur un cliché. Les lésions de furcation des dents ne sont détectées que quand la résorption s'est développée au-delà de la furcation.

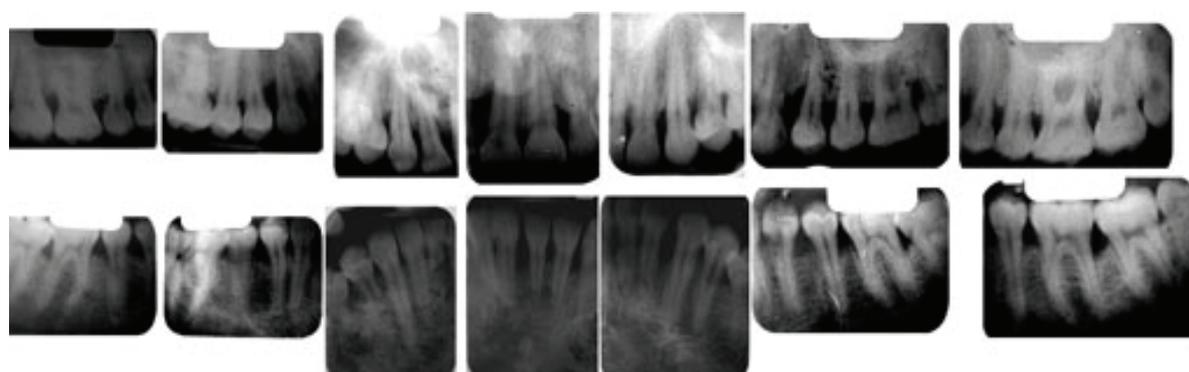


Fig. 24 :

Bilan radiographique long cône, où l'on voit apparaître de nombreuses lésions parodontales angulaires et horizontales

La radiographie rétro alvéolaire en tant qu'outil diagnostique donne des réponses homogènes à 98 % entre plusieurs praticiens pour ce qui concerne les identifications d'atteintes de furcation (Flack *et al*, 1996). Le diagnostic de gingivite et de maladie parodontale ne concorde qu'à 70 %.

II-2-7 Les examens biologiques

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

Le diagnostic microbiologique peut faire appel à 3 méthodes : bactériologique, immunologique et moléculaire. Ces examens ne sont pas de réalisation systématique pour le diagnostic des maladies parodontales. Certains peuvent être proposés en cas de parodontite agressive ou en cas de maladie parodontale réfractaire au traitement. La réalisation d'examens bactériologiques avec culture et antibiogramme est conditionnée par la possibilité de disposer d'un milieu de transport assurant la survie des espèces anaérobies et capnophiles et d'un laboratoire pouvant réaliser une culture en anaérobiose.

III-3 Physiopathologie (Miller, 2002)

La destruction des tissus parodontaux est la résultante d'une action indirecte des défenses de l'organisme et à moindre mesure (bien qu'elle demeure indispensable) à l'action directe des bactéries.

La santé du parodonte peut être représentée comme balance où les mécanismes immunitaires contrôlent l'infection bactérienne.

En présence d'un même environnement bactérien, certains patients développent une parodontopathie, et d'autres pas. Il existe donc une vulnérabilité de l'hôte qui définit le patient comme sujet à risque plus susceptible de développer la maladie.

III-3-1 L'agression bactérienne

Les bactéries parodonto-pathogènes peuvent entraîner la lyse du parodonte par deux mécanismes ;

- En libérant des substances cytotoxiques
- En activant le système immunitaire et en déclenchant une réponse inflammatoire exacerbée.

Le premier mécanisme est prédominant dans les parodontites agressives chez l'enfant et l'adulte jeune ; en effet, celles-ci sont la résultante de la présence de bactéries spécifiques (principalement *Agrégati Bacter* chez le patient jeune et *Porphiromonas Gingivalis* chez le patient adulte), définissant ce que l'on nomme les complexes orange ou rouge en fonction de la proportion des principales souches parodonto-pathogènes (Socransky *et al*, 1998). De plus, l'infection parodontale se fait généralement rapidement et à bas bruit ne présentant que peu de signes d'une réaction inflammatoire.

Les enzymes libérées par les bactéries sont en premier lieu des collagénases et autres protéinases qui fragilisent la barrière épithéliale.

De plus, la faiblesse des réactions de défense de l'hôte peut être en partie expliquée par la sécrétion de leucotoxines qui agissent très fortement sur les PNN (première défense de l'hôte) (Cottet, 1998), des monocytes et certains lymphocytes. Certaines bactéries des complexes rouge et orange ont la capacité de fixer les Ig par leur fragment Fc, créant un défaut d'opsonisation (Grenier et Michaud, 1994 ; Tolo et Helgeland, 1991), et hydrolysent des cytokines comme l'IL-1 (Fletcher *et al*, 1997) ou l'IL-8 diminuant l'action pro-inflammatoire liées aux destructions tissulaires en limitant l'adhésion et le recrutement des PNN.

Dans les cas de parodontites agressives chez le sujet adulte, la composante inflammatoire est beaucoup plus présente, et sa participation dans la destruction tissulaire est plus importante.

Dans le cas de la parodontite chronique, l'infection est polymicrobienne, et aucune souche ne dépasse proportionnellement les 3%. Aussi, le pouvoir pathogène des bactéries est plus limité et agit comme un irritant qui initie et entretient une inflammation chronique (Charon, 2010).

III-3-2 La gingivite

La gingivite est la résultante directe de l'agression bactérienne, elle est présente chez tous les patients ayant une mauvaise hygiène bucco-dentaire.

La première étape du processus physiopathologique, est une étape de réponse vasculaire et épithéliale à l'agression bactérienne. Les bactéries présentes sur la surface dentaire et la gencive marginale sécrètent de nombreux métabolites (protéase, protéinases, peptides, lipopolysaccharides(LPS)) qui diffusent à travers l'épithélium de jonction. Les cellules épithéliales activées par ces produits synthétisent divers médiateurs (IL-8, IL-1, PGE2, MMP, TNF- α) qui induisent une inflammation des vaisseaux sous-jacents. À ce stade, l'acide ribonucléique messenger (ARNm) pour l'IL-8 (chemoattractant des PNN), les MMP et les médiateurs dérivés des cellules épithéliales de la gencive stimulent la production de collagénases par les fibroblastes du ligament alvéolodentaire (Charon, 2010).

Ensuite, nous pouvons observer la phase inflammatoire aiguë. Le *turnover* de l'épithélium de jonction augmente de façon anormalement élevée. Les cellules de l'épithélium de jonction ont très peu de desmosomes, ce qui permet le passage de fluides dans lesquels les PNN peuvent migrer. Sous l'effet de la sécrétion de stimuli pro inflammatoires (PGE2 qui est un produit de dégradation cellulaire), l'activation des cellules endothéliales augmente la perméabilité vasculaire et ralentit le flux sanguin. L'infiltrat inflammatoire se crée par le passage de plasma sanguin dans la matrice extracellulaire du tissu conjonctif parodontal. Cette lésion vasculaire s'autoactive par l'intermédiaire du complément et de la plasmine qui renforcent et amplifient la réponse inflammatoire et l'activation des cellules endothéliales. Les PNN quittent le vaisseau inflammé de la micro-vascularisation et migrent selon un gradient de concentration au travers des tissus vers l'épithélium de jonction qui forme une barrière entre la plaque microbienne et les tissus gingivaux. Les principaux leucocytes qui s'insinuent dans les tissus sont des PNN qui vont rejoindre les bactéries présentes dans le sulcus, tandis que les cellules mononucléées sont les constituants majoritaires de l'infiltrat tissulaire (Cottet, 1998). 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 PNN semblent être dose-dépendants : des concentrations faibles stimulent la migration cellulaire, alors qu'une forte dose active les mécanismes antibactériens du PNN (Tonetti *et al*, 1994, 1998). A ce stade, le parodonte est à l'état de gingivite aiguë.

Il se produit une réaction immunitaire locale et systémique par activation des cellules mononucléées. 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 LB se différencient en plasmocytes capables de produire des Ac. Les macrophages exposés aux LPS bactériens produisent diverses

cytokines (IFN- γ , TNF- α , TGF- β , IL-1, IL-6, IL-10), des MMP et des PGE2. Les cytokines sécrétées recrutent d'autres monocytes et lymphocytes dans la région lésée et favorisent la dégradation du collagène. Ainsi, l'IL-1 β augmente la production de collagénases et la résorption osseuse (Okamoto *et al*, 1996), PGE2 diminue de même la synthèse de collagène par les fibroblastes. Les lymphocytes T CD4+ activés, produisent des cytokines qui aident les lymphocytes B à se différencier et à synthétiser des anticorps qui pourront migrer vers le sulcus.

La réponse Ac sur des sujets sans parodontite montre un nombre d'Ac bas, mais ces Ac ont une capacité d'opsonisation et une affinité élevée, alors que pour la plupart des patients atteints de parodontite précoce et de parodontite chronique, le nombre d'Ac peut être élevé, mais leur activité biologique est souvent inefficace : faible affinité, faible capacité à opsoniser, à renforcer la phagocytose et la destruction (Charon, 2010).

C'est à ce stade que la gingivite peut basculer en parodontite.

III-3-3 La parodontite

De nombreuses études comparent les profils cytokiniques des patients sains aux patients atteints de maladie parodontale, et il apparaît certaines différences notables. Tout d'abord, on observe régulièrement un déséquilibre dans les taux de cytokines pro et anti-inflammatoires en faveur des cytokines pro-inflammatoires.

L'initiation de la parodontite expérimentale est associée à l'expression de cytokines de l'immunité naturelle ou innée (Garlet *et al*, 2006). L'IL-1 β stimule l'expression de cytokines initiatrices de la destruction tissulaire et de la résorption osseuse comme le RANKL, le TNF- α et des MMP. Dans le parodonte, l'IL-1 β est produite par plusieurs cellules dont les PNN, les monocytes et les macrophages, mais aussi les cellules épithéliales et les fibroblastes. Sa sécrétion chez le sujet sain a un rôle protecteur en activant les lymphocytes B et T. Chez les patients présentant une parodontite, le taux d'IL-1 β dans le fluide gingival est élevé dans les zones actives de résorption et de perte d'attache. (Hou *et al*, 2003 ; Salvi *et al*, 1998 ; Stashenko *et al*, 1991). La production locale de TNF- α joue un rôle dans la stimulation de la réponse de l'hôte et de la résorption osseuse pendant la parodontite. Il est également possible que les bactéries de la flore buccale, en plus de leur pathogénicité locale, contribuent à la production systémique de cytokines. Il apparaît par ailleurs que l'activation des lymphocytes, au cours de la parodontite, augmente significativement avec l'accumulation de plaque dentaire (Lehner *et al*, 1974).

L'expression d'IL-6 est également plus élevée dans le fluide gingival et dans les monocytes et lymphocytes gingivaux des patients présentant une parodontite par rapport aux patients sains.

La conversion de la gingivite en parodontite semblerait également très liée à l'activation des LB (Ali *et al*, 2011). Le rôle que jouent ces cellules dans la physiopathologie de la parodontite n'est pas encore totalement élucidé. Cependant, il est possible que sur le terrain d'inflammation chronique que

constitue la gingivite, certains LB puissent développer une réaction contre le soi (Berglundh *et al*, 2007). Chez les patients atteints de parodontite, il est fréquemment retrouvé des Ac anti-collagène de type I circulants (Ftis *et al*, 1986). De nombreux LB sécrétant ces Ac sont retrouvés sur des biopsies gingivales de patients atteints de parodontite (Mahanonda *et al*, 2002). D'autres auto-Ac sont retrouvés dans les tissus et fluides gingivaux comme des Ac anti-desmosomes (Govze et Herzberg, 1993) et des Ac anti-PNN (Novo *et al*, 1999). Les LB pourraient donc contribuer à la fois à structurer les tissus et à diminuer la première barrière de défense (PNN) du parodonte. De plus, les traitements de la maladie parodontale sembleraient ne pas diminuer la quantité de LB présents malgré les signes cliniques satisfaisants (Berglundh *et al*, 1999).

Des études récentes ont également défini un nouvel acteur de la lignée des LT CD4 dans la réponse inflammatoire, caractérisé par sa production d'IL-17, qui se développe par des signaux de cytokines distincts mais rétro-contrôlés par les cytokines des lignées de LTh1 et LTh2. L'IL-17 est impliquée dans de nombreuses pathologies inflammatoires et autoimmunes, comme la PR, plusieurs types de scléroses, les psoriasis et la maladie de Crohn (Weaver *et al*, 2006). En plus de l'IL-17, qui est un régulateur important de la réponse immunitaire par le recrutement des PNN, le LTh17 est caractérisé par sa production d'IL-17 et d'IL-6, et se développe probablement pour augmenter l'élimination par l'hôte des agents pathogènes différents de ceux visés par les LTh1 et LTh2 (Yu *et al*, 2007). Bien que le TGF- β soit depuis longtemps reconnu pour son rôle dans la diminution de l'inflammation, son action combinée à l'IL-6 régule l'activité du LTh17, quand l'IL-23 amplifie et stabilise le phénotype Th17 dans les réactions inflammatoires chroniques. La polarisation Th17 pour les LTCD4+ naïfs est induite par l'IL-1 β , le TNF- α et l'IL-6. Le développement des effecteurs du Th17 nécessite également des facteurs régulateurs des LT et du TGF- β (Charon, 2010).

Le rôle exact des cellules T dans la destruction du parodonte est encore sujet à controverses. Dans les parodontites stabilisées, les cellules Th2 sont prédominantes, on trouve également leur précurseur Th0, et de récentes études émettent l'hypothèse que les LTh1 jouent un rôle crucial dans la résorption osseuse parodontale (Takeichi *et al*, 2000). On retrouve la présence de TGF β , de LTCD4+ et de LBCD25+ dans les biopsies gingivales de patients présentant une parodontite chronique, ce qui fait le lien entre les LTCD4+ et la pathogénèse de la maladie. L'IL-17 est produite dans les lésions parodontales, et cette cytokine a également la possibilité d'induire le RANKL ; le principal facteur stimulant la différenciation et l'activation des ostéoclastes (Kotake *et al*, 1999). Ces LTh17 devraient être présentes dans les lésions chroniques et être impliqués dans la résorption osseuse des parodontopathies chroniques. Le taux de RANKL est élevé dans les cas de résorption osseuse physiologique et pathologique. Dans les pathologies inflammatoires, l'expression de ce dernier présente sa plus grande concentration dans les LB, puis dans les LT et enfin dans les monocytes (Kawai *et al*, 2006). Cela indique que les LT et les LB peuvent être la source cellulaire de RANKL pour la résorption osseuse au cours de la parodontite active. Le LB peut par ailleurs exprimer RANKL

directement à sa surface et activer les ostéoclastes, comme nous l'avons vu pour la PR. Dans le remaniement osseux physiologique, la couche d'ostéoblastes actifs est une source importante de RANKL. Après la perte osseuse initiale, des facteurs anti résorptifs comme OPG (OstéoProtéGérine) ainsi que IL-10 et IL-4 sont relargués réduisant le rapport RANKL/OPG. Ce ratio est augmenté dans les tissus gingivaux et le fluide gingival dans les cas de parodontite. Les lymphocytes produisent aussi des cytokines anti-inflammatoires (IL-4, IL-10) (Teng *et al*, 2005 ; Agnello *et al*, 2003). Ces cytokines sont associées à une réponse Th2, qui semble réduire la sévérité de la parodontite. Cependant, une relation directe entre les LTh1 et l'aggravation de la parodontite d'une part, et LTh2 et réduction de l'activité de la parodontite d'autre part n'est pas si simple puisque certaines composantes de la réponse Th2 sont pro-inflammatoires (Eastcott *et al*, 1994).

III-4 Traitement des parodontites

Le but de la thérapeutique parodontale est de préserver la denture en arrêtant, en stabilisant ou en inversant la destruction parodontale mais aussi en prévenant la reprise de la maladie (Lindhe et Nyman, 1987). Les moyens thérapeutiques disponibles sont les traitements non chirurgicaux (détartrage supra-gingival et détartrage-surfaçage), les traitements médicamenteux (antibiotiques, antiseptiques), et les traitements chirurgicaux (figure 39). Dans tous les cas, l'enseignement à l'hygiène orale (EHO) reste l'étape essentielle et incontournable du traitement.

III-4-1 Les traitements non chirurgicaux

Le premier traitement mis en place est l'EHO. Son rôle est primordial puisqu'il agit sur le seul facteur étiologique de la maladie parodontale, à savoir l'agression bactérienne. L'EHO est expliquée et réexpliquée fréquemment tout au long du traitement et de la phase de maintenance, afin d'être mise correctement en application par le patient et que celui-ci comprenne l'intérêt de son implication à la réussite du traitement (Soudain, 1983).

Cependant, pour permettre au patient de diminuer sa septicité buccale et de la maintenir à un niveau le plus faible possible, la thérapeutique initiale doit s'attacher à éliminer le tartre (qui ne peut être enlevé par le patient lui même) et supprimer les facteurs de rétention de plaque dentaire (restaurations débordantes).

Deux types de traitement mécanique sont réalisés lors de la thérapeutique initiale afin d'éliminer le tartre: le détartrage et le surfaçage.

Le détartrage supragingival est un traitement instrumental dont l'objectif est d'enlever la plaque dentaire et le tartre.

Le détartrage/surfaçage radiculaire permet de débrider les surfaces radiculaires du tartre et d'éliminer les contaminants.

A l'issue de la thérapeutique initiale, la réponse au traitement du patient est évaluée, et cette réponse dictera l'attitude thérapeutique à suivre (Fig.25).

III-4-2 Les traitements médicaux

Les traitements médicaux en parodontologie font appel aux antibiotiques, aux anti-inflammatoires et aux antiseptiques.

La thérapeutique initiale combinée ou non au traitement chirurgical est habituellement suffisante pour contrôler la majorité des parodontites. Mais dans le cas de parodontites agressives, réfractaires ou encore de patients à haut risque de maladies parodontales (présence de Aa et Pg), l'antibiothérapie systémique peut être indiquée (Muller *et al*, 1998).

Les antiseptiques jouent deux rôles en parodontologie ; lors de la phase active du traitement, ils aident à la diminution de la septicité buccale. Les molécules utilisées pour cela sont essentiellement la chlorhexidine et le peroxyde d'hydrogène (associé ou non au bicarbonate de sodium). Par la suite le recours aux antiseptiques est facultative et a pour but de limiter la formation de la plaque dentaire et son adhésion aux surfaces dentaires. Les molécules utilisées sont en premier lieu le triclosan (Svatun *et al*, 1989), et de moins en moins fréquemment la sanguinarine (Tenenbaum, 1996). Leur utilisation ne doit pas perturber le nouvel écosystème bactérien obtenu après traitement.

Les AINS ont un effet protecteur sur la résorption osseuse et sur l'inflammation gingivale à long terme (Heasman *et al*, 1990 ; Johnson *et al*, 1990 ; Jeff coa *et al* t, 1991 ; Ruttimann *et al*, 1991). Cependant, il ne sont que rarement prescrits en pratique clinique sur de longues périodes pour le traitement de la maladie parodontale.

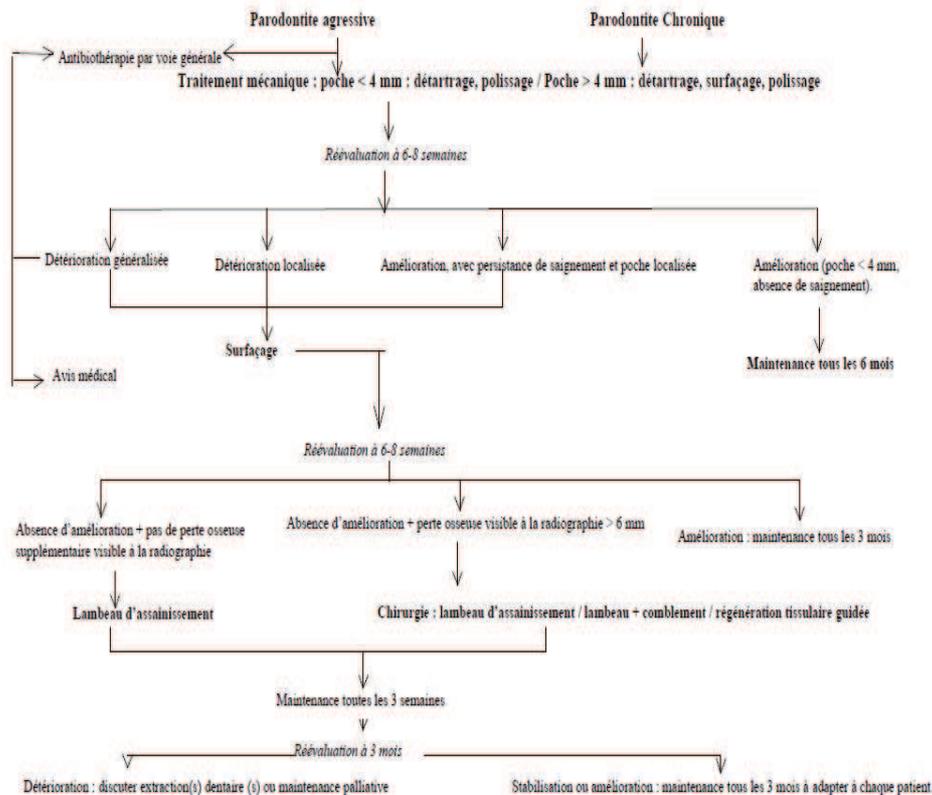
Les AIS n'ont pas fait l'objet de beaucoup de recherches au niveau de leur effet sur le parodonte. Il semble qu'à court terme et en combinaison avec un traitement parodontal classique, ils diminuent de façon importante les marqueurs sériques de l'inflammation chez les patients présentant une parodontite (CRP, TNF- α , IL-6). Cependant, leurs effets sur les indices cliniques ne semblent pas apporter un avantage majeur par rapport au traitement conventionnel (Renvert *et al*, 2009)

III-4-3 Les traitements chirurgicaux

Selon l'American Academy of Periodontology (1992), la chirurgie mucogingivale est définie comme étant « l'ensemble des techniques chirurgicales parodontales visant à corriger les défauts de morphologie, position et/ou la quantité de gencive ».

La chirurgie mucogingivale ne s'adresse pas uniquement à la maladie parodontale, elle peut également être indiquée pour la correction de défauts anatomiques parodontaux inesthétiques et/ou influant sur le pronostic parodontal (insuffisance de tissus kératinisés, présence de brides ou freins). Ces interventions permettent de restaurer la gencive et de la rendre moins sensible aux agressions bactériennes, ainsi qu'à des conditions anatomiques défavorables (American academy of periodontology, 1996).

La phase chirurgicale du traitement parodontal intervient toujours après les thérapeutiques initiales (Fig. 25). Elle est réalisée sur un parodonte assaini. Elle consiste à avoir un accès visuel direct aux surfaces radiculaires pour éliminer le tartre sous gingival, corriger les défauts anatomiques parodontaux (comblement des lésions angulaires, suppression des freins et brides) et éliminer les tissus inflammatoires (tissus de granulation et parfois gencive hypertrophique).



**Fig.25 : ANAES
Recommandations
professionnelles
2002**

Stratégie de prise
en charge des
parodontites

IV Etude de la littérature sur la relation entre polyarthrite rhumatoïde et parodontite

IV-1 Associations épidémiologiques entre Parodontites et PR

Depuis la première étude épidémiologique faisant état d'une association entre PR et maladies parodontales (Helminen-Pakkala et Laine, 1973), de nombreuses études ont montré que les patients souffrant d'une PR, notamment une PR active de longue date, présenteraient plus souvent une maladie parodontale (Ribero *et al*, 2005 ; Kobayashi *et al*, 2007) avec des poches plus profondes, des pertes d'attache et des destructions osseuses plus importantes, et un nombre de dents perdues pour raisons parodontales plus important comparé aux patients ne souffrant pas de PR (Gleissner *et al*, 1998 ; Mercado *et al*, 2000, 2001 ; De Pablo *et al*, 2008). Les patients édentés totaux sont deux fois plus nombreux que dans la population générale. Cette proportion augmente avec le nombre de critères ACR et notamment la séro-positivité aux facteurs rhumatoïdes (De Pablo *et al*, 2008).

Les traitements utilisés pour la PR, plus que la maladie elle-même, pourraient affecter le rapport entre PR et parodontites. La majorité des molécules utilisées comme les AINS (Howell et Williams, 1993) ou anti-TNF- α (chez le rat) (Assuma *et al*, 1998 ; Di Paola *et al*, 2007), pourraient réduire la sévérité de la parodontite ou bien freiner sa progression.

La diminution de dextérité liée à cette maladie n'affecte pas l'hygiène orale. En effet, la proportion de caries chez les patients atteints de PR est inférieure à celle de la population générale (De Pablo *et*

al, 2008), leurs indices de plaque et de saignements gingivaux sont identiques (Bartold *et al*, 2005). Il semble improbable que l'augmentation de l'incidence des parodontopathies chez les patients atteints de PR soit liée à un défaut d'hygiène orale. Par ailleurs, la plupart de ces études ont suggéré une dérégulation de l'immunocompétence des patients comme facteur commun entre ces deux pathologies.

IV-2 Similitudes pathogéniques des parodontites et des polyarthrites rhumatoïdes

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

IV-2-1 Facteurs rhumatoïdes

Les RF sont des auto-Ac retrouvés chez plus de 2/3 des patients souffrant d'une PR, mais sont également retrouvés dans d'autres pathologies inflammatoires comme les maladies parodontales (9% des cas) (Thé *et al*, 1991 ; Gargiulo *et al*, 1982).

L'existence de RF dans le sérum de patients présentant une parodontite peut être expliquée par la présence de certaines bactéries dans la plaque sous gingivale. Parmi elles, on retrouve *Capnocytophaga gingivalis* et *Fusobacterium nucleatum* qui expriment un épitope antigénique de surface pouvant former des complexes immuns et une réaction croisée avec les IgM-RF (Thé et Ebersole, 1996). De plus l'inflammation chronique associée à la parodontite semble augmenter significativement l'apparition d'IGM-RF (Thé et Ebersole, 1991). Ceci implique donc la présence et l'entretien d'une inflammation dépendante, en partie, des LB.

IV-2-2 Mécanismes de destruction tissulaire

De nombreuses cytokines et MMP communes aux PR et aux maladies parodontales sont impliquées dans leur pathogénèse (Bartold *et al*, 2005). Dans les deux cas, des concentrations plus élevées de cytokines pro-inflammatoires comme IL-1 β , IL-6, TNF- α et des concentrations faibles de cytokines anti-inflammatoires comme IL-10, IL-4 et TGF- β sont retrouvées (Snyderman et Mc Carty, 1982 ; Arend, 2001 ; Bartold *et al*, 2005). Ceci suggère des mécanismes de destruction osseuse similaires. Il est à noter que le « pannus » des polyarthrites rhumatoïdes paraît très semblable aux tissus de granulations péri-radicaux que l'on retrouve au cours des parodontites.

De plus, des taux faibles d'inhibiteurs tissulaires de MMP (TIMPs) et des taux élevés de MMP et de prostaglandines E2 (PGE2) sont associés aux phases actives de destruction du tissu parodontal. Les destructions tissulaires observées dans les PR sont également la résultante de l'action de ces cytokines et notamment l'IL-1 β (Shiozawa *et al*, 2011). Les MMP sont actives dans les articulations de patients atteints par la PR car l'accumulation de celles-ci rend leur concentration 44 fois supérieure à celle des TIMPs. (Okada, 2000 ; Yoshiara *et al*, 2000).

L'IL-17 est une cytokine pro-inflammatoire qui est initialement sécrétée par les LTh17 en présence d'IL-1 β et de TNF- α . Elle favorise le recrutement des PNN (Yu *et al*, 2007), première ligne de défense contre les infections bactériennes, et qui joue un rôle important dans les deux pathologies. L'IL-17 est également impliquée dans les destructions osseuses des PR (Sato *et al*, 2006) et pourrait être la prochaine cible des thérapeutiques ciblées pour les pathologies auto-immunes et notamment pour la PR (Strzêpa *et al*, 2011). Cette cytokine semble également jouer un rôle subtil au niveau parodontal ; lors d'une phase aiguë d'infection parodontale, l'IL-17 semble avoir un effet protecteur sur l'os alvéolaire tandis que dans les phases chroniques de parodontites, elle participerait aux destructions osseuses (Johnson *et al*, 2004 ; Vernal *et al*, 2001).

IV-2-3 Déséquilibre de la balance RANK/RANKL/OPG

La résorption osseuse est régulée localement par la triade RANK/RANKL/OPG. L'expression de ces molécules est régulée par des stimuli systémiques et locaux comme des hormones, des médiateurs de l'inflammation, des produits d'origine bactérienne et par des médicaments immunosuppresseurs (Lerner, 2004).

Le rôle de la triade OPG/RANK/RANK-L a été élucidé et bien codifié (Horwood *et al*, 1999 ; Kong *et al*, 1999 ; Taubman *et al*, 2005 ; Bostanci *et al*, 2007). Une surexpression de RANKL favorise l'ostéoclastogénèse alors que la surexpression de l'OPG aura un effet protecteur et donc inhibiteur de la résorption osseuse, en bloquant par compétition avec RANKL les récepteurs RANK situés sur la membrane des ostéoclastes.

IV-2-4 Afflux des cellules de la réponse immune innée et adaptative.

Les PNN sont les cellules immunes de la réponse innée les plus représentées dans le chorion gingival (Gainet *et al*, 1998), comme dans les liquides synoviaux. Ils y sont attirés par l'IL-8 et diverses cytokines. Toutefois, d'autres cellules de la réponse adaptative jouent un rôle important dans la survenue de la résorption osseuse, dont les macrophages en excès dans ces tissus (Gamonal *et al*, 2000), qui, en libérant de nombreuses cytokines, favorisent l'hyperplasie des vaisseaux (saignement des gencives) et l'afflux des autres cellules immunitaires. Les cellules dendritiques notamment celles stimulées par *porphyromonas gingivalis* (Cutler *et al*, 1999), activent les lymphocytes, notamment de type Th2 ou Be2 (Baker *et al*, 1999 ; Sigusch *et al*, 1998), ce qui entretient un excès de réponse B (Gamonal *et al*, 2000). On retrouve de ce fait de fortes concentrations d'IgA, d'IgG et d'IgM sous l'épithélium gingival dans les parodontites (Kinane *et al*, 1999). Ces anticorps contribuent certes à contrôler la prolifération bactérienne en neutralisant, opsonisant, ou activant le complément, mais l'excès de réaction immune B pourrait aussi avoir des effets délétères sur les tissus du parodonte, et faciliter, directement ou indirectement l'alvéolyse, de la même manière sans doute que l'excès de réponse B peut aussi favoriser la survenue des érosions dans la PR.

Enfin, il faut signaler les similitudes importantes au niveau de la composition de l'infiltrat inflammatoire, en particulier les concentrations en cytokines du fluide gingival et du liquide synovial (IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-17).

IV-2-5 Implication de bactéries parodontopathogènes dans l'initiation et le développement des polyarthrites rhumatoïdes

De nombreuses études suggèrent que les PR peuvent être initiées par certains produits d'origine bactérienne, ou par les bactéries elles-mêmes, chez des individus qui présentent une certaine susceptibilité immunogénétique (Bartold *et al*, 2005). Parmi les bactéries impliquées, il est retrouvé des bactéries parodontopathogènes, comme *aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Yoshida *et al*, 2001), *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythensis*, *Prevotella melaninogenica* et *Porphyromonas gingivalis* (Moen *et al*, 2003, 2006 ; Ogrendik *et al*, 2005 ; Lundberg *et al*, 2008).

Parmi ces bactéries parodontopathogènes, *Porphyromonas gingivalis* retient particulièrement l'attention, et fait l'objet d'un nombre d'étude toujours croissant (Liao *et al*, 2009). En effet, cette bactérie est le seul organisme prokariote capable de produire l'enzyme PAD, qui est pour elle un facteur de virulence (Travis *et al*, 1997). Cette enzyme, nous l'avons vu, est capable de désiminer l'arginine des protéines, et donc citrulliner les protéines, ce qui pourrait expliquer la présence d'Ac anti-collagène de type I dans de nombreuses parodontites. Ces protéines citrullinées sont la cible des ACPA, que l'on ne retrouve que dans la PR (80% des PR avec une spécificité de 99%) (van Venrooij *et al*, 2002).

La citrullination des protéines est intimement liée à la génèse de la PR, elle engendrerait la perte de tolérance aux auto-antigènes du cartilage (fibrine et collagène) (van Venrooi et Pruijn, 2000). La citrullination des protéines pourrait donc altérer la reconnaissance antigénique du soi.

La conversion de l'arginine en citrulline multiplie par 100 l'affinité du peptide pour le récepteur du CMH, et conduit à l'activation des LTCD4+ chez la souris transgénique HLA DRB1 0401 (gène retrouvé très fréquemment chez les patients atteints de PR) (Hill *et al*, 2003). Il a été démontré que le taux d'Ac anti-*P. gingivalis* est augmenté de manière significative au cours de la PR, et que ce taux est corrélé avec les isotypes des ACPA spécifiques à la PR (Mikuls *et al*, 2008).

La colonisation par *P. gingivalis* de la cavité buccale d'un patient présentant une parodontite entraîne donc l'émission en continu de PAD. Cette enzyme par le biais de la circulation sanguine peut atteindre les articulations et y citrulliner des protéines comme la fibrine ou le collagène. Chez un patient présentant une susceptibilité génétique (HLA DRB1 et 4) pour la PR, il est très probable que cela aboutisse à la production d'ACPA, qui déclencherait l'activation de la réponse immunitaire spécifique dans la PR (Liao *et al*, 2009).

Enfin, peu d'études existent sur l'effet des traitements des parodontites sur l'évolution des PR. Le contrôle de l'infection parodontale suite à un contrôle du biofilm dentaire, détartrage-surfaçage radiculaire réduirait la sévérité de la PR (Al-Katma *et al*, 2007) et diminuerait les constantes inflammatoires comme la vitesse de sédimentation VS (Ribero *et al*, 2005), la CRP (D'Aiuto *et al*, 2005) conduisant à une amélioration de l'état de santé des patients atteints de PR.

V Etude prospective de l'incidence des biothérapies sur le parodonte, sur un échantillon de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde

PR et parodontite présentent beaucoup de points communs, comme nous l'avons souligné au précédent chapitre. Ainsi, il apparaît naturel de penser qu'étant données les similitudes physiopathologiques, le traitement de fond des PR pourrait avoir des répercussions au niveau parodontal.

Les traitements par anti-TNF α et anti-CD20 sont des thérapies actuellement très prescrites contre la PR. Les taux de succès en terme de diminution de la symptomatologie et des signes d'inflammation sont intéressants (cf chapitre II-4). La maladie parodontale ayant une composante inflammatoire majeure, nous émettons l'hypothèse dans notre recherche, que ces thérapies ciblées modulent également la réponse inflammatoire locale au niveau parodontal.

Une étude menée à Brest (Pers *et al*, 2008) montre qu'une immunothérapie anti-TNF- α (Remicade®), chez des patients souffrant d'une PR et d'une maladie parodontale associée, se traduit par une augmentation des indices cliniques de l'inflammation gingivale. Dans cette même étude, il a été suggéré que les anti-TNF- α (qui bloquent de manière très significative la progression des érosions dans les polyarthrites rhumatoïdes) pourraient avoir au contraire un effet bénéfique qui inhibe la progression des lésions osseuses au niveau de l'os alvéolaire (parodontites).

Une autre étude récente effectuée sur 10 patients rapporte que l'immunothérapie anti-TNF se traduit par une baisse du niveau d'expression du TNF- α dans le fluide gingival et par un effet bénéfique sur le parodonte sur le plan clinique (Mayer *et al*, 2009).

Cette problématique est au cœur de l'actualité thérapeutique des rhumatismes inflammatoires chroniques. Etant donné que le profil cytokinique plasmatique de patients atteints de certains types de parodontites est semblable à celui de patients atteints de PR (Havemose-Poulsen *et al*, 2005), certains

auteurs envisageaient d'utiliser la maladie parodontale comme modèle d'étude de la PR (Greenwald et Kirkwood, 1999).

A ce jour, aucune étude n'a évalué l'impact du traitement par Ac anti-CD20 sur le parodonte.

V-1 Matériels et méthodes

V-2-1 Description du protocole clinique

La rédaction du protocole de la présente étude s'est faite sur la base du protocole hospitalier de recherche clinique (PHRC) élaboré par le professeur Souedan au CHRU de Nantes et par le professeur Pers au CHRU de Brest. Cette étude déposée dans le cadre d'un PHRC inter-régional devrait inclure des patients atteints de PR provenant des services de rhumatologie des CHRU de la région ouest (Nantes, Rennes et Brest) traités par un Ac anti IL-6R (TCZ).

Nous avons adapté ce protocole pour qu'il corresponde à une étude faite par un seul investigateur et pour un recrutement sur un seul CHRU. Le protocole de notre étude a reçu l'accord du comité de protection de la personne de Brest et du comité national de l'informatique et des libertés (CNIL Numéro de déclaration 1438832).

Les objectifs de l'étude étaient en premier lieu de décrire l'évolution de la maladie parodontale chez les patients atteints de PR et traités par biothérapie, puis dans un deuxième temps de rechercher un profil de risque infectieux parodontal pouvant être induit par cette biothérapie.

Le déroulement de la recherche se fait sur deux consultations avant, et 6 mois après le début de la biothérapie (tableau 9). Les relevés de données cliniques se font dans le service de rhumatologie. La première consultation a lieu le jour de la première injection de la biothérapie, et la deuxième à 6 mois lors du rendez-vous de contrôle rhumatologique.

Tableau 9 : Description des actes

Actions	<i>Sélection</i> (J0)	<i>Visite à 6 mois</i> (+/- 3 semaines)
Critères d'inclusion et d'exclusion	X	
Information du patient	X	
Recueil de la non-opposition / Consentement éclairé	X	
Examen clinique	X	X
Hygiène bucco dentaire	X	X

Relevé des indices cliniques	X	X
Recueil des événements médicaux survenus depuis la date d'inclusion et traitement concomitant		X
Enseignement des techniques d'hygiène et proposition d'un traitement parodontal si nécessaire		X

Les patients pouvant participer à l'étude doivent avoir plus de 18 ans, être diagnostiqués comme souffrant d'une PR pour lesquels le traitement par biothérapie sera prescrit pour la première fois (Remicade®, (Ro)actméra® ou Mabthéra®). Pour pouvoir être inclus, les patients doivent présenter un minimum de 18 dents, avoir une adresse fixe et être joignable par téléphone, exprimer leur consentement à l'étude, et présenter une maladie parodontale.

Les patients présentant une parodontite agressive, dont le traitement ne peut être différé, ne pourront pas être inclus dans l'étude, ainsi que les patients présentant des pathologies connues pour agir sur le parodonte (diabète, SIDA, syndrome de Gougerot-Sjögren, pathologies affectant le système immunitaire, alcoolisme, toxicomanie). Les patients ayant reçu une antibiothérapie ou subi une intervention chirurgicale dans les deux mois qui précèdent l'inclusion ne pourront pas être inclus.

Le protocole prévoyait d'étudier le TCZ, cependant, aucun patient naïf de cette biothérapie n'a pu être inclus au cours de la période de recrutement. Pour les mêmes raisons, l'IFX a été remplacé par le GLM, une autre biothérapie anti-TNF- α .

V-2-2 Patients

23 patients présentant une polyarthrite rhumatoïde répondant aux critères ACR (Arnett *et al*, 1988) ont été vu en consultation dans le service de rhumatologie du CHRU de Brest, au cours de l'étude. Parmi eux, 6 allaient recevoir pour la première fois un traitement par GLM et 17 un traitement par RTX. La période d'inclusion était de 6 mois, de juin à novembre 2010. Suite à la première consultation, seuls 4 patients qui allaient recevoir du GLM et 8 patients qui allaient recevoir du RTX ont été inclus, dont une qui n'a pas pu être contactée pour la deuxième consultation. Le critère d'exclusion qui a été le plus retenu a été l'absence de dent ou bien un nombre de dents restant en bouche inférieur à 18. Un consentement signé a été recueilli pour l'ensemble des patients inclus. Les individus inclus ont été divisés en deux groupes, qui correspondent au type de biothérapie utilisée pour traiter leur PR. Chacun des patients a été vu pour une première récupération de données le jour de la première des deux injections prévue pour le traitement.

Parmi les patients du groupe GLM il y a 2 hommes et 2 femmes, de 48 à 64 ans (âge moyen 58 ans et 9 mois +/- 5ans 4 mois) . Chaque patient a reçu deux injections intra musculaires de 50mg de

golimumab à 2 semaines d'intervalle, puis une injection de 50mg tous les mois pendant 6 mois. Tous les patients ont reçu également du MTX.

Au sein du groupe rituximab, il y a 6 femmes et un homme, de 54 ans à 68 ans (âge moyen 62 ans +/- 5 ans 6 mois) . Chaque patient a reçu deux injections intra-veineuses de 1000mg de RTX à 2 semaines d'intervalle. Tous les patients ont reçu également du MTX.

Les patients des deux groupes ont été revu à 6 mois ± 3 semaines pour la deuxième série de mesures d'indices dentaires et parodontaux.

V-2-3 Mesures d'indices dentaires et parodontaux

Lors de la première consultation, aucun conseil ni avis sur l'état bucco-dentaire du patient n'a été donné. Toutes les investigations ont été réalisées par le même intervenant.

La présence de dents cariées, absentes ou reconstituées de façon directe ou indirecte a été consignée selon l'indice CAO. Les patients ont été interrogés sur leur hygiène bucco-dentaire, leur consommation de tabac et la fréquence des visites chez le dentiste.

L'ensemble des dents de chaque patient a été évalué par l'investigateur, afin de réaliser un bilan parodontal, comme lors d'une consultation de parodontologie.

Tout d'abord, l'indice de plaque a été relevé selon la gradation de Løe et Silness allant de 0 à 3 (Løe *et al*, 1965) (tableau 10).

Tableau 10 : Indice de plaque de Løe et Silness (1963)

0 : Absence de plaque dans le tiers cervical

1 : Couche de plaque mince, non visible (mise en évidence à la sonde) adhérent à la marge gingivale et à la surface dentaire adjacente

2 : Accumulation visible de plaque dans la poche gingivale, sur la marge gingivale et/ou sur la surface dentaire adjacente

3 : Accumulation visible et importante de plaque dans la poche gingivale, sur la marge gingivale et/ou sur la surface adjacente

Le deuxième indice parodontal relevé a été celui de l'inflammation gingivale de Lobene sur une échelle de 0 à 4 (Lobene *et al*, 1986) (chapitre II-2-1).

Le troisième indice mesuré est l'indice de saignement au sondage sur une échelle de 0 à 3 (chapitre II-2-3).

La dernière mesure d'indice parodontal, a été l'évaluation de la profondeur des poches et de la perte d'attache. Cette mesure est réalisée en 6 points autour de chaque dent. Cette mesure a été réalisée à

l'aide d'une sonde parodontale à pression constante, ce qui permet une meilleure reproductibilité des mesures.

V-2-4 Analyse statistique

Au sein de chaque groupe, un test des rangs de Wilcoxon a été effectué pour évaluer la répartition des différences d'indices avant et après traitement au sein de l'échantillon. Pour chaque patient, la moyenne des différences avant/après a été calculée pour chaque indice. Cette moyenne des différences a ensuite été comparée chez l'ensemble des patients pour chaque groupe par un test des rangs de Wilcoxon en bilatéral (pour variables appariées).

Afin d'augmenter la puissance des tests statistiques, étant donné le faible recrutement, nous avons également fait le test des rangs de Wilcoxon en unilatéral, en prenant la dent comme unité statistique. Cette méthodologie statistique avait été recommandée par les statisticiens nantais qui avaient participé à la rédaction du protocole de PHRC dont s'est inspirée cette étude.

Les deux groupes de patients n'étant pas superposables, nous n'avons pas réalisé d'analyse inter-groupes.

V-2 Résultats

Parmi les patients traités par GLM, aucune différence n'a pu être mise en évidence sur les indices relevés avant et après traitement en prenant le patient comme unité statistique (tableau 12). Dans ce groupe, les patients G2 et G3 sont fumeurs (40 paquets année et 13 paquets année respectivement). Les patients G1, G2 et G3 présentent des antécédents familiaux de parodontite (tableau 11).

<u>Tableau 11</u>	G1	G2	G3	G4
ATCD familiaux	oui	oui	oui	non
stress	oui	oui	oui	non
CAO (A)	26(8)	17(9)	26(4)	24(13)
Risque infectieux	oui	oui	oui	oui
Facteur endoc.	non	non	non	non
tabac	non	40PA	10PA	non
suivi	1/an	1/an	0/an	1/an

Tableau 11 : Facteurs de risques parodontaux au sein du groupe GLM

CAO ; dents Cariées, Absentes ou Obturées, endoc. ; endocrinien, PA ; Paquet Année

Nous pouvons remarquer que tous les patients ont eu une amélioration de leur DAS 28 ($5,22 \pm 0,85$ avant et $2,22 \pm 1,05$ après biothérapie) (Tableau 16).

<u>Tableau 12</u>	PdP 0	PdP +6	IP 0	IP +6	IS 0	IS +6	IGM 0	IGM +6
G1	2,01	2,03	1,29	2,05	1,43	1,77	1,25	1,95
G2	2,76	3,1	0,43	0,82	0,39	0,87	1,57	1,22
G3	2,77	2,92	0,79	0,93	0,64	1,04	0	1
G4	2,72	2,18	1,53	0,84	1,84	0,95	1,74	1,18

Moyenne	2,57±0,37	2,56±0,53	1,01±0,49	1,16±0,59	1,08±0,68	1,16±0,45	1,14±0,79	1,33±0,42
---------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------

Tableau 12 : Moyenne des différents indices mesurés avant et à 6 mois de traitement au GLM

PdP ; profondeur de poche. IP ; indice de plaque. IS ; indice de saignement. IGM ; indice gingival modifié. 0 ; avant traitement. +6 ; 6 mois après le début du traitement

En prenant la dent comme unité statistique, une augmentation de l'IGM a été mise en évidence après 6 mois de traitement (tableau 17).

Parmi le groupe de patients traités par RTX, les patients R2, R3, R4 et R6 sont fumeurs (40, 20, 10 et 10 PA), et les patients R2, R3 et R6 présentent des antécédents familiaux de parodontites (tableau 13).

Tableau 13

	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7
ATCD familiaux	non	oui	oui	non	non	oui	non
stress	oui	non	oui	non	non	oui	oui
CAO (A)	15(5)	15(9)	21(3)	25(10)	20(9)	15(8)	23(9)
Risque infectieux	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui
Facteur endoc.	non	oui	non	oui	oui	oui	non
tabac	non	40PA	20PA	non	10PA	10PA	non
suivi	2/an	1/an	2/an	1/an	0,5/an	1/an	1/an

Tableau 13 : facteurs de risque parodontaux au sein du groupe RTX

CAO ; dents Cariées, Absentes ou Obturées, endoc. ; endocrinien, PA ; Paquet Année

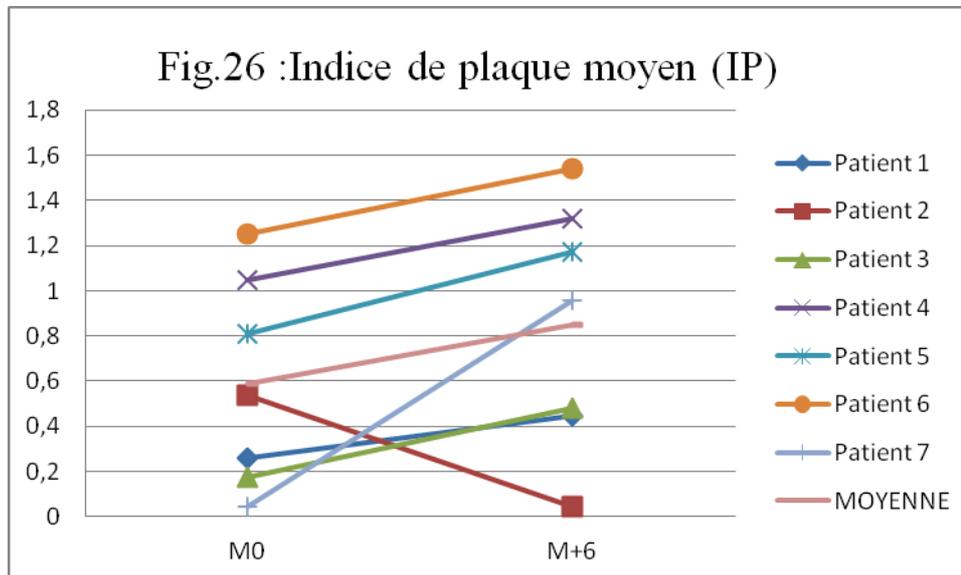
Tableau 14

	PdP 0	PdP +6	IP 0	IP +6	IS 0	IS +6	IGM 0	IGM+6
R1	2,79	2,46	0,25	0,44	0,61	0,30	0,33	0,48
R2	4,38	3,94	0,54	0,04	0,3	0,05	2,04	0,05
R3	2,29	2,25	0,17	0,48	0,24	0,07	0,07	0,41
R4	3,42	2,88	1,05	1,32	1,27	0,45	1,77	1
R5	2,16	2,17	0,81	1,17	0,57	0,35	0,78	1,52
R6	2,78	2,07	1,25	1,54	0,75	0,29	1,46	1,29
R7	2,88	2,72	0,04	0,95	0,30	0,95	0	0,87
Moyenne	3±0,75	2,6±0,64	0,59±0,46	0,85±0,54	0,58±0,36	0,35±0,3	0,92±0,84	0,8±0,52

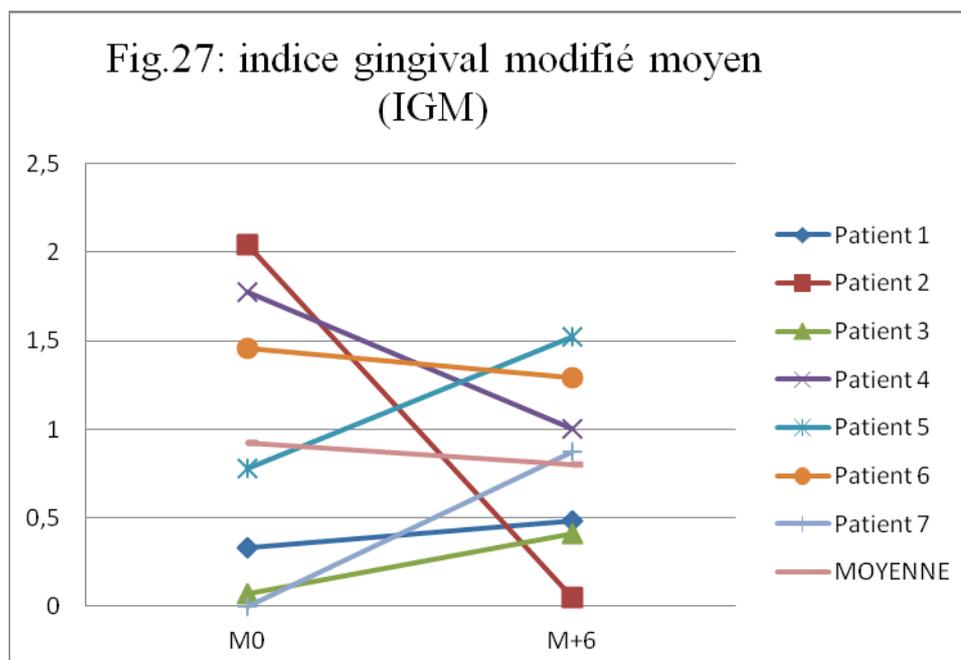
Tableau 14 : Moyenne des différents indices mesurés avant et à 6 mois de traitement au RTX

PdP ; profondeur de poche. IP ; indice de plaque. IS ; indice de saignement. IGM ; indice gingival modifié. 0 ; avant traitement. +6 ; 6 mois après le début du traitement

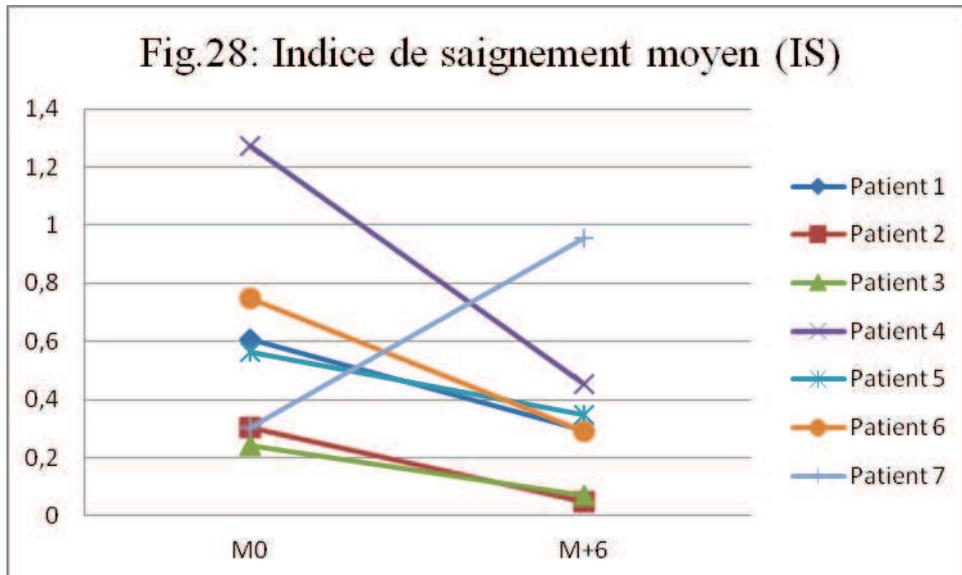
Il n'est pas apparu de différence significative sur l'état bucco dentaire et l'indice de plaque avant et après 6 mois de traitement lorsque l'on prend le patient comme unité statistique (tableau 14), cependant, une augmentation de l'indice de plaque apparaît si la dent est prise comme base pour le calcul (tableau 17, figure 26).



La différence d'inflammation gingivale avant et après traitement n'apparaît pas avec la première méthode statistique . La seconde méthode statistique met par contre en évidence une diminution de l'inflammation gingivale après 6 mois de traitement (tableau 17).



L'indice de saignement nous est apparu cliniquement et graphiquement amélioré, mais n'a pu être mis évidence que lorsque la dent est l'unité statistique pour les calculs (tableau 17).



Enfin, il a pu être mis en évidence une différence statistique au risque $\alpha=0,05$, qu'il existe une différence de profondeur de poche et de perte d'attache avant et après traitement. Cette tendance est confirmée par la deuxième méthodologie statistique puisque la « p value » est inférieure à 10^{-3} . (Tableau 17)

Nous retrouvons une amélioration moyenne de la profondeur de poche parodontale de 0,4 mm sur l'ensemble des patients.

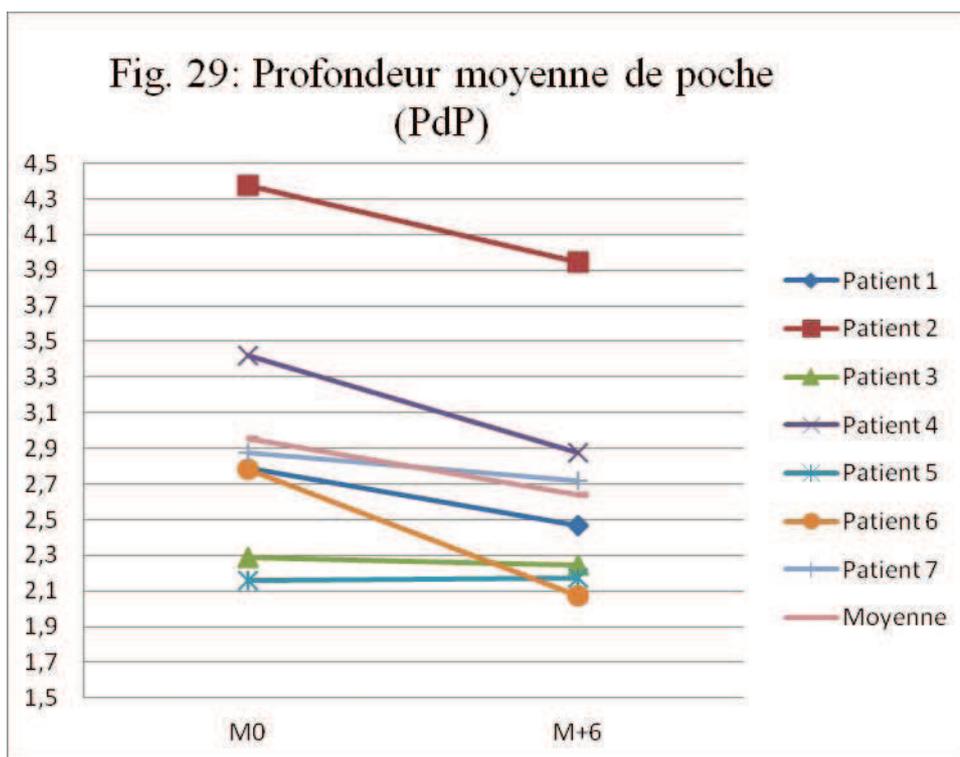


Tableau 16

	Groupe RTX à J0	Groupe RTX après traitement	Groupe GLM à J0	Groupe GLM à 6 mois
DAS28	4,13±1,29	3,59±0,72	5,25±0,85	2,22±1,05
IgG RF (U/mL)	161±149	124±151	269±165	444±322
IgM RF(U/mL)	740±400	492±361	Pas de donnée	Pas de donnée
IgA RF(U/mL)	590±561	252±234	Pas de donnée	Pas de donnée
ACPA(U/mL)	>250	>250	761±859	242±209
CRP (mg/mL)	51,2±43,5	39,8±36,9	20,89±16,4	4,04±2,7
VS (mm/heure)	37,5±12,3	27,8±14,5	29,5±16,8	12,75±6,8
EVA sur10	4,67±2,6	5,5±1,7	7,25±1,6	2,1±2,1
Art. douloureuses	5,5±3,8	2,8±2,7	Pas de donnée	Pas de donnée
Art. gonflées	10,7±6,7	7,4±7,3	Pas de donnée	Pas de donnée
Pourcentage LB	10,7±6,7	7,4±7,6	Pas de donnée	Pas de donnée

Tableau 16 : Données cliniques et biologiques des patients suivi au cours de l'étude

L'amélioration moyenne du DAS 28 pour ce groupe a été de 0,65 avec une moyenne après traitement de 3,59±0,72 (tableau 16), soit une réponse modérée avec une polyarthrite modérément active. Il apparaît également que les données biologiques et de l'examen clinique rhumatologique sont améliorées, à l'exception de l'EVA qui augmente dans le groupe RTX.

Tableau 17	Groupe RTX (N=7)	Groupe GLM (N=4)
Age	62±5,5 ans	58,7± 5,3 ans
Femme/homme	6/1	2/2
DAS 28 (av/ap)	4,29±1,07/3,64±0,67	5,22±0,8/2,22±1,05
Fumeur	4	2
I P	Augmenté (p<0,0001)	NS
PdP	Diminuée (p<10 ⁻⁹)	NS
RG	NS	NS
PA (=Pdp+RG)	Diminuée (p<10 ⁻⁹)	NS
GA	0,4mm±0,3	NS
I S	Diminué (p<0,05)	NS
IGM	NS	Augmenté (p<0,02)

Tableau 17 : Effets des biothérapies à 6 mois de traitement

PdP ; profondeur de poche. PA ; Perte d'attache épithéliale. RG ; récession gingivale. GA ; gain d'attache. IP ; indice de plaque. IS ; indice de saignement. IGM ; indice gingival modifié. NS ; non significatif

V-3 Discussion

La polyarthrite rhumatoïde peut avoir un effet important sur la maladie parodontale, nous l'avons vu (Helminen-Pakkala *et al*, 1973 ; Ribeiro *et al*, 2005 ; Bartold *et al*, 2005 ; Kobayashi *et al*, 2007). Lors de notre étude, nous remarquons également que 10 patients n'ont pu être inclus sur les 23, par manque de dents (nombre de dents inférieur à 18) dont 7 édentés totaux. Ceci pourrait indiquer que l'activité des parodontites peut être importante chez les patients présentant une PR.

Au sein des deux groupes de patients, la biothérapie s'est montrée efficace sur la durée du traitement. Ainsi, nous voyons que les données cliniques rhumatologiques et biologiques montrent une amélioration. Si nous observons ces résultats, nous pouvons avoir l'impression que le GLM a eu une action plus importante sur l'activité de la maladie. Cependant ces mesures ne sont pas comparables. En effet, les injections de GLM se font tous les mois, et le suivi des patients est donc régulier. Pour les patients recevant du RTX, deux injections sont réalisées à quinze jours d'intervalle, puis le patient est suivi par son médecin ou rhumatologue traitant. Ces patients ne reviennent en consultation au service de rhumatologie qu'au retour des symptômes. Ceci peut expliquer l'augmentation de l'EVA dans le groupe RTX

Nous remarquons également que notre premier rendez vous n'a pas affecté les méthodes d'hygiène orale des patients, puisque l'on ne retrouve pas de modification significative des indices de plaque au début et à la fin de l'investigation pour le groupe GLM, et que cet indice est même augmenté dans le groupe RTX. Ce résultat était souhaitable pour ne pas biaiser les mesures.

Au niveau des indices d'inflammation gingivale, une augmentation a pu être mise en évidence pour le groupe GLM. Cet indice avait été mesuré dans la précédente étude sur l'effet du rémicade® (IFX) (Pers *et al*, 2008) sur le parodonte, et il apparaissait que les patients ayant reçu la biothérapie avaient un indice d'inflammation gingivale plus élevé, ce qui correspond à notre résultat. Sur l'ensemble des patients ayant reçu une biothérapie au cours de notre étude, l'indice gingival modifié moyen est inférieur au groupe témoin de cette précédente étude ($1,46 \pm 0,46$ contre $1,33 \pm 0,42$ pour le GLM et $0,8 \pm 0,52$ pour le RTX). Cependant, les investigateurs ne sont pas les mêmes, et la valeur de cet indice peut être assez changeante suivant l'opérateur. L'inflammation gingivale a diminué après traitement au RTX.

Nous avons également observé une amélioration clinique de l'indice de saignement chez les patients ayant reçu du RTX. L'analyse statistique n'a pu révéler cette tendance que lorsque la dent est l'unité statistique, ou que le patient R7 est exclu. En effet, seul le patient R7 présente une augmentation de cet indice, et ceci apparaît plus lié à l'augmentation importante de l'indice plaque de dentaire. Lors de la précédente étude, les investigateurs avaient également retrouvé un indice de saignement plus important chez les patients ayant reçu une biothérapie anti-TNF (Pers *et al*, 2008). Cependant, les saignements paraissaient légèrement augmentés après traitement par GLM, et supérieurs au groupe témoin de la précédente étude. Ceci pourrait être un effet du traitement par anti TNF- α au niveau gingival, il faudrait cependant plus d'études sur le sujet pour pouvoir réellement l'affirmer.

Enfin, pour le groupe de patients ayant reçu du RTX, on a pu noter une amélioration de la profondeur de poche et un gain d'attache. Celle-ci a été de 0,4mm en moyenne sur 6 mois, ce qui est proche du bénéfice direct d'une thérapeutique initiale (EHO, détartrage, surfaçage) en parodontologie sur la même période (0,5mm) (Radvar *et al*, 1996). C'est un résultat intéressant dans la mesure où premièrement, il répond à notre objectif principal choisi pour cette étude, et deuxièmement, s'il est confirmé par d'autres études, ceci correspondrait à une diminution de l'inflammation parodontale au niveau osseux et au niveau du chorion de la muqueuse, qui permet un début de cicatrisation (rééquilibration du message cytokinique pro/anti-inflammatoire, diminution des Ig circulantes, arrêt de l'activation des LT autoréactifs,...).

Il pourrait être instructif de voir l'évolution de la santé parodontale chez ces patients au cours des prochains cycles de RTX, pour voir si l'amélioration des symptômes au niveau articulaire correspond également à une amélioration des indices parodontaux, puisqu'il semblerait qu'il y ait plus de bons répondeurs à une seconde cure de RTX (Keystone *et al*, 2007). La réalisation de profils cytokiniques du fluide gingival et des prélèvements microbiens avant/après auraient également un intérêt non négligeable pour évaluer l'ampleur de l'impact de ces thérapies sur le parodonte, et savoir si elles modifient les facteurs de risque de la maladie parodontale.

Il est intéressant de remarquer que le RTX semble apporter une amélioration clinique à l'ensemble des indices parodontaux, alors que l'IFX (Pers *et al*, 2008) semblait n'agir positivement que sur la perte d'attache. Ceci semble indiquer que l'inflammation peut contourner l'absence de TNF- α , par une autre voie cytokinique (IL-6, IL-17/IL-23, par exemple), alors que la déplétion en cellules B semble à la fois bloquer la progression du processus inflammatoire et la destruction osseuse.

Enfin, l'utilisation de la dent comme unité statistique nous permet d'augmenter de façon importante la puissance des résultats malgré le faible effectif. Cependant, les dents d'un même patient ne sont pas indépendantes les unes des autres. Ceci ne nous permet que de confirmer ce que nous avons observé cliniquement sur ces patients, les tests statistiques sur de si petits effectifs étant toujours à interpréter avec beaucoup de réserve.

VI Conclusion

A l'heure actuelle, il reste encore beaucoup de mécanismes immunitaires à décrypter, et de messages cytokiniques à décoder. Nous voyons que de nombreuses cellules, et notamment les lymphocytes, mais aussi les polynucléaires et les macrophages, et même les cellules conjonctivales (fibroblastes, cellules dendritiques) ont un rôle complexe et majeur dans le développement et le maintien des maladies ayant une composante inflammatoire chronique comme la PR ou la maladie parodontale.

Même s'il reste de nombreuses zones d'ombre sur les inter-relations des différents acteurs de l'immunité pour ces pathologies, les immunothérapies ciblées ont actuellement le vent en poupe, et permettent, par leur efficacité, à la fois d'offrir un confort important aux patients polyarthritiques en diminuant de façon efficace les symptômes, mais également de mieux comprendre la maladie et les processus physiopathologiques sous jacents. Ainsi, le RTX a permis de mettre en avant le rôle important que joue le LB dans les pathologies auto-immunes.

L'effet du RTX nous est apparu bénéfique pour le parodonte au cours de cette étude. Cependant, des études sur un plus grand nombre de patients, et prenant en compte à la fois des mesures radiologiques et de profils cytokiniques au niveau du fluide gingival, seraient nécessaires pour évaluer l'impact réel de ce type de traitement sur le parodonte ainsi que l'implication des LB dans la parodontite.

Les odontologistes étant toujours à la recherche d'un traitement plus efficace contre la progression des parodontites, un tel traitement influant directement sur la dérégulation de l'inflammation pourrait être un complément efficace aux traitements actuels.

VII Bibliographie

1- Agnello D, Lankford CS, Bream J, Morinobu A, Gadina M, O'Shea JJ, Frucht DM. Cytokines and transcription factors that regulate T helper cell differentiation: new players and new insights. *J. Clin. Immunol.* 2003; 23: 147-61.

2- Alarcon GS. Epidemiology of rheumatoid arthritis. In : Kremer J M. ed. Rheumatoid arthritis, Philadelphia: W.B.Saunders, 1995: 589-604

3- Albandar JM, Kingman A, Brown LJ, Loe H. Gingival inflammation and subgingival calculus as determinants of disease progression in early-onset periodontitis. *J. Clin. Periodontol.* 1998; 25: 231–237.

4- Albandar JM, Rams ET. Risk factors for periodontitis in children and young persons. *Periodontol.* 2000 2002; 29:207-222.

5- Alegre ML, Frauwirth KA, Thompson CB. T-cell regulation by CD28 and CTLA- 4. *Nat. Rev. Immunol.* 2001;1:220-8.

6- Aletaha D , Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, Birnbaum NS, Burmester GR, Bykerk VP, Cohen MD, Combe B, Costenbader KH, Dougados M, Emery P, Ferraccioli G, Hazes JM, Hobbs K, Huizinga TW, Kavanaugh A, Kay J, Kvien TK, Laing T, Mease P, Ménard HA, Moreland LW, Naden RL, Pincus T, Smolen JS, Stanislawska-Biernat E, Symmons D, Tak PP, Upchurch KS, Vencovsky J, Wolfe F, Hawker G. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann. Rheum. Dis.* 2010 ; 69 : 1580-8

7- Ali ATMM, Basran GS, Morley J. Mode of action of sulphasalazine: An alternative view. *Lancet* 1982:506-507.

8- Ali J, Pramod K, Abu Tahir M, Ansari S H. Autoimmune responses in periodontal diseases. *Autoimmunity Reviews* 2011;10:426-31

-
- 9- Al-Katma MK, Bissada NF, Bordeaux JM, Sue J, Askari AD. Control of periodontal infection reduces the severity of active rheumatoid arthritis. *J. Clin. Rheumatol.* 2007;13:134-7.
- 10- Alpagot T, Wolff LF, Smith QT, Tran SD. Risk indicators for periodontal disease in a racially diverse urban population. *J. Clin. Periodontol.* 1996; 23:982-988.
- 11- Alves C, Luime JJ, van Zeben D, Huisman AM, Weel AEAM, Barendregt PJ, Hazes J M H. Diagnostic performance of the ACR/EULAR 2010 criteria for rheumatoid arthritis and two diagnostic algorithms in an early arthritis clinic (REACH). *Ann. Rheum. Dis.* 2011;70:1645-7
- 12- American academy of periodontology. Glossary of periodontal terms. *J. Periodontol.* 1992 ; 63 : 47
- 13- American academy of periodontology. Consensus report. Mucogingival therapy. *Ann. Periodontol.* 1996 ; 1 : 705
- 14- ANAES. Parodontopathies : diagnostic et traitements. Mai 2002
- 15- Arend WP. Cytokine imbalance in the pathogenesis of rheumatoid arthritis: the role of interleukin-1 receptor antagonist. *Seminar Arthritis Rheum.* 2001; 30; 1-6
- 16- Arend WP, Welgus HG, Thompson RC, Eisenberg SP. Biological properties of recombinant human monocyte-derived interleukin 1 receptor antagonist. *J. Clin. Invest.* 1990;85:1694-1697.
- 17- Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988;3:315-24.
- 18- Aryeh M, Abeles MD, Michael H, Pillinger MD. The Role of the Synovial Fibroblast in Rheumatoid Arthritis; Cartilage Destruction and the Regulation of Matrix Metalloproteinases. *Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases* 2006; 64,20-4.
- 19- Assuma R, Oates T, Cochran D, Amar S, Graves DT. IL-1 and TNF antagonists inhibit the inflammatory response and bone loss in experimental periodontitis. *J. Immunol.* 1998;160:403-9.
- 20- Baggiolini M. Chemokines and leucocyte traffic. *Nature* 1998;392:565-8
- 21- Baker PJ. The role of immune responses in bone loss during periodontal disease. *Microbes and Infection* 2000 ; 1181-1192
- 22- Baker PJ, Dixon M, Evans RT, Dufour L, Johnson E, Roopenian DC. CD4(+) T cells and the proinflammatory cytokines gamma interferon and interleukin-6 contribute to alveolar bone loss in mice. *Infectious Immunology* 1999;67(6):2804-9.
- 23- Ballara SC, Paleolog EM, Taylor PC, Feldmann M, Maini RN. Elevated vascular endothelial growth factor in early rheumatoid arthritis abstract. *Arthritis Rheum.* 1999 ; 42 (Suppl) : 244.
- 24- Bartold PM, Marshall RI, Haynes DR. Periodontitis and rheumatoid arthritis: a review. *J. Periodontol.* 2005;76(11 Suppl):2006-74.
- 25- Berglundh T, Donati M, Zitzmann N. B-cells in periodontitis – friends or enemies? *Periodontol.* 2000 2007;45:51-66.

-
- 26- Berglundh T, Liljenberg B, Lindhe J. Some effects of periodontal therapy on local and systemic immunological parameters. *J. Clin. Periodontol.* 1999; 26: 91–98.
- 27- Beum PV, Lindorfer MA, Beurskens F, Stukenberg PT, Lokhorst HM, Pawluczko AW, Parren PW, van de Winkel JG, Taylor RP. Complement activation on B lymphocytes opsonized with rituximab or ofatumumab produces substantial changes in membrane structure preceding cell lysis. *J. Immunol.* 2008; 181:822–32.
- 28- Borel JF. « History of the discovery of cyclosporin and of its early pharmacological development ». In: *Wien. Klin. Wochenschr.*, vol. 114, n° 12, 2002, p. 433-7
- 29- Bostanci N, Ilgenli T, Emingil G, Afacan B, Han B, Töz H, Atilla G, Hughes FJ, Belibasakis GN. Gingival crevicular fluid levels of RANKL and OPG in periodontal diseases: implications of their relative ratio. *J. Clin. Periodontol.* 2007 ;34 :367-9
- 30- Bouaouina M, Blouin E, Halbwegs-Mecarelli L, Lesavre P, Rieu P. TNF-induced beta2 integrin activation involves Src kinases and redox-regulated activation of p38 MAPK. *J. Immunol.* 2004;173:1313-20
- 31- Boutigny H, Delcourt-Debruyne E. Etiologie des parodontites. Facteurs généraux et locaux de susceptibilité aux parodontites. 1996 Éditions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS.
- 32- Breedveld F, Agarwal S, Yin M, Ren S, Li NF, Shaw TM, Davies BE. Rituximab Pharmacokinetics in Patients with rheumatoid Arthritis: B cell Levels do not Correlate with Clinical Response. *J. Clin. Pharmacol.* 2007;47:1119–31.
- 33- Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, et al. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis & Rheumatism.* 2006;54:26.
- 34- Bresnihan B, Cunnane G. Interleukin-1 receptor antagonist. *Rheum. Dis. Clin. North. Am.* 1998;24:615-628.
- 35- Bretscher PA. A two-step, two-signal model for the primary activation of precursor helper T cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96:185-90.
- 36- Calas-Bennasar I., Bousquet P., Jame O., Orti V., Gibert P. Examen clinique des parodontites. EMC (Elsevier SAS, Paris), *Odontologie*, 23-442-A-10, 2005.
- 37- Cartron G, Dacheux L, Salles G, Solal-Celigny P, Bardos P, Colombat P, Watier H. Therapeutic Activity of humanized anti-CD20 Monoclonal Antibody and polymorphism in IgG Fc Receptor FcGamma R111a Gene. *Blood* 2002;99:754–8.
- 38- Charles PJ, Smeenk RJT, DeJong J, Feldmann M, Maini RN. Assessment of antibodies to double-stranded DNA induced in rheumatoid arthritis patients following treatment with infliximab, a monoclonal antibody to tumor necrosis factor α . *Arthritis Rheum.* 2000 ; 43 : 2383-90.
- 39- Charon J. Pathogénie des maladies parodontales.(chapitre 4) *Parodontie médicale ; innovations cliniques* Editions CdP, JPIO, 2010
- 40- Chen CC, Rosenblum CL, Anderson DC, Manning AM. Selective inhibition of E-selectin, vascular cell adhesion molecule-1, and inter-cellular adhesion molecule-1 expression by inhibitors of I kappaB-alpha phosphorylation. *J. Immunol.* 1995;155:3538-45

-
- 41- Cheson BD, Leonard JP. Monoclonal antibody therapy for B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359:613–26.
- 42- Chikanza IC, Roux-Lombard P, Dayer JM, Panayi GS. Dysregulation of the in vivo production of interleukin- 1 receptor antagonist in patients with rheumatoid arthritis. Pathogenetic implications. *Arthritis Rheum.* 1995;38:642-648.
- 43- Chynes RA, Towers TL, Presta LG, et al. Inhibitory Fc receptors modulate in vivo cytotoxicity against tumor targets. *Nat. Med.* 2000;6:443–6
- 44-Clerehugh V, Tugnait A. Periodontal diseases in children and adolescents: I. Aetiology and diagnosis. *Dent Update.* 2001;28(5):222-30.
- 45- Cohen SB. Targeting the B Cell in Rheumatoid Arthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 24 (2010) 553–563.
- 46- Coiffier B, Lefebvre S, Pedersen LM, Gadeberg O, Fredriksen H, van Oers MH, Wooldridge J, Kloczko J, Holowiecki J, Hellmann A, Walewski J, Flensburg M, Petersen J, Robak T. Safety and efficacy of ofatumumab, a fully human monoclonal anti-CD20 antibody, in patients with relapsed or refractory B-cell chronic lymphocytic leukemia: a phase 1–2 study. *Blood* 2008; 111:1094–100.
- 47- Colombier ML, Bigot C, Detienville R. Le saignement au sondage :signification et conséquences. *J. Parodontol.* 1989;8:403-9.
- 48- Combe B, Krause E, Dossa J, Sany J. Intérêt de la synovectomie sous arthroscopie dans le traitement des synovites persistantes des rhumatismes inflammatoires chroniques. *Revue du Rhumatisme* 1987;54:633–6.
- 49- Cottet MH. Dysfonction des neutrophiles : pierre angulaire de l'infection parodontale ? (I) Fonction des neutrophiles : aspects fondamentaux. *J. Parodont. Implant. Orale* 1998; 17(2):137-155.
- 50- Cottet MH. Dysfonction des neutrophiles: pierre angulaire de l'infection parodontale ? (II) Dysfonctions et état parodontal. *J. Parodont. Implant. Orale* 1998; 17(2):157-168.
- 51- Craig RG, Boylan R, Bangboye P, Koutsoukos J, Mijares D, Ferrer J, Imam R, Socransky SS, Haffajee AD. Prevalence and risk factors for destructive periodontal diseases in 3 urban American minority populations. *J. Clin. Periodontol.* 2001; 28:524-533.
- 52- Cutler CW, Jotwani R, Palucka KA, Davoust J, Bell D, Banchereau J. Evidence and a novel hypothesis for the role of dendritic cells and *Porphyromonas gingivalis* in adult periodontitis. *J. Periodontal Res.* 1999;34(7):406-12.
- 53- D'Aiuto F, Nibali L, Parkar M, Suvan J, Tonetti MS. Short-term effects of intensive periodontal therapy on serum inflammatory markers and cholesterol. *J. Dent. Res.* 2005;84:269-273
- 54- Da Silva E, Doran M F, Crowson C S, O'Fallon W M, Matteson E L. Declining use of orthopedic surgery in patients with rheumatoid arthritis? Results of a long-term, population-based assessment. *Arthritis Rheum.* 2003 Apr 15;49(2):216-20.
- 55- Dass S, Rawstron A, Vital EM, Henshaw K, McGonagle D, Emery P. Highly sensitive B cell analysis predicts response to rituximab therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;58:2993–9.

-
- 56- Dayer J-M. The pivotal role of interleukin-1 in the clinical manifestations of rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2003; 42:3-10.
- 57- De Pablo P, Dietrich T, McAlindon TE. Association of periodontal disease and tooth loss with rheumatoid arthritis in the US population. *J. Rheumatol.* 2008; 35: 70-6.
- 58- De Wall SL, Painter C, Stone JD, et al. Noble metals strip peptides from class II MHC proteins. *Nat. Chem. Biol.* 2006;2:197-201
- 59- Dinarello CA. Biologic basis for interleukin-1 in disease. *Blood.* 1996;87:2095-2147.
- 60- Di Paola R, Mazzon E, Muia C, Crisafulli C, Terrana D, Greco S, Britti D, Santori D, Oteri G, Cordasco G, Cuzzocrea S. Effects of etanercept, a tumour necrosis factor-alpha antagonist, in an experimental model of periodontitis in rats. *Br. J. Pharmacol.* 2007;150:286-97.
- 61- Ducoulombiera V, Solaua E, Coquerelle P, Houvenagelc E, Siamed JL, Despreze X, Fauquertf P, Guyotg M-H, Delcambrea B, Flipoa R-M. Infliximab et polyarthrite rhumatoïde : quels résultats à long terme ? Expérience pragmatique du réseau hospitalier Nord-Pas-de-Calais. *Revue du Rhumatisme* 74 (2007) 61-65
- 62- Dower SK, Smith CA, Park LS. Human cytokine receptors. *J Clin. Immunol.* 1990;10:289-99.
- 63- Eastcott JW, Yamashita K, Taubman MA, Harada Y, Smith DJ. Adoptive transfer of cloned T helper cells ameliorates periodontal disease in nude rats. *Oral Microbiol. Immunol.* 1994; 9: 284_9.
- 64- Edwards JC, Cambridge G. B-cell targeting in rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases. *Nat. Rev. Immunol.* 2006 May;6(5):394-403
- 65- Edwards Jonathan CW, Szczepanski L, Filipowicz-Sosnowska A, Emery P, Close DR, Stevens RM, Shaw T. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N.Engl. J. Med.* 2004; 350:2572-81
- 66- Ehrhardt GR, Hijikata A, Kitamura H, Ohara O, Wang JY, Cooper MD. Discriminating gene expression profiles of memory B cell subpopulations. *J. Exp. Med.* 2008;205:1807-1817.
- 67- Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, Schechtman J, Szczepanski L, Kavanaugh A, Racewicz AJ, Van Vollenhoven RF, Li NF, Agarwal S, Hessey EW, Shaw T M. The Efficacy and Safety of Rituximab in Patients With Active Rheumatoid Arthritis Despite Methotrexate Treatment. *Arthritis Rheum.* 2006;54,1390-400
- 68- Emery P, Keystone E, Tony HP, Cantagrel A, van Vollenhoven R, Sanchez A, Alecock E, Lee J, Kremer J. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Ann. Rheum. Dis.* 2008 Nov;67(11):1516-23.
- 69- Fassbender HG. Is pannus a residue of inflammation? *Arthritis Rheum.* 1984; 27:956-7.
- 70- Fillatreau S, Sweenie CH, McGeachy MJ, Gray D, Anderton SM. B cells regulate autoimmunity by provision of IL-10. *Nat. Immunol.* 2002; 3: 944-950.
- 71- Flack VF, Atchison KA, Hewlett ER, White SC. Relationships between clinician variability and radiographic guidelines. *J. Dent. Res.* 1996 Feb;75(2):775-82.

-
- 72- Fletcher J, Reddi K, Poole S, Nair S, Henderson B, Tabona P, Wilson M. Interaction between periodontopathogenic bacteria and cytokines. *J Periodontol Res* 1997; 32:200-5
- 73- Fox RI. Mechanism of action of hydroxychloroquine as an antirheumatic drug. *Semin. Arthritis Rheum.* 1993;23(2 Suppl 1):82-91.
- 74- Fox RI. Mechanism of action of leflunomide in rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 1998;25 (suppl 53): 20-6.
- 75- Ftis A, Singh G, Dolby AE. Antibody to collagen type I in periodontal disease. *J. Periodontol.* 1986: 57: 693–698.
- 76- Furst DE. Anakinra: review of recombinant human interleukin-I receptor antagonist in the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin. Ther.* 2004;26(12):1960-75.
- 77- Gabay C, Arend WP. Treatment of rheumatoid arthritis with IL-1 inhibitors. *Springer Semin. Immunopathol.* 1998;20:229-246.
- 78- Gaiet J, Chollet-Martin S, Brion M, Hakim J, Gougerot-Pocidal MA, Elbim C. Interleukin-8 production by polymorphonuclear neutrophils in patients with rapidly progressive periodontitis: an amplifying loop of polymorphonuclear neutrophil activation. *Laboratory Investigations* 1998;78(6):755-62.
- 79- Gamonal J, Acevedo A, Bascones A, Jorge O, Silva A. Levels of interleukin-1 beta, -8, and -10 and RANTES in gingival crevicular fluid and cell populations in adult periodontitis patients and the effect of periodontal treatment. *J. Periodontol.* 2000;71:1535-45.
- 80- Garcia RI, Henshaw MM, Krall EA. Relationship between periodontal disease and systemic health. *Periodontol.* 2000 2001; 25:21-36.
- 81- Gargiulo AV, Robinson J, Toto PD, Gargiulo AW. Identification of rheumatoid factor in periodontal disease. *J Periodontol* 1982; 53:568-577
- 82- Garlet GP, Cardoso CR, Silva TA, Ferreira BR, Avila-Campos MJ, Cunha FQ, Silva JS. Cytokine pattern determines the progression of experimental periodontal disease induced by *Actinobacillus actinomycetemcomitans* through the modulation of MMPs, RANKL, and their physiological inhibitors. *Oral Microbiol Immunol* 2006; 21: 12-20.
- 83- Genco RJ, Ho AW, Grossi SG, Dunford RG, Tedesco LA. Relationship of stress, distress, and inadequate coping behaviors to periodontal disease. *J. Periodontol.* 1999; 70(7):711-723.
- 84- Genovese MC, Kaine JL, Lowenstein MB, Del Giudice J, Baldassare A, Schechtman J, Fudman E, Kohen M, Gujrathi S, Trapp RG, Sweiss NJ, Spaniolo G, Dummer W. Ocrelizumab, a humanized anti-CD20 monoclonal antibody, in the treatment of patients with rheumatoid arthritis: a phase I/II randomized, blinded, placebo-controlled, dose-ranging study. *Arthritis Rheum.* 2008; 58:2652–61.
- 85- Gleissner C, Willershausen B, Kaesser U, Bolten WW. The role of risk factors for periodontal diseases in patients with rheumatoid arthritis. *J Med Res* 1998;3; 387-392
- 86- Gougerot-Pocidal M-A, Halbwegs-Mecarelli L. L'activation du polynucléaire neutrophile dans la synovite rhumatoïde. *Revue du rhumatisme* 2005;72 :303-9
- 87- Govze Y, Herzberg MC. Serum and gingival crevicular fluid anti-desmosomal antibodies in periodontitis. *J. Periodontol.* 1993;64:603-8.

-
- 88- Greenwald RA, Kirkwood K. Adult periodontitis as a model for rheumatoid arthritis (with emphasis on treatment strategies) *J. Rheumatol.* 1999;26:1650-3.
- 89- Grenier D, Michaud J. Demonstration of human immunoglobuline G Fc-binding activity in oral bacteria. *Clin Diag Lab Immunol* 1994; 1: 247-9
- 90- Guillemin F, Saraux A, Guggenbuhl P, Roux CH, Fardellone P, Le Bihan E, Cantagrel A, Chary-Valckenaere I, Euller-Ziegler L, Flipo R-M, Juvin R, Behier J-M, Fautrel B, Masson C, Coste J. Prevalence of rheumatoid arthritis in France: 2001. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1427–1430.
- 91- Guyot P, Taylor P, Christensen R, Pericleous L, Poncet C, Lebmeier M, Drost P, Bergman G. Abatacept with methotrexate versus other biologic agents in treatment of patients with active rheumatoid arthritis despitemethotrexate: a network meta-analysis. *Arthritis Res Ther.* 2011 ;12;13(6):R204
- 92- Hage G, Davarpanah M, Tecucianu J-F. Diabète et état parodontal : donnés actuelles. *J. Parodont. Implant. Orale* 1999; 18(1):17-26.
- 93- Hagenbeek A, Gadeberg O, Johnson P, Pedersen LM, Walewski J, Hellmann A, Link BK, Robak T, Wojtukiewicz M, Pfreundschuh M, Kneba M, Engert A, Sonneveld P, Flensburg M, Petersen J, Losic N, Radford J. First clinical use of ofatumumab, a novel fully human anti-CD20 monoclonal antibody in relapsed or refractory follicular lymphoma: results of a phase 1/2 trial. *Blood* 2008; 111:5486–95.
- 94- Hamevose-Poulsen A, Sorensen LK, Stoltze K, Bendtzen K, Holmstrup P. Cytokine profiles in peripheral blood and whole blood cell cultures associated with aggressive periodontitis, juvenile idiopathic arthritis, and rheumatoid arthritis. *J. Periodontol.* 2005;76:2276-85.
- 95- Hart TC. Genetic risk factors for early-onset periodontitis. *J. Periodontol.* 1996; 67(3)supplement:355-366.
- 96- Heasman P A, Seymour R A. An Association Between Long-Term Nonsteroidal Antiinflammatory Drug Therapy and the Severity of Periodontal Disease. *J. Clin. Periodontol.* 1990;17:654-658.
- 97- Helminen-Pakkala E, Laine V. The relationship between periodontal findings and articular involment in a group of subjects suffering from rheumatoid arthritis. *Proc Finn Dent Soc* 1973; 69; 52-55
- 98- Hibi M, Murakami M, Saito M, Hirano T, Taga T. and Kishimoto T. Molecular cloning and expression of an IL-6 signal transducer, gp130. *Cell* 1990;63:1149-57.
- 99- Hill JA, Southwood S, Sette A, Jenikar AM, Bell DA, Cairns E. The conversion of arginine to citrulline allows for a high-affinity peptide interaction with the rheumatoid arthritis associated HLA-DRB1*0401 MHC class II molecule. *J. Immunol.* 2003;171:538–41.
- 100- Hirano T, Yasukawa K, Harada H, Taga T, Watanabe Y, Matsuda T, Kashiwamura S, Nakajima K, Koyama K, Iwamatsu A, Tsunasawa S, Sakiyama F, Matsui H, Takahara Y, Taniguchi T, and Kishimoto T. Complementary DNA for a novel interleukin (BSF-2) that induces B lymphocytes to produce immunoglobulin. *Nature* 1986;324:73-6.

-
- 101- Horowitz MC, Fretz JA, Lorenzo JA. How B cells influence bone biology in health and disease. *Bone*. 2010;47(3):472-9.
- 102- Horwood NJ, Kartsogiannis V, Quinn JM, Martin TJ, Gillespie MT. Activated T lymphocytes support osteoclast formation in vitro. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1999;265: 144-150
- 103- Hou LT, Liu CM, Liu BY, Lin SJ, Liao CS, Rossomando EF. Interleukin-1beta, clinical parameters and matched cellular histopathologic changes of biopsied gingival tissue from periodontitis patients. *J Periodontal Res* 2003; 38: 247_54.
- 104- Howell TH, Williams RC. Nonsteroidal anti inflammatory drugs as inhibitors of periodontal disease progression. *Crit Rev Oral Biol Med* 1993;4:177-96.
- 105- Huizinga TW, Amos CI, van der Helm-van Mil AH, Chen W, van Gaalen FA, Jawaheer D, Schreuder GM, Wener M, Breedveld FC, Ahmad N, Lum RF, de Vries RR, Gregersen PK, Toes RE, Criswell LA. Refining the complex rheumatoid arthritis phenotype based on specificity of the HLA-DRB1 shared epitope for antibodies to citrullinated proteins. *Arthritis Rheum* 2005; 52 : 3433 – 8 .
- 106- Hurst SM, Wilkinson TS, McLoughlin RM, Jones S, Horiuchi S, Yamamoto N, Rose-John S, Fuller GM, Topley N. and Jones SA. IL-6 and its soluble receptor orchestrate a temporal switch in the pattern of leukocyte recruitment seen during acute inflammation. *Immunity* 2001;14:705-14.
- 107- James D, Young A, Kulinskaya E, Knight E, Thompson W, Ollier W, et al. Early Rheumatoid Arthritis Study Group (ERAS), UK. Orthopaedic intervention in early rheumatoid arthritis. Occurrence and predictive factors in an inception cohort of 1064 patients followed for 5 years. *Rheumatology* 2004;43:369–76.
- 108- Janoff A. Inhibition of human granulocyte elastase by gold sodium thiomalate. *Biochem. Pharmacol.* 1970;19:626–8.
- 109- Jeffcoat M K, Page R, Reddy M, Wannawisute A, Waite P, Palcanis K, Cogen R, Williams R C, Basch C. Use of Digital Radiography to Demonstrate the Potential of Naproxen as an Adjunct in the Treatment of Rapidly Progressive Periodontitis. *J. Periodontal Res.* 1991;26:415-21.
- 110- Jobanputra P, Wilson J, Douglas K, Burls A. A survey of British rheumatologists' DMARD preferences for rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2004;43:206–10.
- 111- Johnson RB, Wood N, Serio FG. Interleukin 11 and Il-17 and the pathogenesis of periodontal disease. *J. Periodontol.* 2004; 75:37-43.
- 112- Johnson RH, Armitage GC, C. Francisco C, Page RC. Assessment of the Efficacy of a Nonsteroidal Antiinflammatory Drug, Naprosyn®, in the Treatment of Gingivitis. *J. Periodontal. Res.* 1990;25:230-235.
- 113- Kameda H, Ueki Y, Saito K, Nagaoka S, Hidaka T, Atsumi T, Tsukano M, Kasama T, Shiozawa S, Tanaka Y, Takeuchi T. Etanercept (ETN) with methotrexate (MTX) is better than ETN, monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis despite MTX therapy: a randomized trial. *Mod. Rheumatol.* 2010 ;20:531–538
- 114- Kampen W U, Hellweg L, Massoudi-Nicke S et al. Clinical efficacy of radiation synovectomy in digital joint osteoarthritis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005 ; 32 : 575-80.

-
- 115- Kang Y M, Kim S Y, Kang J H, Han S W, Nam E J, Kyung H S, Park J Y, Kim I S. LIGHT upregulated on B lymphocytes and monocytes in rheumatoid arthritis mediates cellular adhesion and metalloproteinase production by synoviocytes. *Arthritis Rheum* 2007; 56:1106–1117.
- 116- Kawai T, Matsuyama T, Hosokawa Y, Makihira S, Seki M, Karimbux NY, Goncalves RB, Valverde P, Dibart S, Li YP, Miranda LA, Ernst CW, Izumi Y, Taubman MA. B and T lymphocytes are the primary sources of RANKL in the bone resorptive lesion of periodontal disease. *Am J Pathol* 2006; 169: 987-98.
- 117- Kawasaki H, Komai K, Nakamura M, Yamamoto E, Ouyang Z, Nakashima T, Morisawa T, Hashiramoto A, Shiozawa K, Ishikawa H, Kurosaka M, Shiozawa S. Human weel kinase is directly transactivated by and increased in association with c-Fos/AP-1: rheumatoid synovial cells overexpressing these genes go into aberrant mitosis. *Oncogene* 2003;22:6839–44.
- 118- Kean WF, Kean IR. Clinical pharmacology of gold. *Inflammopharmacology* . 2008;16(3):112-25.
- 119- Keystone E, Fleischmann R, Emery P, Furst DE, van Vollenhoven R, Bathon J, Dougados M, Baldassare A, Ferraccioli G, Chubick A, Udell J, Cravets MW, Agarwal S, Cooper S, Magrini F. Safety and efficacy of additional courses of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis: an open-label extension analysis. *Arthritis Rheum*. 2007 ;56(12):3896-908
- 120- Keystone E, Heijde D, Mason D Jr, Landewé R, Vollenhoven R V, Combe B, Emery P, Strand V, Mease P, Desai C, Pavelka K. Certolizumab pegol plus methotrexate is significantly more effective than placebo plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: findings of a fifty-two-week, phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum*. 2008;58(11):3319-29.
- 121- Keystone E, Emery P, Peterfy CG, Cohen S, Genovese MC, Dougados M, Burmester GR, Greenwald M, Kvien TK, Williams S, Hagerty D, Cravets MW, Shaw T. Rituximab inhibits structural joint damage in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitor therapies. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2009; 68:216-21.
- 122- Kim KS, Denton MD, Chandraker A, Knoflach A, Milord R, Waaga AM, et al. CD28-B7-mediated T cell costimulation in chronic cardiac allograft rejection: differential role of B7-1 in initiation versus progression of graft arteriosclerosis. *Am J Pathol* 2001;158:977-86
- 123- Kimura A. and Kishimoto T. IL-6: regulator of Treg/Th17 balance. *Eur. J. Immunol*. 2010;40:1830-5.
- 124- Kinane DF, Lappin DF, Koulouri O, Buckley A. Humoral immune responses in periodontal disease may have mucosal and systemic immune features. *Clinical Experimental Immunology* 1999;115(3):534-41
- 125- Kinane D F. Influences génétiques dans la pathogénie des maladies parodontales destructrices. Implications diagnostiques. *J. Parodont. Implant. Orale* 2000; 19(2):117-39.
- 126- Kinane D.F. Causation and pathogenesis of periodontal disease. *Periodontol. 2000* 2001; 25:8-20.
- 127- Kishimoto T. The biology of interleukin-6. *Blood* 1989;74:1-10.

-
- 128- Kobayashi T, Ito S, Kuroda T, Yamamoto K, Sugita N, Narita I, Sumida T, Gejyo F, Yoshie H. The interleukin – 1 and Fc gamma receptors in gene polymorphisms in Japanese patients with rheumatoid arthritis and periodontitis. *J Periodontol.* 2007; 78; 2311-8
- 129- Koevoets R, Klarenbeek NB, Güler-Yüksel M, van Oosterhout M, van Krugten MV, Kerstens PJSM, Huizinga TWJ, Dijkmans BAC, van der Heijde DMFM, Allaart CF. Simplified versions of the original disease activity score: validation in the best trial. *Ann. Rheum. Dis.* 2011;70:1471–4.
- 130- Kong YY, Feige U, Sarosi I, Bolon B, Tafuri A, Morony S, Caparelli C, Li J, Elliott R, McCabe S, Wong T, Campagnuolo G, Moran E, Bogoch ER, Van G, Nguyen LT, Ohashi PS, Lacey DL, Fish E, Boyle WJ, Penninger JM. Activated T cells regulate bone loss and joint destruction in adjuvant arthritis through osteoprotegerin ligand. *Nature* 1999; 402:304-9.
- 131- Kotake S, Udagawa N, Takahashi N, Matsuzaki K, Itoh K, Ishiyama S, Saito S, Inoue K, Kamatani N, Gillespie MT, Martin TJ, Suda T. IL-17 in synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis is a potent stimulator of osteoclastogenesis. *J. Clin. Invest.* 1999; 103: 1345–52.
- 132- Kotake S, Sato K, Kim KJ, Takahashi N, Udagawa N, Nakamura I, Yamaguchi A, Kishimoto T, Suda T, Kashiwazaki S. Interleukin-6 and soluble interleukin-6 receptors in the synovial fluids from rheumatoid arthritis patients are responsible for osteoclast-like cell formation. *J. Bone Miner. Res.* 1996;11:88-95.
- 133- Kremer JM, Genant HK, Moreland LW, Russell AS, Emery P, Abud-Mendoza C, Szechinski J, Li T, Ge Z, Becker JC, Westhovens R. Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2006;144:865-76.
- 134- Kuroki Y, Shiozawa S, Yoshihara R , Hotta H. The contribution of human c-fos DNA to cultured synovial cells: a transfection study. *J. Rheumatol.* 1993;20:422–28
- 135- Lawrence RC, Helmick CG, Arnett FC, Deyo RA, Felson DT, Giannini EH, Heyse SP, Hirsch R, Hochberg MC, Hundek GG, Liang MH, Yillemer SR, Steen VD, Wolfe F. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. *Arthritis & rheumatism* 1998;41:5: 778-99
- 136- Lehner T. Cellular immunity in periodontal disease: an overview. In: Genco RJ, Mergenhagen SE, editors. Host–parasite interactions in periodontal diseases. Washington DC: *American Society for Microbiology*; 1982. p. 202–16.
- 137- Lehner T, Wilton JMA, Challacombe SJ, Ivanyi L. Sequential cell-mediated immune responses in experimental gingivitis in man. *Clin. Exp. Immunol.* 1974;16:481–92.
- 138- Lerner UH. New molecules in the tumor necrosis factor ligand and receptor superfamilies with importance for physiological and pathological bone resorption. *Crit. Rev. Oral Bio. Med.* 2004;15: 64-81.
- 139- Levesque MC. Translational Mini-Review Series on B Cell-Directed Therapies: Recent advances in B cell-directed biological therapies for autoimmune disorders. *Clin. Exp. Immunol.* 2009;157:198-208.
- 140- Levesque MC, St Clair EW. B cell-directed therapies for autoimmune disease and correlates of disease response and relapse. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008;121:13–21.

-
- 141- Liao F, Li Z, Wang Y, Shi B, Gong Z, Cheng X. *Porphyromonas gingivalis* may play an important role in the pathogenesis of periodontitis-associated rheumatoid arthritis. *Med Hypotheses*. 2009;72(6):732-5.
- 142- Lindhe J, Nyman S. Clinical trials in periodontal therapy. *J. Periodontol. Res*. 1987;22:217-21.
- 143- Lipsky PE, Ziff M. Inhibition of antigen and mitogen induced human lymphocyte proliferation by gold compounds. *J. Clin. Invest*. 1977 ;59:455–66.
- 144- Lobene RR, Weatherford T, Ross NM, Lamm RA, Menaker L. A modified gingival index for use in clinical trials. *Clinical Preventive Dentistry* 1986;8, 3–6.
- 145- Loe H, Theilade E, Jensen SB. Experimental gingivitis in man. *J. Periodont*. 1965;36:177-87.
- 146- Lorber A, Simon T, Leeb J, Peter A, Wilcox S. Chrysotherapy. Suppression of immunoglobulin synthesis. *Arthritis Rheum*. 1978;21:785–91.
- 147- Lundberg K, Kinloch A, Fisher BA, Wegner N, Wait R, Charles P, Mikuls TR, Venables PJ. Antibodies to citrullinated alpha-enolase peptide 1 are specific for rheumatoid arthritis and cross-react with bacterial enolase. *Arthritis Rheum*. 2008;58(10):3009-19.
- 148- Mack GS. CD20 blockers eye crowded rheumatology market. *Nat. Biotechnol*. 2008; 26:1053–4.
- 149- Mackay F, Browning JL. BAFF: a fundamental survival factor for B cells. *Nat. Rev. Immunol*. 2002; 2:465–75.
- 150- Mahanonda R, Sa-Ard-Iam N, Yongvanitchit K, Wisetchang M, Ishikawa I, Nagasawa T, Walsh DS, Pichyangkul S. Upregulation of co-stimulatory molecule expression and dendritic cell marker (CD83) on B cells in periodontal disease. *J. Periodontal Res*. 2002; 37: 177-83.
- 151- Maini R, St Clair EW, Breedveld F, Furst D, Kalden J, Weisman M, Smolen J, Emery P, Harriman G, Feldmann M, Lipsky P. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet* 1999;354:1932–9.
- 152- Mayer Y, Balbir-Gurman A, Machtei EE. Anti-tumor necrosis factor-alpha therapy and periodontal parameters in patients with rheumatoid arthritis. *J. Periodontol*. 2009;80(9):1414-20.
- 153- McQueen FM, Benton N, Perry D, Crabbe J, Robinson E, Yeoman S, McLean L, Stewart N. Bone oedema scored on magnetic resonance imaging scans of the dominant carpus at presentation predicts radiographic joint damage of the hands and feet six years later in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48:1814-27.
- 154- Mercado FB, Marshall RI, Bartold PM. Inter-relationships between rheumatoid arthritis and periodontal disease; A review. *J. Clin. Periodontol*. 2003;30:761-72.
- 155- Mercado FB, Marshall RI, Klestov AC, Barold PM. Relationship between rheumatoid arthritis and periodontitis. *J. Periodontol*. 2001; 72:779-87.
- 156- Mercado FB, Marshall RI, Klestov AC, Bartold PM. Is there relationship between rheumatoid arthritis and periodontal disease. *J. Clin. Periodontol*. 2000;27:267-272.

-
- 157- Mikuls TR, Payne JB, Reinhardt RA, Thiele GM, Maziarz E, Cannella AC, Holers VM, Kuhn KA, O'Dell JR. Antibody responses to *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) in subjects with rheumatoid arthritis and periodontitis. *Int Immunopharmacol* 2008;10:1016
- 158- Miller N, Bouteliez C, Penaud J et Ambrosini P. Mécanismes immunopathologiques dans la maladie parodontale. *Encycl Méd Chir* (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS), *Odontologie*, 23-435-B-10, 2002.
- 159- Moen K, Brun JG, Madland TM, Tynning T, Jonsson R. Immunoglobulin G and A antibody responses to *Bacteroides forsythus* and *Prevotella intermedia* in sera and synovial fluids of arthritis patients. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 2003 Nov;10(6):1043-50.
- 160- Moen K, Brun JG, Valen M, Skartveit L, Eribe EK Olsen I, Jonnson R. Synovial inflammation in active rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis facilitates trapping of a variety of oral bacteria DNAs. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2006;24:656-663
- 161- Momohara S, Inoue E, Ikari K, Kawamura K, Tsukahara S, Mochizuki T, Toki H, Miyawaki M, Saito S, Hara M, Kamatani N, Yamanaka H, Tomatsu T. Risk factors for total knee arthroplasty in rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.* 2007;17(6):476–80.
- 162- Momohara S, Tanaka S, Nakamura H, Mibe J, Iwamoto T, Ikari K, Nishino J, Kadono Y, Yasui T, Takahashi K, Takenouchi K, Hashizume K, Nakahara R, Kubota A, Nakamura T, Nishida K, Suguro T. Recent trends in orthopedic surgery performed in Japan for rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2011; 21:337–342.
- 163- Mongini PKA, Inman JK, Han H, Kalled SL, Fattah RJ, McCormick S. Innate immunity and human B cell clonal expansion: effects on the recirculating B2 subpopulation. *J. Immunol.* 2005; 175:6143–54.
- 164- Morel J, Combe B. How to predict prognosis in early rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2005;19:137-46.
- 165- Morgan SL, Baggott JE. Folate supplementation during methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2010;28(5 Suppl 61):S102-9.
- 166- Muller HP, Heinecke A, Borneff M, Kienche C, Knopf A, Pohl S. Eradication of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* from the oral cavity in adult periodontitis. *J. Periodontal Res.* 1998; 33: 49-58
- 167- Narazaki M, Yasukawa K, Saito T, Ohsugi Y, Fukui H, Koishihara Y, Yancopoulos GD, Taga T, Kishimoto T. Soluble forms of the interleukin-6 signal-transducing receptor component gp130 in human serum possessing a potential to inhibit signals through membrane-anchored gp130. *Blood* 1993;82:1120-6.
- 168- National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Rheumatoid arthritis: national clinical guideline for management and treatment in adults. London: *Royal College of Physicians*; 2009.
- 169- Navarro-Sarabia F, Ariza-Ariza R, Hernandez-Cruz B, Villanueva I. Adalimumab for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(3):CD005113.
- 170- Nesbitt A, Fossati G, Bergin M, Stephens P, Stephens S, Foulkes R, Brown D, Robinson M, Bourne T. Mechanism of action of certolizumab pegol (CDP870): in vitro comparison with other anti-tumor necrosis factor alpha agents. *Inflamm. Bowel Dis.* 2007;13:1323–32.

-
- 171- Nishimoto N, Terao K, Nakahara H, Takagi N, Kakehi T. Mechanisms and pathologic significances in increase in serum interleukin-6 (IL-6) and soluble IL-6 receptor after administration of an anti-IL-6 receptor antibody, tocilizumab, in patients with rheumatoid arthritis and Castleman disease. *Blood* 2008;112;3959-64.
- 172- Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, Tsuji G, Nakazawa T, Kawano S, Saigo K, Morinobu A, Koshiba M, Kuntz KM, Kamae I, Kumagai S. Meta-analysis: Diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. *Ann. Int. Med.* 2007;146;797-808
- 173- Novo E, Garcia-MacGregor E, Viera N, Chaparro N, Crozzoli Y. Periodontitis and anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis: a comparative study. *J. Periodontol.* 1999;70:185-8.
- 174- Ogrendik M, Kokino S, Ozdemir F, Bird PS, Hamlet S. Serum antibodies to oral anaerobic bacteria in patients with rheumatoid arthritis. *Md. Gen. Med.* 2005;57:2
- 175- Okada Y. Matrix-degrading metalloproteinases and their roles in joint destruction. *Mod. Rheumatol.* 2000 10:121-128
- 176- Okada M, Kitahara M, Kishimoto S, Matsuda T, Hirano T, Kishimoto T. IL-6/BSF-2 functions as a killer helper factor in the in vitro induction of cytotoxic T cells. *J. Immunol.* 1998;141:1543-9.
- 177- Okamoto Y, Kobayashi M, Nishihara T, Hasegawa K. Interleukine-1 alpha produced in human gingival fibroblasts induces several activities related to the progression of periodontitis by direct contact. *J. Periodontal Res.* 1996 ; 31 : 355-364
- 178- Oldfield V, Dhillon S, Plosker GL. Tocilizumab: A Review of its Use in the Management of Rheumatoid Arthritis. *Drugs.* 2009; 69:609.
- 179- Olgilvie-Harris DJ, Babinski A. Arthroscopic synovectomy of the knee for rheumatoid arthritis. *Arthroscopy* 1991;7:91-7
- 180- O'Neill SK, Shlomchik MJ, Glant TT, Cao Y, Doodes PD, Finnegan A. Antigen-specific B cells are required as APCs and autoantibodyproducing cells for induction of severe autoimmune arthritis. *J. Immunol.* 2005; 174:3781-3788.
- 181- Ostergaard M, Ejbjerg B, Szkudlarek M. Imaging in early rheumatoid arthritis: roles of magnetic resonance imaging, ultrasonography, conventional radiography and computed tomography. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2005 ;19:91-116
- 182- Page RC, Schroeder H. Pathogenesis of periodontitis. *Periodontology 2000* 1997;14:9-248.
- 183- Page RC, Kornman KS. The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. *Periodontology 2000* 1997;14: 9-11
- 184- Palmqvist P, Persson E, Conaway HH and Lerner UH. IL-6, leukemia inhibitory factor, and oncostatin M stimulate bone resorption and regulate the expression of receptor activator of NF-kappa B ligand, osteoprotegerin, and receptor activation of NF-kappa B in mouse calvariae. *J. Immunol.* 2002;169:3353-62.

-
- 185- Penneys SA, Zibow V, Gottlieb NL, Katz S. Inhibition of prostaglandin synthesis and human epidermal enzymes by aurothiomalate in vitro: possible action of gold. *J. Invest. Dermatol.* 1974 ;63 :356–61.
- 186- Pers JO, Saraux A, Pierre R, Youinou P. Anti TNF-alpha immunotherapy is associated with increased gingival inflammation without clinical attachment loss in subjects with rheumatoid arthritis. *J. Periodontol.* 2008;79:1645-51.
- 187- Pincus T, Callahan LF, Sale WG, Brooks AL, Payne LE, Vaughn WK. Severe functional declines, work disability, and increased mortality in seventy-five rheumatoid arthritis patients studied over nine years. *Arthritis Rheum* 1984 ; 27 : 864-72.
- 188- Pincus T, Wolfe F, Callahan L. Introduction: updating a reassessment of traditional paradigms concerning rheumatoid arthritis. In: Wolfe F, Pincus T, éd. *Rheumatoid arthritis* : New York: Marcel Dekker ; 1994; 1-74.
- 189- Pincus T, Furer V, Sokka T. Underestimation of the efficacy, effectiveness, tolerability, and safety of weekly low-dose methotrexate in information presented to physicians and patients. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2010;28(5 Suppl 61):68-79.
- 190- Prevo M L, van 't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38:44-8.
- 191- Radvar M, Pourtaghi N, Kinane DF. Comparison of 3 periodontal local antibiotic therapies in persistence periodontal pockets. *J. Periodontol.* 1996; 67: 860-865
- 192- Rantapää-Dahlqvist S, de Jong BA, Berglin E, Hallmans G, Wadell G, Stenlund H, Sundin U, van Venrooij WJ. Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003 Oct;48(10):2741-9.
- 193- RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES. Polyarthrite rhumatoïde ; Prise en charge en phase d'état. *HAS* septembre 2007
- 194- Renvert S, Lindahl C, Roos-Jansaker A-M, Lessemi J. Short-Term Effects of an Anti-Inflammatory Treatment on Clinical Parameters and Serum Levels of C-Reactive Protein and Proinflammatory Cytokines in Subjects With Periodontitis. *J. Periodontol.* 2009;80(6):892-900
- 195- Resman-Targoff BH, Cicero MP. Aggressive treatment of early rheumatoid arthritis: recognizing the window of opportunity and treating to target goals. *Am J Manag Care* .2010;16(9 Suppl):249-58
- 196- Ribeiro J, Leao A, Novaes AB. Periodontal infection as a possible severity factor for rheumatoid arthritis. *J Clin Periodontol* 2005;32:412-6.
- 197- Rischke J, Rosenthal K, Nablo L. Ridaura enhances natural killer cell activity in vitro. *Clin. Res.* 1984;32, 665A.
- 198- Ritchie DM, Boyle JA, McInnes JM, Jasani MK, Dalakos TG, Grievson P, Buchanan WW. Clinical studies with an articular index for the assessment of joint tenderness in patients with rheumatoid arthritis. *Q J Med* 1968 ; 37 : 393-406 .

-
- 199- Roseinstein ED, Greenwald RA, Kushner LJ, Weissmann G. Hypothesis: the humoral immune response to oral bacteria provides a stimulus for the development of rheumatoid arthritis. *Inflammation* 2004; 28:311-31.
- 200- Rossi A, Kapahi P, Natoli G, Takahashi T, Chen Y, Karin M, Santoro MG. Anti-inflammatory cyclopentenone prostaglandins are direct inhibitors of IkappaB kinase. *Nature* 2000; 403:103-8.
- 201- Russell AS, Davis, P, Miller C. The effect of a new anti-rheumatic drug triethylphosphine gold (Auranofin) on lymphocyte and monocyte toxicity. *J. Rheumatol.* 1982;6:30-5.
- 202- Ruttimann VE, de Valk SA, EngelkeWH, Wright WE, Cain JL. Effect of Flurbiprofen in Alveolar Bone Loss Assessed by Subtraction Radiography. *J. Dent. Res.* 1991 ;70:1616.
- 203- Salvi GE, Brown CE, Fujihashi K, Kiyono H, Smith FW, Beck JD, Offenbacher S. Inflammatory mediators of the terminal dentition in adult and early onset periodontitis. *J Periodontal Res* 1998; 33: 212-25.
- 204- Sany J. La polyarthrite rhumatoïde de l'adulte, *John Libbey Eurotext Ed.*2003 ,pp 298.
- 205- Saraux A, Guedes C, Allain J, DevauchelleV, Valls I, Lamour A, Guillemin F, Youinou P, Le Goff P. Survey of rheumatoid arthritis and spondyloarthropathy in Brittany, France. *J Rheumatol* 1999;26:2622-6.
- 206- Sato K, Suematsu A, Okamoto K, Yamaguchi A, Morishita Y, Kadono Y, Tanaka S, Kodama T, Akira S, Iwakura Y, Cua DJ, Takayanagi H. Th17 functions as an osteoclastogenic helper T cell subset that links T cell activation and bone destruction. *J Exp Med* 2006; 203:2673-82
- 207- Schellkens GA, de Jong BA, van den Hoogen FH, van de Putte LB, van Venrooij WJ. Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. *J. Clin. Invest.*, 1998, 101(1), 273-81.
- 208- Schett G, Stach C, Zwerina J, Voll R, Manger B. How anti-rheumatic drugs protect joints from damage in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;58:2936-48.
- 209- Schett G. Rheumatoid arthritis: inflammation and bone loss. *Wien Med Wochenschr* 2006;156/1-2: 34-41
- 210- Seckinger P, Kaufmann MT, Dayer JM. An interleukin-1 inhibitor affects both cell-associated interleukin 1-induced T cell proliferation and PGE2/collagenase production by human dermal fibroblasts and synovial cells. *Immunobiology.* 1990;180:316-327.
- 211- Shah MB, Martin JE, Schroeder TJ, First MR. The evaluation of the safety and tolerability of two formulations of cyclosporine : neoral and sandimmune. A meta-analysis. *Transplantation.*1999;67:1411-7
- 212- Shealy D, Cai A, Staquet K, Baker A, Lacy ER, Johns L, Vafa O, Gunn G 3rd, Tam S, Sague S, Wang D, Brigham-Burke M, Dalmonte P, Emmell E, Pikounis B, Bugelski PJ, Zhou H, Scallon B, Giles-Komar J. Characterization of golimumab, a human monoclonal antibody specific for human tumor necrosis factor alpha. *MAbs.* 2010;8:2(4)
- 213- Shimizu K, Yamamuro T. Surgical treatment of rheumatoid arthritis. *Nihon Rinsho.* 1992;50(3):536-42.

-
- 214- Shinohara M, Koga T, Okamoto K, Sakaguchi S, Arai K, Yasuda H, Takai T, Kodama T, Morio T, Geha RS, Kitamura D, Kurosaki T, Ellmeier W, Takayanagi H. Tyrosine kinases Btk and Tec regulate osteoclast differentiation by linking RANK and ITAM signals. *Cell* 2008;132:794–806.
- 215- Shiozawa S, Shiozawa K, Fujita T. Morphologic observations in the early phase of the cartilage-pannus junction. *Arthritis Rheum* 1983; 26:472-8.
- 216- Shiozawa S, Tanaka Y, Fujita T, Tokuhisa T. Destructive arthritis without lymphocyte infiltration in H2-c-fos transgenic mice. *J. Immunol.* 1992; 148:3100-4.
- 217- Shiozawa S, Tsumiyama K, Yoshida K, Hashiramoto. A Pathogenesis of Joint Destruction in Rheumatoid Arthritis. *Arch. Immunol. Ther. Exp.* 2011;59:89–95
- 218- Shiozawa S, Tsumiyama K. Pathogenesis of rheumatoid arthritis and c-Fos/AP-1, *Cell Cycle* 2009;8:10, 1539-1543; 15.
- 219- Sigusch B, Klinger G, Glockmann E, Simon HU. Early-onset and adult periodontitis associated with abnormal cytokine production by activated T lymphocytes. *J. Periodontol.* 1998;69(10):1098-104.
- 220- Silman AJ, Hochberg MC. Epidemiology of the rheumatic diseases. Oxford: *Oxford University Press*; 1993.
- 221- Silness J, Løe H. Periodontal disease in pregnancy. II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition. *Acta Odontologica Scandinavica* 1964;22, 121–135.
- 222- Silverman GJ, Carson DA. Roles of B cells in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2003; 5(Suppl 4):S1—S6.
- 223- Simponi. Horsham, Pa: Centocor Ortho Biotech Inc; April 2009. <http://www.simponi.com/sites/default/files/hcp-files/pdf/Prescribing-Information.pdf>. Accessed August 31, 2010.
- 224- Singh JA, Noorbaloochi S, Singh G. Golimumab for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(1): CD008341.
- 225- Singh JA, Christensen R, Wells GA, Suarez-Almazor ME, Buchbinder R, Lopez-Olivo MA, Tanjong Ghogomu E, Tugwell P. Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 4.
- 226- Smolen JS, Van Der Heijde DM, St. Clair EW, Emery P, Bathon JM, Keystone E, Maini RN, Kalden JR, Schiff M, Baker D, Han C, Han J, Bala M. Predictors of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis treated with highdose methotrexate with or without concomitant infliximab: results from ASPIRE trial. *Arthritis Rheum* 2006; 54:702-10.
- 227- Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, Gorter S, Knevel R, Nam J, Schoels M, Aletaha D, Buch M, Gossec L, Huizinga T, Bijlsma JW, Burmester G, Combe B, Cutolo M, Gabay C, Gomez-Reino J, Kouloumas M, Kvien TK, Martin-Mola E, McInnes I, Pavelka K, van Riel P, Scholte M, Scott DL, Sokka T, Valesini G, van Vollenhoven R, Winthrop KL, Wong J, Zink A, van der Heijde D. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann. Rheum. Dis.* 2010 Jun;69(6):964-75.

-
- 228- Snyderman R, McCarty GA. Analogous mechanisms of tissue destruction in rheumatoid arthritis and periodontal disease. S.E Mergenhagen eds. American Society of Microbiology edition. Washington DC:RJ Genco, SE Mergenhagen, eds.1982
- 229- Socransky SS, Haffajee AD. The bacterial etiology of destructive periodontal disease: current concepts. *J Periodontol* 1992;63(Suppl 4):322-331.
- 230- Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent RL Jr. Microbial complexes in subgingival plaque. *J. Clin. Periodontol.* 1998;25:134–144.
- 231- Soudain D. Elimination de la plaque bactérienne rôle du patient ; justification-moyens. *J. parodontol.* 1983 ; vol 2 ;3 : 273-288
- 232- Starkey PM, Barrett AJ. Human cathepsin G – catalytic and immunological properties. *J. Biochem.* 1976;155:273–8.
- 233- Stashenko P, Jandinski J, Fujiyoshi P, Rynar J, Socransky S. Tissue levels of bone resorptive cytokines in periodontal disease. *J Periodontol* 1991; 62: 504_9.
- 234- Steiner G. Auto-antibodies and autoreactive T-cells in rheumatoid arthritis: pathogenetic players and diagnostic tools. *Clin Rev Allergy Immunol* 2007; 32: 23–36.
- 235- Strzêpa A, Szczepanik M. IL-17-expressing cells as a potential therapeutic target for treatment of immunological disorders. *Pharmacological reports* 2011; 63:30-44
- 236- Sugimoto H, Takeda A, Hyodoh K. Early-stage rheumatoid arthritis: prospective study of the effectiveness of MR imaging for diagnosis. *Radiology* 2000;216:569-75.
- 237- Svaton B, Saxton CA, Rolla G, van der Ouderaa G. A 1-year study of the maintenance of gingival health by a dentifrice containing a zinc salt and non-anionic antimicrobial agent. *J. Clin. Periodontol.* 1989;16:75-80.
- 238- Szkudlarek M, Narvestad E, Klarlund M, Court-Payen M, Thomsen HS, Ostergaard M. Ultrasonography of the metatarsophalangeal joints in rheumatoid arthritis: comparison with magnetic resonance imaging, conventional radiography, and clinical examination. *Arthritis Rheum* 2004;50:2103-12.
- 239- Takeda K, Kaisho T, Akira S. Toll-like receptors. *Annu Rev Immunol.* 2003;21:335-76.
- 240- Takeichi O, Haber J, Kawai T, Smith DJ, Moro I, Taubman MA. Cytokine profiles of T-lymphocytes from gingival tissues with pathological pocketing. *J Dent Res* 2000; 79: 1548–55.
- 241- Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Anti-interleukin-6 receptor antibody, tocilizumab, for the treatment of autoimmune diseases. *FEBS Letters* 2011;585;3699-709
- 242- Tanaka T, Ogata A and Narazaki M. Tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2010;6;843-54.
- 243- Taubman MA, Valverde P, Han X, Kawai T. Immune response: the key to bone resorption in periodontal disease. *J. Periodontol.* 2005;76(11 Suppl):2033-41.
- 244- Taylor P C, Peters A M, Paleolog E, Chapman P T, Elliott M J, McCloskey R, Feldmann M, Maini RN. Reduction of chemokine levels and leukocyte traffic to joints by tumor necrosis factor alpha blockade in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2000 ; 43 :38-47.

-
- 245- Teng YT, Mahamed D, Singh B. Gamma interferon positively modulates *Actinobacillus actinomycetemcomitans*-specific RANKL_CD4_Th-cell-mediated alveolar bone destruction in vivo. *Infect Immun* 2005; 73: 3453-61.
- 246- Tenenbaum H. Antibiotiques et antiseptiques dans les traitements des maladies parodontales. Bruxelles: *De Boeck Université*, 1996; p. 193-201
- 247- ten Wolde S, Breedveld FC, Hermans J, Vandenbroucke JP, van de Laar MA, Markusse HM, Janssen M, van den Brink HR, Dijkmans BA. Randomised placebocontrolled study of stopping second-line drugs in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1996;347:347–52.
- 248- ten Wolde S, Hermans J, Breedveld FC, Dijkmans BA. Effect of resumption of second line drugs in patients with rheumatoid arthritis that flared up after treatment discontinuation. *Ann Rheum Dis* 1997;56:235–9.
- 249- Thé J, Ebersole JL. Rheumatoid factor from periodontitis patients cross-reacts with epitopes on oral bacteria. *Oral Dis*. 1996;2(4):253-62.
- 250-Thé J, Ebersole JL. Rheumatoid factor (RF) distribution in periodontal disease. *J Clin Immunol*. 1991;11(3):132-42.
- 251- Thornton S, Duwel LE, Boivin GP, Ma Y, Hirsch R. Association of the course of collagen-induced arthritis with distinct patterns of cytokine and chemokine messenger RNA expression. *Arthritis Rheum* 1999; 42:1109-18.
- 252- Toki H, Momohara S, Ikari K, Kawamura K, Tsukahara S, Mochizuki T, Sato E, Yamanaka H. Return of infliximab efficacy after total knee arthroplasty in a patient with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2008;27(4):549–50.
- 253- Tolo K, Helgeland K. Fc binding components : a virulence factor in *actinobacillus actinomycetemcomitans*. *Oral Microbiol Immunol* 1991; 6; 373-7
- 254- Tonetti MS, Imboden MA, Gerber L, Lang NP, Laissue J, Mueller C. Localized expression of mRNA for phagocytespecificchemotacticcytokines inhumanperiodontal infections. *Infect Immun* 1994 ; 62 : 4005-4014
- 255- Tonetti MS, Imboden MA, Lang NP. Neutrophil migration into the gingival sulcus is associated with transepithelial gradients of interleukin-8 and ICAM-1. *J Periodontol* 1998 ; 69 : 1139-1147
- 256- Travis J, Pike T, Imamura T, Potempa J. Porphyromonas gingivalis proteinases as virulence factors in the development of periodontitis. *J. Periodont. Res.* 1997;32: 120–5.
- 257- Tugwell P, Singh J A, Wells G A. Biologicals for rheumatoid arthritis. *BMJ*. 2011;28;343-50.
- 258- Ulfgren A K, Andersson U, Engstrom M, Klareskog L, Maini R N, Taylor P C. Systemic anti-tumor necrosis factor alpha therapy in rheumatoid arthritis down-regulates synovial tumor necrosis factor alpha synthesis. *Arthritis Rheum*. 2000 ;43 : 2391-6.
- 259- Van den Berg WB. Lessons from animal models of arthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2002;4:232-9.
- 260- van der Kolk LE, Grillo-Lopez AJ, Baars JW, Hack CE, van Oers MH. Complement activation plays a key role in the side-effects of rituximab treatment. *Br. J. Haematol*. 2001; 115:807-11.

-
- 261- Van Parijs L, Abbas AK. Homeostasis and self-tolerance in the immune system: turning lymphocytes off. *Science* 1998;280:243-8
- 262- van Venrooij WJ, Hazes JM, Visser H. Anticitrullinated protein/peptide antibody and its role in the diagnosis and prognosis of early rheumatoid arthritis. *Neth. J. Med.* 2002;60:383–8.
- 263- van Venrooij WJ, Pruijn GJ. Citrullination: a small change for a protein with great consequences for rheumatoid arthritis. *Arthritis Res.* 2000;2:249–51.
- 264- Vernal R, Dutzan N, Chaparro A, Puente J, Antonieta Valenzuela M, Gamonal J. Levels of IL-17 in gingival crevicular fluid and in supernatants of cellular cultures of gingival tissue from patients with chronic periodontitis. *J Periodontol* 2001;532:383-9.
- 265- Vincenti F, Luggen M. T cell costimulation: a rational target in the therapeutic armamentarium for autoimmune diseases and transplantation. *Annu. Rev. Med.* 2007; 58:347-58.
- 266- Vincenti F. Costimulation blockade in autoimmunity and Transplantation. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121(2):299-306
- 267- Wang Q, Ma Y, Liu D, Zhang L, Wei W. The Roles of B Cells and Their Interactions with Fibroblast-Like Synoviocytes in the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *Int Arch Allergy Immunol* 2011;155:205–11
- 268- Weaver CT, Harrington LE, Mangan PR, Gavrieli M, Murphy KM. Th17: an effector CD4 T cell lineage with regulatory T cell ties. *Immunity* 2006; 24: 677–88.
- 269- Westhovens R, Emery P, Aranda R. Abatacept provides sustained clinical benefit through 3 years in rheumatoid arthritis patients with inadequate responses to méthotrexate. *Ann. Rheum. Dis.* 2006;65(suppl II):512.
- 270- Whisnant J K, Pelkey J. Rheumatoid arthritis: treatment with azathioprine (IMURAN R). Clinical side effects and laboratory abnormalities. *Ann. Rheum. Dis.* 1982;41(Suppl. 1):44-7
- 271- Wolfe F, Kleinheksel SM, Spitz PW, Lubeck DP, Friest J, Young DY, Mitchell D, Roth S. A multicenter study of hospitalization rheumatoid arthritis: frequency, medical-surgical admission, and charges. *Arthritis Rheum* 1986;29:614-9.
- 272- Yamasaki K, Taga T, Hirata Y, Yawata H, Kawanishi Y, Seed B, Taniguchi T, Hirano T, Kishimoto T. Cloning and expression of the human interleukin-6 (BSF-2/IFN beta 2) receptor. *Science* 1988;241:825–8.
- 273- Yoshida A, Nakano Y, Yamashita Y, Oho T, Ito H, Kondo M, Ohishi M, Koga T. Immunodominant region of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* 40-kimodalton heat shock protein in patients with rheumatoid arthritis. *J. Dent. Res.* 2001;80:346-50.
- 274- Yoshihara Y, Nakamura H, Obata K, Yamada H, Hayakawa T, Fujikawa K, Okada Y. Matrix metalloproteinases in synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis or osteoarthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2000 59:455-61.
- 275- Yu JJ, Ruddy MJ, Wong GC, Sfintescu C, Baker PJ, Smith JB, Evans RT, Gaffen SL. An essential role for IL-17 in preventing pathogen- initiated bone destruction: recruitment of neutrophils to inflamed bone requires IL-17 receptor-dependent signals. *Blood* 2007;109:3794-802.

VIII Annexes (protocole Clinique remis au comité de protection de la personne)

**Incidences des traitements par immunothérapie – Parodontites –
Polyarthrites rhumatoïdes**

« Etude prospective sur l'évolution de la parodontite chez les patients traités par immunothérapie dans le cadre de la polyarthrite rhumatoïde »

Personne qui dirige et surveille la réalisation de la recherche :

Investigateur Coordonnateur: Pr. Jacques-Olivier PERS, PU-PH.

Service d'Odontologie, UF de parodontologie et d'implantologie,

CHU de Brest

2 rue Auguste Le Faux 29200 Brest

pers@univ-brest.fr

Investigateurs:

Rhumatologie (recruteur) : Pr Alain SARAUX,

Parodontologie : M Sébastien BEUZIT, Pr Jacques-Olivier PERS

Gestionnaire : CHRU de Brest

1. INFORMATIONS GENERALES:

Titre complet de la recherche :

Etude prospective sur l'évolution de la parodontite chez les patients traités par immunothérapie dans le cadre de la polyarthrite rhumatoïde

Titre abrégé de la recherche : Incidences cliniques des biothérapies sur l'état parodontal des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde

Version du protocole : 31 mai 2010

N° d'enregistrement au Comité de Protection des Personnes:

Personne qui dirige et surveille la réalisation de la recherche :

Investigateur Coordonnateur: Pr Jacques-Olivier Pers, PU-PH, UFR d'Odontologie, Brest

Nom et la qualité du ou des investigateurs et les coordonnées du ou des lieux de recherche / Cf. Annexe 4

Composition du comité de surveillance : SANS OBJET

Page de signature

Cette page est une page de validation du protocole. Elle permet d'attester de l'exactitude des données du protocole.

Nom	Coordonnées	Date	Signature
Personne qui dirige et surveille la réalisation de la recherche :	Pr Jacques-Olivier Pers		
Parodontologiste	M Sébastien Beuzit		
Recruteur	Pr Alain Saraux		

LISTE DES ABREVIATIONS

ADELI	Automatisation Des Listes
ARC	Attaché de Recherche Clinique
BoP	Bleeding on probing (indice de saignement gingival)
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
CRF	Case Report Form (cahier d'observation, cahier de recueil des données)
CRP	Proteine C-Reactive
DSR	Détartrage-Surfaçage Radiculaire
EI	Evénement Indésirable
EIG	Evénement Indésirable Grave
ERT	Equipe de Recherche Technologique
GA	Gain d'Attache clinique
HIV	Human Immunodeficiency Virus (VIH)
IL	Interleukine
IFn	Interféron
Ig	Immunoglobuline
LB	lymphocyte B
MCU PH	Maître des Conférences des Universités Praticien Hospitalier
MMP	MétalloProtéinases Matricielles
OPG	Ostéoprotégérine
PA	Perte d'Attache
PDP	Profondeur De Poche
PGE2	Prostaglandines E2
PR	Polyarthrite rhumatoïde
PU PH	Professeur des Universités Praticien Hospitalier
RANK	Receptor Activator of Nuclear Factor-KB
RANK-L	Receptor Activator of Nuclear Factor-KB Ligand
RG	Récession Gingivale
TGF	Transforming Growth Factor
TIMPs	Inhibiteurs Tissulaires de MMP
TNF	Tumor Necrosis Factor

Note : un résumé général de l'étude figure en annexe I

Table des Matières

1. Informations générales:	102
2. Justification scientifique et description générale de la recherche :	105
2.1. Introduction :.....	107
2.2. Résumé des résultats des essais non cliniques et des essais cliniques disponibles et pertinents au regard de la recherche concernée.....	109
2.3. Références à la littérature scientifique et aux données pertinentes servant de référence pour la recherche. 111	
2.4. Déclaration indiquant que la recherche sera conduite conformément au protocole, aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.....	111
2.5. Résumé des bénéfices, le cas échéant, et des risques prévisibles et connus pour les personnes se prêtant à la recherche.....	111
3. Objectifs de la recherche :	112
4. Conception et déroulement de la recherche :	112
4.1. Enoncé précis du critère d'évaluation principal.....	112
4.2. Description de la méthodologie de la recherche, accompagnée de sa présentation schématique précisant notamment les visites et les examens prévus.....	113
4.2.1. Plan expérimental.....	113
4.2.2. Déroulement de l'étude : Description précise des actes pratiqués et des méthodes utilisées au cours de la recherche 113	
4.3. Durée prévue de participation des personnes et description de la chronologie et de la durée de toutes les périodes du protocole, y compris le suivi:	113
4.4. Description des règles d'arrêt définitif ou temporaire :.....	115
4.4.1. Critères d'arrêt définitif ou temporaire de la participation d'une personne à la recherche ;	115
4.4.2. Modalités de remplacement de ces personnes, le cas échéant ;	115
4.4.3. Critères d'arrêt définitif ou temporaire d'une partie ou de la totalité de la recherche.....	115
4.5. Identification de toutes les données à recueillir directement dans les cahiers d'observation, qui seront considérées comme des données source.	116
5. Sélection et exclusion des personnes de la recherche :	116
5.1. Description de la population	116
5.2. Description et nombre de sujets prévus pour l'échantillon.....	116
5.3. Critères de pré-inclusion.....	116
5.4. Critères d'inclusion des personnes qui se prêtent à la recherche.....	116
5.5. Critères de non-inclusion des personnes qui se prêtent à la recherche.	117
5.6. Modalités de recrutement et d'information des personnes concernées :	117
6. Effets indésirables	117
7. Statistiques	118
7.1. Description des méthodes statistiques prévues, y compris du calendrier des analyses intermédiaires prévues. 118	
7.1.1. Variables prises en compte.....	118
7.1.2. Tests statistiques utilisés :	118
7.1.3. Responsables des analyses statistiques.....	118
7.2. Nombre prévu de personnes à inclure dans la recherche, avec sa justification statistique.	118

7.3.	Degré de signification statistique prévu	119
8.	Droit d'accès aux données et documents source	119
9.	Considérations éthiques	119
9.1.	Information du patient.....	119
9.2.	Amendements au protocole.....	119
9.3.	Anonymat des patients	119
9.4.	Données informatisées	119
10.	Traitement des données et conservation des documents et des données RELATIVES A la recherche.....	120
10.1.	Recueil des données	120
10.2.	Traitement des données	120
10.3.	Archivage des données	121
11.	Liste des annexes, le cas échéant.....	121

2. JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE ET DESCRIPTION GENERALE DE LA RECHERCHE :

2.1. Introduction :

- Les polyarthrites rhumatoïdes et les maladies parodontales sont deux pathologies immuno-inflammatoires (Mercado et al. 2003, Bartold et al. 2005)

▪ Les polyarthrites rhumatoïdes

Les polyarthrites rhumatoïdes (PR) sont des rhumatismes inflammatoires hétérogènes, à la pathogénie complexe, qui concernent 0,3% de la population. Elles résultent d'une inflammation chronique avec réaction auto-immune au sein des synoviales (synoviales des articulations, synoviales des gaines tendineuses, synoviale des bourses). Elles se caractérisent par une perte osseuse accélérée, favorisée par l'inflammation de l'os sous-chondral jouxtant les synovites et enthésites, mais aussi par l'inflammation systémique. Cette inflammation chronique aboutit progressivement à une destruction des tissus de voisinage (tendons, mais surtout os sous-chondral et cartilage, induisant de ce fait une rupture des attaches ligamentaires et une déstabilisation ou destruction complète des articulations).

L'âge moyen des PR à la phase d'état de la maladie est de l'ordre de 55 ans, le début de la pathologie se faisant à des âges très variables, et à 40 ans en moyenne. La pathogénie fait presque certainement intervenir des agents infectieux en particulier bactériens, notamment *porphyromonas gingivalis* (Lundberg et al. 2008). Les hypothèses les plus crédibles suggèrent que des déficits subtils de la réponse immune 'innée' favorisent la persistance de stimuli infectieux dans certains sites de l'organisme, dont surtout les muqueuses. S'en suit dans ces tissus une dérégulation des répertoires de l'immunité adaptative (T effecteurs et B mémoires surtout) favorisant l'émergence de clones auto-réactifs qui, en allant migrer dans les tissus cibles (synoviale) y pérennisent l'inflammation et y amorcent une métaplasie lymphoïde avec expression de cytokines chronicisant le cercle vicieux (entretien et encouragement des clones auto réactifs faisant la boucle entre ces tissus cibles et leurs organes lymphoïdes de drainage).

La surexpression de certaines cytokines (IL-1, IL-6, TNF- α , PGE2 etc..), mais aussi de molécules membranaires comme RANK-L, entre autres, par le lymphocyte B (LB) ou sous forme soluble, favorise l'ostéoclastogénèse et la résorption osseuse.

▪ Les maladies parodontales

Les maladies parodontales, gingivites et parodontites, sont des maladies infectieuses d'origine bactérienne à manifestations inflammatoires qui affectent le parodonte. Ces infections sont de type mixte à prédominance anaérobie. Elles se traduisent par des lésions inflammatoires, confinées à la gencive dans le cas des gingivites, ou étendues à l'ensemble des tissus parodontaux dans le cas des parodontites. La prévalence des différentes formes des maladies parodontales de l'adulte de plus de 18 ans varie de 40 à 55% (5 à 10% de parodontites sévères) dans les pays industrialisés (Albandar 2002, Sheilam et Netuveli 2005, Hugoson et Norderyd 2008).

Sur le plan étiopathogénique, les parodontites sont initiées et entretenues par de nombreuses bactéries contenues dans le biofilm dentaire (plaque dentaire), en particulier des bactéries à Gram-négatif, anaérobies ou microaérophiles qui colonisent le sillon gingivo-dentaire. Les bactéries le plus souvent incriminées dans ces infections parodontales sont : *Porphyromonas gingivalis*, *aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Tannerella forsythensis*, *Treponema denticola*.

La réponse immuno-inflammatoire de l'hôte joue un rôle important dans la pathogénie des maladies parodontales. Les destructions tissulaires parodontales sont essentiellement la résultante de l'activation des cellules immunocompétentes par des composés bactériens comme les lipopolysaccharides qui vont entraîner la production d'enzymes, de cytokines et autres médiateurs de l'inflammation comme IL-1 β , IL-6, PGE2, TNF- α (Offenbacher 1996).

- Associations épidémiologiques entre Parodontites et PR

Depuis la première étude épidémiologique faisant état d'une association entre PR et maladies parodontales (Helminen-Pakkala et al. 1973), de nombreuses études ont montré que les patients souffrant d'une PR, notamment une PR active de longue date présenteraient plus souvent une maladie parodontale (Ribeiro et al. 2005, Kobayashi et al. 2007) avec des poches plus profondes, des pertes d'attache et des destructions osseuses plus importantes, et un nombre de dents perdues pour raisons parodontales plus important comparé aux patients ne souffrant pas de PR (Gleissner et al. 1998, Mercado et al. 2000 et 2001, de Pablo et al. 2008). La plupart de ces études ont suggéré une dérégulation de l'immuno-compétence des patients comme facteur commun entre ces 2 pathologies.

- Les parodontites et les polyarthrites rhumatoïdes partagent de nombreuses similarités dans leur pathogénie :

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

▪ Facteurs rhumatoïdes ou Rheumatoid factors (RFs)

Les facteurs rhumatoïdes sont des auto-anticorps retrouvés chez plus des 2/3 des patients souffrant d'une polyarthrite rhumatoïde mais sont également retrouvés dans d'autres pathologies inflammatoires comme les maladies parodontales (Gargiulo et al. 1982, Hirsch et al. 1989, Davidson et al. 1994)

▪ Mécanismes de destruction tissulaire communs aux PR et aux parodontites

De nombreuses cytokines et métalloprotéinases matricielles (MMPs) communes aux PR et aux maladies parodontales sont impliquées dans la pathogénie de ces deux pathologies (Bartold et al. 2005). Dans les deux cas, des concentrations plus élevées (upregulation) de cytokines pro inflammatoires comme IL-1- β , IL-6, TNF- α et des concentrations faibles de cytokines qui dépriment la réponse immuno-inflammatoire (down regulation) comme IL-10, IL-4 et TGF- β sont retrouvées (Snyderman et al. 1982, Arend et al. 1990, Bartold et al. 2005).

De plus, des taux faibles d'inhibiteurs tissulaires de MMPs (TIMPs) et des taux élevés de MMPs et de prostaglandines E2 (PGE2) sont associés aux phases actives de destruction tissulaire parodontale. Les destructions tissulaires observées dans les PR sont également la résultante de l'action de ces cytokines. IL-17 est une cytokine pro-inflammatoire qui, initialement est sécrétée par les lymphocytes-T. Elle favorise le recrutement des granulocytes neutrophiles (Yu et al. 2007), première ligne de défense contre les infections bactériennes. IL-17 est également impliquée dans les destructions osseuses des PR (Sato et al. 2006) mais semble jouer un rôle plus subtil (dual) au niveau parodontal. Lors d'une phase aiguë d'infection parodontale, IL-17 semble avoir un effet protecteur sur l'os alvéolaire tandis que dans les phases chroniques de parodontites, elle participerait aux destructions osseuses (Johnson et al. 2004, Vernal et al. 2005).

▪ Déséquilibre de la balance RANK/RANKL/OPG

La résorption osseuse est régulée localement par la triade RANK/RANKL/OPG. L'expression de ces molécules est régulée par des stimuli systémiques et locaux comme des hormones, des médiateurs de l'inflammation, des produits d'origine bactérienne et par des médicaments immunosuppresseurs (Lerner 2004).

Le rôle de la triade OPG/RANK/RANK-L a été élucidé et bien codifié (Horwood et al. 1999, Kong et al. 1999, Taubman et al. 2005, Bostanci et al. 2007). Une surexpression de RANKL favorise l'ostéoclastogénèse alors que la surexpression de l'OPG aura un effet protecteur et donc inhibiteur de la résorption osseuse, en bloquant par compétition avec RANKL les récepteurs RANK situés sur la membrane des ostéoclastes.

▪ **Afflux des cellules de la réponse immune innée et adaptative.**

Les polynucléaires neutrophiles sont les cellules immunes de la réponse innée les plus représentées dans le chorio gingival (Gainet et al. 1998), comme dans les liquides synoviaux. Ils y sont attirés par l'IL-8 et diverses cytokines. Toutefois, d'autres cellules de la réponse adaptative jouent un rôle encore plus important dans la survenue de la résorption osseuse, dont les macrophages en excès dans ces tissus (Gamonal et al. 2000), qui, en libérant de nombreuses cytokines, favorisent l'hyperplasie des vaisseaux (saignement des gencives) et l'afflux des autres cellules immunes. Les cellules dendritiques notamment celles stimulées par *porphyromonas gingivalis* (Cutler et al. 1999), activent les lymphocytes, notamment de type Th2 ou B₂ (Baker et al. 1999, Sigushi et al. 1998), ce qui entretient un excès de réponse B (Gamonal et al. 2000). On retrouve de ce fait de fortes concentrations d'IgA, d'IgG et les IgM sous l'épithélium gingival dans les parodontites (Kinane et al. 1999). Ces anticorps contribuent certes à contrôler la prolifération bactérienne en neutralisant, opsonisant, ou activant le complément, mais l'excès de réaction immune B pourrait aussi avoir des effets pervers sur les tissus du parodonte, et faciliter, directement ou indirectement l'alvéolyse, de la même manière sans doute que l'excès de réponse B peut aussi favoriser la survenue des érosions dans les PR.

Enfin, il faut signaler les similitudes importantes au niveau de la composition de l'infiltrat inflammatoire, en particulier les concentrations en cytokines du fluide gingival et du liquide synovial.

- Certaines bactéries parodontopathogènes seraient impliquées dans l'initiation et le développement des PR

De nombreuses études suggèrent que les PR peuvent être initiées par certains produits d'origine bactérienne ou par les bactéries elles-mêmes chez des individus qui présentent une certaine susceptibilité immunogénétique (Bartold et al. 2006) notamment aux PR. Parmi les bactéries impliquées, il est retrouvé des bactéries parodontopathogènes, comme *agggregatibacter actinomycetemcomitans* (Yoshida et al. 2001), *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythensis*, *Prevotella melaninogenica* et *Porphyromonas gingivalis* (Moen et al. 2003, Ogrendik et al. 2005, Moen et al. 2006, Lundberg et al. 2008).

2.2. Résumé des résultats des essais non cliniques et des essais cliniques disponibles et pertinents au regard de la recherche concernée.

- Position du problème clinique

Dans ce travail, nous nous intéressons aux différentes biothérapies (anti-IL-6, anti-TNF α et anti-CD20) qui est orientée contre une cytokine de l'immunité chronique l'IL-6, le TNF α , ou contre le lymphocyte B par l'intermédiaire du CD20. L'IL-6 et le TNF- α sont des cytokines pleiotropiques qui sont sur-exprimées dans le tissu synovial de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR). Elles sont connues pour altérer les fonctions des polynucléaires neutrophiles, des lymphocytes T, des lymphocytes B, des monocytes et des ostéoclastes. Elles agissent comme un puissant inducteur de la synthèse des protéines hépatiques de l'inflammation dont le niveau est corrélé à la destruction des articulations dans les PR. L'effet de l'IL-6 et du TNF- α dépend de sa fixation à son récepteur spécifique qui existe sous deux formes, membranaire et soluble.

L'Infliximab est un anticorps monoclonal chimérique anti-TNF- α . C'est la première biothérapie qui a été prescrite dans le cadre de la PR. Il est utilisé couramment en première intention dans le traitement des PR, après les traitements précoces par anti-inflammatoire.

Le Tocilizumab est un anticorps monoclonal humanisé anti-récepteur de l'IL-6 qui se lie aux deux formes du récepteur de l'IL-6. Il vient récemment de montrer son efficacité dans le traitement de la PR et de l'arthrite juvénile idiopathique, y compris chez des patients souffrant d'une atteinte sévère et réfractaire aux autres thérapies (Smolen JS et al. 2008, Yokota S. et al. 2008).

Le Tocilizumab a obtenu l'approbation du marché de l'EMA en Janvier 2009 et commence à être prescrit en France dans le traitement des PR réfractaires aux autres thérapies.

Le Rituximab est un anticorps monoclonal chimérique anti-CD20 qui a pour cible le lymphocyte pré-B et le lymphocyte B mature. Il a montré une très bonne efficacité, mais une quantité importante de rechutes à un an et demi. (Cambridge G, Leandro MJ, Edwards JC, et al. 2003)

Nous émettons l'hypothèse que le traitement par biothérapie pourrait avoir des conséquences au niveau du parodonte en modulant la résorption osseuse alvéolaire. Par ailleurs, ce type de biothérapie peut avoir un effet sur l'expression de différentes cytokines et bactéries présentes dans le fluide gingival.

Une étude pilote menée à Brest (Pers et al. 2008) montre qu'une immunothérapie anti-TNF- α (Remicade®), chez des patients souffrant d'une PR et d'une maladie parodontale associée, se traduit par une augmentation des indices cliniques de l'inflammation gingivale. Dans cette même étude, il a été suggéré que les anti-TNF- α (qui bloquent de manière très significative la progression des érosions dans les polyarthrites rhumatoïdes) et le rituximab (anti-CD20) qui freine également la survenue de ces érosions), pourraient avoir au contraire un effet bénéfique qui inhibe la progression des lésions osseuses au niveau de l'os alvéolaire (parodontites).

Une autre étude très récente effectuée sur 10 patients rapporte que l'immunothérapie anti-TNF se traduit par une baisse du niveau d'expression du TNF- α dans le fluide gingival et un effet bénéfique sur le parodonte sur le plan clinique (Mayer Y. et al. 2009).

Cette problématique est au cœur de l'actualité thérapeutique des rhumatismes inflammatoires chroniques. Etant donné que le profil cytokinique plasmatique de patients atteints de certains types de parodontites est semblable à celui de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (Havemose-Poulsen et al. 2005), certains auteurs envisageaient d'utiliser la maladie parodontale comme modèle d'étude de la PR (Greenwald et Kirkwood, 1999). A ce jour, aucune étude qui évalue l'impact du traitement par anti-IL-6 sur le parodonte avec des indices cliniques, des analyses cytokiniques et microbiologiques n'a été menée.

Notre hypothèse de travail est de chercher à savoir si ce type de traitement a des répercussions sur la santé parodontale au travers de l'étude des signes cliniques parodontaux:

* Peut-on ainsi définir un profil plus à risque d'infection sous biothérapie ? Des mesures prophylactiques pourraient alors être envisagées de manière plus spécifique vis à vis des patients définis à risque.

Cela pourra conditionner la prise en charge de ces patients et permettre de codifier une politique de prévention de l'apparition ou de la progression des maladies parodontales, mais aussi améliorer leur traitement et apporter de nouvelles connaissances sur les mécanismes étiopathogéniques des maladies parodontales, dont la prévalence et le coût médico-économique et social sont de véritables enjeux de santé publique en France.

- Effets du traitement des parodontites sur l'évolution des PR

Peu d'études existent sur l'effet des traitements des parodontites sur l'évolution des PR. Le contrôle de l'infection parodontale suite à un contrôle du biofilm dentaire, détartrage-surfçage radiculaire réduirait la sévérité de la PR (Al-Katma et al. 2007) et diminuerait les constantes inflammatoires comme la vitesse de sédimentation VS (Ribeiro et al. 2005), la protéine C réactive CRP (D'Aiuto et al. 2005) conduisant à une amélioration de l'état de santé des patients atteints de PR.

▪ Effets du traitement par anti-IL-6, anti-TNF- α et anti-CD20 sur les parodontites et Intérêt de l'étude proposée

A ce jour, aucune étude n'a permis de montrer l'incidence d'une immunothérapie anti-IL-6 ou anti-CD20 sur l'évolution clinique des parodontites. Nous proposons de mener une étude prospective sur ce thème pendant 6 mois de traitement.

Ce travail pourrait, nous permettre de répondre à l'objectif principal (décrire l'évolution de la maladie parodontale chez les patients traités par immunothérapie) et à l'objectif secondaire (rechercher chez les patients un profil de risque infectieux sous biothérapie).

Certains patients porteurs de PR ne présenteront pas de maladies parodontales et seront donc considérés comme patients parodontalement sains. Nous émettons l'hypothèse que, parmi la cohorte de patients qui doivent bénéficier de cette biothérapie, la prévalence des maladies parodontales est au moins celle observée dans la population adulte, à savoir plus d'un patient sur deux (Hugoson et Norderyd 2008). Le critère déterminant de recrutement des patients sera défini par le traitement envisagé pour leur polyarthrite rhumatoïde. Le potentiel de recrutement (40 patients) ne permet pas d'ajouter d'autres critères de recrutement en fonction du type de parodontite (chronique, agressive) lorsqu'elle est

diagnostiquée mais l'examen clinique et la radio panoramique permettront de différencier les gingivites des parodontites.

Etant donné que les maladies parodontales n'affectent pas de la même façon toutes les dents d'une même cavité buccale, il est possible de trouver au sein d'une même cavité buccale des sites sains et des sites malades. L'étude que nous proposons permettra donc, de comparer un groupe de malades porteurs de PR et de maladies parodontales, traités par biothérapie, à un groupe de malades porteurs de PR traités par biothérapie et parodontalement sains.

2.3. Références à la littérature scientifique et aux données pertinentes servant de référence pour la recherche.

Cf. Annexe 5

2.4. Déclaration indiquant que la recherche sera conduite conformément au protocole, aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

La présente recherche s'inscrit dans le cadre des recherches en soins courants tels que définis par l'alinéa 2° de l'article L 1121-1 et l'article R 1121-3 du code de la santé publique.

Les actes sont pratiqués et les produits sont utilisés de manière habituelle, mais des modalités particulières de surveillance sont prévues au travers de ce protocole, telles que définies au point 4.2.2.

2.5. Résumé des bénéfices, le cas échéant, et des risques prévisibles et connus pour les personnes se prêtant à la recherche.

▪ Bénéfices

- Bénéfice individuel

Les bénéfices individuels attendus pour les personnes qui se prêtent à la recherche et qui seront traitées par biothérapie :

- Un examen bucco-dentaire systématique et si besoin, un suivi parodontal pouvant déboucher le cas échéant sur un traitement parodontal adapté en cas de diagnostic de maladie parodontale.

- Bénéfice collectif

Le bénéfice collectif attendu est basé sur une meilleure connaissance des effets cliniques des traitements par biothérapie sur le parodonte et sur une pathologie parodontale éventuellement associée à une PR.

De plus, les effets cliniques qui seront constatés permettront d'établir une systématique transversale dans la prise en charge d'un point de vue bucco-dentaire des patients porteurs de PR et sous traitement par biothérapie.

▪ Risques

- Risque individuel

Risques et contraintes physiques

Les patients ne seront soumis qu'à un examen bucco-dentaire : aucun risque individuel ne peut-être avancé.

Risques et contraintes psychologiques

Pas de risque ou contrainte psychologiques envisagés.

Risques socio-économiques

Pas de risque socio-économique envisagé.

-
- Risque collectif

Il n'y a pas de risque collectif envisagé.

- EI et EIG attendus

Aucun EI et aucun EIG ne sont attendus.

- Balance bénéfice / risque.

La balance bénéfice/risque est donc à l'avantage des patients qui ne trouveront que des bénéfices puisqu'une prise en charge bucco-dentaire ne pourra qu'améliorer leur santé parodontale et dentaire.

3. OBJECTIFS DE LA RECHERCHE :

L'**objectif principal** de cette étude pilote est de décrire l'évolution de la maladie parodontale chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et traités par immunothérapie.

L'**objectif secondaire** est de rechercher chez les patients un profil de risque infectieux sous biothérapie.

4. CONCEPTION ET DEROULEMENT DE LA RECHERCHE :

4.1. Enoncé précis du critère d'évaluation principal

Le critère de jugement principal est le **niveau d'attache clinique** (gain ou perte d'attache clinique : GA ; PA) qui sont obtenus par sondage parodontal et calcul.

- PDP : Distance entre la gencive marginale et le fond de la poche (mesurée à l'aide d'une sonde parodontale).
- RG : Distance entre la ligne de jonction email-cément ou la restauration prothétique et le bord supérieur de la gencive marginale (mesurée à l'aide d'une sonde parodontale).
- PA : PDP+RG (somme de la profondeur de poche (PDP) et de la récession gingivale (RG)).
- GA : (PA à la fin du traitement) – (PA au début du traitement).

La mesure du niveau d'attache clinique (gain ou perte d'attache clinique), / les relevés des données cliniques seront effectués tout au long de l'étude par un praticien parodontologiste « évaluateur ». Le parodontologiste « évaluateur » informera le parodontologiste « traitant » des relevés des indices cliniques mais n'interviendra pas au niveau des soins éventuellement nécessaires.

Les mesures de PDP et les mesures de RG seront effectuées à l'aide d'une sonde parodontale millimétrée. Ces deux types de mesures se feront dent par dent sur les six sites suivants : mésio-vestibulaire, vestibulaire, disto-vestibulaire, mésio-lingual, lingual et disto-lingual.

Un écart de 0,5 mm sur le niveau d'attache clinique (gain ou perte d'attache clinique obtenu six mois après la mise en place du traitement sera considéré comme écart cliniquement significatif).

- L'évaluation de l'inflammation, grâce à l'indice de saignement gingival (Bleeding on probing BoP). Le recueil de l'indice sera effectué par l'investigateur dent par dent sur les six sites suivants : mésio-vestibulaire, vestibulaire, disto-vestibulaire, mésio-lingual, lingual et disto-lingual : le résultat sera exprimé sous forme de pourcentage de sites qui saignent après sondage par rapport au nombre total de sites sondés.
- L'évaluation du niveau d'hygiène bucco-dentaire, grâce à l'indice de plaque. O'Leary relevé après coloration de la plaque sur 4 sites par dent et ce sur toutes les dents présentes en bouche. Cet indice est exprimé en pourcentage.

Paramètres d'évolutivité des polyarthrites rhumatoïdes : VS, CRP, nombre d'articulations douloureuses, nombre d'articulations gonflées, EVA douleur et état général

4.2. Description de la méthodologie de la recherche, accompagnée de sa présentation schématique précisant notamment les visites et les examens prévus.

4.2.1. Plan expérimental

L'étude est pilote et prospective. Trois groupes de patients atteints de PR seront constitués :

- 1- Patients devant être traités par anticorps anti-TNF α (Infliximab : Remicade®)
- 2- Patients devant être traités par anticorps anti-récepteur à l'IL-6 (Tocilizumab : Roactemba®)
- 3- Patients devant être traités par anticorps anti-CD20 (Rituximab : Mabthera®)

4.2.2. Déroulement de l'étude : Description précise des actes pratiqués et des méthodes utilisées au cours de la recherche

Visite 1- Sélection

- I. Patients suivis par le Service de Rhumatologie et porteurs de PR, pour lesquels un traitement par biothérapie est prescrit pour la première fois afin d'exclure les patients en rotation de traitement. Ces patients sont ensuite examinés par le parodontologiste examinateur
- II. Revue des antécédents médicaux, pathologies concomitantes et traitements concomitants
- III. Présentation de la recherche au patient, information du patient : obtention de son engagement volontaire signé à participer à l'étude.
- IV. Examen clinique
- V. Relevé des indices cliniques (saignement, profondeur de poche, plaque)

Visite 2 - à 6 mois (plus ou moins 3 semaines)

- I. Revue des événements médicaux survenus depuis la date d'inclusion et traitement concomitant
- II. Examen clinique (et radiographie panoramique si cliniquement indiqué)
- III. Relevé des indices cliniques (saignement, profondeur de poche, plaque)
- IV. Motivation et enseignement des techniques d'hygiène bucco dentaires et proposition d'un traitement parodontal si nécessaire

N.B. : Pour les patients qui auront eu un traitement antibiotique au cours de la période de suivi, la visite 2 à 6 mois sera décalée afin de garantir une période de 2 mois au moins entre la fin du traitement antibiotique et la visite 2, ce qui, de fait rallonge la durée de suivi de 2 mois maximum.

4.3. Durée prévue de participation des personnes et description de la chronologie et de la durée de toutes les périodes de la recherche, y compris le suivi:

Les patients seront vus en consultation de parodontologie lors de leur visite en rhumatologie pour la mise en place de leur traitement par biothérapie et seront ensuite revus à six mois dans le cadre du suivi normal des biothérapies. Lors des visites de suivi au sein du service de rhumatologie, en plus de l'examen clinique, du relevé des indices cliniques, le patient sera interrogé sur l'évolution de sa pathologie, les éventuels événements indésirables et sur ses traitements concomitants. Les patients ne seront pas convoqués pour cette visite à 6 mois, le contrôle parodontal sera réalisé en plus de la consultation rhumatologique.

CALENDRIER DE L'ETUDE

Actions	Sélection (J0)	Visite à 6 mois (+/- 3 semaines)
Critères d'inclusion et d'exclusion	X	
Information du patient	X	
Recueil de la non-opposition / Consentement éclairé	X	
Examen clinique	X	X
Hygiène bucco dentaire	X	X
Relevé des indices cliniques	X	X
Recueil des événements médicaux survenus depuis la date d'inclusion et traitement concomitant		X
Enseignement des techniques d'hygiène et proposition d'un traitement parodontal si nécessaire		X

La mesure du gain d'attache sera effectuée tout au long de l'étude à l'aveugle par un des investigateurs de l'étude qui aura effectué une calibration préalable..

Les mesures de PDP seront effectuées à l'aide d'une sonde électronique Florida et les mesures de RG à l'aide d'une sonde millimétrée. Ces deux types de mesures se feront dent par dent sur les six sites suivants : mésio-vestibulaire, vestibulaire, disto-vestibulaire, mésio-lingual, lingual et disto-lingual.

(*) Une évaluation de fin d'étude est pratiquée pour toute sortie prématurée d'étude. Les examens à pratiquer seront dans ce cas les mêmes que ceux de la visite la plus proche.

4.4. Description des règles d'arrêt définitif ou temporaire :

4.4.1. Critères d'arrêt définitif ou temporaire de la participation d'une personne à la recherche :

Les critères d'arrêt prématuré de la participation d'une personne à la recherche sont les suivants (ils doivent être indiqués dans le cahier d'observation) :

- Patient porteur de parodontites agressive localisée ou généralisée dont le traitement ne peut être différé
- Patient édenté total ou ayant moins de 10 dents
- Décès
- Retrait de consentement
- Déviation majeure au protocole
- Apparition d'un critère d'exclusion (HIV positif, traitement antibiotique par voie systémique, intervention chirurgicale dans la cavité buccale, participation simultanée à un autre protocole de recherche biomédicale),
- Patient perdu de vue : les sorties du protocole pour non-présentation du sujet aux consultations doivent faire l'objet d'un suivi pour en obtenir la cause. Les patients seront contactés deux fois (dans la semaine qui suit la date théorique de la visite du patient, puis le cas échéant une semaine après encore) avant d'être déclarés « perdus de vue ». Tout doit être mis en œuvre par l'investigateur pour retrouver et documenter l'état de santé des sujets perdus de vue.
- L'investigateur a le droit de sortir de l'étude un sujet pour toute raison allant dans le sens des meilleurs intérêts du sujet.

Les sorties du protocole pour pathologie intercurrente doivent être pleinement documentées avec toute l'information appropriée disponible.

Les patients sortiront de l'étude à la visite qui suit l'apparition de l'événement impliquant la sortie de l'étude (dans le cas du retrait de consentement, la sortie du protocole est déclarée à la date du retrait de consentement, dans le cas d'un patient perdu de vue, la sortie de l'étude est déclarée à la date de la dernière visite du patient).

Lorsque cela est possible, et si le patient l'accepte, les examens qui auraient du être effectués à la visite d'évaluation seront réalisés (à moins que les précédents examens de même type aient été effectués moins de 15 jours auparavant).

Les sorties d'études ne peuvent être effectives qu'après confirmation par l'Investigateur Coordonnateur et le Responsable de la Recherche. Ces sorties d'étude sont toujours définitives. Le recueil de données d'un patient sortant prématurément de l'étude s'arrêtera le jour de sa sortie d'étude. Les modalités de la prise en charge médicale des personnes qui ont participé à la recherche à la fin de leur suivi sont sans particularité.

- Les poussées de maladie parodontale en cours de surveillance seront prises en compte dans l'analyse.

4.4.2. Modalités de remplacement de ces personnes, le cas échéant :

Les patients sortant du protocole de façon prématurée ne seront pas remplacés.

4.4.3. Critères d'arrêt définitif ou temporaire d'une partie ou de la totalité de la recherche.

60 à 80 patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde par an se verront prescrire une biothérapie.

Nous prévoyons donc un temps d'inclusion de 6 mois (les inclusions seront arrêtées dès que l'objectif sera atteint). La recherche prendra fin au terme de la participation de la dernière personne qui se prête à la recherche, soit environs 6 mois après la date de la dernière inclusion.

Les modalités de la prise en charge médicale des personnes qui ont participé à la recherche à la fin de leur suivi sont sans particularité.

Les motifs d'arrêt prématuré, définitif ou temporaire de l'étude peuvent venir de la décision du responsable de la recherche par exemple pour défaut d'inclusion ou pour toute autre décision liée à de nouvelles informations modifiant significativement la balance bénéfice / risque de cette étude.

4.5. Identification de toutes les données à recueillir directement dans les cahiers d'observation, qui seront considérées comme des données source.

Les données suivantes seront recueillies directement dans les cahiers d'observation, où elles seront considérées comme des données sources le relevé des indices cliniques

5. SELECTION ET EXCLUSION DES PERSONNES DE LA RECHERCHE :

5.1. Description de la population

La population étudiée est constituée de patients souffrant de PR, consultant le service de rhumatologie et pour lesquels sera posée l'indication d'un traitement par biothérapie de première intention.

5.2. Description et nombre de sujets prévus pour l'échantillon

3 échantillons de 15 personnes adultes, souffrant de PR et pour lesquels un traitement par biothérapie sera indiqué pour la première fois. Chaque échantillon correspondra au traitement d'une des 3 biothérapies étudiées (anti-TNF α , anti-CD20, anti-IL-6 respectivement Infliximab : Remicade®, Tocilizumab : Roactembra® et Rituximab : Mabthera®)

Les personnes qui participent à cette étude ne pourront participer à une autre recherche biomédicale (notamment en double aveugle portant sur des traitements antibiotiques ou anti-inflammatoires). Si un patient souhaite participer à une autre recherche biomédicale, il informera le praticien qui le suit dans le cadre de cette recherche sur l'Incidence des immunothérapies sur les parodontites et le patient sera sorti de cette étude.

Il n'est pas prévu de période d'exclusion.

5.3. Critères de pré-inclusion

Patient de plus de 18 ans de sexe masculin ou féminin, affilié à un régime de sécurité sociale ou bénéficiaire d'un tel régime, diagnostiqué comme souffrant d'une PR et pour lesquels le traitement par biothérapie sera prescrit pour la première fois (Remicade®, Tocilizumab® ou Rituximab®).

5.4. Critères d'inclusion des personnes qui se prêtent à la recherche.

1. Patient présentant au moins 18 dents permanentes en bouche dont au moins 3 dents ayant un parodonte sain (profondeur au sondage inférieure à 3 mm)
2. Patients assidus, avec une adresse fixe et joignables par téléphone, s'engageant à revenir 6 mois et à prévenir le Pôle d'Odontologie de tout changement éventuel d'adresse et de coordonnées téléphoniques.
3. Patients ayant été informés et n'ayant pas opposé de refus, si possible ayant exprimé leur consentement libre et éclairé par écrit (Les patients devront avoir pris connaissance du formulaire d'information et devront si possible avoir signé le formulaire de consentement éclairé avant le début de l'étude).
4. Patients souffrant d'une maladie parodontale chronique

5.5. Critères de non-inclusion des personnes qui se prêtent à la recherche.

1. Patient souffrant de pathologie systémique affectant son système immunitaire y compris le syndrome de Sjögren
2. Patient ayant subi une intervention chirurgicale dans le mois précédent.
3. Patient HIV positif. (selon le dossier médical du patient)
4. Patient alcoolique (selon le dossier médical du patient)
5. Patient toxicomane (selon le dossier médical du patient)
6. Patient ayant reçu un traitement antibiotique dans les 2 derniers mois.
7. Traitement par un médicament en cours d'investigation au cours des trois derniers mois
8. Patient édenté
9. Patient présentant une parodontite agressive
10. Patients déjà inclus dans un autre protocole d'évaluation
11. Patients dont le suivi est jugé aléatoire par l'investigateur
12. Patient dans l'incapacité de recevoir une information éclairée et d'opposer un refus à sa participation.
13. Les personnes privées de liberté par une décision judiciaire ou administrative, les personnes hospitalisées sans consentement, admises dans un établissement sanitaire ou social à d'autres fins que celle de la recherche, les personnes majeures faisant l'objet d'une mesure de protection légale ou hors d'état d'opposer un refus à sa participation.
14. Patient ne satisfaisant pas à tous les critères d'inclusion

5.6. Modalités de recrutement et d'information des personnes concernées :

Le recrutement se fera à partir de la consultation du Service de rhumatologie du CHU de Brest.

6. EFFETS INDESIRABLES

Un évènement indésirable (EI) est défini comme toute manifestation nocive chez un patient ou un participant à une recherche, et qui n'est pas nécessairement liée à celle-ci.

Un EI est considéré comme grave (EIG) dès lors qu'il entraîne le décès, met en jeu le pronostic vital, entraîne une incapacité ou une invalidité temporaire ou définitive, nécessite ou prolonge une hospitalisation du patient, entraîne une anomalie congénitale ou néonatale, ou est médicalement important (ce qui nécessite une prise en charge pour éviter l'aggravation vers un des stades ci-dessus).

Dans le cadre de la présente recherche, les EIG attendus sont uniquement liés aux médicaments de l'anesthésie nécessaire chez les patients qui à la fin de l'étude auront besoin d'un traitement parodontal et qui l'acceptent. Il est rappelé que le traitement anesthésique est habituellement donné au patient en cas de traitement DSR mécanique. Il ne s'agit donc pas d'une médication spécifique de la recherche.

Une grossesse sera suivie jusqu'à l'accouchement. Les patientes qui tomberont enceinte en cours d'étude continueront à être suivies dans le cadre de l'étude, mais ne seront pas intégrées dans l'analyse du fait des influences sur les gencives (inflammation, saignement) induites par les modifications hormonales.

Les EI et les EIG seront recueillis par interrogatoire du patient sur ses traitements concomitants depuis la visite précédente, les faits nouveaux intervenus dans son état de santé ou sa qualité de vie, les symptômes, dates, évolution, mesures prises seront recueillies. Les EI et EIG seront suivis par l'investigateur jusqu'à leur stabilisation ou leur résolution ou le cas échéant jusqu'à la sortie d'étude du patient

Il n'y a pas de paramètres d'évaluation de la sécurité définis, car les EIGs attendus dans ce protocole ne sont pas en rapport avec la recherche.

Les EIG seront transmis pour information au responsable de la recherche. Aucune transmission de ces EIG ne sera faite, par le responsable de la recherche notamment aux autorités compétentes. Il n'est par ailleurs pas prévu de Comité de surveillance indépendant

Le fait d'informer le responsable de la recherche ne dispense pas les investigateurs de déclarer les événements significatifs aux autorités compétentes dont il relève (réactovigilance, matériovigilance, pharmacovigilance, biovigilance).

7. STATISTIQUES

7.1. Description des méthodes statistiques prévues, y compris du calendrier des analyses intermédiaires prévues.

7.1.1. Variables prises en compte

- Niveau d'attache clinique
- Indice de saignement gingival
- Indice de plaque
- Indice d'hypertrophie gingivale
- Mesure de la profondeur des poches parodontales

7.1.2. Tests statistiques utilisés :

Pour le critère principal, un test non paramétrique sera utilisé. Une modélisation mixte sera utilisée pour analyser l'interaction et prendre en compte la répétition des mesures chez un même individu.

Les dents atteintes seront comparées aux dents saines du même patient et aux dents des patients sans parodontite.

Les analyses prendront en compte l'effet des autres variables cliniques recueillies telles l'indice de plaque et l'indice de saignement gingival.

7.1.3. Responsables des analyses statistiques

Le Professeur Alain Saraux et le Docteur Alain Zerilli seront responsable des analyses statistiques. Les analyses s'effectueront avec le logiciel SPSS et Statview

7.2. Nombre prévu de personnes à inclure dans la recherche, avec sa justification statistique.

Nous faisons les hypothèses suivantes : les modifications de la profondeur de poche pour les dents initialement atteintes, seraient en moyenne de l'ordre de 15%, (passant de 3.5 à 4 mm ou 3 mm). Si nous prenons un écart type égal 1 mm, il nous faudrait 32 dents indépendantes pour $\alpha=5\%$ et $\beta=20\%$ en situation bilatérale. La modification de l'inflammation gingivale de 1 degré, sur une échelle allant de 0 à 4 est attendue pour valider une différence significative chez un patient. Si nous prenons un écart type égal à 1, il nous faudra 15 patients pour un risque de première intention de 0.05 et un risque de seconde intention de 0.05 en situation bilatérale.

Pour les patients atteints de parodontite, toutes les dents (atteintes ou non de maladie parodontale) seront évaluées cliniquement à raison de 6 mesures par dent.

Nous comparerons les groupes de patients à J0 et à 6 mois, le groupe de référence sera donc les données recueillies à J0.

L'utilisation du sujet comme unité statistique a comme inconvénients : une puissance faible de l'étude, et surtout, le fait que la mesure d'intérêt (ici le niveau d'attache clinique) est une moyenne de l'ensemble des dents, et donc, dans la meilleure des situations, cette mesure est entachée par plusieurs biais.

En prenant 45 patients au total, nous évaluerons l'évolution de 90 dents et nous aurons la puissance nécessaire pour répondre à l'objectif principal et explorer l'interaction entre l'effet d'une immunothérapie et la présence d'une pathologie parodontale préalable. Pour le critère principal, un test de Wilcoxon apparié sera utilisé. Une modélisation mixte sera utilisée pour analyser l'interaction et prendre en compte la répétition des mesures chez un même individu.

Nous prévoyons donc l'inclusion de 15 patients dans chaque groupe (anti-IL-6, anti-CD20, anti-TNF α), chaque patient sera comparé à lui-même. En utilisant un test non paramétrique nous aurons la puissance nécessaire pour répondre à l'objectif principal et explorer l'interaction entre l'immunothérapie et l'inflammation parodontale.

7.3. Degré de signification statistique prévu.

Les seuils de significativité sont fixés à 5%.

8. DROIT D'ACCES AUX DONNEES ET DOCUMENTS SOURCE

Les données médicales de chaque patient ne seront transmises qu'à l'organisme de rattachement de la personne responsable de la recherche ou toute personne dûment habilitée par celui-ci dans les conditions garantissant leur confidentialité.

Le cas échéant, l'organisme de rattachement de la personne responsable pourra demander un accès direct au dossier médical pour vérification des procédures et/ou des données de la recherche, sans violer la confidentialité et dans les limites autorisées par les lois et réglementations.

9. CONSIDERATIONS ETHIQUES

9.1. Information du patient

L'investigateur s'engage à informer le patient de façon claire et juste du protocole et à lui son adhésion (notice de non opposition en annexes 2 et 3). Le patient ne pourra participer à l'étude qu'après avoir pris connaissance de la notice d'information et que l'investigateur se soit assuré de sa non-opposition. Ces deux documents seront alors délivrés sur papier en 2 exemplaires afin que le patient et l'investigateur puissent chacun en garder un exemplaire. L'original de l'investigateur sera classé dans le classeur investigateur et la non opposition sera notifiée dans le dossier médical du patient.

9.2. Amendements au protocole

Les demandes de modifications substantielles seront adressées par Le Responsable de la recherche pour avis au Comité de Protection des Personnes .

Le protocole modifié devra faire l'objet d'une version actualisée datée.

Le formulaire d'information du patient devra faire l'objet de modification si nécessaire.

9.3. Anonymat des patients

En signant ce protocole le Responsable de la recherche et l'ensemble des co-investigateurs s'engagent à maintenir confidentielles les identités des patients ou patientes qui ont participé à l'étude.

Un numéro d'ordre, initiale nom et prénom et l'année de naissance seront les seules informations qui figureront sur le cahier d'observation (CRF) et qui permettront de rattacher à posteriori le CRF au patient.

9.4. Données informatisées

Les données recueillies au cours de l'étude seront conservées dans un fichier informatique respectant la loi « informatique et libertés » du 6 janvier 1978 modifiée en 2004. Cette recherche a fait l'objet d'une demande d'avis au CCTIRS et à la CNIL.

10. TRAITEMENT DES DONNEES ET CONSERVATION DES DOCUMENTS ET DES DONNEES RELATIVES A LA RECHERCHE

10.1. Recueil des données

Un cahier d'observation (CRF) sera créé par patient. Toutes les informations requises par le protocole doivent être fournies dans le CRF. Il reprendra les différentes étapes du suivi du patient dans le protocole. Il doit comprendre les données nécessaires pour confirmer le respect du protocole et déceler les écarts majeurs au protocole et toutes les données nécessaires aux analyses définies en 8.

La personne responsable du remplissage des CRF sera l'investigateur. Les données manquantes seront notifiées.

10.2. Traitement des données

La collecte des données cliniques reposera sur la mise en place d'une base de données clinique (CRF électronique) et la création de masques de saisie à l'image du cahier d'observation en conformité avec le protocole et les réglementations actuellement en vigueur.

La Structure de la base de données et des écrans de saisie sera développée par le Responsable de la recherche. La création et la mise en place de la base de données seront documentées dans un Manuel de Data Management. Ce document décrit toutes les étapes de traitement des données : i.e. saisie, détection et gestion des incohérences relevées, correction des données, codage des événements indésirables et des traitements concomitants. Le Manuel de Data Management renvoie à d'autres documents comme :

- les Spécifications Fonctionnelles de la base de données.
- la Structure de la base de données (liste des tables et de leurs structures : i.e. nom, format, label et liste de codes associés).
- le Plan de Validation des Données qui décrit l'ensemble des contrôles de cohérence programmés et mis en œuvre pour le protocole.
- la Convention de saisie.

Ces contrôles de cohérence seront définis par le Responsable de la recherche.

Les programmes de validation seront exécutés selon un calendrier défini avec le Responsable de la recherche.

Les incohérences détectées donneront lieu à la production de demandes pour clarification et corrections éventuelles.

Un rapport mensuel relatif à l'avancement de la saisie et à la gestion des incohérences sera édité en accord avec le Responsable de la recherche.

Un contrôle qualité final des données nécessaires à l'analyse statistique sera mis en place selon la procédure actuellement en vigueur.

Un ou plusieurs transferts de la base de données seront définis et planifiés selon un calendrier défini avec le Responsable de la recherche.

10.3. Archivage des données

Tous les cahiers et documents de l'étude devront être conservés dans une armoire fermée à clé, pendant 15 ans.

Ces informations doivent être conservées par l'investigateur coordonnateur.

11. LISTE DES ANNEXES. LE CAS ECHEANT

1. Résumé de l'étude
2. Notice d'information patient (Non opposition)
3. Listing investigateurs (identité, fonction, spécialité, lieu d'exercice = établissement & service, n° ADELI des investigateurs, coordonnées complètes)
4. Références et Publications
5. Cahier d'observation / bordereau de recueil de données / questionnaires

ANNEXE 1 : RESUME

Justification/Contexte : La Polyarthrite rhumatoïde et les Parodontites sont deux maladies inflammatoires qui partagent de très nombreuses similitudes physiopathologiques au premier rang desquelles certains médiateurs de l'inflammation comme TNF-alpha, IL-1, IL-6, IL-17, IL-12 et IL-17 ainsi que RANK-L, et OPG. Les formes les plus sévères ou évolutives de polyarthrites rhumatoïdes requièrent dans 10 à 30% des cas, le recours à des biothérapies par anticorps monoclonaux comme les anti-TNF-alpha, les anti-CD20 et les anti-IL6. Tous ces traitements ont comme conséquence, entre autres, un accroissement du risque d'infection, tant virale que bactérienne.

Ces nouvelles « biothérapies » pourraient avoir des répercussions sur l'état du parodonte, soit en favorisant la colonisation sous-gingivale des surfaces radiculaires par des bactéries parodontopathogènes, et ainsi initier une parodontite ou aggraver une parodontite pré-existante, soit en modulant positivement la réponse de l'hôte en inhibant la résorption osseuse des procès alvéolaires. A ce jour, très peu d'études ont été réalisées à ce sujet qui est en plein cœur de la recherche translationnelle et qui implique plusieurs spécialités médicales.

Objectif principal : L'objectif principal de cette étude pilote est de décrire l'évolution de la maladie parodontale chez les patients traités par immunothérapie)

Objectif secondaire : L'objectif secondaire est de rechercher chez les patients un profil de risque infectieux sous biothérapie

Critère de jugement principal :

- Niveau d'attache clinique (gain ou perte d'attache clinique : GA ; PA) qui sont obtenus par sondage parodontal et calcul.

- L'évaluation de l'inflammation, grâce à l'indice de saignement gingival (Bleeding on probing BoP) et d'hypertrophie gingivale.

- L'évaluation du niveau d'hygiène bucco-dentaire, grâce à l'indice de plaque.

Méthodologie : L'étude est pilote, prospective.

Critères d'inclusions : Patient de plus de 18 ans de sexe masculin ou féminin, affilié à un régime de sécurité sociale ou bénéficiaire d'un tel régime, diagnostiqué comme souffrant d'une PR et pour lesquels un traitement par anti-IL-6, anti-TNF- α ou anti-CD20 sera prescrit, présentant au moins 18 dents permanentes en bouche dont au moins 3 dents ayant un parodonte sain (profondeur au sondage inférieure à 3 mm), assidu, avec une adresse fixe et joignables par téléphone, s'engageant à revenir 6 mois et à prévenir le service de rhumatologie de tout changement éventuel d'adresse et de coordonnées téléphoniques, ayant été informés et n'ayant pas opposé de refus, si possible ayant exprimé leur consentement libre et éclairé par écrit (Les patients devront avoir pris connaissance du formulaire d'information et devront si possible avoir signé le formulaire de consentement éclairé avant le début de l'étude).

Critères de non-inclusion : Patient souffrant de pathologie systémique affectant son système immunitaire y compris le syndrome de Gougerot-Sjögren, Patient ayant subi une intervention chirurgicale dans le mois précédent, HIV positif, alcoolique, toxicomane, ayant reçu un traitement antibiotique dans les 2 derniers mois, traitement par un médicament en cours d'investigation au cours des trois derniers mois, patients déjà inclus dans un autre protocole d'évaluation, dont le suivi est jugé aléatoire par l'investigateur, dans l'incapacité de recevoir une information éclairée et d'opposer un refus à sa participation, les personnes privées de liberté par une décision judiciaire ou administrative, les personnes hospitalisées sans consentement, admises dans un établissement sanitaire ou social à d'autres fins que celle de la

recherche, les personnes majeures faisant l'objet d'une mesure de protection légale ou hors d'état d'opposer un refus à sa participation, patient porteur d'une parodontite agressive, patient édenté.

Traitement/Stratégie/Procédures : Aucun traitement ou stratégie ou procédure thérapeutique spécifique.

Nombre de patients : 45 patients au total, soit 3 groupes de 15 patients.

Durée de la recherche : 12 mois, dont 6 mois d'inclusion, 6 mois de suivi.

Retombées attendues : Le bénéfice collectif attendu est basé sur une meilleure connaissance des effets cliniques des biothérapies sur le parodonte et sur une pathologie parodontale éventuellement associée à une PR. Enfin, les effets cliniques qui seront constatés permettront d'établir une systématique transversale dans la prise en charge d'un point de vue bucco-dentaire des patients porteurs de PR et sous traitement par biothérapies.

« Etude prospective sur l'évolution de la parodontite chez les patients traités par immunothérapie dans le cadre de la polyarthrite rhumatoïde »

ANNEXE 2 - FORMULAIRE D'INFORMATION

RESPONSABLE : PR JACQUES-OLIVIER PERS, CHU DE BREST – 2 RUE AUGUSTE LE FAUX 29200 BREST

PARODONTOLOGISTE : SEBASTIEN BEUZIT

Pôle d'Odontologie - CHU Brest - UFR D'ODONTOLOGIE.

Ce document est remis au patient, avec un double dans son dossier.

Madame, Monsieur,

Le service d'odontologie du CHU de Brest réalise une étude de soins courants sur l'évolution des parodontites chez les patients traités par immunothérapie. Vous trouverez ci-dessous le formulaire d'information relatif à cette étude. Sauf opposition exprimée de votre part, le suivi ci-dessous décrit vous sera proposé. Vous pourrez à tout moment revenir sur votre décision de non-opposition en contactant le responsable de l'étude (coordonnées ci-dessus).

Votre rhumatologue vous a diagnostiqué une polyarthrite rhumatoïde, et vous a prescrit un traitement par biothérapie (Infliximab : Remicade®, Tocilizumab : Roactembra® ou Rituximab : Mabthera®) ; un immunosuppresseur .

Les données médicales et scientifiques actuelles laissent penser que les parodontites sont plus sévères et plus fréquentes chez les polyarthritiques que dans le reste de la population.

Les maladies parodontales, gingivites et parodontites, sont des maladies causées par des bactéries qui touchent l'ensemble des éléments tissulaires maintenant la dent dans l'os. Les parodontites non traitées peuvent entraîner la perte de dent(s).

On appelle parodonte l'ensemble des éléments maintenant la dent sur les mâchoires. Le traitement par biothérapie que votre rhumatologue vous a prescrit pourrait avoir un effet sur l'état de votre parodonte.

Des études sont donc nécessaires pour savoir si les biothérapies ont un effet plutôt bénéfique ou plutôt défavorable sur l'évolution des parodontites sur les aspects cliniques, qui pourrait évoluer dans des directions opposées. C'est pourquoi nous vous proposons de participer à une étude qui concernera 45 patients porteurs de Polyarthrite Rhumatoïde. Les objectifs de cette étude sont donc de décrire l'évolution de la maladie parodontale chez les patients traités par biothérapie et de rechercher si il existe un profil de risque infectieux sous biothérapie.

Vous pourrez être inclus dans cette étude si vous ;

1. présentez au moins 18 dents permanentes en bouche dont au moins 3 dents ayant un parodonte sain (profondeur au sondage inférieure à 3 mm)
2. êtes assidus, avec une adresse fixe et joignables par téléphone, s'engageant à revenir 6 mois et à prévenir le Pôle d'Odontologie de tout changement éventuel d'adresse et de coordonnées téléphoniques.
3. avez été informé et n'avez pas opposé de refus, ou exprimé votre consentement libre et éclairé par écrit
4. souffrez d'une parodontite chronique

Vous ne serez pas inclus dans cette étude si vous ;

1. présentez une parodontite agressive
2. êtes édenté
3. avez d'autres pathologies (HIV, syndrome de Gougerot Sjögren)
4. avez subi une intervention chirurgicale au cours du mois précédent

5. avez reçu un traitement antibiotique au cours des deux mois précédents

Comment se déroulera pour vous l'étude ? Lors d'une première visite de dépistage en parodontologie, et à la demande de votre rhumatologue, nous vous ferons un examen clinique bucco-dentaire complet, et nous vous interrogerons sur les médicaments que vous prenez et sur vos antécédents. L'examen clinique bucco-dentaire complet n'est pas douloureux, et permettra de définir si vous avez ou non une maladie parodontale. A l'issue de cette consultation, nous vous dirons si vous présentez ou non les signes d'une maladie parodontale.

Si vous présentez une maladie parodontale, nous vous demanderons de revenir à une visite de contrôle 6 mois après et de débiter un traitement lors de cette visite de contrôle. Pendant ces 6 mois, une consultation et un bilan parodontal complet vous seront réalisés et à l'issue des 6 mois, un traitement parodontal vous sera proposé. Il vous sera proposé la prise en charge qui nous semblera la meilleure pour vous, indépendamment de votre participation à cette étude. Enfin, nous vous interrogerons sur les médicaments que vous prenez et les éventuels problèmes de santé divers (même bénins) que vous avez pu avoir depuis la visite précédente.

Nous vous demanderons de revenir à une visite de contrôle à 6 mois parce que vous appartenez à une population à risque du fait de votre maladie rhumatologique. Enfin, nous vous interrogerons sur les médicaments que vous prenez et les éventuels problèmes de santé divers (même bénins) que vous avez pu avoir depuis la visite précédente.

- **Risques encourus**

Il n'y a pas de risque individuel envisagé. Vous ne serez soumis qu'à un examen bucco-dentaire et aucun risque individuel ne peut-être avancé. De même, il n'y a pas de risques ou contraintes psychologiques, ou risques socio-économiques envisagés du fait de votre participation à cette étude.

- **Bénéfices attendus**

Les bénéfices attendus pour vous personnellement sont un examen bucco-dentaire systématique et un suivi parodontal pouvant déboucher sur un traitement parodontal adapté en cas de parodontite.

Le bénéfice collectif attendu est basé sur une meilleure connaissance des effets cliniques des traitements par biothérapies sur le parodonte et sur une pathologie parodontale éventuellement associée à une polyarthrite rhumatoïde.

Enfin, les effets cliniques qui seront constatés permettront d'établir une collaboration systématique entre plusieurs spécialités médicales dans la prise en charge d'un point de vue bucco-dentaire des patients porteurs de polyarthrite rhumatoïde et sous traitement par immunothérapie Infliximab : Remicade®, Tocilizumab : Roactembra® ou Rituximab : Mabthera®.

La balance bénéfique/risque est donc à votre avantage puisqu'une prise en charge bucco-dentaire ne pourra qu'améliorer votre santé parodontale et dentaire.

- **Informations complémentaires**

Votre participation à ce projet est librement consentie. Vous avez le droit de refuser de participer à cette recherche sans avoir à vous justifier. Votre participation n'engendrera pour

vous aucun frais supplémentaire par rapport à ceux que vous auriez dans le suivi habituel de votre maladie.

L'équipe soignante sera à votre disposition pour répondre à toutes vos questions avant, pendant et après l'étude. Prenez le temps d'y réfléchir si vous le souhaitez avant de donner votre réponse. Si vous deviez changer d'avis, vous pourrez interrompre votre participation à tout moment sans aucun préjudice quant à la qualité de votre prise en charge médicale.

Seuls les examens bucco dentaires seront pris en charge, les soins qui pourraient en découler, si vous souhaitez en bénéficier, seront à votre charge .

- **Aspects légaux**

Toutes les informations concernant votre identité seront tenues confidentielles. Aucune publication scientifique résultant de l'étude ne mentionnera votre identité. Dans le cadre de la recherche à laquelle nous vous proposons de participer, un traitement de vos données personnelles va être mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche au regard de l'objectif de cette dernière. A cette fin, des données médicales anonymisées vous concernant seront transmises au Responsable de la recherche. Ces données seront identifiées par un numéro de code. Cette étude conformément à la loi française a été soumise au Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé, dont elle a reçu l'avis favorable, ainsi qu'à la Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL) dont elle a reçu l'autorisation.

Conformément aux dispositions de loi relative aux fichiers informatiques et aux libertés, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification. Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées. Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L 1111-7 du Code de la Santé Publique. Ces droits s'exercent auprès du praticien qui vous suit dans le cadre de la recherche et qui connaît votre identité.

A l'issue de cette étude, et à votre demande, vous pourrez être informé des résultats globaux de l'étude par votre médecin investigateur.

Cette recherche a obtenu l'avis favorable du Comité de Protection des Personne Ouest 6 en date duen application des dispositions de l'article L.1121-1 du code de la Santé Publique

Cadre réservé au service

Nom du patient :

Date information patient :

Opposition exprimée : oui non

Attestation du médecin prescripteur

Les données médicales associées à la recherche seront réunies sur un fichier informatique permettant leur traitement automatisé dans le cadre des recherches. Vous disposez à leur égard d'un droit d'accès, de rectification et d'opposition conformément à la loi

ANNEXE 4 : LISTING INVESTIGATEURS (IDENTITE, FONCTION, SPECIALITE, LIEU D'EXERCICE = ETABLISSEMENT & SERVICE, N° ADELI DES INVESTIGATEURS, COORDONNEES COMPLETES)

NOM	SPECIALITE	LIEU D'EXERCICE	N° ADELI OU N° D'INSCRIPTION A L'ORDRE DES MEDECINS / CHIRURGIENS- DENTISTES
-----	------------	-----------------	---

BREST

Jacques-Olivier PERS	Parodontologie	UFR d'Odontologie de Brest - Laboratoire d'Immunologie CHU Morvan - BP 824 29609 Brest cedex Tel : 02 98 22 33 84 ou 02 98 22 33 30 - Fax : 02 98 22 38 47 Courriel : pers@univ-brest.fr	50980 <input type="checkbox"/> N° ADELI <input type="checkbox"/> N° d'inscription à l'ordre des Médecins <input checked="" type="checkbox"/> N° d'inscription à l'ordre des Chirurgiens-Dentistes
Alain SARAUX	Rhumatologie	Service de Rhumatologie C.H.U. la Cavale Blanche Rue Tanguy Prigent 29609 Brest Tel. : tel 02 98 49 36 27 Courriel : alain.saraux@chu-brest.fr	29/3302 <input type="checkbox"/> N° ADELI <input checked="" type="checkbox"/> N° d'inscription à l'ordre des Médecins <input type="checkbox"/> N° d'inscription à l'ordre des Chirurgiens-Dentistes
Sébastien BEUZIT	Odontologie (interne)	UFR d'odontologie de Brest CHU Morvan – BP 824 29609 Brest cedex tel :02 98 22 33 30 courriel : beuzit.sebastien@gmail.com	

ANNEXE 5 : REFERENCES A LA LITTERATURE SCIENTIFIQUE ET AUX DONNEES PERTINENTES SERVANT DE REFERENCE POUR L'ETUDE.

- Abou-Raya S, Abou-Raya A, Naim A, Abuelkheir H. Rheumatoid arthritis, periodontal disease and coronary artery disease. *Clin Rheumatol* 2007; Aug 29.
- Albandar JM. Global risk factors and risk indicators for periodontal diseases. *Periodontol* 2000. 29, 177-206. 2002
- Al-Katma MK, Bissada NF, Bordeaux JM, Sue J, Askari AD. Control of periodontal infection reduces the severity of active rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol* 2007;13:134-7.
- Arend WP, Cytokine imbalance in the pathogenesis of rheumatoid arthritis: the role of interleukin-1 receptor antagonist. *Semin Arthritis Rheum.* 2001; 30; 1-6;
- Baker PJ, Dixon M, Evans RT, Dufour L, Johnson E, Roopenian DC. 1999. CD4(+) T cells and the proinflammatory cytokines gamma interferon and interleukin-6 contribute to alveolar bone loss in mice. *Infectious Immunology* 67(6):2804-9.
- Bartold PM, Marshall RI, Haynes DR. Periodontitis and rheumatoid arthritis: a review. *J Periodontol* 2005;76(11 Suppl):2006-74.
- Belibasakis GN, Bostanci N, Hashim A, Johansson A, Aduse-Opoku J, Curtis MA, Hughes FJ. Regulation of RANKL and OPG gene expression in human gingival fibroblasts and periodontal ligament cells by *Porphyromonas gingivalis*: a putative role of the Arg-gingipains *Microb Pathog* 2007 ;43 :46-53.
- Biyikoglu B, Buduneli N, Kardesler L, Aksu K, Oder G, Kutukculer N. Evaluation of t-PA, PAI-2, IL-1beta and PGE(2) in gingival crevicular fluid of rheumatoid arthritis patients with periodontal disease. *J Clin Periodontol* 2006 ;33 :605-11.
- Bostanci N, Ilgenli T, Emingil G, Afacan B, Han B, Töz H, Atilla G, et al. Gingival crevicular fluid levels of RANKL and OPG in periodontal diseases: implications of their relative ratio *J Clin Periodontol* 2007 ;34 :367-9
- Bozkurt FY, Yetkin Ay Z, Berker E, Tepe E, Akkus S. Anti-inflammatory cytokines in gingival crevicular fluid in patients with periodontitis and rheumatoid arthritis: a preliminary report. *Cytokine* 2006;35:180-5.
- Craig RG, Boylan R, Yip J, Mijares D, Imam M, Socransky SS, Taubman MA, et al. Serum IgG antibody response to periodontal pathogens in minority populations: relationship to periodontal disease status and progression. *J Periodontal Res* 2002; 37:132-46.
- Craig RG, Yip JK, So MK, Boylan RJ, Socransky SS, Haffajee AD. Relationship of destructive periodontal disease to the acute-phase response. *J Periodontol* 2003; 74:1007-16.
- Cutler CW, Jotwani R, Palucka KA, Davoust J, Bell D, Banchereau J. 1999. Evidence and a novel hypothesis for the role of dendritic cells and *Porphyromonas gingivalis* in adult periodontitis. *Journal of Periodontal Research* 34(7):406-12.
- D'Aiuto F, Nibali L, Parkar M, Suvan J, Tonetti MS. Short-term effects of intensive periodontal therapy on serum inflammatory markers and cholesterol. *J Dent. Res.* 84:269-273; 2005
- DeBowes LJ. 1998. The effects of dental disease on systemic disease. *Veterinary Clinic for North American Small Animal Practices* 28(5):1057-62.
- De Pablo P, Dietrich T, McAlindon TE. Association of periodontal disease and tooth loss with rheumatoid arthritis in the US population. *J Rheumatol* 2008; 35: 70-6.
- Faizuddin M, Bharathi SH, Rohini NV. Estimation of interleukin-1beta levels in the gingival crevicular fluid in health and in inflammatory periodontal disease. *J Periodontal Res* 2003; 38:111-4.
- Furuichi Y, Shimotsu A, Ito H, Namariyama Y, Yotsumoto Y, Hino Y, et al. Associations of periodontal status with general health conditions and serum antibody titers for *Porphyromonas gingivalis* and *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. *J Periodontol* 2003; 74: 1491-7.
- Gagnet J, Chollet-Martin S, Brion M, Hakim J, Gougerot-Pocidal MA, Elbim C. 1998. Interleukin-8 production by polymorphonuclear neutrophils in patients with rapidly progressive periodontitis: an amplifying loop of polymorphonuclear neutrophil activation. *Laboratory Investigations* 78(6):755-62.
- Gamonal J, Acevedo A, Bascones A, Jorge O, Silva A. Levels of interleukin-1 beta, -8, and -10 and RANTES in gingival crevicular fluid and cell populations in adult periodontitis patients and the effect of periodontal treatment. *J Periodontol* 2000;71:1535-45.
- Gargiulo AV, Robinson J, Toto PD, Gargiulo AW Identification of rheumatoid factor in periodontal disease. *J Periodontol* 1982; 53:568-577
- Garlet GP, Cardoso CR, Silva TA, Ferreira BR, Avila-Campos MJ, Cunha FQ, et al. Cytokine pattern determines the progression *Oral Microbiol Immunol* 2006 ;21 :12-20.
- Gleissner C, Willershausen B, Kaesser U, Bolten WW. The role of risk factors for periodontal diseases in patients with rheumatoid arthritis *J Med Res* 1998;3; 387-392

- Greenwald RA, Kirkwood K. 1999 Adult periodontitis as a model for rheumatoid arthritis (with emphasis on treatment strategies) *J Rheumatol.* 1999 ; 26:1650-3.
- Hamevose-Poulsen A, Sorensen LK, Stoltze K, Bendtzen K, Holmstrup P. Cytokine profiles in peripheral blood and whole blood cell cultures associated with aggressive periodontitis, juvenile idiopathic arthritis, and rheumatoid arthritis. *J Periodontol* 2005;76:2276-85.
- Helenius LM, Meurman JH, Helenius I, Kari K, Hietanen J, Suuronen R, Hallikainen D, et al. Oral and salivary parameters in patients with rheumatic diseases. *Acta Odontol Scand* 2005;63:284-93.
- Helminen-Pakkala E., Laine V., The relationship between periodontal findings and articular involvement in a group of subjects suffering from rheumatoid arthritis. *Proc Finn Dent Soc* 1973; 69; 52-55
- Horwood NJ, Kartsogiannis V, Quinn JM, Martin TJ, Gillespie MT. Activated T lymphocytes support osteoclast formation in vitro. *Biochem Biophys Res Commun.* 1999;265; 144-150
- Hugoson A, Norderyd O. Has the prevalence of periodontitis changed during the last 30 years? *J Clin Periodontol* 2008; 35 (Suppl. 8): 338–345.
- Johnson RB, Wood N, Serio FG, Interleukin 11 and Il-17 and the pathogenesis of periodontal disease. *J Periodontol* 2004; 75:37-43
- Kawai T, Matsuyama T, Hosokawa Y, Makihira S, Seki M, Karimbus NY, et al. B and T lymphocytes are the primary sources of RANKL in the bone resorptive lesion of periodontal disease. *Am J Pathol* 2006;169 :987-98.
- Kinane DF, Lappin DF, Koulouri O, Buckley A. 1999. Humoral immune responses in periodontal disease may have mucosal and systemic immune features. *Clinical Experimental Immunology* 115(3):534-41.
- Kobayashi T, Ito S, Kuroda T, Yamamoto K, Sugita N et al. The interleukin – 1 and Fc gamma receptors in gene polymorphisms in Japanese patients with rheumatoid arthritis and periodontitis. *J Periodontol* 2007; 78; 2311-2318
- Kubar A, Saygun I, Ozdemir A, Yapar M, Slots J. Real-time polymerase chain reaction quantification of human cytomegalovirus and Epstein-Barr virus in periodontal pockets and the adjacent gingiva of periodontitis lesions. *J Periodontal Res* 2005;40:97-104.
- Kong YY, Feige U, Sarosi I, Bolon B, Tafuri A, Morony S, Caparelli C et al. Activated T cells regulate bone loss and joint destruction in adjuvant arthritis through osteoprotegerin ligand. *Nature* 1999; 402:304-309
- Lerner UH. New molecules in the tumor necrosis factor ligand and receptor superfamilies with importance for physiological and pathological bone resorption. *Crit Rev Oral Bio Med*2004;15: 64-81
- Lu HK, Chen YL, Chang HC, Li CL, Kuo MY. Identification of the osteoprotegerin/receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand system in gingival crevicular fluid and tissue of patients with chronic periodontitis. *J Periodontol Res* 2006;41:354-60.
- Lundberg K, Kinloch A, Fisher BA, Wegner N, Wait R, Charles P, Mikuls TR, Venables PJ. Antibodies to citrullinated alpha-enolase peptide 1 are specific for rheumatoid arthritis and cross-react with bacterial enolase. *Arthritis Rheum.* 2008 Oct;58(10):3009-19.
- Marotte H, Farge P, Gaudin P, Alexandre C, Mouglin B, Miossec P. The association between periodontal disease and joint destruction in rheumatoid arthritis extends the link between the HLA-DR shared epitope and severity of bone destruction. *Ann Rheum Dis.* 2006 Jul;65(7):905-9
- McGraw WT, Potempa J, Farley D, Travis J. Purification, characterization, and sequence analysis of a potential virulence factor from *Porphyromonas gingivalis*, peptidylarginine deiminase. *Infect Immun* 1999 ;67 :3248-56
- Mercado FB, Marshall RI, Klestov AC, Barold PM. Relationship between rheumatoid arthritis and periodontitis. *J Periodontol* 2001; 72:779-87.
- Mercado FB, Marshall RI, Klestov AC, Bartold PM. Is there relationship between rheumatoid arthritis and periodontal disease. *J Clin Periodontol* 27:267-272; 2000
- Mercado FB, Marshall RI, Bartold PM. Inter-relationships between rheumatoid arthritis and periodontal disease A review. *J Clin Periodontol* 30:761-772; 2003
- Miranda LA, Fischer RG, Sztajn bok FR, Johansson A, Figueredo CM, Gustafsson A. Increased interleukin-18 in patients with juvenile idiopathic arthritis and early attachment loss. *J Periodontol* 2005;76:75-82
- Miranda LA, Braga F, Fischer RG, Sztajn bok FR, Figueredo CM, Gustafsson A. Changes in periodontal and rheumatological conditions after 2 years in patients with juvenile idiopathic arthritis. *J Periodontol* 2006 ;77 :1695-700.
- Miranda LA, Islabao AG, Fischer RG, Figueredo CM, Oppermann RV, Gustafsson A. Decreased interleukin-1beta and elastase in the gingival crevicular fluid of individuals undergoing anti-inflammatory treatment for rheumatoid arthritis. *J Periodontol* 2007 ;78 :1612-9.

- Moen K, Brun JG, Madland TM, Tynning T, Jonsson R. Immunoglobulin G and A antibody responses to *Bacteroides forsythus* and *Prevotella intermedia* in sera and synovial fluids of arthritis patients. *Clin Diagn Lab Immunol* 2003 Nov;10(6):1043-50.
- Moen K, Brun JG, Valen M, Skartveit L, Eribe EK Olsen I, Jonnson R. Synovial inflammation in active theumatoid arthritis and psoriatic arthritis facilitates trapping of a varitety of oral bacteria DNAs. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24:656-663
- Ogrendik M, Kokino S, Ozdemir F, Bird PS, Hamlet S. Serum antibodies to oral anaerobic bacteria in patients with rheumatoid arthritis *Md Gen Med* 200;57:2
- Pers JO, Saraux A, Pierre R, Youinou P. Anti TNF-alpha immunotherapy is associated with increased gingival inflammation without clinical attachment loss in subjects with rheumatoid arthritis. *J Periodontol.* 2008 ; 79:1645-51.
- Rams TE, Listgarten MA, Slots J. Utility of 5 major putative periodontal pathogens and selected clinical parameters to predict periodontal breakdown on maintenance care. *J Clin Peridontol* 1996;23:346-54.
- Rams TE, Listgarten MA, Slots J. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis* subgingival presence, species-specific serum immunoglobulin G antibody levels, and periodontitis disease recurrence. *J Peridontal Res* 2006;41:228-34.
- Renvert S, Pesson GR. Patient-based assessments of clinical periodontal conditions in relation to alveolar bone loss. *J Clin Periodontol* 2004 ;31 : 208-13.
- Ribeiro J, Leao A, Novaes AB. Periodontal infection as a possible severity factor for rheumatoid arthritis. *J Clin Periondotol* 2005;32:412-6.
- Roseinstein ED, Greenwald RA, Kushner LJ, Weissmann G. Hypothesis: the humoral immune response to oral bacteria provides a stimulus for the development of rheumatoid arthritis. *Inflammation* 2004; 28:311-318
- Sato K, Suematsu A, Okammoto K, Yamaguchi A, Morishita Y et al. Th17 functions as an osteoclastogenic helper T cell subset that links T cell activation and bone destruction. *J Exp Med* 2006; 203:2673-2682
- Saygun I, Sahin S, Ozdemir A, Kurtis B, Yapar M, Kubar A, Ozcan G. Detection of human viruses in patients with chronic periodontitis and the relationship between viruses and clinical parameters. *J Periodontol* 2002;73:1437-43.
- Scardina GA, Messina P. Microvascular periodontal alterations: a possible relationship between periodontitis and rheumatoid arthritis. *Clin Hemorheol Microcirc* 2007; 37:229-35.
- Sheiham A., Nicolau B. Evaluation of social and psychological factors in periodontal diseases *Periodontol* 2000 2005;39:118-131;
- Sigusch B, Klinger G, Glockmann E, Simon HU. 1998. Early-onset and adult periodontitis associated with abnormal cytokine production by activated T lymphocytes. *Journal of Periodontology* 69(10):1098-104.
- Silva-Boghossian CM, Amaral CS, Maia LC, Luiz RR, Colombo AP : Manual and electronic probing of the periodontal attachment level in untreated periodontitis : a systematic reviev. *J Dent.* 2008; 36 :651-657 .
- Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, Ramos-Remus C, Rovensky J, Alecock E, Woodworth T, Alten R; OPTION Investigators. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet.* 2008;371:987-97.
- Snyderman R, McCarty GA. Analogous mechanisms of tissue destruction in rheumatoid arthritis and periodontal disease. S.E Mergenhausen eds. American Society of Microbiology edition. Wahington DC:RJ Genco, SE Mergenhausen, eds.1982
- Soory M. Periodontal diseases and rheumatoid arthritis: a coincident model for therapeutic intervention? *Curr Drug Metab* 2007 ;8 :750-7.
- Taubman MA, Valverde P, Han X, Kawai T. Immune response: the key to bone resorption in periodontal disease. *J Periodontol* 2005;76(11 Suppl):2033-41.
- Van Winkelhoff AJ, Loos BG, van der Reijden WA, van der Velden U. *Porphyromonas gingivalis*, *Bacteroides forsythus* and other putative periodontal pathogens in subjects with and without periodontal destruction. *J Clin Periodontol.* 2002 Nov;29(11):1023-8.
- Vernal R, Dutzan N, Chaparro A, Puente J, Antonieta Valenzuela M, Gamonal J, Levels of IL-17 in gingival crevicular fluid and in supernatants of cellular cultures of gingival tissue from patients with chronic periodontitis. *J ILin Periodontol* 200; 532: 383-389.
- Yaniv M, Blabir-Gurman A, Machtei EE. Anti-Tumor necrosis factor alpha therapy and periodontal parameters in patients with rheumatoid arthritis. *J periodontal.* 2009;80:1414-1420.
- Yokota S, Imagawa T, Mori M, Miyamae T, Aihara Y, Takei S, Iwata N, Umebayashi H, Murata T, Miyoshi M, Tomiita M, Nishimoto N, Kishimoto T. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with

systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. *Lancet*. 2008;371:998-1006.

- Yoshida A, Nakano Y, Yamashita Y, Oho T, Ito H, Kondo M et al. Immunodominant region of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* 40-kilodalton heat shock protein in patients with rheumatoid arthritis *J Dent Res* 2001;80:346-350

-Yu JJ, Ruddy MJ, Wong GC, Sfintescu C, Baker PJ, Smith JB, et al. An essential role for IL-17 in preventing pathogen-initiated bone destruction: recruitment of neutrophils to inflamed bone requires IL-17 receptor-dependent signals. *Blood* 2007;109:3794-802.

ANNEXE 6 : CAHIER D'OBSERVATION / BORDEREAU DE RECUEIL DE DONNEES / QUESTIONNAIRES

Les **données** suivantes seront **recueillies dans le cahier d'observation** :

- **J0** : Fiche de liaison Rhumatologue / parodontologue = données démographiques, Antécédents / Pathologies concomitantes significatifs, traitements en cours, date de diagnostic de la PR, Histoire de la maladie / évolution, traitements de la PR, date de début de traitement envisagé, Examen parodontal = Bilan et état bucco dentaire, relevé des indices cliniques, informations sur la réalisation ces prélèvements, habitudes de vie (tabac, alcool),.

- **M6** : événements médicaux significatifs depuis J0, traitements en cours évolution de la PR, Examen parodontal = Bilan et état bucco dentaire, relevé des indices cliniques , habitudes de vie (tabac, alcool).