



HAL
open science

La sixième complication du diabète

Anne-Christine Durand

► **To cite this version:**

Anne-Christine Durand. La sixième complication du diabète. Autre [q-bio.OT]. 2012. dumas-00844430

HAL Id: dumas-00844430

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00844430>

Submitted on 15 Jul 2013

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.

**THÈSE POUR L'OBTENTION DU DIPLOME D'ÉTAT DE
DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE**

**Année : 2012
Thèse N° : 29017**

présentée par

Anne-Christine Durand

Née le 10/06/1986 à Brest

Préparée à l'UFR d'odontologie de BREST

La sixième complication du diabète

Thèse soutenue le 12 Novembre 2012

devant le jury composé de :

Pr Jacques-Olivier PERS

Professeur des Universités

Université de Bretagne occidentale-U.F.R. d'odontologie de Brest

Président-Directeur

Dr Bertrand PIVER

Maitre de conférences des universités

Université de Bretagne occidentale-U.F.R. d'odontologie de Brest

Assesseur

Dr Julien DEMOERSMAN

Maitre de conférences des universités-Associé

Université de Bretagne occidentale-U.F.R. d'odontologie de Brest

Assesseur

Dr Sébastien BEUZIT

Assistant

Université de Bretagne occidentale-U.F.R. d'odontologie de Brest

Assesseur

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 2012-2013

DOYEN

Monsieur Alain ZERILLI

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

57-03 Sciences Biologiques

Monsieur Jacques-Olivier PERS

58-01 Odontologie Conservatrice

Monsieur Reza ARBAB CHIRANI

58-02 Prothèse

Monsieur Gérard DERRIEN

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS

56-01 Pédodontie

Monsieur Hervé FORAY

56-01 Pédodontie

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)

57-01 Parodontologie

Monsieur Julien DEMOERSMAN Associé

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

Madame Laëtitia LE POTTIER

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

56-02 Orthopédie Dento Faciale

Madame Kristelle MELONE-BODERE

57-01 Parodontologie

Monsieur Sébastien BEUZIT

57-01 Parodontologie

Monsieur Jérémy SANTUCCI

57-02 Chirurgie Buccale et Pathologique

Madame Julie LELIEVRE

57-02 Chirurgie Buccale et Pathologique

Monsieur Cédric LANSONNEUR

58-01 Odontologie Conservatrice

Madame Emilie THIEBAUT

58-01 Odontologie Conservatrice

Madame Charlotte GOUEDARD

58-02 Prothèse

Monsieur Bassem HIJAZI

58-02 Prothèse

Monsieur Gabriel SCOLAN

ASSISTANTS ASSOCIES

57-03 Sciences Biologiques

Monsieur Pierre POCHARD

Mes remerciements vont

A Monsieur le Professeur Jacques-Olivier PERS

Docteur en Chirurgie Dentaire

Professeur des Universités

Directeur de l'EA2216 « Immunologie et Pathologie »

Qui me fait l'honneur de présider cette thèse.

Merci de m'avoir suggéré ce sujet, de m'avoir conseillée et soutenue au cours de l'élaboration de ce travail en tant que directeur de thèse.

Recevez tous mes remerciements pour la qualité de votre enseignement et l'expression de mon plus profond respect.

A Monsieur le Docteur Bertrand PIVER

Docteur en Chirurgie Dentaire

Maitre de Conférences des Universités

Qui nous fait l'honneur d'être membre du jury.

Soyez remercié pour votre enseignement, votre humanité et votre accessibilité.

Veillez trouver ici, l'expression de ma plus grande considération.

A Monsieur le Docteur Julien DEMOERSMAN

Docteur en Chirurgie Dentaire

Maitre de Conférences des Universités – Associé

Qui nous fait l'honneur d'être membre de ce jury.

Veillez agréer l'expression de toute ma considération et de mes sincères remerciements.

A Monsieur le Docteur Sébastien BEUZIT

Docteur en Chirurgie Dentaire

Assistant au Service d'Odontologie

Qui nous fait l'honneur d'être membre du jury.

Tous mes remerciements pour vos encouragements, votre sympathie et votre disponibilité.

Recevez ici l'expression de mon profond respect.

A Mesdames et Messieurs les Professeurs, Maitres de Conférences, Assistants et Attachés de la Faculté de Chirurgie Dentaire de Brest.

Au Personnel de la Faculté de Chirurgie Dentaire de Brest.

Au Personnel du service d'odontologie du C.H.U. Morvan à Brest.

A mes parents et à mes frères pour leur soutien et leurs encouragements tout au long de mes études.

En souvenir de mes grands-parents.

A toute ma famille et particulièrement à Marine, merci d'être toujours là.

A Gaël, pour sa patience et ses encouragements.

A mes futures consœurs et amies : Fanny, Hélène, Laure, Nadège et Vanessa c'était une chance de vous avoir près de moi pendant ces études.

A mes amis et particulièrement à Elisabeth, Céline et Maryline merci pour votre soutien.

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

BREST, le

DURAND, Anne-Christine

Signature.

LA SIXIEME COMPLICATION DU DIABETE

PLAN

| | Page |
|--|-----------|
| INTRODUCTION | 13 |
| CHAPITRE 1. MECANISMES IMPLIQUES | 16 |
| 1.1. Le diabète | 17 |
| 1.2.1. Définition | 17 |
| 1.2.1.1. Le diabète de type 1 | 17 |
| 1.2.1.2. Le diabète de type 2 | 17 |
| 1.2.2. Epidémiologie | 18 |
| 1.2.2.1. Epidémiologie mondiale | 18 |
| 1.2.2.2. Epidémiologie en France | 19 |
| 1.2.3. Diagnostic et suivi | 20 |
| 1.2.3.1. La glycémie | 20 |
| 1.2.3.2. L'hémoglobine glyquée (HbA1c) | 21 |
| 1.2.4. Etiologie et immunopathologie | 21 |
| 1.2.4.1. Diabète de type 1 | 21 |
| 1.2.4.1.1. Etiologie | 22 |
| 1.2.4.1.1.1. Les facteurs génétiques | 22 |
| 1.2.4.1.1.2. Les facteurs environnementaux | 23 |
| 1.2.4.1.2. Immunologie | 23 |
| 1.2.4.2. Diabète de type 2 | 24 |
| 1.2.4.2.1. Etiologie | 24 |
| 1.2.4.2.1.1. Les facteurs génétiques | 24 |
| 1.2.4.2.1.2. Les facteurs environnementaux | 24 |
| 1.2.4.2.2. Immunologie | 25 |
| 1.2.4.2.2.1. Mécanismes de l'insulinorésistance | 25 |
| 1.2.4.2.2.2. Mécanismes du déficit insulinosécrétoire | 28 |
| 1.2.4.3. Les complications à long terme du diabète | 29 |
| 1.2.4.3.1. Les principales complications à long terme | 29 |
| 1.2.4.3.2. Physiopathologie des complications du diabète | 30 |
| 1.2.4.4. Le diabète et l'inflammation | 32 |
| 1.3. La maladie parodontale | 33 |
| 1.3.1. Définition | 33 |
| 1.3.2. Epidémiologie et facteurs de risques | 33 |
| 1.3.2.1. Le facteur bactérien | 33 |
| 1.3.2.2. Les facteurs constitutionnels | 34 |
| 1.3.2.3. La susceptibilité aux infections | 34 |
| 1.3.2.4. Les facteurs hormonaux | 34 |
| 1.3.2.5. Les habitudes de vie | 34 |

| | |
|---|-----------|
| 1.3.3. Diagnostic | 34 |
| 1.3.4. Physiopathologie et immunopathologie | 35 |
| 1.3.4.1. Agression bactérienne | 35 |
| 1.3.4.2. Dérèglement de la réponse immunitaire | 37 |
| 1.3.4.2.1. Les polymorphonucléaires neutrophiles (PMN) | 37 |
| 1.3.4.2.2. Les médiateurs de l'inflammation | 38 |
| 1.3.4.2.2.1. Les médiateurs pro-inflammatoires | 38 |
| 1.3.4.2.2.1.1. Les cytokines | 38 |
| 1.3.4.2.2.1.2. Les prostaglandines | 39 |
| 1.3.4.2.2.2. Les cytokines anti-inflammatoires : | 39 |
| 1.3.4.2.3. Orientation de la réponse immunitaire et rôle des lymphocytes | 40 |
| 1.3.4.3. Maladie parodontale et auto-immunité | 43 |
| 1.3.4.4. Destructures tissulaires | 43 |
| 1.3.4.4.1. Rôle des métalloprotéinases | 43 |
| 1.3.4.4.2. L'axe RANK/RANKL | 44 |
| 1.3.4.4.3. Rôle des radicaux libres | 44 |
| | |
| CHAPITRE 2. LIENS ENTRE LES PATHOLOGIES BUCCALES ET LE DIABETE | 46 |
| | |
| 2.1. Impact du diabète sur la cavité buccale | 47 |
| | |
| 2.1.1. Impact du diabète sur la maladie parodontale | 47 |
| | |
| 2.1.2. Autres atteintes buccales liées au diabète | 48 |
| | |
| 2.2. Impact de la maladie parodontale sur le diabète | 49 |
| | |
| CHAPITRE 3. MECANISMES IMPLIQUES DANS LA RELATION BIDIRECTIONNELLE DIABETE – MALADIE PARODONTALE | 51 |
| | |
| 3.1. Mécanismes de l'impact du diabète sur le parodonte | 52 |
| 3.1.1. Rôle de l'obésité | 52 |
| 3.1.2. Altération des cellules immunitaires | 52 |
| 3.1.3. Altération du métabolisme des tissus | 52 |
| 3.1.4. Liaison AGE-RAGE | 53 |
| | |
| 3.2. Mécanismes de l'impact des maladies parodontales sur le diabète | 54 |
| | |
| CHAPITRE 4. LE TRAITEMENT DE LA MALADIE PARODONTALE A-T-IL UN IMPACT POSITIF SUR LE DIABETE ? | 56 |
| | |
| 4.1. Justification et principales méta-analyses | 57 |

| | |
|--|-----------|
| 4.2. La méta-analyse du groupe cochrane collaboration (simpson <i>et al.</i>, 2010) | 58 |
| 4.3. De nouvelles études nécessaires ? | 60 |
| CHAPITRE 5. LA PLACE DE LA SANTE BUCCO-DENTAIRE DANS LA GESTION DU DIABETE | 62 |
| 5.1. Impact des traitements bucco-dentaires sur la santé générale des diabétiques | 63 |
| 5.2. L'accès des diabétiques aux soins bucco-dentaires | 64 |
| 5.2.1. Le défaut d'information | 64 |
| 5.2.2. La prise en charge des diabétiques au cabinet dentaire | 64 |
| 5.2.3. Evolution de la place des soins buccodentaires dans la gestion du diabète | 65 |
| CONCLUSION | 68 |
| REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES | 70 |

INTRODUCTION

Le diabète est une maladie très répandue qui ne cesse de s'étendre à travers le monde et on parle désormais d'une véritable épidémie puisqu'en 2011, 366 millions de diabétiques étaient diagnostiqués à travers le monde. Les deux principaux types de diabète : diabète de type 1 et de type 2 sont à l'origine, par l'intermédiaire de l'hyperglycémie chronique qu'ils engendrent, de complications à long terme touchant de nombreux organes tels que les yeux, les reins, les nerfs et les vaisseaux. Ces complications sont responsables d'une augmentation de la morbidité et de la mortalité au sein de ces populations et constituent un véritable problème de santé publique.

Le diabète de type 1, maladie auto-immune, et le diabète de type 2, maladie « auto-inflammatoire » constituent les deux principaux types de diabète. Bien qu'ils aient des origines physiopathogéniques différentes, les processus inflammatoires interviennent à plusieurs niveaux dans l'initiation et/ou la progression de ces pathologies et de leurs complications.

Au cours de ce travail, nous nous sommes intéressés à ce que Løe définissait dès 1993, comme la sixième complication du diabète, la maladie parodontale (Løe, 1993). Cette pathologie touche également une part importante de la population générale. Elle se caractérise par l'altération et la destruction des tissus parodontaux et constitue l'une des causes principales de la perte des dents. La présence de bactéries pathogènes est indispensable à son développement mais sa progression est essentiellement liée à un dérèglement de la réponse immunitaire avec une surproduction de médiateurs de l'inflammation.

Le déséquilibre glycémique serait responsable d'une réponse immune inadaptée face au processus infectieux, se traduisant par des atteintes plus fréquentes et plus sévères.

Plus récemment, sur les bases du partage de facteurs inflammatoires communs au diabète et à la maladie parodontale, la réciproque a émergé considérant la maladie parodontale comme un facteur de risque du déséquilibre glycémique et donc des complications à long terme du diabète.

Plusieurs études ont alors tenté de répondre à la question d'un possible impact positif des traitements parodontaux sur l'équilibre glycémique et par conséquent sur la santé générale des diabétiques.

Le but de cet ouvrage bibliographique est de faire le point sur les connaissances scientifiques dans ce domaine et d'évaluer l'impact de ces études sur la prise en charge buccodentaire des diabétiques. Il est structuré en 5 parties :

- La première partie s'attache à définir les pathologies impliquées et leurs aspects immunopathologiques.
- La deuxième partie présente d'une part, les différentes études qui témoignent de l'impact du diabète sur la santé buccale et particulièrement sur le parodonte. D'autre part les études plus

récentes qui témoignent de l'influence des maladies parodontales sur l'équilibre du diabète et ses complications à long terme.

- La troisième partie s'attache à expliquer les différents mécanismes pathogéniques qui sous-tendent cette influence réciproque.
- La quatrième partie rassemble différentes études et méta-analyses qui ont cherché à répondre à la question qui se pose alors : les traitements parodontaux ont-ils un impact positif sur l'équilibre du diabète ?
- La cinquième et dernière partie s'attachera à traduire l'impact de telles études sur la prise en charge bucco-dentaire des diabétiques.

CHAPITRE 1.
MECANISMES IMPLIQUES

1.1. Le diabète

1.2.1. Définition

Le diabète est défini comme une affection métabolique, caractérisée par une hyperglycémie (taux de sucre dans le sang trop élevé) liée à une déficience, soit de la sécrétion, soit de l'action de l'insuline, ou des deux.

L'insuline est une hormone produite par le pancréas, indispensable à la pénétration du glucose sanguin dans les cellules. Lorsqu'elle fait défaut le taux de sucre augmente dans le sang, or l'organisme est très sensible à ces variations : la chronicité de l'hyperglycémie est responsable de complications à long terme touchant de nombreux organes notamment les yeux, les reins, les nerfs, le cœur et les vaisseaux. (Fédération Internationale du Diabète, 2011)

La grande majorité des cas de diabète se répartissent en deux catégories : le diabète de type 1 et le diabète de type 2. Les autres cas de diabète sont le diabète gestationnel défini comme une intolérance au glucose débutante ou découverte la première fois pendant la grossesse (Cosson, 2010) ou d'autres types plus spécifiques car liés à : des défauts génétiques des cellules β , des défauts génétiques de l'action de l'insuline, des maladies du pancréas exocrine, des endocrinopathies, secondaire à la prise de médicaments ou de substances chimiques, secondaire à une infection, des formes non communes de diabètes immuns ou des diabètes associés à des syndromes génétiques. (Fédération Internationale du Diabète, 2011)

1.2.1.1. Le diabète de type 1

Le diabète de type 1 est une maladie auto-immune caractérisée par la destruction des cellules β des îlots de Langerhans du pancréas, responsable d'une carence absolue de la sécrétion d'insuline. Le début de la maladie est souvent brutal et les injections d'insuline deviennent généralement indispensables à la survie des personnes qui en sont atteintes. Cette forme de diabète se manifeste plus fréquemment chez les enfants ou les adolescents mais son apparition chez l'adulte n'est pas exclue et est dans ce cas souvent moins brutale. (Monnier, 2010)

1.2.1.2. Le diabète de type 2

Le diabète de type 2 est caractérisé par une résistance à l'insuline et une carence relative de la sécrétion d'insuline. Son apparition est lente : il peut évoluer avec un degré d'hyperglycémie suffisant pour causer les changements pathologiques et fonctionnels dans de nombreux tissus mais sans symptômes cliniques et donc sans être diagnostiqué pendant plusieurs années. Cette forme de diabète

s'établie le plus souvent chez des personnes adultes et très majoritairement en surpoids. (Monnier, 2010)

1.2.2. Epidémiologie

1.2.2.1. Epidémiologie mondiale

Selon la Fédération Internationale du Diabète (FID), l'épidémie mondiale du diabète a explosé pour toucher en 2011, 366 millions de personnes, soit 8,3 % de la population adulte. Si cette tendance se poursuit, 552 millions de personnes environ, soit un adulte sur 10, seront atteintes de diabète d'ici 2030, ce qui représente près de 10 millions de nouveaux cas par an. Notons de plus que le nombre de personnes atteintes du diabète mais non diagnostiqué est estimé à 183 millions.

Environ 80 % des diabétiques vivent dans des pays à faible et moyen revenus et la prévalence est supérieure dans les zones urbaines par rapport aux zones rurales, avec une atteinte plus grande des groupes sociaux défavorisés. Les principaux éléments responsables de l'augmentation du diabète sont les changements de style de vie et le vieillissement des populations. En 2011, la tranche d'âge la plus touchée par le diabète, est représentée par les 40-59 ans qui totalisent 179 millions de personnes. (Fédération Internationale du Diabète, 2011)

Le diabète de type 2, responsable pour près de 90% des chiffres énoncés, est un problème de santé mondial. Sa prévalence est fortement associée à l'ethnie mais son développement accéléré s'est effectué, dans la plupart des pays, en parallèle avec les changements culturels et sociaux rapides : l'urbanisation croissante, les changements alimentaires, la réduction de l'activité physique, et avec le vieillissement démographique. C'est pourquoi la prévention du diabète de type 2 repose essentiellement sur des modifications du style de vie, une modification de l'alimentation et de la pratique sportive. (Monnier, 2010)

Bien que moins fréquent le diabète de type 1, qui totalise 5 à 10% des cas de diabète, augmente d'année en année, tant dans les pays riches que dans les pays pauvres. Son incidence augmente rapidement et régulièrement et la tranche d'âge 0-4 ans semble la plus touchée. Ainsi selon la FID, 78 000 enfants développent chaque année le diabète de type 1. Les raisons évoquées sont diverses et mal élucidées : facteur alimentaire (introduction précoce de produits laitiers), facteur infectieux (certains virus sont associés au phénomène d'auto-immunité), théorie de l'hygiène (l'accroissement des maladies auto-immunes pourrait être favorisé par la diminution des maladies infectieuses de l'enfance). La prévention est ici hors de mise car on ne sait pas sur quels facteurs extérieurs agir. (Monnier, 2010)

1.2.2.2. Epidémiologie en France

L'Institut de Veille Sanitaire (InVS) rapporte, d'après l'analyse du Régime général de l'assurance maladie, une prévalence du diabète traité pharmacologiquement en France de 4,4 % de la population, soit 2,9 millions de personnes en 2009. Cette prévalence augmente de manière continue et cela devrait se poursuivre avec le vieillissement de la population, l'augmentation de l'espérance de vie des diabétiques et l'augmentation de la prévalence de l'obésité. La prévalence et/ou l'incidence du diabète sont très élevées dans les Départements d'Outre Mer, et plus élevées dans certains départements de métropole, notamment dans le Nord, le Nord-Est et certains départements d'Ile-de-France. (Fagot-Campagna *et al.*, 2010b)

Il ressort de l'enquête épidémiologique descriptive ENTRED 2007 (Echantillon national témoin représentatif des personnes diabétiques), que la grande majorité des personnes (92 %) ont un diabète de type 2. Avant 45 ans, plus de la moitié (54 %) a un diabète de type 1, mais il devient ensuite plus marginal (8 % entre 45 et 54 ans ; 3 % entre 55 et 64 ans ; moins de 1 % au-delà). Cette population diabétique (type 1 et type 2 confondus) est âgée : la moyenne d'âge est de 65 ans et un quart a 75 ans ou plus, et souvent peu aisée financièrement. Sur l'ensemble de l'échantillon représentatif, 77% des personnes diabétiques sont nées en France, 12% dans un pays du Maghreb et 11% dans d'autres pays. (Fagot-Campagna *et al.*, 2010a)

1.2.3. Diagnostic et suivi

1.2.3.1. La glycémie

Le diagnostic du diabète repose sur la mesure de la glycémie (taux de sucre dans le sang), pour cela trois méthodes sont possibles et en l'absence d'hyperglycémie sans équivoque chacune doit être confirmée un autre jour par la répétition d'une de ces trois méthodes. Le patient sera considéré comme diabétique dans les situations suivantes : (American Diabetes Association, 2009)

- Glycémie à jeun (absence d'apport calorique depuis au moins 8 heures) : ≥ 126 mg/dl ou 7 mmol/l
- Glycémie à un moment quelconque de la journée en présence des signes cliniques d'hyperglycémie (polyurie, polydipsie, perte de poids inexplicée souvent associée à une polyphagie) : ≥ 200 mg/dl ou 11,1 mmol/l
- Glycémie à la 2^e heure d'une HGPO (hyperglycémie provoquée par voie orale selon les recommandations de l'OMS en utilisant une charge orale en glucose anhydre égale à 75g dissout dans de l'eau) : ≥ 200 mg/dl ou 11,1 mmol/l

La valeur normale de la glycémie est < 100 mg/dl à jeun et < 140 mg/dl à la deuxième heure d'une HPGO. Ainsi un groupe intermédiaire de sujets apparait dont les niveaux de glucose sanguin, bien que ne répondant pas aux critères diagnostiques du diabète, sont néanmoins trop élevés pour être considérés comme normaux :

- Si la glycémie à jeun est comprise entre 100 et 125 mg/dl (ou entre 5,6 et 6,9 mmol/l) on parlera d'anomalie de la glycémie à jeun (AGJ).
- Si à la 2^{ème} heure d'une HGPO la glycémie est comprise entre 140 et 199 mg/dl (ou entre 7,8 et 11,1 mmol/l) on parlera d'intolérance au glucose (IG).

L'IG et l'AGJ ne sont pas des entités cliniques en elles-mêmes mais des facteurs de risque d'un futur diabète ou de maladies cardiovasculaires. (American Diabetes Association, 2009)

1.2.3.2. L'hémoglobine glyquée (HbA1c)

Le dosage de l'hémoglobine glyquée permet d'obtenir une estimation de la glycémie moyenne au cours des deux à trois derniers mois. Sa valeur est exprimée en pourcentage et permet la surveillance de l'équilibre glycémique (Procopiu, 2006). Il s'agit principalement d'un élément de suivi, mais un niveau $\geq 6,5\%$ d'HbA1c, déterminé par chromatographie en phase liquide à haute performance, à deux reprises, à récemment été intégré aux critères diagnostiques du diabète par l'ADA (American Diabetes Association, 2010).

La glycation est une réaction non enzymatique au cours de laquelle le glucose se lie aux protéines de manière irréversible. Le degré de glycation des protéines, et donc de l'hémoglobine dépend de l'exposition au glucose, donc du niveau de la glycémie et du temps d'exposition à une glycémie donnée. Une corrélation a été établie entre le taux moyen de glycémie et le pourcentage d'HbA1c (Procopiu, 2006).

Un bon contrôle de la glycémie est représenté par une valeur d'HbA1c peu élevée, et celle-ci est attendue dans la prévention de l'apparition des complications microvasculaires et macrovasculaires du diabète. Une augmentation relative de 30% des complications microvasculaires du diabète a été observée pour chaque 1% d'élévation de l'HbA1c. Cette mesure, marqueur rétrospectif de la glycémie moyenne des deux derniers mois permet de prédire le risque de complications, d'évaluer l'efficacité des traitements pour ainsi les réadapter en fonctions des objectifs thérapeutiques fixés. (Procopiu, 2006)

1.2.4. Etiologie et immunopathologie

1.2.4.1. Diabète de type 1

Le diabète de type 1 est dû à une destruction auto-immune des cellules β du pancréas qui débute plusieurs années avant l'apparition du diabète. L'activation de ce processus auto-immun, déclenché chez un sujet génétiquement prédisposé par des facteurs de l'environnement, est mise en évidence par l'apparition d'auto-anticorps dans le sang. La destruction progressive et asymptomatique des cellules productrices d'insuline, hormone indispensable à la pénétration du glucose dans les cellules, se met en place : c'est la phase de pré-diabète qui s'étend sur cinq à dix ans. La symptomatologie clinique apparaît lorsqu'il ne reste plus que 10-20% de cellules fonctionnelles, l'insulinémie est alors insuffisante pour maintenir la glycémie dans les valeurs normales et l'apport d'insuline par voie exogène devient indispensable. (Monnier, 2010)

1.2.4.1.1. Etiologie

La nature auto-immune du diabète de type 1 est le résultat de la conjonction de gènes de susceptibilité et de facteurs de l'environnement.

1.2.4.1.1.1. Les facteurs génétiques

L'apparition du diabète de type 1 survient sur un terrain génétique prédisposé mais la susceptibilité est faible puisque les risques d'avoir la maladie sont de 3% si la mère est diabétique de type 1, 4% si c'est le père et une concordance de 40% existe entre des jumeaux monozygotes. (Monnier, 2010)

Quatre gènes ont été identifiés comme associés à une plus grande susceptibilité de développer le diabète de type 1 et une quinzaine d'autres sont suspectés. Les gènes HLA de classe II contribuent pour 50% au risque génétique de diabète de type 1. Certains haplotypes confèrent un risque élevé, notamment l'association DR3-DR4, d'autres au contraire, comme DR15, semblent avoir un rôle protecteur même chez des patients présentant des auto-anticorps dirigés contre le pancréas. Les VNTR (variable number tandem repeat) du gène de l'insuline contribuent pour 10% au risque génétique. Deux types d'allèles sont concernés : les allèles de classe I associés à un risque relatif de 3 à 5 de diabète de type 1 et les allèles de classes III qui semblent à l'inverse protecteurs. Les gènes TLA4 (cytotoxic T lymphocyte antigen-4) et PTPN22 (protein tyrosin phosphatase 22), enfin, contribuent respectivement pour 3 % et 1 % à la prédisposition génétique au diabète de type 1. (Dubois-Laforgue, 2010)

Certains de ces gènes sont également retrouvés dans différentes pathologies auto-immunes suggérant qu'ils participent à la diabétogénèse en déterminant une fragilité de la tolérance au soi. Les autres maladies auto-immunes spécifique d'organes sont 3 à 6 fois plus présentes chez les diabétiques de type 1 comparés à la population générale (Donath *et al.*, 2003). Cependant ces gènes restent des gènes publics : ils existent dans une large partie de la population sans provoquer de diabète. C'est donc

l'interaction de différents gènes entre eux et avec l'environnement qui est responsable du déclenchement de cette maladie complexe. (Monnier, 2010)

1.2.4.1.1.2. Les facteurs environnementaux

La concordance imparfaite du diabète de type 1 au sein de jumeaux monozygotes suggère fortement que certains facteurs viennent se superposer à la génétique pour déclencher la maladie. Plusieurs facteurs ont été incriminés mais à ce jour aucun n'est formellement identifié. (Dubois-Laforgue, 2010)

Le facteur alimentaire, notamment le rôle délétère des protéines de lait de vache ou le rôle protecteur de la vitamine D ont été évoqués. La suralimentation, et l'obésité, ont également été mises en cause, en augmentant la résistance à l'insuline elles sont responsables d'un besoin accru de sécrétion des cellules β . Si ces cellules sont incapables de s'adapter elles peuvent activer un stress endoplasmique qui conduit à une stimulation du système immunitaire par les autoantigènes libérés chez des sujets prédisposés et favoriser une plus grande précocité de la maladie.

La théorie hygiéniste, défend l'idée que l'hygiène, les vaccinations et les soins apportés dans les pays développés ont conduit à une diminution de l'exposition des individus à de nombreux agents pathogènes, altérant l'éducation du système immunitaire et favorisant ainsi l'apparition de maladies auto-immunes.

Enfin une dernière hypothèse voudrait au contraire de la précédente que le diabète soit causé par des virus à tropisme β -cellulaire notamment les entérovirus. (Dubois-Laforgue, 2010)

1.2.4.1.2. Immunologie

La réponse humorale associée au diabète de type 1 est dirigée contre plusieurs autoantigènes dominés par la triade GAD (Glutamic Acid Decarboxylase), IA-2 (Insulinoma Antigène-2) et le gène de l'insuline. Bien que le rôle de l'insuline soit fréquemment mis en avant, la diversification rapide de la réponse auto-immune rend difficile l'identification du gène initiateur du processus auto-immun et il est possible qu'il ne soit pas le même pour tous. Les autoanticorps n'ont pas de rôle destructeur direct mais participent à l'expansion du processus auto-immun en favorisant la présentation antigénique.

La lésion primordiale du diabète de type 1, représentée par l'insulite ou infiltration cellulaire des îlots de Langerhans, est constituée chez l'homme en majorité par des lymphocytes T, témoins d'un mécanisme à médiation cellulaire. Les lymphocytes T CD4+ sont indispensables à l'activation de la réponse immunitaire mais le phénomène de destruction des cellules β par apoptose est essentiellement sous la responsabilité des lymphocytes T CD8+ cytotoxiques. Les cytokines telles que l'interleukine 1 et le TNF- α (tumor necrosis factor alpha) produites localement semblent également participer

directement à la destruction des cellules β par activation des protéines kinases C (PKC) et des voies du JNK (Jun N-terminal kinase) et du NF- κ B (Nuclear Factor Kappa B) avec production consécutive de radicaux libres et d'oxyde nitrique (Dubois-Laforgue, 2010 ; Donath *et al.*, 2003).

1.2.4.2. Diabète de type 2

1.2.4.2.1. Etiologie

Le diabète de type 2 se développe également chez des sujets génétiquement prédisposés sous l'influence de certains facteurs de l'environnement.

1.2.4.2.1.1. Les facteurs génétiques

La part du déterminisme génétique dans le diabète de type 2 est très importante puisque l'on estime que le risque de développer la maladie est de 30% avec un parent atteint de diabète de type 2 et de 70% si les deux parents le sont, et le taux de concordance entre jumeaux monozygotes est de près de 90%. Cependant, au regard de l'importante prévalence du diabète de type 2 dans la population générale, il est probable que les gènes de susceptibilité soient très nombreux, très répandus et de faible pénétrance, ce qui les rend difficile à identifier. Ainsi de nombreux gènes ont été analysés notamment ceux impliqués dans la régulation de la sécrétion de l'insuline ou de son action mais les variations inter-individuelles et inter-ethniques limitent les conclusions. (Féry et Paquot, 2005 ; Monnier, 2010)

1.2.4.2.1.2. Les facteurs environnementaux

Le facteur le plus puissant prédisposant au diabète de type 2 est l'obésité, particulièrement à répartition abdominale, puisque 80% des personnes atteintes de ce type de diabète présentent un excès pondéral. L'obésité est capable d'induire ou d'aggraver une insulino-résistance, imposant au pancréas une hypersécrétion permanente d'insuline. Pour la majorité des personnes obèses le pancréas sera capable de s'adapter et maintenir une glycémie dans les valeurs normales mais pour un tiers d'entre eux les capacités de compensation s'épuiseront et ils développeront un diabète de type 2. (Monnier, 2010)

La sédentarité, de plus en plus présente dans nos sociétés industrialisées, est également mise en cause dans l'apparition de la maladie, puisque l'activité physique améliore la sensibilité des tissus à l'insuline et donc présente un effet protecteur.

Une autre hypothèse soutient qu'une malnutrition intra-utérine et au cours des premiers mois de vie serait responsable d'un petit poids de naissance et du développement d'un diabète ultérieur, mais ce concept reste controversé.

Enfin la qualité de la composition du régime alimentaire, notamment la présence d'un index glycémique élevé : alimentation riche en certains acides gras et pauvre en fibre double le risque de diabète. (Féry et Paquot, 2005)

1.2.4.2.2. Immunologie

Le diabète de type 2 est le résultat de deux composantes physiopathologiques : des anomalies de la sensibilité à l'insuline et des anomalies de sa sécrétion. L'inflammation est fortement mise en cause dans la pathogénie du diabète 2. De nombreuses études ont montré une augmentation du nombre de protéines de la phase aiguë (protéine C-réactive (CRP), plasminogène, ...), d'acide sialique, de cytokines et de chimiokines dans le plasma des patients atteints de diabète de type 2 et des niveaux élevés d'interleukine 1 β (IL-1 β), d'IL-6, et de CRP sont prédictifs d'un diabète de type 2. (Donath et Shoelson, 2011)

1.2.4.2.2.1. Mécanismes de l'insulinorésistance

L'insulinorésistance est définie comme une diminution de l'action de l'insuline au niveau des tissus cibles : les muscles, le foie et le tissu adipeux, se traduisant par des défauts de captation du glucose au sein de ces tissus et un moindre frein de la production de glucose par le foie en réponse à l'insuline. (Monnier, 2010)

Longtemps vu comme un tissu inerte on sait désormais que le tissu adipeux participe à la pathogénèse du diabète. Les adipocytes ont une capacité à produire des adipokines (hormones et cytokines) qui régulent l'utilisation et le stockage des nutriments dans les autres tissus. L'augmentation de la masse adipeuse au cours de l'obésité s'accompagne d'une libération accrue de résistine, de RBP4 (rétinol-binding protein-4) et de TNF- α (Tumor Necrosis Factor- α) responsables d'une moindre sensibilité des tissus à l'insuline. D'autres adipokines telles que la leptine et l'adiponectine sont considérées comme « anti-diabétogènes » car elles diminuent la synthèse de triglycérides, stimulent l'oxydation du glucose et des lipides et favorisent l'action de l'insuline au niveau du muscle et du foie. L'obésité s'accompagnerait d'un défaut d'adiponectine et d'une résistance à la leptine. (Muoio et Newgard, 2008)

L'hypoxie et la mort de cellules adipocytaires observées au cours de l'obésité contribuent au recrutement d'un grand nombre de macrophages au sein du tissu adipeux. Ces macrophages activés participent également à la libération de nombreuses substances pro-inflammatoires (TNF- α , IL-6...) entraînant l'induction et la maintenance d'un état inflammatoire associé à l'obésité. (Donath et Shoelson, 2011)

Au cours de l'obésité la saturation des possibilités de stockage des lipides au niveau des adipocytes entraîne une redistribution anormale de ces lipides au niveau des autres tissus, responsable d'une lipotoxicité. (Muio et Newgard 2008)

Au niveau hépatique, les défauts d'oxydation des acides gras entraînent une surcharge métabolique par accumulation d'espèces lipidiques cytosoliques telles que le diacylglycérol (DAG), les céramides et les triglycérides. Ce phénomène peut être attribué à l'augmentation de malonyl-coA, induite par le glucose, qui sert à la fois d'intermédiaire précurseur de novo pour la lipogénèse et qui bloque l'enzyme clé de l'entrée des acides gras (acyl-coA) dans la mitochondrie et donc leur oxydation. L'augmentation d'insuline inhibe l'expression d'enzymes β -oxydatives et ce rôle est maintenu au cours du développement de l'insulinorésistance, alors que son action de suppression de la néoglucogénèse diminue. L'excès d'apport alimentaire, au niveau hépatique comme au niveau du tissu adipeux, est également associé à un stress du réticulum endoplasmique (RE). Ce stress du RE et l'accumulation des produits dérivés des lipides activent des protéines de type sérine/thréonine kinases : les protéines kinases C (PKC), qui agissent sur les récepteurs à l'insuline ou sur leurs substrats IRS1 et IRS2, entravant le signal de l'insuline. (Muio et Newgard 2008)

Au niveau musculaire, on observe également une accumulation de dérivés lipidiques au niveau cytosolique (DAG, céramides) mais l'insulinorésistance au niveau musculaire a été principalement liée à des dysfonctions mitochondriales. Dans ce modèle, la β -oxydation a bien lieu mais n'étant pas associée à une augmentation du cycle de l'acide tricarboxylique et de l'activité de la chaîne de transport des électrons, elle pourrait conduire à un métabolisme incomplet des acides gras dans cette voie et une augmentation de dérivés tels que l'acyl-carnitine et d'espèces réactives de l'oxygène au sein de la mitochondrie. Ces stress sont susceptibles d'activer des protéines kinases qui entravent la translocation du transporteur de glucose GLUT4 et donc la pénétration du glucose au sein des tissus. (Muio et Newgard 2008)

La liaison de l'insuline à son récepteur entraîne la phosphorylation de résidus tyrosine des substrats IRS permettant l'activation de la PI3K (phosphoinositol 3 kinase), qui active à son tour la kinase Akt dans les tissus insulinosensibles. Akt va permettre la translocation du transporteur de glucose GLUT4 dans le muscle et le tissu adipeux, la synthèse de glycogène au niveau musculaire et hépatique, et l'inhibition de la néoglucogénèse hépatique et de la lipolyse dans le tissu adipeux.

L'obésité et l'alimentation riche en graisse entraînent donc l'apparition de différents stress métaboliques. Des stimuli extracellulaires représentés par les cytokines comme l'IL-1 et le TNF- α , par les acides gras libres et par les produits terminaux de la glycation (AGE), formés suite à l'hyperglycémie, qui se lient à leurs récepteurs cellulaires spécifiques : IL-1R, TNFR, toll like receptor (TLR) et le récepteur RAGE (receptor for advanced glycation end-products) respectivement. Des stress intracellulaires induits par la surcharge métabolique que sont l'accumulation de lipides (céramides), l'augmentation de la production d'espèces oxygène-réactives, du stress du réticulum endoplasmique et l'activation des PKC. Ces différents stimuli aboutissent à l'activation des voies du IKK β (I κ B kinase β)-NF- κ B et du JNK au niveau des hépatocytes, des adipocytes et des macrophages qui leur sont associés (Shoelson *et al.*, 2006).

Les voies du NF- κ B et du JNK sont activées dans de nombreux tissus au cours du diabète de type 2 et de l'obésité et ont un rôle central dans la promotion de l'inflammation tissulaire. L'obésité induit ainsi l'expression de gènes cible du facteur de transcription NF- κ B comme les gènes des cytokines pro-inflammatoires dans le foie et les tissus adipeux. Ces cytokines, incluant le TNF- α , l'IL-6 et l'IL-1 β peuvent entraîner une insulino-résistance dans les tissus dans lesquels elles sont produites et peuvent être transportées dans la circulation sanguine pour affecter des tissus à distance : parois des vaisseaux sanguins, muscle, cœur, reins, et leucocytes circulants. La voie du JNK active des facteurs de transcription dont le rôle n'est pas complètement établi au cours de l'insulino-résistance (Donath et Shoelson, 2011). JNK semble promouvoir l'insulino-résistance par phosphorylation de résidus Serine des substrats IRS-1 entravant le signal de l'insuline (Shoelson *et al.*, 2006). Les cytokines produites par la voie du NF- κ B, notamment IL-1 β et TNF- α activent à la fois la voie de JNK et celle du NF- κ B. Ces processus une fois activés peuvent donc être auto-entretenus par un feed-back positif, et perpétuer l'état inflammatoire. (Donath et Shoelson, 2011)

1.2.4.2.2.2. Mécanismes du déficit insulinosécrétoire

Le diabète de type 2 s'accompagne d'un défaut quantitatif et qualitatif de la sécrétion d'insuline évoluant vers une réduction progressive de cette sécrétion sous-tendue par des phénomènes d'apoptose des cellules β du pancréas (Monnier, 2010). Plusieurs mécanismes ont été évoqués pour expliquer les pertes de ces cellules et les niveaux élevés de cytokines et chimiokines retrouvés au niveau des îlots des diabétiques de type 2 placent à nouveau l'inflammation au cœur des processus pathogéniques.

L'exposition chronique des îlots pancréatiques à de forte quantité de nutriments, hyperglycémie et excès d'acides gras libres, induit des dysfonctions des cellules β et aboutit à leur mort cellulaire, définissant le concept de « glucolipotoxicité ». L'hyperglycémie entraîne une apoptose des cellules β par l'induction de l'expression du récepteur pro-apoptotique FAS à la surface de ces cellules et cette expression est ensuite positivement régulée par la production d'IL-1 β par les cellules β sous l'influence du glucose. Les acides gras, surtout en présence de glucose, sont également responsables d'une augmentation de la production d'IL-1 β . L'induction initiale d'IL-1 β peut ensuite être amplifiée par un cycle d'autoinflammation, les cellules β exprimant fortement son récepteur l'IL-1R1 (IL-1 receptor type 1) alors que son récepteur antagoniste IL-1RA est diminué dans les îlots des patients atteints de diabète de type 2. La voie du NF- κ B est également activée au niveau des cellules β des îlots par l'intermédiaire de l'action du glucose et de l'IL-1 β et son inhibition semble protéger ces cellules des effets néfastes liés à la glucotoxicité. (Donath et Shoelson, 2011)

L'hyperglycémie est responsable d'une plus forte sollicitation de la fonction sécrétrice des cellules β . La demande accrue d'insuline entraîne une surcharge de travail au niveau du réticulum endoplasmique, conduisant à un stress du RE pouvant conduire à la mort des cellules. (Muoio et Newgard, 2008)

L'hyperglycémie entraîne également une augmentation de la production d'espèces oxygénoréactives, or les cellules β sont très pauvres en enzymes antioxydantes et donc très susceptibles au stress oxydatif. (Donath et Shoelson, 2011)

Enfin l'hypersécrétion d'insuline est accompagnée par une libération accrue d'amyline susceptible de former des fibres amyloïdes qui s'accumulent à la surface des cellules β , aboutissant à leur dysfonction et leur apoptose. Elles induisent la sécrétion d'IL-1 β par les macrophages et peuvent ainsi contribuer elles aussi à l'inflammation des îlots. (Donath et Shoelson, 2011)

1.2.4.3. Les complications à long terme du diabète

1.2.4.3.1. Les principales complications à long terme

Les complications à long terme du diabète sont classiquement divisées en deux catégories : les complications microangiopathiques : neuropathie, néphropathie et rétinopathie dont le facteur de risque majeur est l'hyperglycémie, et les complications macroangiopathiques : maladies cardiovasculaires dont les facteurs de risque sont l'hyperglycémie, l'insulinorésistance, des carences en insuline, des acides gras libres dans le sang, l'hypertension, l'hyperlipidémie, et l'inflammation. (King, 2008)

1.2.4.3.1.1. Complications microangiopathiques :

La rétinopathie est une complication fréquente qui touche plus de 50% des diabétiques après 15 ans d'évolution du diabète. Fortement lié à l'hyperglycémie et la durée du diabète, elle se traduit par diverses lésions observables lors d'un examen du fond d'œil : micro-anévrysmes réiniens, hémorragies réiniennes punctiformes, exsudats et œdèmes réiniens, et œdème maculaire. Elle est responsable de cécité.

La néphropathie touche préférentiellement les diabétiques de type 1 : 50% des malades en sont atteints. Ses principaux facteurs d'apparition et de progression sont le mauvais équilibre glycémique et l'hypertension, qui doit chez ces sujets rester en dessous de 130/80 mmHg. Elle évolue en plusieurs étapes et débute par une micro-albuminurie anormale qui traduit des défauts anatomiques et biochimiques au niveau des glomérules rénaux. Elle évolue avec la présence d'hypertension en un

syndrome œdémateux susceptible d'évoluer vers une insuffisance rénale. Le patient est alors macro-albuminurique et les glomérules rénaux diminuent en nombre et en capacité fonctionnelle.

La neuropathie est la complication la plus fréquente et la plus précoce du diabète sucré. Il s'agit d'une démyélinisation segmentaire des axones et une atteinte des cellules de Schwann avec des dépôts lipidiques. Sa manifestation la plus commune est la polynévrite : atteinte bilatérale et symétrique au départ distale puis qui remonte progressivement au niveau proximal des membres, quasi exclusivement les membres inférieurs. Elle débute par des paresthésies et des dysesthésies qui évoluent par une symptomatologie douloureuse notamment la nuit et qui cèdent en général au cours de l'exercice physique. On observe fréquemment une disparition des réflexes ostéo-tendineux, une altération des sensibilités profondes et superficielles, les troubles moteurs étant exceptionnels. La polynévrite diabétique peut être compliquée par des troubles trophiques, notamment le mal perforant plantaire. Il s'agit d'une ulcération cutanée au niveau des points de pression du pied, en général non douloureuse du fait de la neuropathie. La présence d'une infection à ce niveau est susceptible de la faire évoluer en lésions destructives articulaires et osseuses s'accompagnant d'une déformation du pied. La neuropathie peut également se manifester par des atteintes végétatives : vasomotrices, génito-urinaires et digestives. Sa prévention passe essentiellement par le maintien d'un bon équilibre glycémique. (Monnier et Thuan, 2007)

1.2.4.3.1.2. Complications macroangiopathiques :

Elles touchent toutes les artères de l'organisme mais se manifestent principalement au niveau des artères coronaires et cérébrales, et des membres inférieurs. Les principaux facteurs de leur apparition sont l'hyperglycémie, l'hypertension artérielle et la dyslipidémie (augmentation des triglycérides, diminution du HDL cholestérol et présence de petits LDL denses très athérogènes). Les lésions sont distales, souvent calcifiées et les dépôts lipidiques au niveau des artères sont accompagnés de dépôts glycoprotéiques. Elles peuvent conduire à une insuffisance coronaire susceptible d'entraîner un infarctus du myocarde, à une atteinte des troncs artériels supra-aortiques responsables d'accidents vasculaires cérébraux, et à une artériopathie des membres inférieurs pouvant conduire à des nécroses distales à l'origine d'amputations. (Monnier et Thuan, 2007)

1.2.4.3.2. Physiopathologie des complications du diabète

Les complications à long terme sont essentiellement liées à l'hyperglycémie chronique par l'intermédiaire de : l'augmentation de l'activation de la voie des polyols et du stress oxydatif, la formation accrue de produits terminaux de la glycation, et l'accumulation de diacylglycérol et l'activation de la protéine kinase C.

L'augmentation de la transformation du glucose en sorbitol puis fructose par la voie des polyols au cours de l'hyperglycémie entraîne une consommation accrue du cofacteur NADPH (Nicotinamide Dinucléotide Phosphate). Or ce cofacteur est essentiel à la régénération du glutathion oxydé (GSSG) en glutathion réduit (GSH). Il en résulte un déséquilibre entre la production élevée d'espèces oxygène-réactives et la quantité d'antioxydants disponibles qui se traduit par une augmentation du stress oxydatif. Les espèces oxygène-réactives produites telles que l'anion superoxyde, le radical hydroxyl et le radical peroxy entraînent des dommages auprès de nombreuses molécules : l'ADN, les lipides, les protéines et leur existence prolongée favorise les dommages tissulaires et la mort cellulaire. Ces espèces peuvent également agir comme des messagers secondaires et activer un certain nombre de protéines kinases. (Nassar *et al.*, 2007)

La réaction de produits du glucose avec les protéines conduit à la formation de produits terminaux de la glycation : les AGE (Advanced Glycation Endproducts) qui peuvent affecter directement la fonction normale des protéines intracellulaires ou de la matrice extracellulaire (laminine, collagène, fibronectine) ou indirectement par la réaction avec des récepteurs spécifiques RAGE (Receptors for Advanced Glycation Endproducts) sur la membrane de nombreuses cellules. La liaison AGE-RAGE provoque une activation des cellules endothéliales et des monocytes avec synthèse accrue de facteurs de croissance et de cytokines telles que l'IL-1 β et le TNF- α . L'activation de RAGE déclenche une production d'espèces oxygénées réactives et active le facteur de transcription nucléaire : facteur NF- κ B modifiant de façon pathologique la transcription génique. (Nassar *et al.*, 2007)

Le diacylglycérol et la protéine kinase C sont des molécules de signalisation intracellulaires essentielles. Au cours du diabète l'hyperglycémie entraîne une augmentation de la concentration de diacylglycérol, (par synthèse de novo, par liaison AGE-RAGE ou par augmentation du stress oxydatif suite à l'activation de la voie des polyols) responsable de l'activation de la protéine kinase C. (Nassar *et al.*, 2007). L'activation de la PKC entraîne le développement des complications par l'altération de l'expression de gènes et/ou des fonctions des protéines contribuant à des dysfonctionnements et des dommages tissulaires. La PKC contribue aux anomalies des flux sanguins locaux consécutifs à la réduction de la production normalement induite par l'insuline de NO (oxide nitrique), antiathérogène et/ou à l'augmentation de la libération d'endothéline-1, qui stimule des MAPK (mitogen activated protein kinase), qui favorise l'athérogénèse, contribuant ainsi aux complications vasculaires (King, 2008)

Ces différents mécanismes pathogéniques sont le résultat d'un processus unique provoqué par l'hyperglycémie : la production d'anion superoxyde par la chaîne de transport d'électrons mitochondriale. Ils reflètent une augmentation de l'activité du système immunitaire inné en réponse à l'hyperglycémie qui se traduit par des niveaux systémiques élevés de médiateurs inflammatoires notamment l'augmentation de cytokines comme le TNF- α , l'IL-1b, et l'IL-6. (Nassar *et al.*, 2007)

1.2.4.4. Le diabète et l'inflammation

Bien qu'ils aient des origines étiologiques et pathogénétiques différentes le diabète de type 1 et le diabète de type 2 ont comme dénominateur commun la mort des cellules β par apoptose au cours de laquelle les médiateurs inflammatoires, notamment l'IL-1, peuvent représenter une voie finale commune de la pathogénèse de ces deux types de diabète (Donath *et al.*, 2003). Le processus inflammatoire est ainsi retrouvé dans l'initiation du diabète de type 2, la progression des diabètes de type 1 et 2 et dans l'apparition des complications vasculaire à long terme provoquées par l'hyperglycémie (King, 2008).

1.3. La maladie parodontale

1.3.1. Définition

Selon l'ANAES (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé), les maladies parodontales peuvent être définies comme des maladies infectieuses multifactorielles. Elles sont caractérisées par des symptômes et des signes cliniques qui peuvent inclure une inflammation visible ou non, des saignements gingivaux spontanés ou provoqués d'importance variable, la formation de poches en rapport avec des pertes d'attache et d'os alvéolaire, une mobilité dentaire et peuvent conduire à des pertes de dents.

L'Académie Américaine de Parodontologie propose, en 1999, une classification de ces pathologies dans laquelle on distingue deux grands types d'atteinte des tissus de soutien de la dent : les gingivites, pour lesquelles l'inflammation se limite à la gencive et est réversible avec une bonne hygiène et les parodontites pour lesquelles l'inflammation s'étend aux autres tissus de soutien de la dent à savoir le ligament alvéolo-dentaire, le cément et l'os alvéolaire. (ANAES, 2002)

1.3.2. Epidémiologie et facteurs de risques

Les maladies parodontales sont des pathologies très répandues à travers le monde. La diversité des définitions diagnostiques rend les conclusions épidémiologiques difficiles à établir mais on estime qu'environ 40 à 60% de la population adulte souffrent de parodontites modérées et que les parodontites sévères aboutissant à la perte des dents touchent 10 à 15% de la population. (Pershaw *et al.*, 2012). Les facteurs de risques des maladies parodontales sont nombreux et variés. (ANAES, 2002; Charon, 2009)

1.3.2.1. Le facteur bactérien

La présence de bactéries est indispensable à la mise en place du processus pathologique des maladies parodontales, notamment le déséquilibre vers une flore composée principalement de bactéries Gram-. Les maladies parodontales sont significativement liées à la présence de plaque dentaire et de tartre, le manque de maîtrise du facteur bactérien par défaut d'hygiène bucco-dentaire constitue donc un facteur de risque majeur. Les facteurs locaux de rétention de plaque dentaire qui peuvent être liés à l'anatomie dentaire, à l'effet iatrogène des restaurations dentaires (prothèses, restaurations débordantes, traitements orthodontiques), sont susceptibles de favoriser ou d'aggraver la maladie parodontale et doivent être corrigés.

1.3.2.2. Les facteurs constitutionnels

Ils font référence à l'âge, au sexe et aux facteurs génétiques. 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. Les hommes semblent plus atteints, mais ceci serait à mettre en relation avec une meilleure hygiène chez les femmes. Il existe une prédisposition génétique à la maladie parodontale et les antécédents familiaux doivent être pris en compte dans l'évaluation des risques du patient.

1.3.2.3. La susceptibilité aux infections

La maladie parodontale peut être en lien avec des pathologies générales : le diabète (type 1 et 2) et le VIH sont associés à une plus grande prévalence et sévérité des atteintes parodontales. La consommation de certains médicaments, comme les chimiothérapies anticancéreuses ou la ciclosporine A, est également mise en cause. Enfin la réponse négative au stress psychologique, susceptible de diminuer la réponse immunitaire peut aggraver l'atteinte parodontale.

1.3.2.4. Les facteurs hormonaux

Deux conditions sont particulièrement mises en cause : la grossesse au cours de laquelle des phases aiguës de gingivites et de parodontites ont été observées et la ménopause pendant laquelle l'augmentation des pertes dentaires est à mettre en relation avec la perte osseuse systémique.

1.3.2.5. Les habitudes de vie

L'habitude néfaste la plus souvent mise en cause est la consommation tabagique : le risque augmente significativement avec le nombre de cigarettes consommées et la durée du tabagisme, il diminue lentement après l'arrêt. La consommation d'alcool et la toxicomanie, ainsi que les facteurs nutritionnels comme les déficits en vitamine C et en calcium, peuvent favoriser la maladie. Le faible niveau socio-économique a également été associé à une plus grande prévalence des besoins en soins parodontaux.

1.3.3. Diagnostic

Le diagnostic des maladies parodontales repose classiquement sur les bases d'un examen clinique et radiologique. (ANAES, 2002)

Au cours de l'examen clinique il faut évaluer la présence et la quantité de plaque bactérienne, rechercher un saignement au sondage, mesurer la profondeur des poches, le niveau d'attache clinique et évaluer la mobilité et/ou le déplacement dentaire.

Le diagnostic de gingivite est établi en présence de signes cliniques de rougeur, œdème, hypertrophie-hyperplasie gingivale, de saignement au sondage sans perte d'attache. Il faut noter que chez les fumeurs le saignement au sondage est fréquemment diminué malgré la présence de gingivite, masquant parfois l'inflammation réelle.

Le diagnostic de parodontite est établi en présence de pertes d'attache, c'est un signe pathognomonique. Sur un parodonte sain la gencive est liée à la dent par une attache épithélio-conjonctive située au niveau de la jonction amélo-cémentaire. La migration apicale de cette attache constitue la perte d'attache, elle peut être accompagnée ou non par la formation d'une poche parodontale qui se mesure entre l'attache épithélio-conjonctive et le sommet de la gencive. La recherche d'une mobilité dentaire doit être faite lors de cet examen. (ANAES, 2002)

Les examens d'imagerie servent à préciser et confirmer le diagnostic. Le bilan radiologique complet en téléradiographie intra-buccale (T.I.B) est recommandé pour le diagnostic et le suivi de la maladie parodontale lorsqu'une perte osseuse est suspectée au sondage parodontal (accord professionnel). Le T.I.B. est réalisé à l'aide de clichés rétro-alvéolaires et rétro-coronaires en utilisant la technique des plans parallèles dite « long cône ».

Un diagnostic microbiologique peut être proposé en cas de parodontite agressive ou en cas de maladie parodontale réfractaire au traitement, mais cet examen n'est pas de réalisation systématique pour le diagnostic des maladies parodontales. (ANAES, 2002)

1.3.4. Physiopathologie et immunopathologie

Les mécanismes de destruction des tissus parodontaux font intervenir l'action toxique directe ou indirecte de certaines bactéries et le dérèglement de la réponse immunitaire : le système immunitaire stimulé par certaines bactéries virulentes se retourne dans certaines conditions, acquises ou innées, contre l'hôte infecté en intensifiant la réponse inflammatoire et en « sur-produisant » certaines molécules qui au lieu d'être protectrices deviennent alors destructrices. (Charon, 2009)

1.3.4.1. Agression bactérienne

Plus de 500 taxons ont été isolés à partir de sulci gingivaux sains et/ou pathologiques et seuls quelques uns, agissant seuls ou en combinaison, ont la capacité d'exprimer un potentiel parodontopathogénique. Ces pathogènes sont en majorité anaérobies et à Gram négatif.

Aggregatibacter Actinomycetemcomitans (A.a), Porphyromonas Gingivalis (P.g.) et Treponema Denticola (T.d.) sont notamment particulièrement virulents. Cependant les infections parodontales sont de type mixte, le pouvoir pathogène d'espèces prises isolément peut n'être que minime et l'interaction bactérienne est souvent indispensable à l'établissement de la parodontite. (Chardin, 2006)

Les bactéries exercent leurs effets destructeurs sur les tissus parodontaux soit de manière directe, soit de manière indirecte.

De manière directe par sécrétion ou suite à leur autolyse les bactéries libèrent des enzymes protéolytiques qui s'attaquent aux protéines constitutives du parodonte :

- Des protéases, non spécifiques, qui engendrent des lyses tissulaires, l'adhérence et la croissance bactérienne et des perturbations des défenses immunitaires de l'hôte.
- Des protéinases, spécifiques, responsables de la dégradation du collagène de manière directe et/ou en mobilisent les cellules de l'hôte à produire des collagénases tissulaires.

Ces destructions tissulaires qui fragilisent la barrière épithélio-conjonctive, permettent aux bactéries d'envahir le conjonctif sous-jacent. Certaines bactéries sont également capables de sécréter des toxines (par exemple la leucotoxine de A.a.), qui par la formation de pores s'attaquent aux membranes des polymorphonucléaires neutrophiles (PMN), des monocytes, et de certains lymphocytes. Elles se protègent ainsi de la phagocytose et de la bactéricidie. (Charon, 2009)

De manière indirecte les bactéries sont capables d'entraîner la production d'enzymes lytiques par certaines cellules comme les macrophages, les fibroblastes et les kératinocytes, par reconnaissance de molécules bactériennes comme le lipopolysaccharide (LPS), constituant majeur de la membrane externe de toutes les bactéries à gram négatif. Ces enzymes appartiennent à la famille des métalloprotéinases matricielles (MMP) : des endopeptidases qui clivent les constituants de la matrice extracellulaire. Le LPS favoriserait également « l'explosion respiratoire » des PMN, augmentant ainsi la production de métabolites de l'oxygène, à l'origine d'effets délétères sur le parodonte. (Charon, 2009)

Indirectement encore les bactéries peuvent induire la libération de médiateurs de la réaction inflammatoire. Les cellules de l'immunité activées par les antigènes bactériens du parodonte produisent des médiateurs de l'inflammation tels que l'IL-1 β et le TNF- α . Ces cytokines à leur tour activent chez certaines cellules cibles (PMN, macrophages, fibroblastes, kératinocytes, cellules endothéliales, ostéoblastes) un ou plusieurs mécanismes de dégradation (voir chapitre 1.3.4.2.2). Ces mécanismes endogènes de destruction tissulaire font appel aux voies des MMP, de la phagocytose et de la résorption osseuse. (Charon, 2009)

Bien qu'indispensables à la pathogénèse des parodontites les bactéries ne permettent pas à elles seules d'expliquer l'importance des destructions tissulaires. C'est la nature de la réponse immunitaire de l'hôte face à l'agression bactérienne qui déterminera l'évolution de la pathologie.

1.3.4.2. Dérèglement de la réponse immunitaire

1.3.4.2.1. Les polymorphonucléaires neutrophiles (PMN)

Première ligne de défense face aux bactéries, les polymorphonucléaires neutrophiles provenant des vaisseaux sanguins du tissu conjonctif gingival se retrouvent au niveau du sillon gingivodentaire grâce à un mécanisme de recrutement spécifique. Leur présence en nombre suffisant avec des propriétés fonctionnelles appropriées est essentielle à la mise en place d'une réponse immunitaire efficace pour la protection des tissus parodontaux profonds (ligament, cément, os parodontal). (Nussbaum et Shapira, 2011)

Face à une infection les PMN présentent une réponse en 3 phases. Premièrement le recrutement : les cellules circulantes adhèrent à l'endothélium par l'intermédiaire de molécules d'adhésion, pénètrent par diapédèse et sont attirées sur le site de l'infection grâce à des molécules chimioattractantes issues des micro-organismes ou de l'hôte. Les PMN exercent ensuite leur réponse : phagocytose et destruction intracellulaire et extracellulaire. Les PMN, par reconnaissance de molécules de l'hôte liées aux bactéries, « englobent » ces dernières par invagination de la membrane plasmique et emprisonnent les microorganismes dans un phagosome afin de les détruire. La destruction se fait par l'intermédiaire de deux types de mécanismes : l'un dépendant de l'oxygène avec génération d'espèces oxygénées réactives, et l'autre indépendant de l'oxygène, faisant intervenir des molécules microbicides contenues dans les granules cytoplasmiques du neutrophile. La destruction extracellulaire fait intervenir les mêmes outils à savoir des molécules oxydatives et enzymatiques, qui bien que s'opposant à la diffusion des microorganismes est susceptible de causer d'importants dommages collatéraux au niveau des tissus conjonctifs. Enfin dernière étape, la résolution est un préalable nécessaire à la réparation tissulaire, un défaut de clairance des neutrophiles prédisposerait à la mise en place d'une inflammation chronique comme c'est le cas dans les parodontites. (Nussbaum et Shapira, 2011)

Les défauts de ces mécanismes peuvent nuire à la capacité de protection des PMN. Ces dysfonctionnements peuvent être d'origine bactérienne, certaines bactéries sont capables d'inhiber les mécanismes d'adhésion et de chimiotactisme, d'échapper à la phagocytose et de résister à la bactéricidie ; les dysfonctionnements peuvent également être innés dans le cas de pathologies touchant au nombre (neutropénie, agranulocytose) et à la fonction (syndrome de Papillon-Lefèvre) des PMN et sont associés à des parodontites sévères. (Charon, 2009)

Bien que les neutrophiles soient indispensables à la santé parodontale, c'est d'avantage leur persistance et leur hyperactivation, accompagnée de l'augmentation de la libération de cytokines, d'espèces oxygène-réactives et d'enzymes de dégradation de la matrice, qui serait à l'origine des destructions tissulaires au cours des parodontites. (Nussbaum et Shapira, 2011)

1.3.4.2.2. Les médiateurs de l'inflammation

1.3.4.2.2.1. Les médiateurs pro-inflammatoires

1.3.4.2.2.1.1. Les cytokines

Les cytokines sont des peptides, ou polypeptides, de bas poids moléculaire produites par des cellules immunitaires et non immunitaires qui permettent aux cellules de communiquer entre elles. Elles exercent leurs actions sur des cellules cibles à la surface desquelles elles se fixent par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques, déclenchant une série de signaux intracellulaires qui conduisent à une réponse biologique plus ou moins intense et plus ou moins durable. Ces cytokines fonctionnent en réseau, elles interagissent entre elles dans l'orchestration des réactions inflammatoires et l'étendue des destructions parodontales est le résultat d'une balance entre les cytokines pro-inflammatoires, anti-inflammatoires et la régulation de leurs récepteurs. (Charon, 2009 ; Pershaw et Taylor, 2011)

Les principales cytokines pro-inflammatoires impliquées au cours de la maladie parodontale sont, comme nous l'avons vu précédemment, l'IL-1 et le TNF- α .

L'IL-1 existe sous deux formes IL-1 α et IL-1 β . Elle est synthétisée et excrétée par un grand nombre de cellules : macrophages, cellules épithéliales, cellules endothéliales, fibroblastes, ostéoblastes et polymorphonucléaires neutrophiles. Cette production est stimulée par les bactéries, les virus, les molécules du complément et les tissus lésés. Sa régulation in-vivo se fait par l'intermédiaire d'un récepteur antagoniste IL-1RA auquel l'IL-1 se lie sans entrainer de signal. L'IL-1 est retrouvée à des concentrations élevées au niveau des tissus parodontaux et du fluide gingival des patients atteints de parodontites et cette concentration tend à diminuer après traitement parodontal. Sécrétée en quantité normale elle permet la mise en place d'une réaction immunitaire protectrice mais des concentrations trop fortes d'IL-1 sont délétères pour les tissus parodontaux. Le TNF- α partage un grand nombre d'activités avec l'IL-1, il est sécrété par les mêmes cellules.

Ces deux cytokines induisent l'expression de molécules d'adhésion à la surface des cellules endothéliales qui autorisent le rattachement des monocytes et des PMN à leur surface, stimulent la production de chimiokines, et stimulent la production de collagénases et de prostaglandine E2 (PGE2)

par les fibroblastes gingivaux, les monocytes et/ou les cellules épithéliales responsables de destructions tissulaires. (Charon, 2009 ; Pershaw et Taylor, 2011)

D'autres cytokines sont impliquées dans la promotion de l'inflammation au cours des parodontites, notamment l'IL-6, l'IL-8 et l'IL-17.

L'IL-6 est produite par les cellules immunitaires et certaines cellules non myéloïdes, dont entre autre les fibroblastes gingivaux sous l'induction de l'IL-1 β . Elle induit la production d'immunoglobulines par les lymphocytes B, provoque la différenciation de cellules multinucléées en ostéoclastes et active la résorption osseuse. (Charon, 2009)

L'IL-8 ou CXCL8 est synthétisée par les cellules épithéliales, les macrophages, les PMN et les fibroblastes. Son rôle principal est l'induction de la chimiotaxie des PMN au niveau du site inflammatoire. (Charon, 2009)

L'IL-17 majoritairement produite par une sous population de lymphocytes T : les LTh17, entraîne par liaison à son récepteur spécifique à la surface de nombreuses cellules la production de facteurs pro-inflammatoires comme l'IL-6, l'IL-1, le TNF, l'IL-8 et des MMP. Elle active également la cyclo-oxygénase COX2 et induit l'expression de RANKL au niveau des ostéoblastes aboutissant à la résorption osseuse. (Pershaw et Taylor, 2011)

1.3.4.2.2.1.2. Les prostaglandines

Les prostaglandines sont de puissants agents inflammatoires, appelés éicosanoïdes, provenant du métabolisme de l'acide arachidonique membranaire. Les PGE2 sont produites par les macrophages et les fibroblastes sous l'impulsion de l'IL-1 et du TNF- α qui induisent la voie de la cyclo-oxygénase impliquée dans la production des prostaglandines. La production de prostaglandines par le tissu gingival est très nettement augmentée au cours des périodes inflammatoires. Les PGE2 augmentent de 10 à 100 fois la capacité chimio-attractante de l'IL-8 et jouent un rôle majeur dans la résorption osseuse au cours des parodontites. (Charon, 2009)

1.3.4.2.2.2. Les cytokines anti-inflammatoires :

Les deux principales cytokines anti-inflammatoires sont l'IL-10 et le Transforming Growth Factor bêta (TGF β).

L'IL-10, produite par les lymphocytes T, les lymphocytes B et les macrophages, possède le potentiel de réduire la progression des lésions parodontales. Elle induit la diminution de la production d'IL-1 et de TNF- α par les monocytes et les PMN, probablement en induisant la production de l'IL-1RA.

Le TGF β est produit par les monocytes sanguins non stimulés et possède des propriétés puissamment anti-inflammatoires. Il induit la formation osseuse et inhibe la synthèse d'IL-1 β .

Ces deux cytokines inhibent la synthèse des métalloprotéinases par les fibroblastes et les macrophages et accélèrent celle de leurs inhibiteurs tissulaires (TIMP), elles ont donc un rôle protecteur au cours des parodontites. (Charon, 2009)

Les cytokines produites par les cellules immunitaires et non immunitaires suite à une stimulation bactérienne ont un rôle clé dans la promotion du processus inflammatoire. Elles agissent au sein d'un réseau complexe, mêlant cytokines pro- et anti-inflammatoires, dont la composition et les interactions au cours de la maladie parodontale ne sont pas complètement définies. Cependant leur rôle dans la promotion de médiateurs de la destruction tissulaire est clairement établi et l'environnement cytokinique sera déterminant dans l'orientation des réponses immunitaires. (Pershaw et Taylor, 2011)

1.3.4.2.3. Orientation de la réponse immunitaire et rôle des lymphocytes

Il est très difficile de distinguer l'impact relatif des réponses innées et acquises de l'hôte au cours de la parodontite. La plupart des stades de la maladie comprennent des éléments des deux types de réponses ainsi que ceux de l'inflammation aiguë et chronique. (Schenkein, 2006)

Le système immunitaire inné reconnaît et répond à tous les agents microbiens colonisateurs : commensaux et pathogènes. Les MAMP (microbe-associated molecular patterns), les constituants bactériens comme le LPS, l'ADN, les peptidoglycanes,... sont reconnus par les cellules de l'hôte par l'intermédiaire de leur récepteur PRR (Pattern Recognition Receptor), notamment les TLR (Toll Like Receptor). La réponse immunitaire caractérisée par les profils cytokiniques qui en résultent, peut varier en fonction du type de récepteur impliqué (Ohlrich *et al.*, 2009). Une voie bien connue dans la pathogénèse de la parodontite est celle du LPS-TLR4 qui active des signaux intracellulaires conduisant à la translocation du facteur de transcription NF- κ B et la production consécutive de cytokines comme IL-1 β et TNF- α . Les cytokines produites agissent à plusieurs niveaux au cours de la pathogénèse des parodontites : elles sont responsables de dommages tissulaires et permettent l'initiation et l'orientation des réponses immunitaires innée et adaptative. (Pershaw et Taylor, 2011)

Au cours de l'immunité adaptative la réponse immunitaire a lieu suite à la reconnaissance de structure antigénique spécifique par les cellules B et T, entraînant une réponse spécifique et soutenue. Page et Schroeder ont décrit un continuum d'observations histologiques indiquant que le développement de la parodontite destructrice entraîne une progression des types cellulaires : les lésions précoces se caractérisent par un infiltrat cellulaire comprenant principalement des macrophages et des lymphocytes T, les lésions plus avancées contiennent un grand nombre de lymphocytes B et de

plasmocytes associée à une forte production d'IL-1, d'IL-6 et de PGE2 et une destruction consécutive des tissus conjonctifs et osseux. (Ohlrich *et al.*, 2009)

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

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

- Lorsque les lymphocytes Th1, sécréteurs d'IL-2 et d'interféron γ (INF γ) prédominent dans l'infiltrat inflammatoire, la réponse immunitaire est de type IV (hypersensibilité retardée), caractéristique de la gingivite : autrement-dit il s'agit d'une réponse immunologique contrôlée qui deviendrait chronique par la persistance de la stimulation bactérienne. Les cytokines produites par les lymphocytes Th1 favorisent une réponse immunitaire cellulaire, associée aux lésions stables, orchestrée par les macrophages, les cellules NK, et les lymphocytes T CD8+. (Ohlrich *et al.*, 2009).
- Les lymphocytes Th2, sécréteurs d'IL-4, d'IL-5, d'IL-10 et d'IL-13 sont responsables de la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes producteurs d'anticorps, favorisant donc une réponse immune humorale ; ces lymphocytes seraient associés aux parodontites chroniques, aux lésions destructrices (Ohlrich *et al.*, 2009), potentiellement par l'augmentation de la sécrétion d'IL-1 β par les cellules B (Pershaw et Taylor, 2011)

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

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

Les cellules Treg CD4+ CD25+ joueraient également un rôle dans la maladie parodontale, leur augmentation au cours des parodontites serait proportionnelle à celle des cellules B (Ohlrich *et al.*,

2009). Elles sécrètent de l'IL10 et du TGF- β , limitant l'inflammation, ont un rôle dans la régulation d'autres sous-ensembles de cellules T et contribuent au maintien de la tolérance contre les auto-antigènes s'opposant ainsi à l'auto-immunité. (Pershaw et Taylor, 2011)

1.3.4.3. Maladie parodontale et auto-immunité

Plusieurs marqueurs de l'auto-immunité ont été observés au cours de la maladie parodontale notamment la présence d'auto-anticorps anti-collagène et d'une réponse anti-HSP (Heat Shock Protein). L'infiltration tissulaire par des cellules exprimant les molécules CD1d au cours de la pathogénèse témoignerait également d'une activité auto-immune, puisqu'elles sont exprimées dans la plupart des infections microbiennes et des pathologies de nature auto-immune. Les molécules CD1 (Cluster de Différenciation 1), dont l'isoforme CD1d est retrouvé en proportion significativement plus importante dans les tissus parodontaux des patients atteints de maladie parodontale, permettent la présentation d'antigènes lipidiques ou glucolipidiques, d'origine microbienne ou endogène. Cette molécule permet la reconnaissance des antigènes lipidiques par des cellules T spécialisées : les cellules Natural Killer T (NKT). Ces cellules libèrent des facteurs qui contribuent à la suppression des réactions auto-immunes et favorisent une réponse immunitaire de type Th2. (Javed Ali *et al.*, 2011). Elles permettent ainsi l'établissement d'une réponse face à l'infection bactérienne et la suppression d'une réaction auto-immune, dont la présence prolongée serait nuisible puisque dirigée contre des protéines constitutive du parodonte. Le rôle de l'auto-immunité au cours de la maladie parodontale n'est pas clairement défini, cependant il est possible que ce soit un élément normal et important des processus inflammatoires chroniques. Face à la succession des destructions et réparations tissulaires qui ont lieu, l'opsonisation des fragments de collagène par les anticorps anti-collagènes permettrait par exemple de faciliter leur phagocytose par les fibroblastes et leur réutilisation. L'auto-immunité contrôlée favoriserait ainsi l'homéostasie des tissus. (Ohlrich *et al.*, 2009).

1.3.4.4. Destructions tissulaires

1.3.4.4.1. Rôle des métalloprotéinases

Les tissus parodontaux sont en constant remaniement. Les protéines de la matrice extracellulaire, collagène et élastine, sont synthétisées puis dégradées par les fibroblastes sous l'action de protéinases ou d'endopeptidases. Parmi elles on trouve les métalloprotéinases matricielles (MMP) produites principalement par les fibroblastes, mais également par les cellules immunitaires (PMN, macrophages), les cellules épithéliales et les cellules endothéliales. Les MMP les plus importantes en parodontologie sont les collagénases interstitielles (MMP-1, 8 et 13), les gélatinases (MMP-2 et 9) et les stromolysines (MMP-3, 10 et 11). Les MMP sont sous le contrôle d'inhibiteurs (TIMP : tissue inhibitor of metalloproteinases), synthétisés principalement par les fibroblastes et les macrophages et retrouvés dans la plupart des fluides et tissus de l'organisme. L'excès d'activité des MMP et/ou le manque d'activité des TIMP aboutissent à des destructions tissulaires. Les tissus conjonctifs

parodontaux contiennent un stock de pro-collagénases qui ne sont activées que dans certaines conditions pathologiques, notamment en fonction de l'environnement cytokinique qui en découle.

L'IL-10 et le TGF β sont des cytokines protectrices pour le parodonte puisqu'elles inhibent la synthèse des MMP. Les cytokines comme l'IL-1 β , le TNF- α et les prostaglandines sont capables d'induire leur synthèse par les macrophages et donc d'engendrer la destruction des tissus de soutien des dents. (Charon, 2009)

1.3.4.4.2. L'axe RANK/RANKL

L'os est un tissu dynamique en perpétuel renouvellement pour s'adapter aux modifications fonctionnelles. Dans des conditions physiologiques, un équilibre existe entre la résorption de la matrice osseuse par les ostéoclastes et sa reformation par les ostéoblastes. Dans des conditions pathologiques cet équilibre est rompu et la résorption osseuse devient majoritaire, comme c'est le cas au cours de la maladie où la lyse de l'os alvéolaire peut conduire à la mobilité puis à la perte des dents. Les mécanismes moléculaires qui régissent cette résorption font intervenir une cytokine, membre de la famille du TNF : le RANKL (receptor activator for nuclear factor κ B ligand) responsable de la stimulation de la différenciation ostéoclastique. Ce ligand peut être sécrété par ou exprimé au niveau des membranes de nombreuses cellules telles que les ostéoblastes, les fibroblastes, ou les lymphocytes B et T activés. Sa liaison au RANK (receptor activator for nuclear factor κ B), présent à la surface des pro-ostéoclastes, entraîne la différenciation de ces cellules en ostéoclastes matures et l'initiation de la résorption osseuse. L'action de RANKL peut être bloquée par l'OPG (Osteoprotegerin) récepteur leurre de RANKL, analogue structurel de RANK. La production de RANKL et OPG par différents types cellulaires est sous le contrôle de stimuli systémiques et locaux que sont les hormones, les médiateurs inflammatoires et les produits bactériens. (Belibasaki et Bostanci, 2012)

Au cours de l'inflammation parodontale les PGE2 et les cytokines comme l'IL-1, le TNF- α et l'IL-17 vont activer cette voie, par induction de l'expression de RANKL à la surface des cellules et induire la résorption de l'os alvéolaire.

1.3.4.4.3. Rôle des radicaux libres

Au cours de leur activation, les PMN et les monocytes métabolisent l'oxygène afin d'éliminer les bactéries pathogènes. Lorsqu'une cellule phagocytaire entre en contact avec une bactérie ou un de ses produits, elle réagit immédiatement par une explosion respiratoire (respiratory burst) où la consommation d'oxygène et la production de métabolites de l'oxygène augmente considérablement. Ces événements ont pour but de tuer les bactéries ingérées ou situées à proximité de la cellule

phagocytaire mais dans certaines conditions, ils peuvent jouer un rôle dans la pathogénie des maladies parodontales.

Les radicaux libres (RL), radical oxyhydryle, anion super oxyde, oxyde nitrique, produits en trop grandes concentrations sont toxiques pour les bactéries mais également pour les tissus de l'hôte c'est pourquoi l'organisme possède une série de molécules antioxydantes qui retardent, même à faible concentration l'oxydation du substrat. Entre autre, la superoxyde dismutase et la catalase sont présentes dans de très nombreux tissus et cellules, et protègent les cellules productrices et les tissus environnant des effets délétères des radicaux libres produits en trop grande quantité. Les RL exercent leurs effets pathologiques en modifiant l'ADN, en peroxydant les lipides membranaires, en altérant les protéines (dont le collagène), en inactivant des enzymes comme les antiprotéases, en favorisant les résorptions osseuses et en stimulant la production de cytokines par les monocytes et les macrophages. Au cours des infections parodontales, les métabolites de l'oxygène produits par les cellules phagocytaires peuvent être potentiellement toxiques pour les tissus parodontaux, surtout si les mécanismes de contrôle des antioxydants ne sont pas opérationnels. Les RL peuvent être responsables de la dégradation de la substance fondamentale et du collagène, et de la stimulation de cytokines pro-inflammatoires par activation de la protéine nucléaire NF- κ B, autant de phénomènes potentiellement pathogènes pour les tissus parodontaux. Ces événements illustrent bien l'effet délétère d'une activation excessive des cellules phagocytaires que sont les PMN et les monocytes/macrophages (Charon, 2009).

CHAPITRE 2.
LIENS ENTRE LES PATHOLOGIES
BUCCALES ET LE DIABETE

2.1. Impact du diabète sur la cavité buccale

2.1.1. Impact du diabète sur la maladie parodontale

Le diabète, types 1 et 2 confondus, est clairement reconnu comme facteur de risque de maladies parodontales sévères (Khader *et al.*, 2006). L'impact du diabète sur les maladies parodontales est devenu clairement apparent dans les années 90 avec l'étude de la population d'Indiens Pima de la Gila River en Arizona. Au sein de cette population, la prévalence et l'incidence du diabète de type 2 étaient les plus élevées au monde et passé 35 ans, 50% d'entre eux étaient diabétiques. Ces individus étaient également touchés par les maladies parodontales dont l'incidence et la prévalence étaient significativement plus élevées parmi les diabétiques (Nelson *et al.*, 1990). L'étude de 1432 d'entre eux montre que le diabète est associé à un risque environ 3 fois plus élevé de maladie parodontales destructrices, caractérisées par des pertes d'attaches et pertes osseuses plus sévères, après ajustement d'autres facteurs de risque tels que l'âge, le sexe et d'autres marqueurs de santé orale notamment l'indice de plaque dentaire. (Emrich *et al.*, 1991). Ces observations ont également été faites concernant le diabète de type 1. Une expérience de gingivite expérimentale chez des adolescents et jeunes adultes diabétiques de type 1 relativement bien équilibrés montre qu'ils présentent une inflammation plus rapide et plus forte en réponse à un même challenge bactérien comparés à des individus non diabétiques (Salvi *et al.*, 2005). Cet effet du diabète sur le parodonte débute rapidement. Une étude de 350 diabétiques âgés de 6 à 18 ans, très majoritairement diabétiques de type 1, montre qu'ils présentent une inflammation gingivale et des pertes d'attache significativement plus importantes comparé au groupe contrôle, et ces destructions restent significativement plus élevées lorsque l'on considère séparément la tranche 6-11 ans (Lalla *et al.*, 2007). Les différentes études menées sur les diabètes de types 1 et 2 ont conduit à définir la maladie parodontale comme la sixième complication du diabète (Løe, 1993). L'équilibre glycémique semble déterminant dans cette relation. Pour une même quantité de plaque, les profondeurs de poches et les pertes d'attache cliniques augmentent significativement à mesure que l'équilibre glycémique diminue (Cutler *et al.*, 1999). Une étude basée sur les données de la NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey III), sur des diabétiques de type 2 montre que les individus présentant une HbA1c > 9% ont une prévalence significativement plus élevée de parodontites sévères (OR=2,90 95% IC:1,40-6,03) que des individus non diabétiques (Tsai *et al.*, 2002). Ainsi la maladie parodontale, comme les complications non orales du diabète, est associée au faible contrôle glycémique et comme les autres complications elle ne touche pas de manière identique l'ensemble des diabétiques. Cependant sa prévalence accrue et sa plus grande sévérité doivent être considérées dans la prise en charge de ces patients (Salvi *et al.*, 2008).

L'obésité qui est une condition très fréquemment retrouvée chez les diabétiques peut également contribuer à l'augmentation de la prévalence des parodontites au sein des populations diabétiques. En effet l'obésité, notamment l'obésité à répartition viscérale, est reconnue comme facteur de risque des

maladies parodontales : leur prévalence augmente à mesure que l'IMC augmente, et les individus obèses présentent des pertes d'attaches moyennes plus importantes comparés à des individus non obèses (Chaffee *et al.*, 2010). L'insulinorésistance est évoquée comme médiateur de cette relation. Dans une étude portant sur des individus non diabétiques issus de la NHANES III, l'IMC (indice de masse corporelle) est positivement et significativement associé à la maladie parodontale si l'on considère les individus obèses appartenant à la catégorie présentant une insulino-résistance élevée (OR=1,48 95% IC 1,13 – 1,93) mais cette relation perd de sa significativité pour les individus obèses de la plus basse catégorie d'insulino-résistance (Genco *et al.*, 2005). La présence d'une activité physique soutenue, qui favorise la sensibilité des tissus à l'insuline, est associée de manière inverse et linéaire à la présence de parodontite (Merchant *et al.*, 2003). Ainsi certains styles de vie qui constituent des facteurs de risques pour le diabète sont indépendamment des facteurs de risque pour les maladies parodontales et sont susceptibles d'amplifier la prédisposition des diabétiques aux atteintes parodontales sévères.

2.1.2. Autres atteintes buccales liées au diabète

La maladie parodontale est la principale manifestation buccale associée au diabète mais d'autres atteintes sont présentes avec une plus grande prévalence. La xérostomie ou état de sécheresse buccale a été décrite en association avec le diabète notamment en cas de mauvais contrôle métabolique. Elle peut être le résultat d'une déshydratation mais lorsqu'elle est présente sur le long terme elle serait principalement le résultat des pathologies microvasculaires et des neuropathies affectant les glandes salivaires principales. Elle peut également être en lien avec les thérapeutiques médicamenteuses associées (anti-hypertensive, diurétiques, anxiolytiques,...) (Manfredi *et al.*, 2004). Cette diminution de la salive prive la cavité buccale de ses propriétés bénéfiques, favorise l'accumulation de plaque et de débris et prédispose les personnes diabétiques qui en sont atteintes aux lésions carieuses, aux maladies parodontales, aux infections fongiques, à une altération du goût et aux plaies de la muqueuse buccale notamment chez les porteurs de prothèses amovibles (Eldarrat, 2011). Les résultats des études face à l'augmentation du risque carieux ne sont pas unanimes mais il semble que les lésions carieuses soient plus fréquentes et plus sévères chez les diabétiques et le mauvais contrôle glycémique s'accompagne d'un indice CAO plus élevé. Une diminution significative du pH salivaire ainsi que du débit et des concentrations en phosphate, calcium et fluor a été trouvée chez des diabétiques de type 2 comparés à des contrôles leur conférant un risque accru de carie (Jawed *et al.*, 2011). L'augmentation du risque carieux pourrait également être attribuée à une concentration en glucose plus élevé au niveau de la salive et du fluide gingival crévulaire des patients diabétiques cependant le principal déterminant de l'apparition des lésions carieuses chez les diabétiques reste le défaut d'hygiène buccodentaire (Manfredi *et al.*, 2004). Les patients diabétiques semblent plus sensibles aux altérations des muqueuses telles que la langue géographique, la langue fissurée, aux infections fongiques à

Candida, mais également aux désordres potentiellement malins tels que le lichen plan et les leucoplasies (Bastos *et al.*, 2011 ; Manfredi *et al.*, 2004)

2.2. Impact de la maladie parodontale sur le diabète

Alors que l'impact du diabète sur les maladies parodontales est reconnu de longue date, une relation inverse a émergé plus récemment soutenant l'idée d'un impact des maladies parodontales sur l'équilibre glycémique (Pershaw *et al.*, 2012). Il apparaît que les maladies parodontales peuvent avoir un impact significatif sur le statut métabolique des personnes diabétiques, en augmentant le risque de mauvais contrôle glycémique (Mattout, 2008 ; Mealey et Oates, 2006).

Une étude longitudinale de deux ans portant sur des indiens de la Gila River diabétiques de type 2, âgés de 18 à 67 ans ayant tous au départ une HbA1c inférieure à 9%, montre que la présence de parodontite au début du suivi était prédictive d'un risque d'environ 6 fois plus élevé d'un moins bon équilibre glycémique à 2 ans. Cette étude suggère donc que la présence d'une parodontite sévère interfère avec le maintien d'un bon équilibre glycémique (Taylor *et al.*, 1996).

L'effet des parodontites chroniques sur le statut métabolique apparaît également dans une étude longitudinale de 2973 participants non diabétiques en Allemagne. Les personnes qui avaient le moins bon état parodontal ont eu une augmentation de 0,08 point de pourcentage en plus de leur HbA1c à 5 ans comparés à ceux présentant un bon état parodontal au départ ($\Delta\text{HbA1c} = (\text{HbA1c à 5 ans}) - (\text{HbA1c initiale}) = 0,106 \pm 0,03\%$ et $0,023 \pm 0,02\%$ respectivement) soit une augmentation 5 fois plus importante des différences absolues d'HbA1c. La présence de parodontite est donc également prédictive d'une augmentation de la valeur d'HbA1c chez des individus non diabétiques (Demmer *et al.*, 2010).

Le faible contrôle glycémique est un facteur de risque des complications à long terme du diabète. Les personnes diabétiques atteintes de parodontites sévères pourraient ainsi être particulièrement susceptibles à des complications micro et macrovasculaires responsables d'une augmentation de la morbidité et de la mortalité associées au diabète. Une étude portant sur 628 sujets diabétiques de type 2, âgés de 35 ans et plus, montre que le taux de décès estimé par le nombre de décès pour 10 000 personnes/an était de 3,7 pour ceux sans ou avec une faible parodontite, de 19,6 pour ceux présentant des parodontites modérées et de 28,4 pour ceux ayant une parodontite sévère au départ, après ajustement de l'âge et du sexe. (Saremi *et al.*, 2005). La présence de parodontite n'était pas associée au risque de décès pour d'autres causes que les pathologies rénales ou cardiaque mais les sujets avec une parodontite sévère avaient, après ajustement du sexe, de l'âge, de la durée du diabète, de l'HbA1c, de la macroalbuminurie, de l'IMC (indice de masse corporelle), des concentrations de cholestérol sérique, de l'hypertension, des anomalies de l'électrocardiogramme et du tabac, un risque 3,5 fois plus élevé de mortalité cardiorénale (ischémie cardiovasculaire et/ou néphropathie) que les

personnes au parodonte sain ou parodontite modérée. (Saremi *et al.*, 2005). Une relation bidirectionnelle semble donc établie entre le diabète et les maladies parodontales.

CHAPITRE 3.

MECANISMES IMPLIQUES DANS LA

RELATION BIDIRECTIONNELLE

DIABETE – MALADIE PARODONTALE

3.1. Mécanismes de l'impact du diabète sur le parodonte

3.1.1. Rôle de l'obésité

L'obésité, est reconnue comme facteur de risque des maladies parodontales, par l'intermédiaire de l'insulino-résistance (Genco *et al.*, 2005). Cette association peut être attribuée à une anomalie du métabolisme graisseux puisqu'il existe une corrélation significative entre la répartition des graisses (rapport taille-hanche, IMC, masse de graisses libres, log des sommes des graisses sous-cutanées) et la maladie parodontale. (Wood *et al.*, 2003). La sécrétion d'adipokines par le tissu graisseux notamment le TNF- α augmente l'insulino-résistance, favorise l'hyperglycémie et participe à l'inflammation systémique susceptible ainsi d'empirer les maladies parodontales. (Mattout, 2008)

3.1.2. Altération des cellules immunitaires

Chez les diabétiques, les fonctions de certaines cellules immunitaires sont modifiées. Les fonctions des neutrophiles, première ligne de défense au cours de l'infection parodontales sont réduites : diminution de l'adhérence, de la chimiotaxie et de la phagocytose, compromettant la mise en place d'une réponse efficace face à l'agression bactérienne (Alba Loureiro *et al.*, 2007). Au contraire des neutrophiles, les fonctions des monocytes/macrophages sont exacerbées au cours du diabète. Chez l'animal, la présence de diabète est responsable d'une réponse inflammatoire importante suite à une infection à Pg, avec un infiltrat inflammatoire qui persiste plus longtemps comparé aux non diabétiques (Naghieb *et al.*, 2004). L'augmentation de la réponse inflammatoire se traduit par une augmentation de la sécrétion de cytokines par les cellules monocytaires. Salvi montre que les monocytes issus du sang périphérique de patients diabétiques de type 1 sécrètent plus de TNF- α , d'IL-1 α et de PGE2 en réponse à un challenge bactérien Gram- (LPS de Pg) comparé à des contrôles non diabétiques (Salvi *et al.*, 1997b). Le fluide gingival crévulaire est un transsudat sérique et reflète donc l'état inflammatoire systémique. Une augmentation importante des niveaux des médiateurs inflammatoires comme PGE2 et IL1 α , est visible dans le fluide gingival crévulaire de personnes diabétiques (Salvi *et al.*, 1997b) comparées à des individus non diabétiques présentant des niveaux comparables d'atteinte parodontale. La présence de ces médiateurs inflammatoires au niveau parodontal est responsable d'une aggravation de l'inflammation locale et d'une augmentation des pertes d'attache et des pertes osseuses.

3.1.3. Altération du métabolisme des tissus

Le maintien des tissus parodontaux et la résolution de la maladie parodontale nécessite une production adéquate de matrice tissulaire face à l'agression bactérienne, or le diabète a été associé à

des défauts de cicatrisation des tissus. Il est susceptible de limiter la prolifération des fibroblastes et face à une agression bactérienne à Pg une augmentation significative de l'apoptose des fibroblastes est notée en présence de diabète (Liu *et al.*, 2004). De même l'hyperglycémie s'accompagne d'une inhibition de la différenciation des ostéoblastes (Lu *et al.*, 2003) et d'une augmentation de leur apoptose au cours de la perte osseuse induite par une infection à Pg (He *et al.*, 2004). La diminution de la production et l'augmentation de l'apoptose des cellules productrices de matrice sont susceptibles de limiter les capacités de réparation tissulaire et conduire à des maladies parodontales plus sévères chez les diabétiques. En plus d'une diminution de sa production, le collagène nouvellement formé, principale protéine structurelle du parodonte, est susceptible d'être rapidement dégradé par la présence accrue de MMP sous forme active chez les diabétiques (Ryan *et al.*, 1999).

3.1.4. Liaison AGE-RAGE

Les produits terminaux de la glycation AGEs (Advanced Glycation End products) formés suite à la glycation irréversible des protéines en présence d'hyperglycémie prolongée chez les diabétiques sont responsables de nombreuses complications au cours du diabète (Schmidt *et al.*, 1999).

Ces AGEs sont susceptibles de se lier au collagène et d'en augmenter la réticulation pour aboutir à la formation de macromolécules de collagène stables. Au niveau vasculaire, le collagène ainsi modifié est responsable d'un épaissement de la paroi des vaisseaux, d'une diminution de leur lumière et sa plus grande affinité au LDL (Low Density Lipoprotein) contribue à l'athérosclérose, caractéristique des complications macrovasculaires. Au niveau microvasculaire l'épaissement de la membrane basale par glycation du collagène altère les transports membranaires, augmentant l'accumulation des déchets au sein des tissus et le stress oxydatif (Salvi *et al.*, 1997a ; Gurav et Jadhav, 2011).

Le contrôle de la glycémie s'accompagne d'une diminution de la formation des AGEs mais le collagène modifié présente un turnover quasiment nul. Son accumulation au sein des tissus est corrélée à la durée du diabète, au contrôle glycémique, et aux complications du diabète (Odetti *et al.*, 1996). Au niveau du parodonte, le collagène-AGE plus résistant à la dégradation enzymatique normale par les collagénases, entraîne une perturbation du renouvellement tissulaire susceptible de contribuer à la sévérité des maladies parodontales (Salvi *et al.*, 1997a).

Le rôle des AGE est également évoqué dans les défauts du métabolisme osseux associés au diabète (Santana *et al.*, 2003). Ils pourraient modifier le réseau collagénique présent au sein de la matrice osseuse augmentant la fragilité de l'os mais cette action directe reste incertaine (Wang *et al.*, 2003). Leur action sur la résorption osseuse serait d'avantage liée à la réponse inflammatoire qu'ils entraînent notamment par liaison à leurs récepteurs RAGE (Mealey et Oates, 2006). Ces récepteurs sont présents à la surface des cellules endothéliales et des cellules monocytaires, et leur activation par liaison des AGE entraîne la génération d'intermédiaires réactifs de l'oxygène et de cytokines pro-

inflammatoires par l'intermédiaire de la voie du NF- κ B (Engebretson *et al.*, 2004). Les récepteurs RAGE sont présents en quantité deux fois plus importante au niveau du parodonte des diabétiques comparés aux non diabétiques (Katz *et al.*, 2005) et l'interaction AGE-RAGE au sein des tissus parodontaux explique, entre autre, l'élévation plus marquée d'IL-1 α , de TNF- α et de PGE2 dans le fluide gingival des diabétiques comparé aux non diabétiques (Engebretson *et al.*, 2004). Dans un modèle murin diabétique de type 1 l'expression de RAGE à la surface des ostéoblastes est augmentée au niveau de l'os en cicatrisation, et est associée à une inhibition des fonctions ostéoblastiques et à des défauts de cicatrisation osseuse (Santana *et al.*, 2003). Le blocage de ces récepteurs chez des souris diabétiques de type 2 entraîne une diminution significative de la perte osseuse liée à la présence d'une parodontite, parallèlement à la diminution de production de cytokines inflammatoires et de MMP (Lalla *et al.*, 2000).

Le diabète est donc, par l'intermédiaire de la génération d'AGE liée à l'hyperglycémie, responsable d'une augmentation de l'activation de l'immunité innée susceptible d'exacerber la réponse inflammatoire au sein du parodonte et d'aboutir à des destructions tissulaires plus sévères (Nassar *et al.*, 2007).

3.2. Mécanismes de l'impact des maladies parodontales sur le diabète

Au cours de la maladie parodontale l'épithélium de poche inflammatoire et ulcéré constitue une porte d'entrée pour les micro-organismes de la cavité buccale. Les produits bactériens comme le LPS sont retrouvés dans des quantités significativement plus importantes dans le sang périphérique des sujets atteints de parodontite comparés à ceux présentant un parodonte sain (Amir *et al.*, 2011). De même les médiateurs inflammatoires produits localement tels que l'IL-1, l'IL-6, le TNF- α , et les PGE2 sont susceptibles de se retrouver dans la circulation systémique et exercer des effets à distance. L'hôte répond à la dissémination bactérienne par la production de protéines de la phase aigue de l'inflammation par le foie comme la protéine-C-réactive (CRP). Cette production est également visible au cours des processus chroniques, ainsi on observe une augmentation des concentrations sériques d'IL-6 et de CRP chez les patients atteints de maladie parodontale, selon l'étendue de la maladie parodontale (Loos, 2005). De même une augmentation significative des récepteurs du TNF- α est observable chez des patients atteints de parodontite présentant un IMC < 24,6 kg/m² (Genco *et al.*, 2005). Les changements observables au niveau des cellules et des molécules de l'immunité au niveau périphérique sont modestes mais la chronicité de cette élévation des marqueurs de l'inflammation systémique est susceptible d'exacerber des processus inflammatoires en cours (Loos, 2005). Chez les diabétiques, cette augmentation de l'inflammation peut aggraver l'insulino-résistance se traduisant par une élévation de la glycémie et par conséquent des risques de complications à long terme du diabète (Genco *et al.*, 2005).

Ce mécanisme agissant sur l'insulinorésistance, caractéristique pathogénique du diabète de type 2, illustre principalement l'impact des pathologies parodontales sur le diabète de type 2, cependant l'augmentation de la valeur d'HbA1c chez des individus non diabétiques en présence de parodontite (Demmer *et al.*, 2010) nous permet de penser qu'il compliquerait également le maintien de l'équilibre glycémique des diabétiques de type 1. La présence de complications vasculaires chez les diabétiques de type 1 a été associée à une augmentation de l'inflammation systémique (Devaraj *et al.*, 2007). La maladie parodontale par diffusion de médiateurs inflammatoires et de produits bactériens pourrait être responsable, indépendamment de son action sur l'insulinorésistance, d'un risque augmenté de complications du diabète comme le suggèrent différentes études les associant aux pathologies cardio-vasculaires (Hyvärinen *et al.*, 2012).

CHAPITRE 4.

**LE TRAITEMENT DE LA MALADIE
PARODONTALE A-T-IL UN IMPACT
POSITIF SUR LE DIABETE ?**

4.1. Justification et principales méta-analyses

De la même manière que les maladies parodontales s'accompagnent d'une hausse des médiateurs inflammatoires au niveau systémique, leur traitement, visant à éliminer la plaque bactérienne supra et infra gingivale, entraîne une diminution de ces médiateurs en parallèle de la diminution de l'inflammation locale. Ainsi on note une baisse significative des concentrations d'IL-6 et de CRP après traitement parodontal non chirurgical : détartrage, surfaçage et motivation à l'hygiène chez des patients non diabétiques atteints de parodontite (D'Aiuto *et al.*, 2004 ; Marcaccini *et al.*, 2009). Ces observations ont également été notées pour des patients diabétiques. Iwamoto montre qu'une diminution significative des niveaux systémiques de TNF- α est notée après débridement mécanique et adjonction locale d'antibiotique au sein des poches parodontales chez des patients atteints de diabète de type 2 et de maladie parodontale (Iwamoto *et al.*, 2001). Une diminution significative des médiateurs inflammatoires systémiques, notamment l'IL-6, est notée après traitement parodontal avec ou en l'absence d'antibiotiques chez des patients diabétiques de type 2 atteints de parodontite (O'Connell *et al.*, 2008). Etant donné que certaines cytokines inflammatoires comme l'IL-6, l'IL-1 et le TNF- α ont un effet important sur le métabolisme du glucose et des lipides par antagonisme de l'action de l'insuline et/ou en interférant avec le métabolisme des lipides (Teeuw *et al.*, 2010) la question se pose de savoir si les traitements parodontaux sont susceptibles d'améliorer le contrôle glycémique chez les sujets diabétiques. Plusieurs études se sont penchées sur la question au cours des quinze dernières années et ont rapporté des résultats contradictoires. Certaines montrent un effet bénéfique significatif, d'autres ne rapportent pas d'amélioration après la thérapeutique parodontale. Cependant la diversité méthodologique des études rend les conclusions difficiles. Ainsi plusieurs méta-analyses ont tenté d'évaluer l'impact réel des traitements parodontaux sur l'équilibre glycémique des diabétiques après sélection d'études méthodologiquement adéquates.

En 2005, une méta-analyse portant sur 10 études interventionnelles rassemblant au total 456 patients diabétiques de type 1 et 2 confondus, rapporte une diminution moyenne du pourcentage d'HbA1c de 0,38% après thérapeutique parodontale. Cette valeur atteint 0.66% quand l'analyse est restreinte aux diabétiques de type 2. Ainsi le traitement parodontal tend à améliorer l'équilibre glycémique des patients diabétiques mais ces deux résultats ne sont pas statistiquement significatifs (Janket *et al.*, 2005). Les études utilisées dans cette analyse étaient un mélange d'essais contrôlés et non contrôlés.

En 2008, une méta-analyse de 9 études, rassemblant 485 patients diabétiques atteints de parodontite : 245 ayant reçu un traitement parodontal comparés à 240 contrôles non traités, rapporte un effet standardisé de l'amélioration du taux d'HbA1c de 0.46. Ce résultat, après application d'un écart type global de 1,71 suggère que le traitement parodontal peut entraîner une réduction significative de 0,79% du niveau d'HbA1c. Cependant, certaines de ces études étaient suivies sur une

durée inférieure à 2-3 mois or l'HbA1c est le reflet de l'équilibre glycémique des 3 derniers mois il est important que son évaluation se fasse au moins 3 mois après les traitements parodontaux. (Darre *et al.*, 2008)

Une méta-analyse de 2010 rapporte une diminution significative de l'HbA1c de 0,40% après 3 à 9 mois de suivi suite à un traitement parodontal chez des diabétiques de type 2 comparés à des contrôles non traités. Cependant, la diversité méthodologique conduit à une certaine hétérogénéité entre les études incluses. (Teeuw *et al.*, 2010)

La dernière méta-analyse en date, (Simpson *et al.*, 2010), conclue également à une estimation, statistiquement significative, de réduction de 0,40% de l'HbA1c, 3/4mois après traitement de la parodontite : motivation à l'hygiène, détartrage/surfaçage, +/- antibiothérapie, chez des patients diabétiques face à des groupes contrôles n'ayant pas reçu ces traitements. Les études de cette méta-analyse seront présentées dans le paragraphe suivant.

4.2. La méta-analyse du groupe Cochrane Collaboration (Simpson *et al.*, 2010)

Après examen de 690 résumés de publications, 7 études ont été retenues et 19 exclues suite à la lecture du texte intégral. Pour être incluses dans cette revue les études devaient répondre, entre autres, aux critères suivants : être des essais contrôlés randomisés, d'un suivi minimum de 90 jours, comprenant des patients diabétiques (type 1 ou 2) atteints de maladie parodontale, âgés de plus de 16 ans, et faire l'objet d'une intervention parodontale et d'une évaluation de son impact sur le contrôle glycémique.

Bien que répondant aux critères d'inclusion 4 études n'ont pu être retenues (Grossi 1997, Rocha 2001, Al-Mubarak 2002 et Rodrigues 2003) parce qu'elles ne comparaient pas l'amélioration du contrôle glycémique après traitement parodontal à un groupe n'ayant reçu aucun traitement ou un traitement usuel. Les trois études qui suivent ont été mises en commun pour faire l'objet d'une méta-analyse.

Kiran 2005 :

Cette étude évalue l'effet de l'amélioration de la santé parodontale sur l'équilibre glycémique de patients diabétiques de type 2 ayant une HbA1c comprise entre 6 et 8%, sans complications diabétiques majeurs et n'ayant pas reçu de traitement antibiotique durant les 3 mois précédents, ni de traitement parodontal pendant les 6 mois précédents. Deux groupes furent constitués : 22 patients qui ont reçu des instructions d'hygiène buccale, un détartrage et un surfaçage sous anesthésie locale et 22 sujets contrôles qui n'ont été traités qu'à la fin de l'étude. L'évaluation des indices parodontaux : indice de plaque (PI), indice gingival (GI), profondeur de poche (PPD), attache clinique (CAL), récession gingivale et saignement au sondage (BOP), a été réalisé au départ, puis 1 mois et 3 mois après le traitement parodontal. La glycémie à jeun, la glycémie à 2h en post prandial, l'HbA1c, le

cholestérol total, les HDL-cholestérol, les LDL-cholestérol et la microalbuminurie ont été mesurés au départ et 3 mois après le traitement parodontal. Une amélioration statistiquement significative des indices PI, GI, PPD, CAL et BOP a été observée pour les patients traités. Leur niveau d'HbA1c à 3 mois a diminué significativement de 0.80 point de pourcentage par rapport au départ alors que le groupe contrôle a eu une légère augmentation non significative de ce paramètre. Les auteurs concluent que l'amélioration de la santé parodontale suite au traitement parodontal non chirurgical s'accompagne d'une amélioration du contrôle glycémique chez les patients diabétiques de type 2. (Kiran *et al.*, 2005)

Jones 2007 :

Cette étude évalue l'efficacité des soins parodontaux sur l'amélioration du contrôle glycémique 4 mois après traitement parodontal chez 165 vétérans diabétiques (dont le type n'est pas précisé) présentant un mauvais contrôle glycémique ($HbA1c \geq 8.5\%$). Le groupe test (n=82) est traité par détartrage-surfaçage, doxycycline systémique et chlorexidine en bain de bouche, le groupe contrôle (n=83) ne fait pas l'objet d'un traitement particulier mais n'est pas restreint à l'absence de soins il continue avec ses traitements habituels. L'analyse sans ajustement des résultats (n=165) ne rapportent pas de différence entre les 2 groupes mais après ajustement de variables telles que l'HbA1c initiale, l'âge \geq à 55 ans et la durée du diabète (n=154) le changement moyen de l'HbA1c était de -0.65% dans le groupe traité (n=74) et de -0.51% dans le groupe contrôle (n=80) (p=0.47). Pour les personnes traitées par insuline une proportion plus importante d'entre elles a nécessité une augmentation des doses au sein du groupe contrôle comparé au groupe test. Bien que certains résultats soient en faveur d'un bénéfice du traitement parodontal ils ne permettent pas de conclure à une amélioration significative de l'équilibre glycémique à 4 mois. (Jones *et al.*, 2007)

Yun 2007

Cette étude cherche à évaluer l'effet du traitement parodontal non chirurgical sur les variables cliniques parodontales et le contrôle glycémique de patients diabétiques de type 2 atteints de parodontite chronique. Deux groupes de 23 patients furent créés : le groupe A a reçu pour traitement un détartrage-surfaçage avec une administration systémique de doxycycline, le groupe B contrôle n'a reçu que l'antibiothérapie systémique. L'analyse des données évaluées au départ et 16 semaines après traitement parodontal montre une amélioration des variables cliniques et de l'HbA1c à 16 semaines dans les deux groupes (A= -0.77% et B= -0.68%). Le groupe A a présenté une amélioration statistiquement significative de l'indice de plaque et du saignement au sondage comparé au groupe contrôle. Les auteurs concluent que les traitements parodontaux doivent être pris en compte face au contrôle glycémique des patients diabétiques de type 2 atteints de parodontite chronique. (Yun *et al.*, 2007)

La mise en commun des résultats de ces trois études se traduit par une diminution significative de 0.40 point de pourcentage d'HbA1c. Les autres études n'ayant pas pu être utilisées dans cette méta-analyse mais répondant aux critères d'inclusion, rapportent elles aussi des données favorables à l'impact des traitements parodontaux sur l'équilibre des patients diabétiques.

- Grossi (1997) rapporte une diminution de l'HbA1c 3 mois après détartrage-surfaçage administration topique à base d'eau/de chlorhexidine/d'iode ± administration systémique de doxycycline/de placebo chez des patients diabétiques de type 2. Cette diminution était significative pour les 3 groupes ayant reçu une antibiothérapie systémique, cependant les valeurs à 6 mois se rapprochaient des valeurs de départ. (Grossi *et al.*, 1997)
- Rocha (2001) rapporte une diminution importante de l'HbA1c, 6 mois après détartrage-surfaçage et motivation à l'hygiène avec l'administration d'alendronate (de 11.9% à 9.4%) ou sans (de 13.1% à 10.8%) chez des diabétiques de type 2, sans différence significative entre les deux groupes. (Rocha *et al.*, 2001)
- Al-Mubarak (2002) rapporte également une diminution de l'HbA1c à 3 mois après détartrage-surfaçage ± irrigation orale chez des diabétiques de type 1 et type 2. Réduction de 8.06 à 7.7% pour le groupe test et de 8.5 à 8.3% pour le groupe contrôle, sans différence significative entre les groupes. (Al-Mubarak *et al.*, 2002)
- Rodrigues (2003) enfin rapporte également une diminution de l'HbA1c 3 mois après détartrage-surfaçage ± antibiothérapie chez des diabétiques de type 2 : diminution non significative de 9.5 à 9.2% pour le groupe test et significative de 8.8 à 7.6% pour le groupe contrôle sans antibiotique avec une différence significative entre les deux groupes. (Rodrigues *et al.*, 2003)

Le résultat significatif de la méta-analyse, ajouté à la direction commune en faveur d'un effet favorable des traitements parodontaux des 4 autres études, permet aux auteurs de conclure que ces derniers sont utiles dans la gestion de l'équilibre glycémique des diabétiques de type 2 atteints de parodontite.

4.3. De nouvelles études nécessaires ?

Bien que de nombreuses études existent sur le sujet, les différences de méthodologie limitent les conclusions formelles. Ainsi il serait nécessaire d'entreprendre de nouveaux essais randomisés contrôlés, en nombre limité mais répondant à une méthodologie adéquate. Un suivi minimum de trois mois doit être respecté entre le traitement parodontal et la mesure de l' HbA1c. Une homogénéisation des définitions de la maladie parodontale et du diabète doit être visible à travers les études. Ces études doivent également prendre en compte des facteurs de confusion : âge, durée du diabète, traitement du diabète, tabac, indice de masse corporel, présence de complications liées au diabète. Et enfin les échantillons doivent être suffisamment importants en taille pour être significatifs et pour permettre

d'évaluer l'impact sur des patients diabétiques de type 1 et diabétiques de type 2 séparément afin de voir si les résultats sont similaires pour les deux types de diabète. (Simpson *et al.*, 2010 ; Teeuw *et al.*, 2010)

Les résultats des études actuellement disponibles semblent en effet moins probants pour les diabétiques de type 1. Dans une étude récente menée chez des diabétiques de type 1 et de type 2 le traitement parodontal intensif entraîne une diminution significative de l'HbA1c à 8 mois comparé à un groupe contrôle de diabétiques n'ayant reçu pour traitement qu'un détartrage-polissage et une motivation à l'hygiène. Cependant, en séparant les groupes, la diminution était non significative chez les diabétiques de type 1 alors qu'elle atteignait une baisse significative de 0,95% d'HbA1c chez les diabétiques de type 2 (Calabrese *et al.*, 2011). Les deux types de diabète ont des pathogénies différentes et l'augmentation de l'insulinorésistance pouvant être induite par les médiateurs inflammatoires parodontaux explique l'impact des maladies parodontales sur l'équilibre glycémique des diabétiques de type 2. L'étude des effets des traitements parodontaux chez les diabétiques de type 1 est plus difficile à évaluer. D'une part parce qu'ils ne représentent que 10% des diabétiques et comme pour les autres complications du diabète tous ne sont pas atteints de maladies parodontales ce qui complique l'élaboration d'échantillon de grande taille. D'autre part, leur équilibre glycémique est fluctuant et fortement dépendant des doses d'insulines délivrées, de l'alimentation et de l'activité physique, qui sont susceptibles de varier au cours des études et dont les effets peuvent masquer l'impact possible des traitements parodontaux. (Tervonen *et al.*, 2009)

CHAPITRE 5.

**LA PLACE DE LA SANTE BUCCO-
DENTAIRE DANS LA GESTION DU
DIABETE**

5.1. Impact des traitements bucco-dentaires sur la santé générale des diabétiques

D'après les études actuellement disponibles, le traitement parodontal aurait donc un effet favorable sur le contrôle glycémique des patients diabétiques. Bien que modeste la significativité clinique de cette diminution ne doit pas être minimisée étant donné que la classe la moins puissante d'hypoglycémiant oraux : les inhibiteurs des α -glucosidase, diminue le niveau d'HbA1c de 0,5% à 1%. D'autres classes d'agents oraux tels que les sécrétagogues de l'insuline, les biguanides et les thiazolidinediones ainsi que les thérapies diététiques et l'activité physique améliorent le contrôle glycémique de 1 à 2% de réduction d'HbA1c. Les traitements parodontaux semblent donc avoir toute leur place dans l'arsenal thérapeutique visant à améliorer l'équilibre glycémique des patients diabétiques atteints de parodontite (Powers AC, 2006). Il faut noter que chaque diminution de l'HbA1c se traduit par un bénéfice important en termes de santé publique et doit être prise en compte. D'après l'analyse épidémiologique de l'étude UKPDS (Stratton *et al.*, 2000) une diminution de 35% du risque de complications microvasculaires est observée pour chaque diminution d'un point de pourcentage d'HbA1c et l'étude EPIC (Khaw *et al.*, 2001) montre qu'un niveau inférieur de 0,2% d'HbA1c est associé à une mortalité réduite de 10%. La diminution moyenne de 0,40% de l'HbA1c qui ressort des dernières méta-analyses se traduirait donc par un impact important sur la diminution de la morbidité et la mortalité associées au diabète.

De plus les diabétiques restent une population, du fait d'une moindre résistance à l'infection et de la diminution du débit salivaire auquel ils peuvent être sujets, plus à risque de développer des pathologies fongiques et carieuses (Eldarrat, 2011). On sait également qu'une bonne dentition est utile à un régime alimentaire équilibré et varié. L'index glycémique d'un aliment définit sa capacité à augmenter la concentration du glucose sanguin par rapport à un aliment de référence, plus celui-ci est élevé, plus l'aliment concerné est susceptible de contribuer à l'insulinorésistance et aux dysfonctions endothéliales. Une alimentation riche en fibres, permet de diminuer l'absorption intestinale des hydrates de carbone et donc l'index glycémique des aliments, or la prise alimentaire de fibres chez les personnes édentées est significativement plus faible que chez des personnes dentées (Janket *et al.*, 2008). On comprend donc l'importance d'une bonne dentition, autrement dit l'importance des soins des lésions carieuses et parodontales susceptibles d'entraîner la perte des dents, et le cas échéant la mise en place d'une réhabilitation prothétique, pour permettre de faciliter gestion du diabète en termes d'alimentation.

Enfin le cabinet dentaire peut également être le lieu de découverte d'un diabète non diagnostiqué. En présence d'une infection parodontale dont la sévérité ne semble pas expliquée uniquement par la présence de bactéries, il conviendra de chercher à l'interrogatoire des signes de polyurie, polyphagie, polydipsie et le cas échéant d'orienter le patient vers son médecin afin de confirmer la présence d'un diabète (Mattout, 2012). Une étude récente effectuée auprès de 535 personnes présentant au moins un

facteur de risque pour le diabète : antécédent familial, hypertension, cholestérol élevé, surpoids ou obésité, montre que la présence de poches parodontales supérieures à 5 mm sur au moins 26% des dents ou l'absence d'au moins quatre dents permettaient d'identifier 73% des cas d'hyperglycémie non diagnostiquée. Un test rapide d'hémoglobine glyquée était également effectué et présentait une sensibilité de 75% qui s'élevait à 92% lorsqu'il était mis en commun avec les résultats de l'examen parodontal (Lalla *et al.*, 2011).

5.2. L'accès des diabétiques aux soins bucco-dentaires

L'intérêt d'une prise en charge buccodentaire spécifique des personnes diabétiques semble théoriquement évident cependant c'est loin d'être le cas en pratique, on note un réel défaut d'information au niveau des patients mais également des professionnels de santé et la place des soins buccodentaires demeure en marge des principales considérations qui entourent les diabétiques, cependant elle tend à évoluer.

5.2.1. Le défaut d'information

Les diabétiques sont peu informés de la relation qui existe entre leur état glycémique et leur santé buccodentaire (Eldarrat, 2011). Une étude de 2008, menée en Irlande, montre que sur 101 personnes interrogées, diabétiques de types 1 et 2 confondus, seuls 33% étaient conscients de leur risque augmenté de maladies parodontales contre 84% pour les risques de pathologie cardiaque, 98% pour les atteintes oculaires, 99% pour les problèmes circulatoires et 94% pour les pathologies rénales (Allen *et al.*, 2008). Dans la moitié des cas, les personnes informées l'ont été par leur dentiste témoignant d'un défaut d'information dans ce domaine de la part de l'équipe qui entoure les diabétiques. Les dentistes sont généralement absents de cette équipe (Gillis, 2010) et la connaissance de la santé bucco-dentaire par les médecins est faible, souvent considérée comme peu importante et rares sont ceux qui regardent dans la bouche de leur patients compromettant une possible orientation de ces derniers vers les cabinets dentaires. En 2005 une étude menée par l'Union Régionale des Caisses d'Assurance Maladie en Ile-de-France (URCAMIF) montre qu'environ 50% des patients, qui pourtant avaient eu au moins une visite dans un cabinet dentaire dans les 17 mois qui précédaient, déclaraient ne pas avoir été informés de la nécessité d'un suivi bucco-dentaire régulier en rapport avec leur diabète et un tiers d'entre eux ne consultaient qu'en cas d'urgence (URCAMIF, 2005). Ce qui témoigne également d'un défaut d'information aux patients de la part des dentistes.

5.2.2. La prise en charge des diabétiques au cabinet dentaire

Les patients atteints de diabète constituent une population particulière et doivent faire l'objet d'une prise en charge spécifique à plusieurs égards.

Lors de l'interrogatoire il faudra définir le type de diabète, les traitements en cours, l'équilibre glycémique et la présence de complications associées.

Ces informations permettront dans un premier lieu d'organiser les rendez-vous qui, en règle générale, seront mis de préférence le matin, en précisant au patient qu'il doit s'être alimenté normalement dans le but d'éviter tout risque d'hypoglycémie.

Le caractère invasif que comportent les traitements parodontaux impose de considérer l'équilibre glycémique du patient. Si l'HbA1c est inférieure à <7%, le patient sera considéré comme appartenant à la population générale face au risque infectieux et les actes parodontaux pourront se faire sans couverture antibiotique (Mattout, 2012). Dans le cas d'un déséquilibre glycémique, il est nécessaire de contacter le médecin traitant ou l'endocrinologue, afin de décider de manière conjointe d'inclure ou non le patient dans la catégorie de risque des patients immunodéprimés (AFSSAPS, 2011). Si le risque infectieux est avéré, le traitement parodontal non chirurgical sera entrepris avec une antibioprofylaxie et les actes chirurgicaux en accord avec les recommandations de l'AFSSAPS devront faire l'objet d'une évaluation du rapport bénéfice-risque. Ces recommandations rappellent également que « l'hygiène orale revêt un caractère fondamental dans la prévention des infections en médecine bucco-dentaire » et qu'une « éducation systématique et répétée doit être délivrée au patient » (AFSSAPS, 2011). Ceci est bien sûr vrai pour l'ensemble de la population mais le patient diabétique de part son risque accru de pathologies buccales (maladies parodontales, caries, infections fongiques,...) devrait faire l'objet d'une véritable éducation thérapeutique et d'un suivi au long cours. Cette éducation thérapeutique s'intègre dans l'éducation du patient diabétique indispensable à la maîtrise de sa pathologie, parce qu'elle relaye la prévention de facteurs de risques communs tels que les habitudes alimentaires néfastes et l'usage de tabac.

Plusieurs aspects sont à considérer face aux patients diabétiques. Un projet du Collège de bonnes pratiques en médecine bucco-dentaire est actuellement en cours pour l'élaboration d'un guide de recommandations destiné aux praticiens, afin de les aider dans la prise en charge de ces patients. (Collège de bonnes pratiques, 2012).

5.2.3. Evolution de la place des soins buccodentaires dans la gestion du diabète

Dès 1999, L'ANAES préconise un examen bucco-dentaire annuel des diabétiques de type 2 même en l'absence de signes cliniques (Bull Acad Nat Chir Dent 2007), cependant cette recommandation est peu suivie et la recherche d'une maladie parodontale en tant que complication du diabète reste marginale. La place des soins bucco-dentaires est encore restreinte dans la gestion du diabète mais ceci se retrouve également dans les problématiques de santé de la population générale. En France la santé buccodentaire a longtemps été absente des politiques de santé, jusqu'à la loi du 9 août 2004 relative à la santé publique qui comporte pour la première fois un volet sur les soins dentaires : réduire de 30% en 5 ans l'indice carieux des enfants de 6 et 12 ans et qui fut suivi par un plan national de prévention annoncé en novembre 2005 visant à contribuer à la réalisation de cet objectif et à une meilleure prise en compte de la santé buccodentaire au sein des politiques de santé (Ministère en charge de la santé). Pour des raisons historiques et d'organisation des études médicales les soins

médicaux et dentaires restent en France trop indépendant les uns des autres, or on voit ici encore l'importance de l'approche pluridisciplinaire, du dépistage précoce et du traitement des pathologies buccales, notamment les maladies parodontales, sur la santé générale (Vergnes et Nabet, 2012).

Les soins buccodentaires des diabétiques ne font pas à ce jour l'objet d'une prise en charge particulière par l'assurance maladie et les soins parodontaux restent des actes hors nomenclature, non couverts. Cette notion influe sur l'accès aux soins des personnes aux plus faibles revenus, or nous avons vu que la majorité des diabétiques est peu aisée financièrement, et elle oriente en partie les pratiques au sein des cabinets : en termes de soins mais également dans le suivi au long cours et l'éducation thérapeutique. Pourtant si l'on considère l'impact de la maladie parodontale sur le diabète, sa prise en charge devient celle du diabète, les enjeux en termes de santé et en termes économiques ne sont alors plus les mêmes et permettent d'espérer qu'une prise en charge spécifique des patients diabétiques pourrait voir le jour. Mais les preuves scientifiques restent menues pour peser réellement auprès des décideurs, d'où l'importance de multiplier les études qui restent malheureusement trop peu nombreuses en France. Le développement des réseaux de diabétiques offre également une voie alternative pour le financement de ces traitements et la prise en charge pluridisciplinaire (URCAMIF, 2005).

Les atteintes buccodentaires ont longtemps été considérées comme peu importantes, probablement parce qu'elles influent sur la morbidité plus que sur la mortalité, cependant cette notion tend à évoluer sur les bases des données scientifiques récentes qui soutiennent leur association avec les maladies systémiques. En 2009, lors du congrès mondial du diabète, la Fédération Internationale du Diabète recommande que les équipes médicales qui entourent les patients diabétiques leur demandent une fois par an s'ils reçoivent des soins bucco-dentaires et leur expliquent que les problèmes buccodentaires peuvent se répercuter sur leur diabète et donc que l'attention qu'ils portent à leur bouche au quotidien fait partie de l'autogestion du diabète (Gillis, 2010). Cette autogestion du diabète au quotidien peut être lourde, et comme pour la maladie parodontale elle nécessite une participation active du patient et un suivi éducatif. Le suivi de ces patients dans les cabinets dentaires est l'occasion de renouveler la prévention des facteurs de risque communs que partagent ces maladies : mauvaise hygiène alimentaire, tabagisme... C'est sur cette notion que s'est fait récemment le rapprochement des pathologies buccodentaires aux maladies non transmissibles : maladies cardiovasculaires, diabète, maladies respiratoires chroniques et cancer. Ceci s'est traduit, suite au soutien notamment de la Fédération Dentaire Internationale (FDI), par la reconnaissance par l'Article 19 de la Déclaration politique des Nations Unies « que les maladies rénales, orales et oculaires constituent un important fardeau sanitaire pour bon nombre de pays et que ces maladies partagent les mêmes facteurs de risque et peuvent bénéficier des réponses communes aux maladies non transmissibles. » La place de la santé buccodentaire dans les politiques de santé évolue donc positivement et le rôle des professionnels de la santé buccodentaire tend à s'inscrire réellement dans une démarche de santé globale par

l'intermédiaire du dépistage, de la prévention et de l'association au traitement des maladies générales.
(Fédération Dentaire Internationale, 2012)

CONCLUSION

Les études épidémiologiques permettent d'affirmer que le diabète constitue un réel facteur de risque de maladies parodontales, avec un risque trois fois plus élevé et une sévérité des atteintes associée au déséquilibre glycémique. Une relation bidirectionnelle semble également se confirmer par le biais des études qui témoignent de l'impact positif des traitements parodontaux sur l'équilibre glycémique des patients diabétiques.

Les mécanismes pathogéniques qui sous-tendent cette relation ne sont pas complètement définis. Cependant les études s'accordent sur le fait que l'inflammation parodontale locale, par la diffusion de produits bactériens et de médiateurs inflammatoires au niveau systémique, serait responsable d'une réaction inflammatoire systémique chronique susceptible d'aggraver les processus inflammatoires en cours augmentant ainsi l'insulinorésistance, le déséquilibre glycémique et le risque de complications du diabète.

Les dernières données suggèrent qu'une diminution significative de 0.4 point de pourcentage de l'hémoglobine glyquée est attendue suite aux traitements parodontaux chez des patients diabétiques atteints de parodontite. Cette diminution peut se traduire par un important potentiel de diminution de la morbidité et de la mortalité associées au diabète. Les traitements parodontaux doivent donc s'inscrire dans une prise en charge globale, participant, au-delà de la santé buccale, à la santé systémique des patients diabétiques.

Ces données sont principalement vérifiées chez les diabétiques de type 2. D'avantage d'études sont nécessaires pour évaluer l'impact des traitements parodontaux sur les diabétiques de type 1. Quoiqu'il en soit, ils sont, comme les diabétiques de type 2 une population plus à risque de pathologies bucco-dentaires : maladies parodontales mais également atteintes carieuses et infections fongiques. Cette notion doit être prise en compte dans la prise en charge de ces patients.

La place des soins bucco-dentaires dans les politiques de santé générale tend à évoluer depuis quelques années. Cependant la place du chirurgien-dentiste dans l'équipe de soins qui entoure les patients diabétiques et les échanges interdisciplinaires sont encore limités. L'impact économique des traitements parodontaux sur l'amélioration de la santé des diabétiques doit être évalué par de futures études pour espérer qu'ils fassent un jour l'objet d'une prise en charge particulière par les organismes d'assurance maladie.

Le chirurgien-dentiste doit être sensibilisé à l'importance du rôle qu'il peut jouer face aux patients diabétiques. Il a le pouvoir de s'inscrire dans une démarche de dépistage, d'éducation thérapeutique face à des facteurs de risques communs et de contribuer à la santé systémique des personnes diabétiques dont le nombre ne cesse de croître.

**REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES**

1. Alba-Loureiro TC, Munhoz CD, Martins JO, Cerchiaro GA, Scavone C, Curi R, Sannomiya P. Neutrophil function and metabolism in individuals with diabetes mellitus. *Braz J Med Biol Res.* 2007;40:1037-1044.
2. Allen EM, Ziada HM, O'Halloran D, Clerehugh V, Allen PF. Attitudes, awareness and oral health-related quality of life in patients with diabetes. *J Oral Rehabil.* 2008;35:218-23.
3. Al-Mubarak S, Ciancio S, Aljada A, Mohanty P, Ross C, Dandona P. Comparative evaluation of adjunctive oral irrigation in diabetics. *J Clin Periodontol.* 2002;29:295–300.
4. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2009;32:S62-7.
5. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2010. *Diabetes Care.* 2010;33:S11-61
6. Amir J, Waite M, Tobler J, Catalfamo DL, Koutouzis T, Katz J, Wallet SM. The role of hyperglycemia in mechanisms of exacerbated inflammatory responses within the oral cavity. *Cell Immunol.* 2011;272:45-52.
7. Bastos AS, Leite AR, Spin-Neto R, Nassar PO, Massucato EM, Orrico SR. Diabetes mellitus and oral mucosa alterations: prevalence and risk factors. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011;92:100-5.
8. Belibasakis GN, Bostanci N. The RANKL-OPG system in clinical periodontology. *J Clin Periodontol.* 2012;39:239-48.
9. Calabrese N, D'Aiuto F, Calabrese A, Patel K, Calabrese G, Massi-Benedetti M. Effects of periodontal therapy on glucose management in people with diabetes mellitus. *Diabetes Metab.* 2011;37:456-9.
10. Chaffee BW, Weston SJ. Association between chronic periodontal disease and obesity: a systematic review and metaanalysis. *J Periodontol.* 2010;81:1708-1724.
11. Chardin H, Barsotti O, Bonnaure-Mallet M. *Microbiologie en odonto-stomatologie.* Paris : Maloine ; 2006.
12. Charon J. *Parodontie médicale : innovations cliniques.* Rueil-Malmaison : Éd. CdP ; 2009.
13. Collège de bonnes pratiques. Attention, travaux en cours. *ADF Infos.* 2012;34:5-7.
14. Cosson E. Critères diagnostiques du diabète gestationnel. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 2010;39:S239-50.
15. Cutler CW, Machen RL, Jotwani R, Iacopino AM. Heightened gingival inflammation and attachment loss in type 2 diabetics with hyperlipidemia. *J Periodontol.* 1999;70:1313-21.
16. D'Aiuto F, Parkar M, Andreou G, Suvan J, Brett PM, Ready D, Tonetti MS. Periodontitis and systemic inflammation: control of the local infection is associated with a reduction in serum inflammatory markers. *J Dent Res.* 2004;83:156–160

17. Darre L, Vergnes JN, Gourdy P, Sixou M. Efficacy of periodontal treatment on glycaemic control in diabetic patients: a meta-analysis of interventional studies. *Diabetes Metab.* 2008;34:497–506.
18. Demmer RT, Desvarieux M, Holtfreter B, Jacobs DR, Wallaschofski H, Nauck M, Völzke H, Kocher T. Periodontal status and A1C change: longitudinal results from the study of health in Pomerania (SHIP). *Diabetes Care.* 2010;33:1037–1043.
19. Devaraj S, Cheung AT, Jialal I, Griffen SC, Nguyen D, Glaser N, Aoki T. Evidence of increased inflammation and microcirculatory abnormalities in patients with type 1 diabetes and their role in microvascular complications. *Diabetes.* 2007;56:2790-6.
20. Donath MY, Størling J, Maedler K, Mandrup-Poulsen T. Inflammatory mediators and islet beta-cell failure: a link between type 1 and type 2 diabetes. *J Mol Med.* 2003;81:455-70.
21. Donath MY, Shoelson SE. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nat Rev Immunol.* 2011;11:98-107.
22. Dubois-Laforgue D. Progrès Physiopathologiques dans le diabète de type 1. *La revue du praticien.* 2010;60:165-169.
23. Eldarrat AH. Awareness and attitude of diabetic patients about their increased risk for oral diseases. *Oral Health Prev Dent.* 2011;9:235-41.
24. Emrich LJ, Shlossman M, Genco RJ. Periodontal disease in non-insulin dependent diabetes mellitus. *J Periodontol.* 1991;62:123–131.
25. Engebretson SP, Hey-Hadavi J, Ehrhardt FJ, Hsu D, Celenti RS, Grbic JT, Lamster IB. Gingival crevicular fluid levels of interleukin-1 β and glycemic control in patients with chronic periodontitis and type 2 diabetes. *J Periodontol.* 2004;75:1203-1208.
26. Fagot-Campagna A, Weill A, Paumier A, Poutignat N, Fournier C, Fosse S, Roudier C, Romon I, Chantry M, Detournay B, Eschwège E, Rudnichi A, Druet C, Halimi S. Que retenir du bilan d'ENTRED 2007-2010 ? *Médecine des maladies Métaboliques.* 2010;4(2):212-218.
27. Féry F, Paquot N. Etiopathogénie et physiopathologie du diabète de type 2. *Rev Med Liege.* 2005;60(5-6):361-8.
28. Genco RJ, Grossi SG, Ho A, Nishimura F, Murayama Y. A proposed model linking inflammation to obesity, diabetes, and periodontal infections. *J Periodontol.* 2005;76:2075-2084.
29. Gillis MR. Une place pour la santé buccodentaire dans la gestion du diabète. *J Can Dent Assoc.* 2010;76:a24_f
30. Grossi SG, Skrepinski FB, DeCaro T, Robertson DC, Ho AW, Dunford RG, et al. Treatment of periodontal disease in diabetics reduces glycated hemoglobin. *J Periodontol.* 1997;68:713–9.
31. Gurav A, Jadhav V. Periodontitis and risk of diabetes mellitus. *J Diabetes.* 2011;3:21-8.

32. He H, Liu R, Desta T, Leone C, Gerstenfeld LC, Graves DT. Diabetes causes decreased osteoclastogenesis reduced bone formation, and enhanced apoptosis of osteoblastic cells in bacteria stimulated bone loss. *Endocrinology*. 2004;145:447-452.
33. Hyvärinen K, Mäntylä P, Buhlin K, Paju S, Nieminen MS, Sinisalo J, Pussinen PJ. A common periodontal pathogen has an adverse association with both acute and stable coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2012;223:478-84.
34. Iwamoto Y, Nishimura F, Nakagawa M, Sugimoto H, Shikata K, Makino H, Fukuda T, Tsuji T, Iwamoto M, Muramaya Y. The effect of antimicrobial periodontal treatment on circulating tumor necrosis factor-alpha and glycated hemoglobin level in patients with type 2 diabetes. *J Periodontol*. 2001;72:774-778.
35. Janket SJ, Wightman A, Baird AE, Van Dyke TE, Jones JA. Does periodontal treatment improve glycemic control in diabetic patients? A meta-analysis of intervention studies. *J Dent Res*. 2005;84:1154-1159
36. Janket SJ, Jones JA, Meurman JH, Baird AE, Van Dyke TE. Oral infection, hyperglycemia, and endothelial dysfunction. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2008;105:173-9.
37. Javed Ali, Pramod K., Abu Tahir M., Ansari S.H. Autoimmune responses in periodontal diseases. *Autoimmunity Reviews*.2011;10: 426-431
38. Jawed M, Shahid SM, Qader SA, Azhar A. Dental caries in diabetes mellitus: role of salivary flow rate and minerals. *J Diabetes Complications*. 2011;25:183-6.
39. Jones JA, Miller DR, Wehler CJ, Rich SE, Krall-Kaye EA, McCoy LC, et al. Does periodontal care improve glycemic control? The Department of Veterans Affairs Dental Diabetes Study. *J Clin Periodontol*. 2007;34:46-52.
40. Katz J, Bhattacharyya I, Farkhondeh-Kish F, Perez FM, Caudle RM, Heft MW. Expression of the receptor of advanced glycation end products in gingival tissues of type 2 diabetes patients with chronic periodontal disease: a study utilizing immunohistochemistry and RT-PCR. *J Clin Periodontol*. 2005;32:40-4.
41. Khader YS, Dauod AS, El-Qaderi SS, Alkafajei A, Batayha WQ. Periodontal status of diabetics compared with nondiabetics: a meta-analysis. *J Diabetes Complicat*. 2006;20:59-68.
42. Khaw KT, Wareham N, Luben R, Bingham S, Oakes S, Welch A, Day N. Glycated haemoglobin, diabetes, and mortality in men in Norfolk cohort of European prospective investigation of cancer and nutrition (EPIC-Norfolk). *BMJ*. 2001;322:15-8.
43. Kinane DF, Preshaw PM, Loos BG; Working Group 2 of Seventh European Workshop on Periodontology. Host-response: understanding the cellular and molecular mechanisms of host-microbial interactions--consensus of the Seventh European Workshop on Periodontology. *J Clin Periodontol*. 2011;38 Suppl 11:44-8.

44. Kiran M, Arpak N, Unsal E, Erdogan MF. The effect of improved periodontal health on metabolic control in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Periodontol.* 2005;32(3):266–72.
45. King GL. The role of inflammatory cytokines in diabetes and its complications. *J Periodontol.* 2008;79:1527-34.
46. Lalla E, Lamster IB, Feit M, Huang L, Spessot A, Qu W, Kislinger T, Lu Y, Stern DM, Schmidt AM. Blockade of RAGE suppresses periodontitis-associated bone loss in diabetic mice. *J Clin Invest.* 2000;105:1117-24.
47. Lalla E, Cheng B, Lal S, Kaplan S, Softness B, Greenberg E, Goland RS, Lamster IB. Diabetes mellitus promotes periodontal destruction in children. *J Clin Periodontol.* 2007;34:294-298.
48. Liu R, Desta T, He H, Graves DT. Diabetes alters the response to bacteria by enhancing fibroblast apoptosis. *Endocrinology.* 2004;145:2997-3003.
49. Löe H. Periodontal disease. The sixth complication of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 1993;16:329–334.
50. Loos BG. Systemic markers of inflammation in periodontitis. *J Periodontol.* 2005;76:2106-2115.
51. Lu H, Kraut D, Gerstenfeld LC, Graves DT. Diabetes interferes with the bone formation by affecting the expression of transcription factors that regulate osteoblast differentiation. *Endocrinology.* 2003;144:346-52.
52. Manfredi M, McCullough MJ, Vescovi P, Al-Kaarawi ZM, Porter SR. Update on diabetes mellitus and related oral diseases. *Oral Dis.* 2004;10:187-200.
53. Marcaccini AM, Meschiari CA, Sorgi CA, Saraiva MCP, de Souza AM, Faccioli LH, Tanus-Santos JE, Noaves AB, Gerlach RF. Circulating interleukin-6 and high-sensitivity C-reactive protein decrease after periodontal therapy in otherwise healthy subjects. *J Periodontol.* 2009;80:594–602.
54. Mattout C. Le diabète et les maladies parodontales : le rôle de l'inflammation. *JPIO.* 2008;27:273–80.
55. Mattout C. Le rôle du parodontiste pour contrôler l'épidémie du diabète. *L'information dentaire.* 2012;13:16-21.
56. Mealey BL, Oates TW. American Academy of Periodontology. Diabetes mellitus and periodontal diseases. *J Periodontol.* 2006;77:1289-303.
57. Merchant AT, Pitiphat W, Rimm EB, Joshipura K. Increased physical activity decreases periodontitis risk in men. *Eur J Epidemiol.* 2003;18:891-898.
58. Monnier L, Thuan JF. Diabète sucré de type 1 de l'enfant et de l'adulte. Diabète sucré de type 2 de l'adulte. *Complications du diabète. Rev Prat.* 2007;57:653-64.
59. Monnier L. *Diabétologie.* Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson ; 2010.

60. Muoio DM. and Newgard CB. Molecular and metabolic mechanisms of insulin resistance and b- cell failure in type 2 diabetes. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2008;9(3):193-205.
61. Nassar H, Kantarci A, van Dyke TE. Diabetic periodontitis: a model for activated innate immunity and impaired resolution of inflammation. *Periodontol 2000.* 2007;43:233-44.
62. Naguib G, Al-Mashat H, Desta T, Graves DT Diabetes prolongs the inflammatory response to a bacterial stimulus through cytokine dysregulation. *J Invest Dermatol.* 2004;123:87-92.
63. Nelson RG, Shlossman M, Budding LM et al. Periodontal disease and NIDDM in Pima Indians. *Diabetes Care.* 1990;13:836–840.
64. Nussbaum G, Shapira L. How has neutrophil research improved our understanding of periodontal pathogenesis? *J Clin Periodontol.* 2011;38(Suppl 11):49-59.
65. O’Connell PAA, Taba M, Nomizo A, Foss Freitas MC, Suaid FA, Uyemura SA, Trevisan GL, Novaes AB, Souza SLS, Palioto DB, Grisi MFM. Effects of periodontal therapy on glycemic control and inflammatory markers. *J Periodontol.* 2008;79:774–783.
66. Odetti P, Traverso N, Cosso L, Noberasco G, Pronzato MA, Marinari UM. Good glycaemic control reduces oxidation and glycation end-products in collagen of diabetic rats. *Diabetologia.* 1996;39:1440-7.
67. Ohlrich EJ, Cullinan MP, Seymour GJ. The immunopathogenesis of periodontal disease. *Aust Dent J.* 2009;54 Suppl 1:S2-10.
68. Pershaw PM, Taylor JJ. How has research into cytokine interactions and their role in driving immune responses impacted our understanding of periodontitis? *J Clin Periodontol.* 2011;38(suppl 11):60–84.
69. Pershaw PM, Alba AL, Herrera D, Jepsen S, Konstantinidis A, Makrilakis K, Taylor R. Periodontitis and diabetes: a two-way relationship. *Diabetologia.* 2012;55:21-31.
70. Powers AC. Diabetes mellitus. In : Jameson JL, Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, editors. *Harrison’s endocrinology & metabolism*, 16è éd. Philadelphia : The McGraw-Hill companies, Inc; 2006. p. 283-331
71. Procopiou M. Hémoglobine glyquée : mise au point et nouveautés. *Rev Med Suisse.* 2006;2:1473-4, 1476-9.
72. Rocha M, Nava LE, Vazquez de la Torre C, Sanchez-Marin F, Garay-Sevilla ME, Malacara JM. Clinical and radiological improvement of periodontal disease in patients with type 2 diabetes mellitus treated with alendronate: a randomized, placebocontrolled trial. *J Periodontol.* 2001;72:204–9.
73. Rodrigues DC, Taba MJ, Novaes AB, Souza SL, Grisi MF. Effect of non-surgical periodontal therapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Periodontol.* 2003;74:1361–7.
74. Ryan ME, Ramamurthy NS, Sorsa T, Golub LM. MMP-mediated events in diabetes. *Ann N Y Acad Sci.* 1999;878:311-34.

75. Saaman MC et Klip A. L'obésité, l'insulinorésistance et le diabète de type 2 : l'interaction entre les cellules adipeuses et les cellules musculaires. *Endocrinologie – Conférences Scientifiques*. 2008;8(7).
76. Salvi GE, Collins JG, Yalda B, Arnold RR, Lang NP, Offenbacher S. Monocytic TNF- α secretion patterns in IDDM patients with periodontal diseases. *J Clin Periodontol*. 1997;24:8-16.
77. Salvi GE, Yalda B, Collins JG, Jones BH, Smith FW, Arnold RR, Offenbacher S. Inflammatory mediator response as a potential risk marker for periodontal diseases in insulin-dependent diabetes mellitus populations. *J Periodontol*. 1997;68:127–135. (a)
78. Salvi GE, Kandylaki M, Troendle A, Persson GR, Lang NP. Experimental gingivitis in type 1 diabetics: a controlled clinical and microbiological study. *J Clin Periodontol*. 2005;32:310-6. (b)
79. Salvi GE, Carollo-Bittel B, Lang NP. Effects of diabetes mellitus on periodontal and peri-implant conditions : update on associations and risks. *J Clin Periodontol*. 2008;35:398–409.
80. Santana RB, Xu L, Chase HB, Amar S, Graves DT, Trackman PC. A role for advanced glycation end products in diminished bone healing in type 1 diabetes. *Diabetes*. 2003;52:1502–1510.
81. Saremi A, Nelson RG, Tulloch-Reid M, Hanson RL, Sievers ML, Taylor GW, Shlossman M, Bennett PH, Genco R, Knowler WC. Periodontal disease and mortality in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28:27–32.
82. Schenkein HA. Host responses in maintaining periodontal health and determining periodontal disease. *Periodontol 2000*. 2006;40:77-93.
83. Schmidt AM, Yan SD, Wautier JL, Stern D. Activation of receptor for advanced glycation end products: a mechanism for chronic vascular dysfunction in diabetic vasculopathy and atherosclerosis. *Circ Res*. 1999;19;84:489-97.
84. Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest*. 2006;116(7):1793-801.
85. Simpson TC, Needleman I, Wild SH, Moles DR, Mills EJ. Treatment of periodontal disease for glycaemic control in people with diabetes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;CD004714.
86. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000;321:405-12.
87. Taylor GW, Burt BA, Becker MP, Genco RJ, Shlossman M, Knowler WC, Pettitt DJ. Severe periodontitis and risk for poor glycemic control in patients with non-insulindependent diabetes mellitus. *J Periodontol*. 1996;67:1085-1093
88. Teeuw WJ, Gerdes VEA, Loos BG. Effect of periodontal treatment on glycemic control of diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2010;33:421–427

89. Tervonen T, Lamminsalo S, Hiltunen L, Raunio T, Knuuttila M. Resolution of periodontal inflammation does not guarantee improved glycemic control in type 1 diabetic subjects. *J Clin Periodontol.* 2009;36:51-7.
90. Tsai C, Hayes C, Taylor GW. Glycemic control of type 2 diabetes and severe periodontal disease in the US adult population. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2002;30:182–192.
91. Vergnes JN, Nabet C. Quelle relation entre santé bucco-dentaire et santé générale ? *La santé de l'homme.* 2012;417:7-8
92. Wang X, Shen X, Li X, Agrawal CM. Age-related changes in the collagen network and toughness of bone. *Bone.* 2002;31:1-7.
93. Wood N, Johnson RB, Streckfus CF. Comparison of body composition and periodontal disease using nutritional assessment techniques: Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Periodontol.* 2003;30:321-7.
94. Yun F, Firkova EI, Jun-Qi L, Xun H. Effect of non-surgical periodontal therapy on patients with type 2 diabetes mellitus. *Folia Medica.* 2007;49:32–6.

Documents extraits de sites web :

95. AFSSAPS (Agence Française de sécurité sanitaire des produits de santé) (2011). Prescription des antibiotiques en pratique bucco-dentaire. http://www.infectiologie.com/site/medias/_documents/consensus/2011-afssaps-Reco-buccodentaire.pdf consulté le 15-06-2012
96. ANAES (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé, Service des recommandations et références professionnelles) (2002). Parodontopathies : Diagnostics et traitements – Mai 2002. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/Parodontopathies_rap.pdf consulté le 05-04-2012.
97. Bull. Acad. Natl Chir. Dent., (2007). Rapport à l'Académie nationale de chirurgie dentaire. Diabète de type II et parodontopathies. http://www.academiedentaire.fr/attachments/0000/0090/50_Rapport_Diabete.pdf consulté le 08-04-2012
98. Fagot-Campagna A, Romon I, Fosse S, Roudier C, Institut de veille sanitaire. (2010b) Prévalence et incidence du diabète, et mortalité liée au diabète en France – Synthèse épidémiologique. http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=102 consulté le 04-04-2012
99. Fédération Dentaire Internationale (2012). La santé bucco-dentaire et les Nations-Unies - Une déclaration politique sur les MNT - Un guide de sensibilisation.

http://www.fdiworldental.org/c/document_library/get_file?uuid=9fbeac4b-e814-4fef-8a24-03b3f94635c4&groupId=10157 consulté le 01-09-2012

100. Fédération Internationale du Diabète. Atlas du diabète – 5^{ème} édition. (2012)

<http://www.idf.org/diabetesatlas/5e/fr/avant-propos?language=fr>. consulté le 13/4/2012

101. Ministère en charge de la Santé. Santé bucco-dentaire (principales données).

http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Synthese_du_plan_bucco-dentaire.pdf consulté le 14-07-2012

102. URCAMIF (Union Régionale des Caisses d'Assurance Maladie d'Ile de France). Soins bucco-dentaires chez les patients diabétiques en Ile de France. Rapport de synthèse – avril 2005.<http://www.drsm->

[idf.fr/drsm/fileadmin/user_upload/smamif/Etudes_et_statistiques/syntheseB.pdf](http://www.drsm-idf.fr/drsm/fileadmin/user_upload/smamif/Etudes_et_statistiques/syntheseB.pdf) consulté le 7-7-2012