



HAL
open science

Parodontite et apnée du sommeil, deux pathologies liées ?

Benjamin Gabriel Cohen

► **To cite this version:**

Benjamin Gabriel Cohen. Parodontite et apnée du sommeil, deux pathologies liées?. Sciences du Vivant [q-bio]. 2017. dumas-02067446

HAL Id: dumas-02067446

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02067446>

Submitted on 14 Mar 2019

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

UNIVERSITE PARIS DIDEROT - PARIS 7
FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE

5, Rue Garancière 75006 PARIS

Année 2017

Thèse N°: 5135

N° attribué par la bibliothèque :2017PA07G037

THÈSE pour le DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR
en CHIRURGIE DENTAIRE

présentée et soutenue publiquement le
par COHEN Benjamin Gabriel

**PARODONTITE ET APNÉE DU SOMMEIL,
DEUX PATHOLOGIES LIÉES ?**

Directeur de thèse : Dr Maria Clotilde CARRA

JURY

M. le Professeur Philippe BOUCHARD	Président
M. le Docteur Christophe AZEVEDO	Assesseur
Mme le Docteur Marie-Hélène COTTET	Assesseur
Mme le Docteur Catherine MESGOUEZ	Assesseur
M. le Docteur Emmanuel SOFFER	Assesseur
Mme le Docteur Maria Clotilde CARRA	Membre Invité

UNIVERSITE PARIS DIDEROT-PARIS 7

Présidente de l'université

Mme la Professeure Christine CLERICI

Doyen de l'U.F.R. d'Odontologie

Mme la Professeure Ariane BERDAL

Directrice Générale des Services

Madame Pascale SAINT-CYR

JURY

M. le Professeur Philippe BOUCHARD

Président

M. le Docteur Christophe AZEVEDO

Assesseur

Mme le Docteur Marie-Hélène COTTET

Assesseur

Mme le Docteur Catherine MESGOUEZ

Assesseur

M. le Docteur Emmanuel SOFFER

Assesseur

Mme le Docteur Maria Clotilde CARRA

Membre Invité

M. le Professeur Philippe BOUCHARD

Docteur en Chirurgie Dentaire
Diplôme de Doctorat
Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

Pour l'honneur que vous me faites de présider cette thèse et pour vos ouvrages, qui m'ont été très utiles pendant mes études et la rédaction de ce manuscrit.

M. le Docteur Christophe AZEVEDO

Docteur en Chirurgie Dentaire
Diplôme de Doctorat
Maître de Conférences des Universités -
Praticien Hospitalier

Pour l'honneur que vous me faites, et l'enseignement pratique et théorique dispensé

Mme le Docteur Marie-Hélène COTTET

Docteur en Chirurgie Dentaire
Diplôme de Doctorat
Maître de Conférences des Universités -
Praticien Hospitalier

Pour l'honneur que vous me faites et l'enseignement pratique et théorique dispensé

Mme le Docteur Catherine MESGOUEZ

Docteur en Chirurgie Dentaire
Diplôme de Doctorat
Maître de Conférences des Universités -
Praticien Hospitalier

Pour l'honneur que vous me faites, et l'enseignement pratique et théorique dispensé

M. le Docteur Emmanuel SOFFER

Docteur en Chirurgie Dentaire
Maître de Conférences des Universités -
Praticien Hospitalier

Pour l'honneur que vous me faites, l'enseignement pratique et théorique dispensé.

Mme le Docteur Maria Clotilde CARRA

Docteur en Chirurgie Dentaire
Assistant Hospitalier Universitaire -
Doctorat de Recherche (Ph.D)

Pour l'honneur que vous m'avez fait de diriger cette thèse, pour vos conseils, votre disponibilité, votre écoute et l'enseignement pratique et théorique dispensé.

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AOR : Adjusted Odd Ratio (odd ratio ajusté)

AOS : Apnée obstructive du sommeil

CAL : Clinical Attachment Level (niveau d'attache clinique)

CPAP : Continuous Positive Airway Pressure (pression positive continue en français).

HR-OSA : High Risk of OSA (haut risque d'AOS)

IAH : Indice d'Apnée et Hypopnée

IC95% : Intervalle de Confiance à 95%

IL-1b : Interleukine 1 bêta

IMC : Indice de Masse Corporelle

LR-OSA : Low Risk OSA (bas risque d'AOS)

MCV : Maladies Cardio-Vasculaires

OAM : Orthèses d'avancée mandibulaires

OR : Odd ratio

PA : Perte d'attache parodontale

SAHOS : Syndrome d'Apnées et Hypopnées Obstructives du Sommeil

TS : Troubles du sommeil

TABLE DES MATIÈRES

1. Introduction.....	3
1.1. La relation entre l'apnée obstructive du sommeil et la parodontite : une nouvelle piste de recherche et une réalité clinique	3
1.2. Le rôle du chirurgien-dentiste.....	3
2. Le syndrome d'apnée et hypopnée obstructive du sommeil (SAHOS)	6
2.1. Historique.....	6
2.2. Définition du SAHOS.....	7
2.3. Epidémiologie du SAHOS	11
2.4. Mécanisme et origine de l'apparition de l'AOS	13
2.5. Facteurs de risque du SAHOS	16
2.5.1. L'âge	18
2.5.2. Le sexe masculin.....	18
2.5.3. L'obésité	19
2.5.4. La génétique.....	20
2.5.5. La ménopause	20
2.5.6. L'ethnie	21
2.5.7. L'obstruction nasale.....	21
2.5.8. L'anatomie cranio-faciale	22
2.5.9. Tabac et alcool	24
2.6. Traitements du SAHOS.....	26
2.7. Les conséquences du SAHOS sur la santé générale.....	28
2.7.1. Conséquences cardiovasculaires.....	28
2.7.2. Conséquences métaboliques	33
2.7.3. Troubles cognitifs	37
3. La parodontite chronique.....	39
3.1. Définition et classification.....	39
3.2. Epidémiologie	40
3.3. Mécanismes et origine de l'apparition de la parodontite	41
3.3.1. Les bactéries parodonto-pathogènes	41
3.3.2. Les différents acteurs dans la perte osseuse parodontale.....	49
3.4. Facteurs de risque de la parodontite chronique.....	55
3.4.1. Facteurs systémiques	55
3.4.2. Facteurs génétiques.....	57
3.4.3. Facteurs locaux	58
3.4.4. Facteurs environnementaux	58
3.5. Traitements de la parodontite chronique.....	59
3.6. Conséquences de la parodontite chronique sur la santé générale	61
3.6.1. Conséquences cardiovasculaires.....	61
3.6.2. Conséquences métaboliques	64
4. Les liens entre SAHOS et parodontite chronique.....	66
4.1. Les études épidémiologiques à support d'une relation entre SAHOS et parodontite.....	66

4.2. Les hypothèses scientifiques	74
4.2.1. L'inflammation systémique de bas-grade.....	75
4.2.2. Le stress oxydatif.....	78
4.2.3. La xérostomie.....	78
4.3. La relation dose-réponse SAHOS – parodontite chronique.....	81
4.4. La relation bidirectionnelle SAHOS - parodontite chronique.....	83
4.5. Effet du traitement de l'AOS sur la parodontite (via les facteurs inflammatoires).....	86
4.6. Effets du traitement de la parodontite sur le SAHOS	92
5. Conclusions.....	94

1. Introduction

1.1. La relation entre l'apnée obstructive du sommeil et la parodontite : une nouvelle piste de recherche et une réalité clinique

L'apnée obstructive du sommeil (AOS), souvent appelée syndrome d'apnée et hypopnée obstructive du sommeil (SAHOS), est une pathologie très fréquente dans la population générale adulte mais souvent non-diagnostiquée.

Bien que celle-ci interagisse avec de nombreuses pathologies connues et étudiées, la relation SAHOS-parodontite représente une nouvelle piste de recherche et une réalité clinique qui mérite un intérêt particulier. C'est ainsi que les dernières recherches et publications soutiennent l'hypothèse d'une corrélation entre ces deux pathologies qui partagent de nombreux facteurs de risque communs et sont liées à plusieurs pathologies systémiques. L'analyse de la littérature française et internationale qui étudie le lien entre ces deux pathologies tend à montrer cette relation SAHOS et parodontite fortement suspectée.

1.2. Le rôle du chirurgien-dentiste

Le dentiste a un rôle primordial. En effet celui-ci est le professionnel de santé responsable du dépistage des troubles dentaires et parodontaux, c'est à lui que revient la tâche de dépister les maladies chroniques du parodonte par les différents moyens dont il dispose. Le rôle moins connu du chirurgien-dentiste et qui nous intéresse aujourd'hui est celui du dépistage des troubles du sommeil et en particulier de l'apnée obstructive du sommeil par un questionnement du patient et de son conjoint. En effet, la plupart des individus souffrant de troubles du sommeil ne sont pas diagnostiqués, donc ne sont pas traités, et le rôle du chirurgien-dentiste comme agent responsable du dépistage de ces troubles, trouve aujourd'hui son sens en raison d'une relation potentielle et bidirectionnelle entre les troubles du sommeil et la santé parodontale. Au-delà de leur implication dans des pathologies générales, ces deux maladies sont soupçonnées d'interagir l'une sur l'autre, et sur l'état de santé général de l'individu. Le chirurgien-dentiste, peut dans certains cas participer à toutes les étapes de la prise en charge du SAHOS :

- dans le dépistage du SAHOS : le praticien se doit de disposer d'un certain nombre de

connaissances en médecine du sommeil et d'échanger avec le médecin afin de planifier le suivi le plus approprié au patient (Figure 1 et 2) (Carra et al. 2016a).

- dans le traitement du SAHOS, grâce aux orthèses d'avancée mandibulaire, thérapeutique fréquemment utilisée qui est faite et adaptée par le chirurgien-dentiste.

Figure 1 : Dépistage et évaluation du risque chez le patient atteint de parodontite (Carra et al. 2016a) :

Maladies cardio-vasculaires	<ul style="list-style-type: none"> • Hypertension artérielle • Médications en cours (statines, antihypertenseurs, anticoagulants...) • Score de Framingham (calculé sur âge, sexe, HDL et cholestérol total, tabac, tension artérielle) • Antécédents familiaux
Diabète	<ul style="list-style-type: none"> • Type de diabète • Âge d'apparition de la maladie • Médications • Complications déjà survenues • Taux d'hémoglobine glyquée (HbA1C) et glycémie à jeun • Prise de contact avec le médecin traitant et l'endocrinologue
Arthrite rhumatoïde	<ul style="list-style-type: none"> • Observation des articulations des mains • Douleur aux articulations • Médications en cours
Apnées-hypopnées obstructives du sommeil	<ul style="list-style-type: none"> • Indice de masse corporelle et circonférence du cou • Somnolence diurne • Ronflement • Mauvaise qualité du sommeil • Bruxisme lors du sommeil

Figure 2 : Tests supplémentaires pour définir le risque du patient (Carra et al. 2016a) :

Test microbiologique	<p>Échantillons microbiens sous-gingivaux prélevés dans les poches parodontales les plus profondes (> 4 mm). Plaque supragingivale prélevée avec de la gaze de coton et/ou une curette stérile. Population bactérienne de fond prélevée à l'aide de deux pointes de papier introduites au fond de la poche et laissées en place pendant 20 secondes. Mises dans des tubes. Conservation des pointes de papier dans des tubes spécifiques pour le transport au laboratoire d'analyse. Un kit de prélèvement est normalement fourni par le laboratoire, avec une enveloppe déjà affranchie pour envoyer les échantillons. Analyse bactériologique par culture sur milieu non sélectif et sélectif en anaérobiose et/ou par amplification moléculaire (PCR en temps réel). Les bactéries recherchées sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aggregatibacter actinomycetemcomitans • Porphyromonas gingivalis • Tannerella forsythia • Treponema denticola • Prevotella intermedia • Parvimonas micra • Fusobacterium nucleatum • Campylobacter rectus • Eikenella corrodens <p>Test non douloureux et sans risque pour le patient, rapide (environ 5 minutes). Coût de 60 à de 160 €.</p>
Bilan sanguin	<p>Liste de biomarqueurs pouvant renseigner sur l'état de santé du patient et reliés à la sévérité de la parodontite :</p> <ul style="list-style-type: none"> • protéine C réactive • fibrinogène • gamma-GT • transaminases • créatinine • calcium sérique • vitamine D

2. Le syndrome d'apnée et hypopnée obstructive du sommeil (SAHOS)

2.1. Historique

Francis Grose (1731-1791) était antiquaire en Angleterre. Il était un illustrateur reconnu et faisait partie des premiers spécialistes à compiler un dictionnaire de l'argot anglais. Grose a été nommé comme ceci, étant extrêmement obèse. La famille était également connue sous le nom de « Grosse », synonyme de volumineux en français pour des raisons évidentes. Petit et corpulent, 1m52, tout en pesant 139 kilos, ces chiffres, bien que probablement inexacts, lui aurait donné aujourd'hui un indice de masse corporelle (IMC) prodigieux de 60.

Un portrait satirique, par un ami James Douglas, montre un homme corpulent, épais, endormi dans une chaise (Figure 3). Lors de son repos pendant la réunion de la Société des Antiquaires, Gandon a observé que Grose était soumis à des « périodes de repos salutaires », durant son sommeil. La bouche est partiellement ouverte, ce qui suggère une respiration buccale à laquelle on associerait volontiers un ronflement. Ceci est la caricature de l'apnéique du sommeil, un homme gros, 50 ans, fatigué, qui somnole pendant la journée.



Figure 3 : Portrait de Francis Grose, The British Museum (Douglas 1783).

La première description du SAHOS est effectuée en 1956, par Burwell dans une publication intitulée «L'obésité extrême associée à l'hypoventilation alvéolaire: un syndrome de Pickwick». La publication détaille le syndrome de façon claire et moderne grâce à la description d'un jeune garçon obèse (Bickelmann et al. 1956).

Il n'est pas clairement dit si ce patient avait vraiment un SAHOS, et il a fallu 10 ans avant que Gastaut et al. montrent des apnées répétées chez les patients obèses et puissent noter ces perturbations nocturnes comme étant éventuellement liée à leur somnolence diurne (Gastaut et al. 1966).

La première description moderne du syndrome d'apnée obstructive du sommeil est donc attribuée à Bickelmann et al. en 1956, il y a un peu plus d'un demi-siècle. Il est intéressant de noter que plusieurs médecins, par exemple Broadbent et Caton (1877 et 1889), avaient déjà noté ces symptômes chez leurs patients à la fin du XIXe siècle en comprenant que les apnées obstructives survenaient pendant le sommeil. D'autres pensaient que ces troubles diurnes étaient de la narcolepsie (Paskhover 2016).

Au cours des 50 dernières années, les études de la physiopathologie et des traitements du SAHOS ont énormément progressé ; c'est ainsi qu'on retrouve aujourd'hui des revues médicales entières y étant consacrées.

2.2. Définition du SAHOS

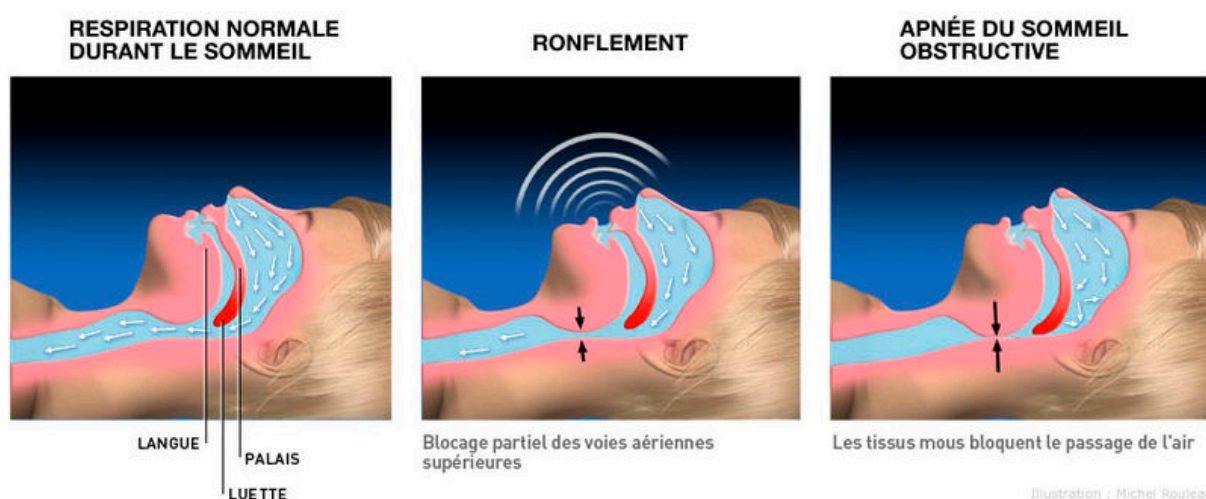


Figure 4 : Schéma des voies aériennes supérieures lors d'une hypopnée et d'une apnée obstructive (Bouleau 2017).

L'apnée et hypopnée obstructives du sommeil sont définies par la répétition d'occlusions complètes (apnées) ou incomplètes (hypopnées) du flux aérien au niveau du pharynx (Hernando et al. 2014).

L'apnée est définie par une cessation complète de la ventilation pendant au moins 10 secondes. Plusieurs types d'apnée existent :

L'apnée obstructive : Consiste en un arrêt du flux aérien plus de 10 secondes en présence d'efforts ventilatoires pendant la période d'apnée.

L'apnée centrale : Consiste en un arrêt du flux aérien plus de 10 secondes en absence d'efforts ventilatoires pendant la période d'apnée.

L'apnée mixte : Consiste en un arrêt du flux aérien plus de 10 secondes. L'apnée débute comme une apnée centrale mais se termine par des efforts ventilatoires (Escourrou et al. 2010).

L' hypopnée est définie par une baisse de plus de 50% du flux ventilatoire pendant au moins 10 secondes, associée à

- une désaturation en oxygène supérieure ou égale $\geq 4\%$
- ou un micro-éveil, ou les deux phénomènes.

Suite à l'enregistrement du sommeil (polysomnographie), la fréquence des apnées et des hypopnées *par heure de sommeil* (ou indice d'apnée-hypopnée : IAH) est la mesure clé pour diagnostiquer l'AOS et qualifier la sévérité de l'AOS.

Les niveaux d'IAH de 5, 15 et 30 ont été utilisés comme des bornes pour définir respectivement l'AOS légère, modérée et sévère (Escourrou et al. 2010). On parle donc de SAHOS quand 5 ou plus épisodes d'apnées ou hypopnées par heure de sommeil sont observés en présence des symptômes associés (sommolence diurne excessive).

Définition du niveau de sévérité du SAHOS (Selon la société de pneumologie française)

Index d'apnées hypopnées (IAH)	
Léger	entre 5 et 15 évènements par heure
Modéré	entre 15 et 30 évènements par heure
Sévère	30 et plus évènements par heure
Sommolence diurne	

Léger	somnolence indésirable ou épisodes de sommeil involontaire ayant peu de répercussions sur la vie sociale ou professionnelle et apparaissant pendant des activités nécessitant peu d'attention (regarder la télévision, lire, être passager d'une voiture)
Modérée	somnolence indésirable ou épisodes de sommeil involontaire ayant une répercussion modérée sur la vie sociale ou professionnelle et apparaissant pendant des activités nécessitant plus d'attention (concert, réunion)
Sévère	somnolence indésirable ou épisodes de sommeil involontaire perturbant de façon importante la vie sociale ou professionnelle et apparaissant lors d'activités de la vie quotidienne (manger, tenir une conversation, marcher, conduire)

(Hernando et al. 2014)

Le syndrome d'apnée du sommeil est la cause la plus fréquente de somnolence diurne. En plus, il surexpose les malades qui en sont victimes aux accidents domestiques et professionnels.

Diagnostic du SAHOS :

Parmi les éléments de l'interrogatoire médical et de l'examen clinique, les signes et symptômes pouvant être évocateurs d'un SAHOS sont :

- le ronflement quotidien sévère
- les apnées décrites par le conjoint ou les proches
- la somnolence diurne
- l'obésité
- céphalées matinales
- la perturbation de la concentration
- la nycturie (plus d'une miction par nuit)
- anomalies morphologiques cranio-faciales : micro ou rétrognatisme par exemple

(Escourrou et al. 2010).

La somnolence diurne peut être évaluée à l'aide d'un questionnaire, *l'échelle de somnolence d'Epworth*. Ce questionnaire a été créé en 1991 et évalue la somnolence diurne d'un individu. Le patient répond à des questions, et les réponses sont cotées de 0 à 3 points, la somme des points déterminant le degré de somnolence de l'individu (Johns 1991).

Ci-après : l'échelle de somnolence d'Epworth.

Situation	Probabilité de s'endormir			
	0	1	2	3
Assis(e) en train de lire	0	1	2	3
En train de regarder la télévision	0	1	2	3
Assis(e), inactif(e) dans un lieu public (théâtre, cinéma, réunion...)	0	1	2	3
Comme passager(e) d'une voiture (ou transport en commun) roulant sans arrêt pendant une heure	0	1	2	3
Allongé(e) l'après-midi pour vous reposer, lorsque les circonstances le permettent	0	1	2	3
Etant assis(e) en train de parler avec quelqu'un	0	1	2	3
Assis(e) au calme après un repas sans alcool	0	1	2	3
Dans une voiture immobilisée depuis quelques minutes	0	1	2	3

(Arnulf 2017)

Cependant, un diagnostic d'apnée du sommeil n'est posé qu'après avoir réalisé une polysomnographie. La polysomnographie est l'examen diagnostique de référence pour le SAHOS et les troubles du sommeil en général. Elle permet de mesurer de nombreux paramètres physiologiques du patient lors de son sommeil et de rendre compte de son activité cérébrale, cardiaque, musculaire, respiratoire, ainsi que l'effort respiratoire, la SaO₂, le débit respiratoire, le ronflement, etc (Legris et al. 2011).

Le diagnostic de SAHOS est un diagnostic médical, le dentiste ne peut pas poser ce diagnostic, mais il peut participer dans le dépistage clinique de cette pathologie.

A court et long terme, le syndrome d'apnée du sommeil augmente le risque de nombreuses pathologies que nous détaillerons plus loin. Il s'agit d'un réel enjeu de santé publique, car de nombreux patients atteints ne sont pas diagnostiqués, ce qui exige une attention particulière par les professionnels de santé et oblige à un traitement précoce.

2.3.Epidémiologie du SAHOS

Le SAHOS peut s'observer à n'importe quel âge. Il s'agit d'une pathologie fréquente dans la population générale adulte. Cependant, les études épidémiologiques présentent de nombreux biais et seules peu d'études ont été réalisées sur de grands échantillons.

Le SAHOS est un sujet auquel on s'intéresse depuis les années 50, et pourtant les chiffres caractérisant la prévalence de cette pathologie ne furent disponibles qu'en 1993, date de publication des résultats de l'étude *Wisconsin Sleep Cohort*.

L'étude Wisconsin Sleep Cohort a suivi 602 participants. Ceux ci avaient entre 30 et 60 ans. et le diagnostic de SAHOS fut posé en utilisant la polysomnographie (Young et al. 1993).

- La prévalence de l'**AOS** (définie comme $IAH \geq 5$) était de **24% chez les hommes et de 9% chez les femmes**
- La prévalence du **SAHOS**, défini comme AOS avec des symptômes associés ($IAH \geq 5$ et somnolence diurne) était de **4% chez les hommes et de 2% chez les femmes** (Young et al. 1993).

La prévalence de l'AOS a été estimée dans l'étude *Southern Pennsylvania Cohort* : comprenant **1 741** participants âgés de 20 à 100 ans qui ont été évalués à l'aide de la polysomnographie pendant la nuit.

La prévalence de l'**AOS** dans cette étude était comparable aux résultats de l'étude Wisconsin :

- la prévalence de l'AOS était de **17% chez les hommes et de 5% chez les femmes**
- pour le **SAHOS**, 3,3% chez les hommes 1,2% chez les femmes (Bixler et al. 1998, 2001).

Des études sur la prévalence de l'AOS ont été effectuées dans divers pays impliquant des individus de différentes ethnies.

- Dans une *étude australienne* (Bearpark et al. 1995), la prévalence de l'AOS a été étudiée chez **485** participants masculin âgés de 40 à 65 ans grâce à un polysomnographe de nuit.
- *En Europe*, (Durán et al. 2001) **560** patients ont été évalués chez les patients âgés de 30 à 70 ans en utilisant la polysomnographie.
26% des hommes et 28% des femmes avaient un AOS (IAH \geq 5), et 3,4% des hommes et 3% des femmes souffraient de SAOS (AHI \geq 5 et somnolence diurne).
- Une des premières études épidémiologiques *en Asie* (Ip et al. 2001, 2004) a estimé Prévalence de l'AOS chez **259** patients à Hong Kong.
La prévalence de l'AOS (AHI = 5) était de 8,8% chez les hommes et de 3,7% chez les femmes. La prévalence du SAOS (AHI = 5 et somnolence diurne) était de 4,1% chez les hommes et de 2,1% chez les femmes».

En résumé, la prévalence de l'AOS (définie comme AHI \geq 5) oscille entre 17% -27% chez les hommes et de 3% -28% chez les femmes (Gharibeh and Mehra 2010).

Récapitulatif de l'épidémiologie du SAHOS :

<i>Southern Pennsylvania Cohort</i>	HOMME	FEMME
AOS	17%	5%
SAOS	3,3%	1,2%
<i>Wisconsin Sleep Cohort</i>		
AOS	24%	9%
SAOS (IAH \geq 5 et somnolence diurne)	4%	2%
<i>Etude Asiatique</i> (Ip et al. 2001, 2004)		
AOS	8,8%	3,7%
SAOS	4,1%	2,1%
<i>Etude Européenne</i> (Durán et al. 2001)		
AOS (IAH \geq 5)	26%	28%
SAOS (IAH \geq 5 et somnolence diurne)	3,4%	3%
<i>Etude australienne</i> (Bearpark et al. 1995)		
AOS (IAH \geq 5)	25,9%	
SAOS (IAH \geq 5 et somnolence diurne)	3,1%	

2.4.Mécanisme et origine de l'apparition de l'AOS

Les apnées obstructives du sommeil sont dues à une obstruction des voies aériennes supérieures (VAS) secondaire au collapsus du pharynx. Comme dit précédemment, la fermeture des voies aériennes peut être totale (apnée) ou partielle (hypopnée). Dans cette région anatomique, les muscles du pharynx ont un rôle capital car c'est eux qui sont responsables de l'ouverture des voies aériennes et du maintien de leur perméabilité.

Pendant les périodes d'éveil, les muscles dilatateurs du pharynx sont toniques pour maintenir ouvertes les voies aériennes mais pendant la période de sommeil, la tonicité des muscles dilatateurs du pharynx diminue, notamment celle du génioglosse, entraînant ainsi une diminution du calibre des voies aériennes (Dempsey et al. 2010). Ceci est observé chez tous les sujets, mais en présence de facteurs de risque, notamment des facteurs anatomiques, le phénomène d'obstruction peut survenir. Ceci entraîne pour le patient soit un ronflement par vibration des parois du pharynx, accompagné d'une réduction du flux ventilatoire, soit une apnée par collapsus des voies aériennes. Si l'obstruction persiste et cause une réduction du taux d'oxygène, on assistera à la nécessité de se réveiller (micro-éveil) pour « réactiver les muscles en question », les contracter, ouvrir la trachée et rétablir un flux ventilatoire.

La fréquence de tels événements est très variable et peut aller de 50 à 100 fois par heure (Heinzer and Aubert 2007).

Les causes possibles à la base de l'obstruction au niveau du pharynx sont :

- **Anatomiques** (hypertrophie amygdalienne, macroglossie, rétrognathie) qui amènent à un rétrécissement du calibre pharyngé.
- Modification des **propriétés de la paroi pharyngée**.
- **Perte d'efficacité des muscles dilatateurs** du pharynx.
- **Le volume pulmonaire**.
- **La position allongée**.

La respiration est une fonction contrôlant les muscles respiratoires grâce aux centres respiratoires centraux.

- Il peut exister une perturbation au niveau central : ventilation instable
- Il peut exister une perturbation au niveau des VAS : une obstruction

Les 2 peuvent être associés et on retrouve alors des profils respiratoires anormaux, ainsi que des perturbations dans les échanges gazeux (Gharibeh and Mehra 2010).

VAS et facteurs mécaniques :

L'épaisseur de la paroi pharyngée est variable selon les facteurs inflammatoires ou vasculaires, ainsi le diamètre des VAS et sa compliance est variable. Il existe des forces qui s'opposent à la « chute des organes en postérieur ». Dans l'activation des muscles pharyngés, une vingtaine de muscles se coordonnent pour maintenir les VAS ouvertes (Meurice 2002).

Le muscle génioglosse est le plus étudié, Il a pour rôle de dilater les parois pharyngées et d'ouvrir l'oropharynx, évitant ainsi un collapsus en **tractant la langue vers l'avant et le bas** lorsque la pression au niveau du pharynx est négative (Mathew et al. 1982).

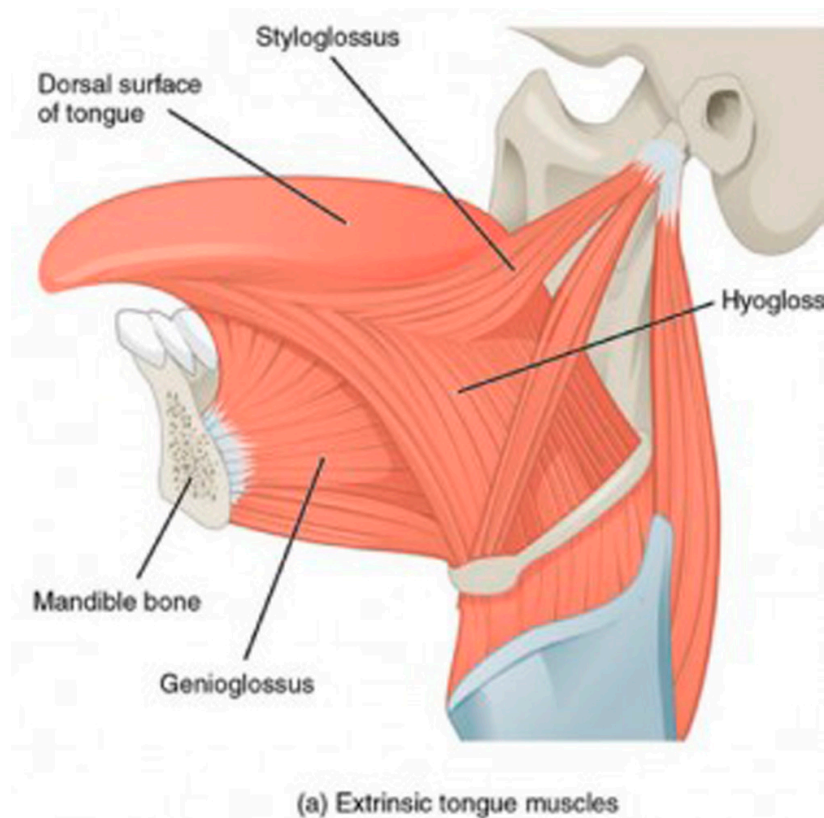


Figure 5 : Schéma du muscle génioglosse (Charles 2017).

D'autre part le fait que les organes pulmonaires soient liés aux VAS, ceux-ci exercent une force qui tracte les parois du pharynx, rendant ainsi moins probable le collapsus des VAS par collision. C'est donc logiquement qu'une réduction des volumes pulmonaires (comme dans le cas du patient obèse par exemple) entraîne une tension moins forte sur les parois du pharynx, rendant plus facile le collapsus (Stanchina et al. 2003).

La respiration et le contrôle ventilatoire par les centres respiratoires

Le taux d'O₂ et de CO₂ dans le sang est contrôlé de façon précise par les centres respiratoires, grâce à des boucles de rétroactions sous le contrôle de récepteurs. L'organisme modifie sa respiration pour maintenir le niveau gazeux dans le sang. Le maintien des gazs sanguins est le résultat d'un équilibre instable qui se modifie au cours de la respiration (Gharibeh and Mehra 2010).

Une description simpliste de l'anatomie des VAS consiste à décrire les VAS comme un tube compliant dépourvu de tissu dur autour. Chez l'homme en bonne santé, les VAS sont maintenues ouvertes pendant les périodes nocturne et diurne. Cette perméabilité résulte de forces opposées exercées sur les parois du pharynx. Le diaphragme entraîne un collapsus des parois pharyngées par phénomène de « suction ». La contraction des muscles dilatateurs des VAS maintient les VAS ouvertes pendant l'inspiration.

Chez le sujet obèse, ou le sujet ayant des caractéristiques cranio-faciales comme décrites précédemment, les VAS ne sont pas ouvertes en permanence, l'augmentation de la graisse para-pharyngée augmente le risque d'AOS, et la rétrognathie entraîne une diminution du diamètre des VAS par exemple.

Par ailleurs, la position couchée sur le dos est associée à une descente de la langue et du voile du palais de façon postérieure qui donc favorise la survenue de l'AOS (Meurice 2002).

2.5.Facteurs de risque du SAHOS

Les facteurs de risque les plus importants de l'AOS et donc pour le SAHOS sont résumés à la page suivante (Figure 6), l'explication correspondante au facteur associé est dessous (Gharibeh and Mehra 2010).

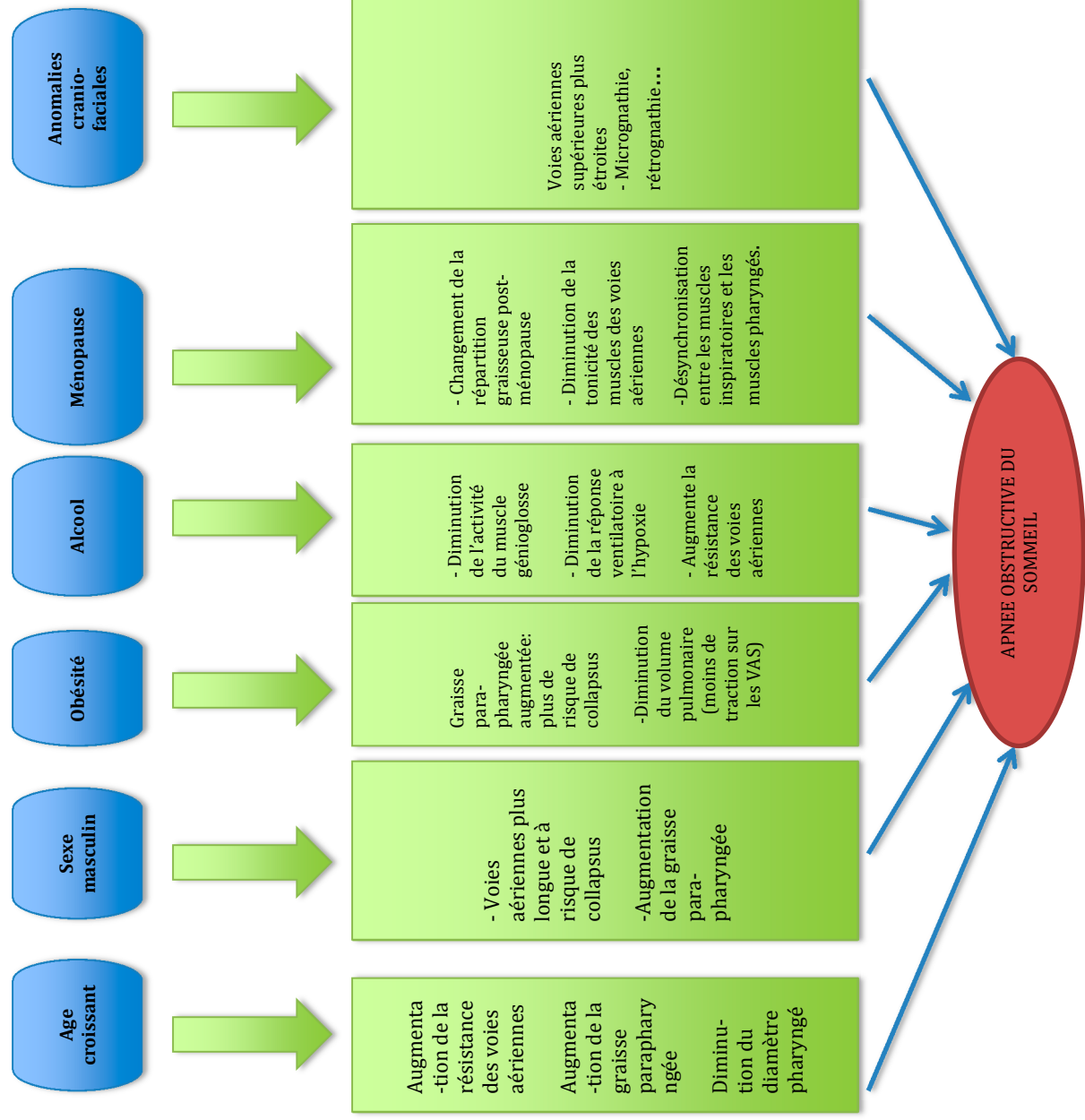


Figure 6 : Schéma représentatif des différents facteurs de risque et des mécanismes proposés pouvant expliquer une apnée obstructive du sommeil (Gharibeh and Mehra 2010).

2.5.1. L'âge

L'étude Sleep Heart Health montre une corrélation linéaire simple et positive entre l'âge et l'AOS jusqu'à l'âge d'environ 65 ans, époque à laquelle il y a un plateau dans la prévalence (Young et al. 2002b).

2.5.2. Le sexe masculin

La prévalence de l'AOS est de 28% à 62% chez les hommes et de 19,5% à 60% chez les femmes.

La fréquence du SAHOS est plus grande chez les hommes, avec un rapport hommes / femmes de 2 à 4 hommes pour une femme (Ancoli-Israel 1989).

Cette différence de prévalence homme/femme est probablement attribuable à divers facteurs, parmi lesquelles on compte les différences hormonales et les phénotypes sexuels, ou encore les caractéristiques physiques telles que la morphologie cranio-faciale et la variation de la distribution du tissu adipeux entre hommes et femmes.

Une étude basée sur l'imagerie par résonance magnétique (IRM), qui permet d'évaluer la quantité de tissu adipeux chez l'homme, a confirmé que les hommes ont aussi plus de graisse pharyngée et de tissus mous comparativement aux femmes (Whittle et al. 1999)

D'autre part les hommes sont plus à risque d'avoir un effondrement des VAS car ceux ci ont plus de graisse dans le haut du corps (morphologie androïde), comparativement aux femmes (morphologie gynoïde)(Figure 7) (Millman et al. 1995).



Figure 7 : Schéma de la répartition graisseuse chez l'homme et chez la femme, morphologies androïde et gynoïde (Conseils-naturo.com).

C'est donc logiquement que l'étude la *Sleep Heart Health Study* (Young et al. 2002b) démontre que la mesure de la circonférence du cou et de celle de la taille est mieux corrélée avec la sévérité de l'AOS que l'IMC.

En résumé, il apparaît qu'il existe d'importantes différences structurelles et fonctionnelles des voies aériennes supérieures entre les hommes et les femmes, ce qui place les hommes à un risque plus élevé d'AOS.

2.5.3. L'obésité

Le facteur de risque le plus important de l'AOS est l'obésité. L'AOS est très fréquemment retrouvée chez les personnes obèses et en surpoids. Et des variations du poids corporel ont été prouvées comme pouvant influencer la sévérité de l'AOS.

Plusieurs études transversales ont révélé une réelle relation entre l'AOS et

- le poids
- l'IMC,
- la circonférence du cou
- le rapport taille-hanches (Ip et al. 2001; Young et al. 2002b; Ip et al. 2004).

L'étude **Wisconsin Sleep Cohort** montre qu'un gain de poids de 10% chez les sujets sans AOS (AHI < 5) a été associé à un risque 6 fois plus élevé de développer l'AOS modérée à sévère (AHI >15) en tenant compte des facteurs de confusion pertinents tels que l'âge et le sexe (Peppard et al. 2000a).

Par ailleurs, un gain de poids de 10% a été associé à une aggravation approximative de 30% du degré de l'AOS. Une perte de poids de 10% a été associée à une amélioration d'environ 30% du degré d'AOS.

D'autres résultats, similaires à ceux-ci ont été observés dans une étude sur la qualité du sommeil, laquelle a observé qu'une prise de poids de 10 kg augmentait les chances d'avoir un IAH=15 événements par heure de 5,2 fois chez les hommes et de 2,5 fois chez les femmes sur une période de cinq ans (Newman et al. 2005).

Les chercheurs ont étudié l'effet que peut avoir la perte de poids sur une AOS modérée à sévère chez les patients souffrant d'obésité sévère ayant subi une chirurgie bariatrique

(chirurgies de l'obésité tels que l'anneau gastrique, le by pass etc.). La perte de poids obtenue après chirurgie était associée à une réduction similaire du degré d'amélioration de l'AOS et de l'hypoxie nocturne (Greenburg et al. 2009).

2.5.4. La génétique

Il existe quelques études évaluant l'AOS chez les membres d'une même famille. Celles ci montrent que la prévalence de l'AOS entre les membres d'une même famille est forte, ce qui suggère que l'AOS ait une composante familiale, en dehors des facteurs de confusion tels que l'obésité (Strohl et al. 1978; Redline et al. 1995).

L'étude de *Cleveland Family Study*, l'étude d'agrégation familiale la plus importante sur l'AOS, a révélé que l'apnée du sommeil était plus répandue chez les parents des patients présentant une AOS (21%) que chez les témoins (12%). (Redline et al. 1995) D'autre part l'obésité est également influencée par la génétique (Etude de la Cleveland Family Study).

D'autres facteurs de risque de l'AOS peuvent être déterminés par la génétique, comme par exemples la morphologie cranio-faciale et les mécanismes de contrôle ventilatoire.(Guilleminault et al. 1995) Ainsi il existe des maladies génétiques dans lesquelles on retrouve des anomalies cranio-faciales et pour lesquelles l'AOS est très répandue, tel que le syndrome de Down et le syndrome de Marfan (Hollister et al. 1990).

2.5.5. La ménopause

Plusieurs études ont pu mettre en évidence un lien de causalité entre la ménopause et une augmentation du risque d'AOS. C'est ainsi que la prévalence de l'AOS pour les femmes avant la ménopause est de 0,6% tandis que pour les femmes ménopausées elle est de 2,7% (Bixler et al. 2001).

	Prévalence de l'AOS
Femmes PRE-MENOPAUSEES	0,6%
Femmes MENOPAUSEES	2,7%

Dans la *Sleep Heart Health Study* on s'est aperçu qu'il existait une relation inverse entre la sévérité de l'AOS et la thérapie de substitution hormonale chez la femme ménopausée, de

telle façon que la probabilités d'avoir une SAHOS chez les patientes prenant un traitement de substitution était 55% plus faible que ceux qui ne prenaient pas de thérapie (Shahar et al. 2003).

La relation associant l'AOS et un faible niveau d'oestrogène chez la femme ménopausée peut être expliquée par un changement dans la répartition graisseuse, et l'augmentation du poids et de la quantité de tissu adipeux autour des voies aériennes supérieures, augmentant ainsi la probabilité d'un collapsus des voies aériennes supérieures (Millman et al. 1995), mais également par les rôles indirects du niveau d'oestrogènes sur les muscles des VAS.

2.5.6. L'ethnie

L'étude du risque de présenter une AOS en fonction de l'ethnie peut être expliquée par des facteurs culturels environnementaux et génétiques. Par exemple, les personnes Caucasiennes ont un statut socio-économique plus élevé par rapport à certaines minorités, qui elles ont moins accès aux soins, à la prévention, et sont plus susceptibles à l'obésité, qui est un des facteurs de risque pour l'AOS.

Bien qu'il existe une prévalence similaire entre les différentes ethnies, les résultats des études concordent. On a observé que les afro-américains présentent un SAHOS d'une sévérité plus importante que les caucasiens âgés de moins de 25 ans et plus de 65 ans (Redline et al. 1997).

La population asiatique a un IMC inférieur à celui des populations occidentales, mais ils ont le même taux de prévalence d'AOS. Ainsi, les Asiatiques ont tendance à avoir une OSA plus sévère que les Caucasiens après ajustement pour d'autres facteurs de risque, (Ong and Clerk 1998) ceci semblerait être du aux caractéristiques morphologiques cranio-faciales.

2.5.7. L'obstruction nasale

Certains cas d'AOS peuvent être causés par une obstruction au niveau du nez. Celle ci peut conduire à diminuer le flux aérien, de façon plus importante durant le sommeil et pouvant aggraver la désaturation nocturne (fréquemment observée chez un patient présentant une AOS).

De nombreuses études ont été menées pour mettre en évidence la relation existante entre AOS et obstruction nasale. L'analyse de l'obstruction nasale par intermittence a été étudiée

expérimentalement chez le sujet sain et sur des petits échantillons. L'étude chez des patients présentant une AOS et une obstruction nasale, montre des apnées et micro-éveils fréquents ainsi que des changements dans l'architecture du sommeil (Olsen et al. 1981; Zwillich et al. 1981).

Par ailleurs, la prise en charge des symptômes de l'obstruction nasale et sa résolution contribue de façon certaine à la qualité du traitement de l'AOS par pression positive continue. Différentes approches existent et sont souvent basées sur l'utilisation d'antihistaminiques, de corticoïdes nasaux, d'humidification chauffée ainsi que de solution saline à utiliser localement.

2.5.8. L'anatomie cranio-faciale

L'étude de la morphologie cranio-faciale et de certains caractères spécifiques montre que l'anatomie cranio-faciale est associée à un risque accru de développer l'AOS.

Il s'agit des caractères morphologiques pouvant causer un rétrécissement du diamètre des VAS et une augmentation du risque de collapsus des VAS comme par exemple :

- Un os hyoïdien en position trop inférieur.
- Une rétro-maxillie et une rétromandibulie
- Une langue et un palais mou trop large, et une zone vélo-pharyngée plus petite.

(Jamieson et al. 1986; Schwab 1998)

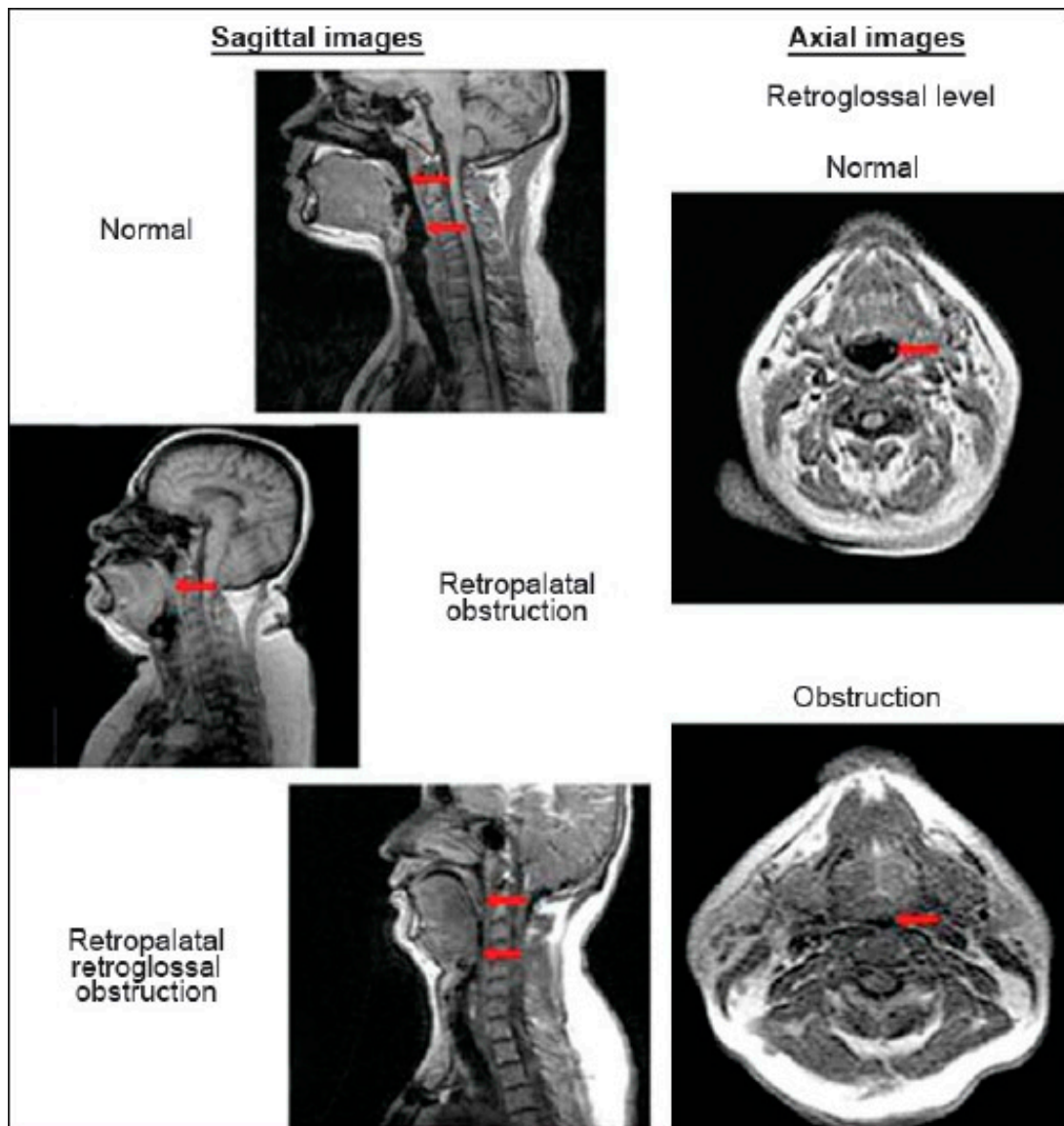


Figure 8 : Imagerie 3D sagittales et axiales d'un patient présentant une obstruction pour causes anatomiques (Bharadwaj et al. 2011).

Selon l'origine ethnique du sujet, les différences dans l'anatomie du crâne et de la face peuvent conduire à augmenter le risque d'AOS (Figure 8).

2.5.9. Tabac et alcool

Certaines études ont montré une corrélation possible entre tabac et AOS, suggérant le fait de fumer comme un facteur de risque d'AOS, mais les données restent incertaines. Certaines études plaident en faveur de la corrélation entre tabac et AOS.

Dans la Wisconsin Sleep Cohort, on a constaté un risque de ronflement et d'AOS augmenté chez les fumeurs par rapport aux non fumeurs, avec un Odd Ratio respectif de 2,29 et 4,44 (Wetter et al. 1994).

Une autre étude étayant cette hypothèse a été menée et signale que les fumeurs aient 2,5 fois plus de chance d'être victimes d'un SAHOS plus sévère que les non fumeurs et les anciens fumeurs combinés, et que les fumeurs aient 2,8 fois plus de chance d'être victime d'un SAHOS que les anciens fumeurs seuls (Kashyap et al. 2001).

On peut avancer plusieurs explications possibles à cette constatation. Le tabac, en provoquant une inflammation des voies respiratoires et une diminution des volumes pulmonaires peut par ce biais, entraîner un collapsus des VAS. On ne sait pas encore si le tabac est réellement un facteur de risque de l'AOS ou s'il s'agit d'un facteur fréquent retrouvé au sein d'une population avec un risque plus important d'AOS, car il existe de très nombreux facteurs de confusion.

D'autres études ont été menées sur l'effet de l'alcool sur l'apparition d'une AOS chez des sujets en bonne santé et chez des sujets atteints d'un SAHOS après avoir introduit une certaine quantité d'alcool ou de placebo. L'alcool en effet augmente la fréquence des apnées et leur durée (Peppard et al. 2007).

Des études sur l'effet de la consommation de l'alcool à long terme comme celle de la *Wisconsin Sleep Cohort* ont évalué les effets de la consommation d'alcool sur le risque d'avoir une AOS modérée et sévère. Il s'avère qu'augmenter sa consommation chez l'homme est corrélée avec un risque d'AOS modéré et sévère important (Peppard et al. 2007).

Anatomie du pharynx :

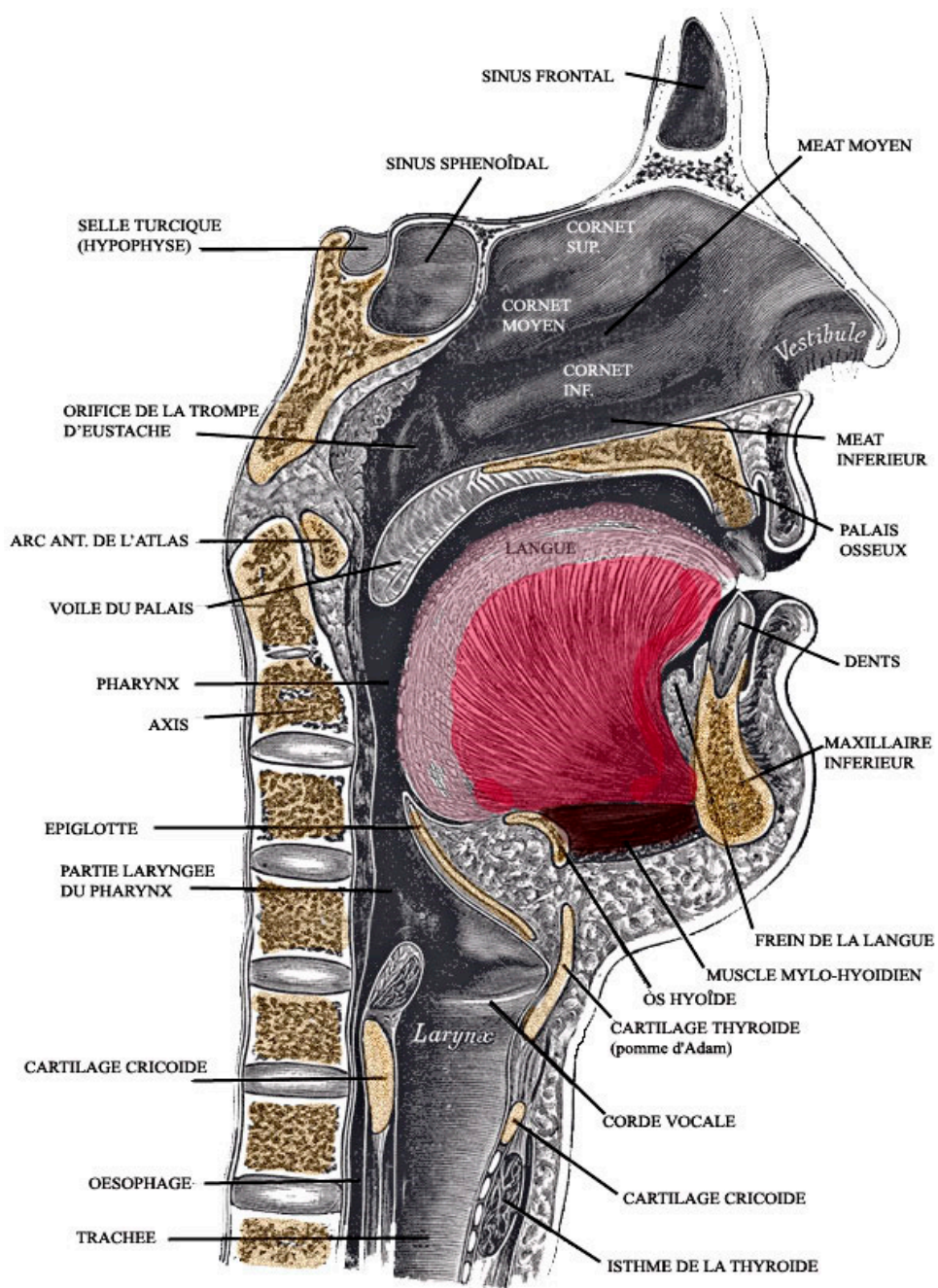


Figure 9 : Schéma des VAS (Anatomy of the Human body, Henry Gray, 1918)(SevenMice).

2.6. Traitements du SAHOS

Plusieurs traitements sont possibles, parmi eux, on distingue les traitements médicaux et chirurgicaux.

Les traitements médicaux :

La Pression Positive Continue : (ou CPAP en anglais, pour Continuous Positive Airway Pressure).



Figure 10 : Image d'un patient traité par CPAP ou pression positive continue

La CPAP est le traitement de référence pour le SAHOS (Figure 10). Il a été mis au point par le Dr Sullivan, pneumologue en 1981 à Sydney. (Sullivan et al. 1981) Il s'agit d'un support respiratoire permettant de maintenir en permanence les voies aériennes supérieures ouvertes en empêchant le collapsus du pharynx pendant la respiration (inspiration et expiration). C'est un traitement très efficace s'il est suivi rigoureusement par le patient ; l'observance de la part du patient est nécessaire. On a constaté que l'observance minimum nécessaire était de plus de 3 ou 4 heures par nuit. Avec une durée de moins de 3 heures de traitement par nuit, très peu ou pas de bénéfice clinique ont été obtenus (Portier et al. 2010).

La CPAP est surtout nécessaire pour les patients avec un IAH ≥ 30 /heures (AOS sévère) et le traitement s'accompagne d'une augmentation significative des bénéfices cliniques (Portier et al. 2010).

L'orthèse d'avancée mandibulaire (OAM) :

Surtout indiqué dans les cas d'apnées légères et modérées, et en cas de refus d'adaptation à la PPC. Les OAM demandent moins d'efforts et sont plus facilement tolérées par les patients (Figure 11).

Il s'agit d'un dispositif créé sur mesure, constitué de deux gouttières ajustées sur le maxillaire supérieur et inférieur, reliées l'une à l'autre avec comme objectif d'avancer la mandibule pour que la langue soit poussée vers l'avant, dégageant ainsi le fond de la gorge, pour permettre d'ouvrir les VAS et laisser passer l'air.

Un contrôle régulier durant l'adaptation de l'orthèse est nécessaire chez le dentiste (titration de l'OAM), ainsi qu'un examen polysomnographique doit être réalisé pour valider l'avancée mandibulaire et l'augmenter ou la corriger si besoin afin de réduire le nombre d'AOS. Le suivi est aussi essentiel pour contrôler et gérer les effets indésirables possibles des OAM (Escourrou 2014).



Figure 11 : Schéma du mécanisme de fonctionnement d'une OAM (Micoulaud-franchi, 2015)

Les traitements chirurgicaux :

Les résultats les plus probants ont été obtenus grâce à la chirurgie d'avancement maxillo-mandibulaire. Mais il existe plusieurs possibilités pour la chirurgie du SAHOS et celles-ci dépendent de l'objectif recherché. Il peut être de :

- Diminuer les volumes des différentes structures causant l'obstruction telles qu'une résection vélaire, une résection de la masse linguale, ou encore remettre en tension les parois du pharynx.
- Rechercher à agrandir les VAS en réalisant une chirurgie d'avancée mandibulaire.
- Un court circuit aux VAS en réalisant une trachéotomie.

Le choix du type de chirurgie est basé sur une fibroscopie nasale et du pharynx-larynx (Chabolle F. 2014)

2.7. Les conséquences du SAHOS sur la santé générale

2.7.1. Conséquences cardiovasculaires

Nombreuses études montrent que l'incidence de l'hypertension chez les patients atteints du SAHOS est augmentée par rapport aux individus sans SAHOS et que l'AOS est un facteur de risque indépendant pour le développement de l'hypertension (Bixler et al. 2000; Lavie et al. 2000; Nieto et al. 2000; Peppard et al. 2000b).

Des études récentes montrent que l'AOS peut être impliquée dans les accidents vasculaires cérébraux et les crises ischémiques transitoires, les maladies coronariennes, l'insuffisance cardiaque, les arythmies cardiaques et l'hypertension pulmonaire. Bien que la cause exacte qui lie l'AOS aux maladies cardiovasculaires ne soit actuellement pas bien connue, il existe des preuves que l'AOS soit associée à un groupe de facteurs pro-inflammatoires et pro-thrombotiques qui ont été identifiés comme étant importants dans le développement de l'athérosclérose.

L'athérosclérose et l'AOS sont associées par :

- la dysfonction endothéliale avec augmentation de l'agrégation plaquettaire.
- l'augmentation de la protéine C-réactive, l'interleukine 6, le fibrinogène, un inhibiteur de l'activateur du plasminogène, et à une activité fibrinolytique réduite.

Un ensemble substantiel de preuves a démontré que l'AOS est associée à un risque accru de maladies cardiovasculaires en général (liste ci-dessous) (Parish and Somers 2004).

Les troubles cardio-vasculaires associés à l'apnée du sommeil :

- Hypertension, arythmies cardiaques
- Bradycardies, blocs atrio-ventriculaires
- Tachycardies supraventriculaires, fibrillation atriale, tachycardie ventriculaire
- Dysfonction systolique du ventricule gauche, dysfonction diastolique du ventricule gauche
- Insuffisance cardiaque congestive
- Accident vasculaire cérébral
- Maladies coronariennes, hypertension pulmonaire.

AOS et hypertension :

Le fait de considérer l'AOS comme un facteur de risque indépendant d'avoir de l'hypertension artérielle a toujours été beaucoup controversé car il existe de nombreux biais de confusion pour l'hypertension qui sont habituellement aussi présents chez les patients atteints d'AOS comme :

- âge
- sexe masculin
- indice de masse corporelle (IMC)
- consommation d'alcool
- tabac

(Bixler et al. 2000).

Dans de nombreuses études anciennes visant à évaluer l'association entre hypertension et apnée obstructive du sommeil, ces biais n'ont pas été contrôlés. Au contraire, certaines études prospectives récentes basées sur de grands échantillons fournissent de solides preuves que l'AOS est effectivement un facteur de risque indépendant pour l'hypertension, bien que les mécanismes reliant ces 2 pathologies ne soient pas encore complètement connus (Bixler et al. 2000) :

- L'étude *Wisconsin Sleep Cohort* a analysé le développement de l'hypertension en fonction de la gravité de l'AOS. Initialement, 1 189 sujets ont participé à l'étude et la présence d'AOS a été déterminée à l'aide d'un examen polysomnographique.

L'Odd Ratio non ajusté pour le développement de l'hypertension était de 4,5 dans le groupe avec un AHI supérieur à 15 par rapport au groupe sans apnée du sommeil.

Lorsque l'Odd Ratio a été ajusté en fonction de l'âge, du sexe, du tabagisme et de la consommation d'alcool, le risque pour le développement de l'hypertension était de 2,9, ce qui prouve que l'AOS est un facteur de risque indépendant d'hypertension.

- L'étude *Sleep Heart Health Study* a examiné 6424 patients qui étaient déjà inscrits à des essais de risque cardiovasculaire et subiraient une polysomnographie à domicile. Une relation linéaire entre la gravité des troubles du sommeil et la prévalence de l'hypertension a été observée. L'Odd Ratio du groupe avec l'AOS le plus sévère par rapport au groupe normal était de 1,37. On en déduit ainsi que l'effet global était faible à modéré. Une association indépendante avec toutes les maladies cardiovasculaires a donc été observée dans cette étude.

AOS et accident vasculaire cérébral (AVC):

Dans l'étude *Sleep Heart Health Study*, avec 5422 participants n'ayant pas d'antécédents d'accident vasculaire cérébral ni de SAHOS, il a été prouvé que les participants avec IAH supérieur ou égal à 19 avaient un risque de développer un AVC de 2,86 plus élevé (Redline et al. 2010). Dans une autre étude plus ancienne datant de 2001, l'AOS a été associée à une augmentation significative de la prévalence de l'AVC (Shahar et al. 2001).

AOS et maladies coronaires :

Par ailleurs, l'AOS est un facteur de risque indépendant pour la cardiopathie ischémique selon différentes recherches (Hung et al. 1990) qui ont rapporté que chez les patients atteints d'infarctus du myocarde, l'AOS était un facteur de risque aussi important que l'obésité, le tabagisme et l'hypertension.

AOS et insuffisance cardiaque congestive (ICC):

Dans le *Sleep Heart Health Study*, l'AOS a été prouvé comme étant un facteur de risque indépendant de l'ICC. D'autres études ont associé l'AOS à la cardiomyopathie idiopathique et à l'ICC (Malone et al. 1991)(Naughton 1998).

Le mécanisme explicatif le plus probable reliant ces 2 pathologies est l'hypertension et ses effets sur la fonction ventriculaire gauche. En effet, les perturbations fréquentes du sommeil, sont nuisibles à la fonction ventriculaire.

L'AOS a été associée à la dysfonction systolique et à la dysfonction diastolique. L'étude de Hedner et al. (Hedner et al. 1990) ont rapporté que l'hypertrophie du ventricule gauche était plus fréquente chez les patients normo-tendus ayant une SAHOS que chez les témoins. Plusieurs autres petites études ont suggéré une prévalence assez élevée de l'AOS chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque diastolique (Chan et al. 1997)(Fung et al. 2002).

AOS et arythmies cardiaques :

Une incidence accrue des brady-arythmies et des tachy-dysrythmies a été associée à l'AOS. Les premières études sur la relation entre les arythmies cardiaques et l'AOS, montre une incidence accrue des tachycardies et bradycardies au cours de l'AOS. (Guilleminault et al. 1983)(Shepard et al. 1985). On a observé une variation de la fréquence cardiaque au cours de la nuit dans le SAHOS. Ainsi la fréquence cardiaque est caractérisée par une alternance entre tachycardies et de bradycardies, avec une fréquence qui passe souvent de moins de 50/minutes à plus de 100/minute. En plus, on s'est aperçu qu'après traitement des apnées par PPC (ou CPAP), on obtenait une diminution de la variabilité de la fréquence cardiaque nocturne (Laaban 2003).

AOS et hypertension pulmonaire :

L'hypertension pulmonaire se caractérise par une tension élevée dans les artères pulmonaires. Les artères ont un calibre plus faible, rendant plus difficile la circulation sanguine.

L'hypertension pulmonaire entraîne une forte pression sur la partie droite du cœur et provoque des symptômes comme des palpitations, des essoufflements, des étourdissements ou une insuffisance cardiaque (HAS 2007).

Des études récentes ont montré une prévalence de l'hypertension artérielle pulmonaire diurne de 20 à 41 % chez les patients atteints d'un SAHOS chez qui la maladie pulmonaire sous-jacente avait été exclue (Shahar et al. 2001)(Bady et al. 2000)(Alchanatis et al. 2001).

Les patients atteints d'AOS et d'hypertension artérielle pulmonaire ont montré une augmentation de la pression vasculaire pulmonaire en réponse à l'hypoxémie due au SAHOS.

Une étude a montré une diminution de la pression pulmonaire, l'hypoxémie et la réduction de la résistance vasculaire pulmonaire après traitement par PPC (Bady et al. 2000).

Altérations inflammatoires pré-athéroscléreuses vasculaires.

L'observation de tissus cardio-vasculaires de souris, nous a montré que l'hypoxie pouvait activer un des facteurs de transcription pro-inflammatoires. Dans les tissus cardio-vasculaires de souris : le Facteur Nucléaire Kappa B (NFkB) augmente (Arnaud et al. 2008)(Greenberg et al. 2006). Cette activation du NFkB pourrait servir de médiateur à l'augmentation des gènes pro-inflammatoires dépendants de NFkB, tels que les molécules d'adhésion ICAM-1 et VCAM-1 qui ont été décrites chez les patients atteints de SAHOS (Ohga et al. 1999)(Ohga et al. 2003)(Minoguchi et al. 2004). Les altérations inflammatoires pourraient se produire très tôt dans le processus, en seulement 3 heures.

Dans une autre étude (Arnaud et al. 2008), on a constaté :

- l'augmentation du roulement des leucocytes
- l'augmentation de l'expression ICAM-1 dans certains vaisseaux, chez des souris exposées à 14j d'hypoxie intermittente.

Par ailleurs, sous hypoxie intermittente, on a constaté dans l'aorte, une surexpression de la chimiokine RANTES/CCL5 et de ICAM-1 avec activation NFkB et infiltration les LT dans la paroi (Arnaud et al. 2008).

Les altérations inflammatoires systémiques et tissulaires induites par l'hypoxie doivent être considérées comme une cause majeure d'athérosclérose liée à l'AOS.

Athérosclérose

Pour confirmer cette idée, deux études récentes ont confirmé un lien direct entre hypoxie intermittente expérimental et le développement de plaques athéroscléreuses chez les souris C57BL6 (Savransky et al. 2007)(Savransky et al. 2008). Dans l'étude d'Arnaud et al. (Arnaud et al. 2008), le rôle pro-athérogène de l'hypoxie intermittente était associé à une augmentation de l'inflammation systémique et vasculaire, sans élévation significative de la pression artérielle. Au cours de ces études on a constaté l'accélération du rôle de l'hypoxie intermittente sur l'athérosclérose.

2.7.2. Conséquences métaboliques

Syndrome métabolique

En augmentant le risque de syndrome métabolique et sa prévalence, l'AOS est associée de façon indirecte à une augmentation des facteurs de risque cardiovasculaire (Coughlin et al. 2004).

Le syndrome métabolique consiste en un ensemble d'anomalies métaboliques telles que l'hypertension artérielle, l'altération de la glycémie, l'hypertriglycéridémie, le faible cholestérol HDL et l'obésité abdominale (Coughlin et al. 2004).

La prévalence du syndrome métabolique chez les patients présentant un SAHOS est 9 fois plus importante que dans la population générale selon Coughlin et al.

Bien qu'il ait été précédemment supposé que cela soit dû à sa relation avec l'obésité, des données récentes suggèrent que l'apnée du sommeil est associée de façon indépendante aux facteurs de risque cardiovasculaires qui comprennent le syndrome métabolique, l'hypertension, l'insulino-résistance, une altération de la tolérance au glucose et la dyslipidémie (Coughlin et al. 2004). Et cette dysrégulation métabolique représente un facteur de risque majeur de développer de l'athérosclérose.

Dans une autre étude, associant apnée obstructive du sommeil et syndrome métabolique, les dossiers de 175 patients ayant été diagnostiqués d'un SAHOS sévère suite à un examen polysomnographique ont été inclus. La somnolence diurne subjective a été évaluée en utilisant l'échelle de somnolence d'Epworth. Les taux de glucose, de lipides, d'insuline et la polysomnographie à jeun ont été mesurés. Un « score métabolique » indiquant le niveau de désordre métabolique a été établi. Il a été calculé comme le nombre total de critères diagnostiques positifs de syndrome métabolique pour chaque sujet.

Il a été défini, selon le troisième rapport du programme national d'éducation sur le cholestérol (NCEP) comme la présence d'au moins trois des cinq caractéristiques cliniques suivantes:

- 1) une pression artérielle ≥ 130 ou 85 mmHg pour la pression artérielle systolique et diastolique ou l'utilisation de médicaments antihypertenseurs.
- 2) un taux de triglycérides sérique $\geq 1,5$ mmol / L ou l'utilisation de médicaments pour la dyslipidémie

- 3) un taux de HDL-C $<1,03$ mmol / L chez les hommes et $<1,29$ mmol / L chez les femmes ou l'utilisation de médicaments pour un faible taux de HDL-C
- 4) un taux de glucose sérique à jeun $\geq 5,6$ mmol / L ou l'utilisation de Médicaments contre le diabète
- 5) un tour de taille ≥ 102 cm chez les hommes et ≥ 88 cm chez les femmes.

Un score métabolique pour chaque patient a été établi comme le nombre total des critères diagnostiques positifs identifiés (Rezaianzadeh et al. 2012).

Les résultats de cette étude montrent que la prévalence de l'obésité centrale, de l'hypertriglycéridémie, du faible taux de lipoprotéine-cholestérol à haute densité et du syndrome métabolique était significativement plus élevée dans le groupe qui présentait des somnolences diurnes (78,2%) que dans le groupe témoin (28,6%). Comparativement aux patients non-somnolents diurnes, les patients avec somnolence diurne ont montré un score métabolique significativement plus élevé (3.22 ± 0.94 contre 1.96 ± 1.06). Donc, la somnolence diurne est corrélée de façon indépendante avec la somme des composantes métaboliques chez les patients atteints de SAHOS grave (Huang et al. 2016).

Résistance à l'insuline

La résistance à l'insuline est une pathologie qui conduit au phénotype athérogène, favorisant hyperglycémie, dyslipidémie et hypertension.(Chapman and Sposito 2008). De nombreux rapports ont montré une accentuation de la résistance à l'insuline et une altération de la tolérance au glucose chez les patients atteints de SAHOS indépendamment du poids (Strohl et al. 1994)(Vgontzas et al. 2000)(McArdle et al. 2007).

Parmi les cytokines existantes on distingue la leptine qui dérive des adipocytes qui régule la satiété et l'apport alimentaire via des mécanismes centraux, et participe à de nombreux effets périphériques, tels que la régulation de l'homéostasie du glucose.

D'autre part, grâce à plusieurs mécanismes, la leptine peut contribuer à la pathogenèse de l'athérosclérose (Dubey and Hesong 2006)(Beltowski 2006). Il a été démontré que la leptine induit une dysfonction endothéliale, stimule la production de cytokines inflammatoires par des cellules immunitaires (cellules dendritiques, macrophages, cellules T) et favorise l'agrégation plaquettaire et le stress oxydatif, ainsi que la migration, l'hypertrophie et la prolifération des cellules musculaires lisses vasculaires (Dubey and Hesong 2006)(Beltowski 2006).

La plupart des études ont montré un impact significatif du traitement de l'AOS sur les niveaux de leptine (Börgel et al. 2006). Par conséquent, les niveaux plus élevés de leptine circulants observés chez les patients présentant une AOS pourraient contribuer à l'athérogenèse liée à l'AOS (Saarelainen et al. 1997)(Chin et al. 1999)(Shimizu et al. 2002).

D'autres adipokines produites par le tissu adipeux pourraient être impliquées dans l'athérosclérose associée à l'AOS. L'adiponectine est l'hormone cytokine-like la plus abondante sécrétée par le tissu adipeux (Okamoto et al. 2006) et de nouvelles données suggèrent que l'adiponectine exerce des effets anti-athérogènes entraînant ainsi une amélioration de la fonction endothéliale, ainsi que des propriétés anti-inflammatoires (Gualillo et al. 2007)(Lago et al. 2007).

Le métabolisme lipidique chez les patients présentant des troubles du métabolisme

La dyslipidémie, caractérisée par une augmentation du cholestérol total du sérum et des triglycérides et une diminution des lipoprotéines de haute densité (HDL), a été observée dans de nombreuses études (Börgel et al. 2006)(Chin et al. 1999)(Newman et al. 2001)(Robinson et al. 2004).

La perturbation du métabolisme lipidique résulte en partie du stress oxydatif qui est souvent présent chez les patients atteints de SAHOS (Lavie 2003).

L'inflammation systémique

Tout comme l'athérosclérose, l'AOS est aujourd'hui considérée comme une maladie inflammatoire chronique de bas grade. Bien qu'il fut suggéré au départ que la protéine C réactive (PCR) puisse être augmentée dans l'AOS (Shamsuzzaman et al. 2002)(Yokoe et al. 2003)(Yao et al. 2006), cela n'a pas été confirmé dans la population générale (Taheri et al. 2007), et l'augmentation de la PCR doit être probablement liée à certains facteurs, comme la présence de l'obésité.

Cependant, à côté de la PCR, l'AOS est également associée à des niveaux élevés de facteurs pro-thrombotiques et pro-inflammatoires. Carpagnano et coll. ont récupéré le condensat respiratoire de patients présentant un SAHOS. Ils ont montré une augmentation de l'IL-6 et du 8-isoprostane dans ces condensats respiratoires (Carpagnano et al. 2002), et d'autres études ont montré une élévation des taux plasmatiques de cytokines inflammatoires, de chimiokines

et de molécules d'adhérence telles que IL-6, IL-8, ICAM-1, MCP-1 / CCL2 et TNF- α (Yokoe et al. 2003)(Ohga et al. 1999)(Ohga et al. 2003).

Ces niveaux accrus de molécules d'adhésion circulante et de chimiokines (ICAM-1, VCAM-1, MCP-1 / CCL2, respectivement) ont été corrélés à la désaturation à l'oxygène (Ohga et al. 2003), ce qui soutient le fait que l'AOS augmente les niveaux de facteurs pro-thrombotiques et pro-inflammatoires.

L'étude de Hirotsu et al. de 2016 s'est intéressée aux explications pouvant relier ces 2 pathologies. Les 2 objectifs principaux de cette étude furent de :

- Etudier les effets de l'AOS et du sexe sur le profil inflammatoire et métabolique de l'individu
- Comprendre quels paramètres du sommeil pouvaient être associés aux modifications physiologiques provoquées par l'AOS.

Cette étude transversale s'est basée sur un échantillon de 1042 participants dans la ville de Sao Paulo au Brésil.

L'étude a montré que :

- Les hommes atteints d'AOS présentaient un IAH plus élevé, associé à une augmentation des taux de leptine.
- Les femmes atteintes d'AOS présentaient un IAH plus élevé pendant le sommeil paradoxal en plus d'un taux de TNF- α augmenté, principalement pour les femmes post-ménopausées.
- L'indice d'apnée a été directement lié aux taux de leptine
- L'indice d'hypopnée était prédicteur des concentrations en TNF- α

Cette étude confirme que l'AOS favorise un déséquilibre hépatique, lipidique et du métabolisme du glucose, conduisant à des niveaux de CRP et IL-6 plus élevés chez les hommes comme chez les femmes.

2.7.3. Troubles cognitifs

SAHOS et attention

Les patients atteints de SAHOS et non traités rapportent des troubles de l'attention qui ont des conséquences négatives sur :

- Les fonctions générales
- L'efficacité au travail
- La sécurité routière

On a constaté (Canessa et al. 2011) :

- Un ralentissement de la vitesse de transmission de l'information (évaluée grâce au Trail Making Test).
- Une diminution de la capacité à maintenir son attention de façon sélective.(Canessa et al. 2011)
- Une diminution de la capacité à maintenir son attention de façon soutenue.(Ferini-Strambi et al. 2003)

De même, ces 2 études sur des patients atteints de SAHOS :

- LEGER → Pas de diminution de l'attention
- SEVERE → Diminution de l'attention soutenue ou sélective.

SAHOS et fonctions exécutrices

On constate au cours de ces études, qui sont les plus générales,

- Une perturbation de la mémoire de travail
- Une modification de l'inhibition (Canessa et al. 2011)
- Une perturbation de la fluence verbale
- Une diminution de la capacité de raisonnement non verbal (Ferini-Strambi et al. 2003).

SAHOS et fonctions mnésiques

La mémoire verbale à court terme chez les patients SAHOS a été mesurée, plusieurs études comparant les témoins et les patients atteints, ont été réalisées.

Les résultats de ces études sont très hétérogènes. Ainsi la « mémoire procédurale » semble peu affectée par le SAHOS. Mais, les patients souffrant de SAHOS présentant des troubles de la mémoire verbale peuvent avoir un avantage cliniquement significatif dans leurs capacités de mémoire lorsqu'ils utilisent le PPC pendant au moins 6 h par nuit (Zimmerman et al. 2006).

3. La parodontite chronique

3.1. Définition et classification

Définition

La parodontite chronique est une maladie inflammatoire, multifactorielle, d'origine infectieuse du système d'attache de la dent. Elle est due à des bactéries parodontopathogènes contenues dans la plaque dentaire. Celle-ci entraîne la destruction du ligament dento-alvéolaire et de l'os alvéolaire (Karapetsa et Bouchard 2014).

Les signes affectant l'ensemble du parodonte progressent sans un traitement adapté et peuvent mener à la perte de la dent. La parodontite chronique de l'adulte est la forme la plus rencontrée.

Caractéristiques cliniques

Il existe deux types de signes cliniques : les signes constants et inconstants. Les signes constamment retrouvés sont ci-dessous : (Karapetsa et Bouchard 2014)

SIGNES CONSTANTS
Inflammation gingivale (altération de couleur, forme, texture, volume)
Perte d'attache (niveau d'attache qui augmente avec le temps)
Poche parodontale (profondeur de sondage supérieure à 3mm)
Alvéolyse horizontale (lyse osseuse)

Classification :

Les différents types de maladies parodontales sont décrites dans la Classification de l'Académie Américaine de Parodontologie (AAP) publiée en 1999 (Armitage 1999).

Les parodontites chroniques font partie de cette classification. La parodontite peut être classifiée grâce à l'évaluation de :

- L'étendue
- La sévérité.

ETENDUE de la Parodontite	
Localisée	- de 30% des sites sont atteints
Généralisée	+ de 30% des sites sont atteints

SEVERITE de la Parodontite	
Légère	Perte d'attache continue de 1 à 2 mm
Modérée	Perte d'attache continue de 3 à 4 mm
Sévère	Perte d'attache continue supérieure ou égale à 5mm

3.2.Epidémiologie

La dernière étude épidémiologique de la National Health And Nutrition Survey (NHANES) aux Etats Unis a eu lieu en 2009-2010 (Eke et al. 2012). La population d'étude comporte 3742 adultes de plus de 30 ans ayant au moins une dent. Le niveau d'attache et la profondeur de poche ont été mesurés sur 6 sites par dent. L'étude montre que 47% de l'échantillon, soit près de 64,7 millions d'Américains, serait atteint de parodontite avec :

Parodontite Légère	8,7%
Parodontite Modérée	30%
Parodontite Sévère	8,5%

Concernant l'étendue :

Sujets ayant + de 5% des sites ou le niveau d'attache est supérieur à 3mm	56%
Sujets ayant + de 5% des sites ou le niveau d'attache est supérieur à 4mm	18%

En France, une seule étude nationale existe, la National Periodontal And Systemic Examination Survey (NPASES I) (Bourgeois et al. 2007). La population d'étude contenait 2144 sujets représentatifs de la population française âgés de 35 à 64 ans. Les sujets présentaient au moins 6 dents ; 4 sites par dent ont été mesurés. Pour définir l'étendue et la sévérité de la parodontite, on s'est basé sur la classification de l'International Workshop for a Classification of Periodontal Diseases and Conditions.

La prévalence de la parodontite chronique dans cette population est décrite dans les tableaux ci dessous :

Sujets présentant un niveau d'attache supérieur ou égal à 5mm	46,68%
Sujets présentant une profondeur de poche supérieure ou égale à 5mm	10,21%

Parmi les sujets présentant une parodontite généralisée, le diagnostic a montré que les proportions étaient telles que décrites ici :

Légère	78%
Modérée	18%
Sévère	4%

Dans les pays non industrialisés, la prévalence de la parodontite est très élevée, chez les adultes comme chez les jeunes (Susin et al. 2011).

Prévalence de la parodontite chronique chez les sujets âgés de 14 à 19 ans	18%
Prévalence de la parodontite chronique chez les sujets âgés de 24 à 29 ans	72%

3.3.Mécanismes et origine de l'apparition de la parodontite

3.3.1. Les bactéries parodonto-pathogènes

Il existe plus de 700 espèces bactériennes dans la bouche. Il est aujourd'hui connu que les maladies parodontales sont liées à la colonisation des espaces parodontaux radiculaires par les micro-organismes, entraînant une réaction de la part de l'hôte qui se caractérise par une perte d'attache parodontale. Dans les modèles expérimentaux des maladies parodontales, les animaux dépourvus de germes (germ-free) ne développent pas de pathologie parodontale. L'accumulation de plaque induit une inflammation des tissus gingivaux, qui disparaît suite à l'élimination de cette dernière. Actuellement, les approches cliniques du traitement efficace

ont pour objectif la diminution de la charge bactérienne, et à long terme, c'est le contrôle de la plaque dentaire qui garantit le succès du traitement (Socransky et al. 1998)

Les bactéries parodonto-pathogènes sont organisées en complexes microbiens (Socransky et al. 1998). En effet, certaines bactéries sont très souvent associées les unes aux autres et il est possible de distinguer :

Aggregatibacter Actinomycetemcomitans sérotype B	<i>forme un complexe à lui seul</i>
Complexe jaune	<i>Streptococcus sp. , Streptococcus gordonii, Streptococcus mitis, Streptococcus intermedius</i>
Complexe vert	<i>Capnocytophaga spp., A ; actinomycetemcomitans sérotype A, Eikenella Corrodens, Campylobacter sputigena, Campylobacter ochracea</i>
Complexe violet	<i>Veillonella parvula, Actinomyces odontolyticus</i>
Complexe orange	<i>Campylobacter gracilis, Campylobacter rectus, Campylobacter showae, Eubactérium nodatum, Prevotella Intermedia, Prevotella nigrescens, Micromonas micros, Campylobacter rectus, F. nucleatum</i>
Complexe rouge	<i>Porphyromonas Gingivalis, Tannerella forsythia, Treponema denticola</i>

Les bactéries du complexe rouge sont les plus virulentes et *Porphyromonas Gingivalis*, seul ou associé à d'autres bactéries signe à lui seul des poches profondes, il est lié de façon étroite avec la présence d'un saignement au sondage, signe de lésions parodontales actives.

Les complexes sont interdépendants, il est extrêmement rare de trouver le complexe rouge sans retrouver le complexe orange, ce qui peut amener à penser que les bactéries du complexe orange colonisent les poches parodontales avant les bactéries du complexe rouge, mais qu'elles sont par ailleurs nécessaires à la colonisation.

Les complexes jaunes et verts montrent une forte relation entre eux, mais pas avec les complexes orange et rouges. Le complexe violet ne montre pas de relation avec les autres complexes. Les complexes jaunes et violets sont considérés comme des colonisateurs précoces suivis par le complexe vert (Figure 12) (Socransky et al. 1998).

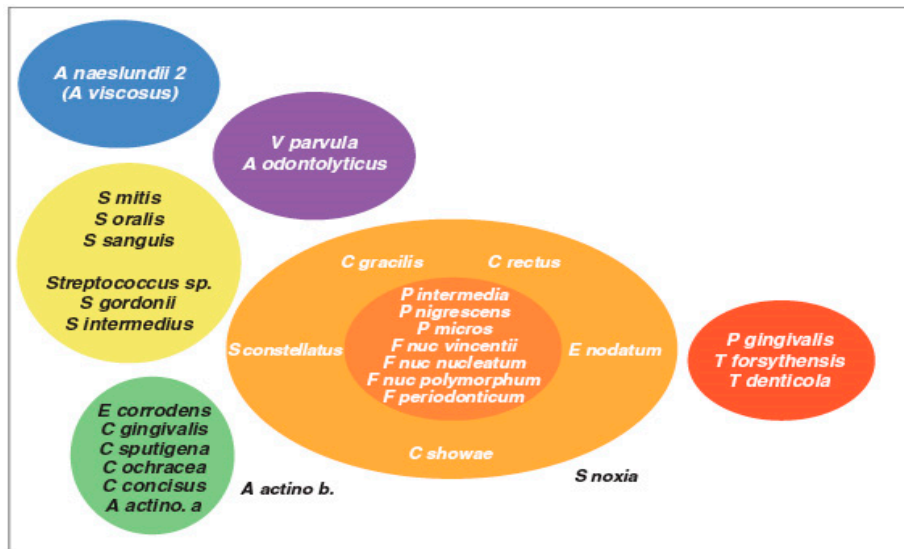


Figure 12 : Schéma des différents complexes microbiens de Socransky (Socransky et al. 1998)

Plusieurs conditions doivent être remplies pour définir une bactérie comme étant parodontopathogène. Celles-ci se doivent d'exprimer des facteurs de virulence affectant négativement les tissus parodontaux, et surtout les épithéliums gingivaux.

Cette bactérie doit :

- avoir été transmise à l'homme
- avoir la capacité de coloniser, envahir ou se fixer à l'hôte
- pouvoir échapper aux défenses immunitaires de l'hôte
- pouvoir amener à une destruction tissulaire (Ouhayoun et al. 2002a).

Chronologie de la formation du biofilm bactérien :

a. Formation du biofilm de la plaque dentaire

Sur la surface dentaire dépourvue de plaque, on a, en présence de salive une pellicule acquise exogène, qui permet aux bactéries de se fixer sur la surface, formant ainsi la plaque. La plaque dentaire est adhérente à la surface dentaire et joue un rôle protecteur pour les bactéries. Le biofilm peut être considéré comme une communauté organisée de façon structurée et organisée, enrobé par une matrice extracellulaire. Elle joue un rôle de barrière physique, métabolique, permettant des échanges génétiques, protégeant ainsi les bactéries.

Initialement, lors de la formation de la plaque, on a :

- Adhésion des bactéries à la surface dentaire
- Prolifération des bactéries
- Formation des micro-colonies et agrégation de nouvelles bactéries

b. Minéralisation de la plaque dentaire




Par dépôt de cristaux de phosphate de calcium, on assiste à la surface de la plaque, à une minéralisation de la plaque. La présence de plaque est un élément nécessaire à la minéralisation pour former le tartre. Ce tartre va jouer un rôle protecteur pour les bactéries, tout comme la plaque dentaire. Sa pathogénicité sur les épithéliums gingivaux va provoquer une destruction des tissus.

c. Evolution vers la parodontite

Il existe avant le stade de parodontite, un équilibre entre défense de l'hôte et agression bactérienne. La maladie parodontale commence par une perturbation de l'homéostasie caractérisée par 4 stades, d'après (Page et Schroeder 1976), on distingue ainsi :

- Lésion initiale
- Lésion précoce
- Lésion établie
- Lésion avancée

Rappel : **Figure 13 : principales cellules impliquées lors de l'inflammation parodontale** (Braux et al. 2014) (extrait de P. Bouchard, *Parodontologie et Dentisterie Implantaire, 2014*)

Cellules	Caractéristiques	Activités
 Polymorphonucléaires neutrophiles	Différenciation dans la moelle osseuse Durée de vie dans les tissus : 2 à 3 jours	Lyse des bactéries intra- (phagocytose) et extracellulaires par : <ul style="list-style-type: none"> - enzymes lysosomales (par exemple élastase) - radicaux oxygénés et azotés - peptides antimicrobiens : bêta-défensines, cathélicidines - NET Burst oxydatif
 Macrophages	Circule à l'état peu différencié (monocytes) Différenciation dans les tissus Durée de vie dans les tissus : plusieurs mois	Phagocytose et lyse des bactéries Radicaux oxygénés et azotés Production de médiateurs de l'inflammation : cytokines, protéines du complément Présentation de l'antigène (CPA)
 Cellules dendritiques	Cellules résidentes des tissus : état immature → phagocytose Après phagocytose : état mature, circule aux ganglions lymphatiques et activation LTh et LTC	Présentation de l'antigène (CPA)

Les macrophages et les cellules dendritiques sont des cellules du système immunitaires présentatrices d'antigène aux LT.

Les PMN, les macrophages et les cellules dendritiques, ont la capacité de phagocyter les bactéries pénétrant dans les tissus.

Les PMN sont les cellules clés de la réponse inflammatoire lors d'une agression bactérienne, elles sont responsables du maintien de l'homéostasie.

Lésion Initiale

Les PMN constituent des cellules clés car elles peuvent activer la réponse inflammatoire lors d'une agression bactérienne. Lorsque la charge bactérienne augmente au sein du tissu gingival ou lorsqu'un agent pathogène est détecté, les PMN ont la capacité d'augmenter leur synthèse de médiateurs pro-inflammatoires. (Braux et al. 2014)(Figure 14).

On constate ainsi au stade de lésion initiale:

- Augmentation de l'apport sanguin et du fluide gingival sulculaire contenant les marqueurs inflammatoires.
- Extravasation des polynucléaires vers le sulcus à travers l'épithélium de jonction. On observe une migration des PMN, qui traversent l'endothélium vasculaire par diapédèse et pénètrent dans le tissu conjonctif gingival. Le gradient chimiotactique dirige les PMN vers le front de plaque, et réalisent un mur de PMN au contact du biofilm (Braux et al. 2014).
- Les substances produites par l'hôte (IL-8, protéines plasmatiques, facteurs du complément) et les produits bactériens attirent les cellules.
- Les lymphocytes restent confinés dans les tissus gingivaux (Ouhayoun et al. 2002a).

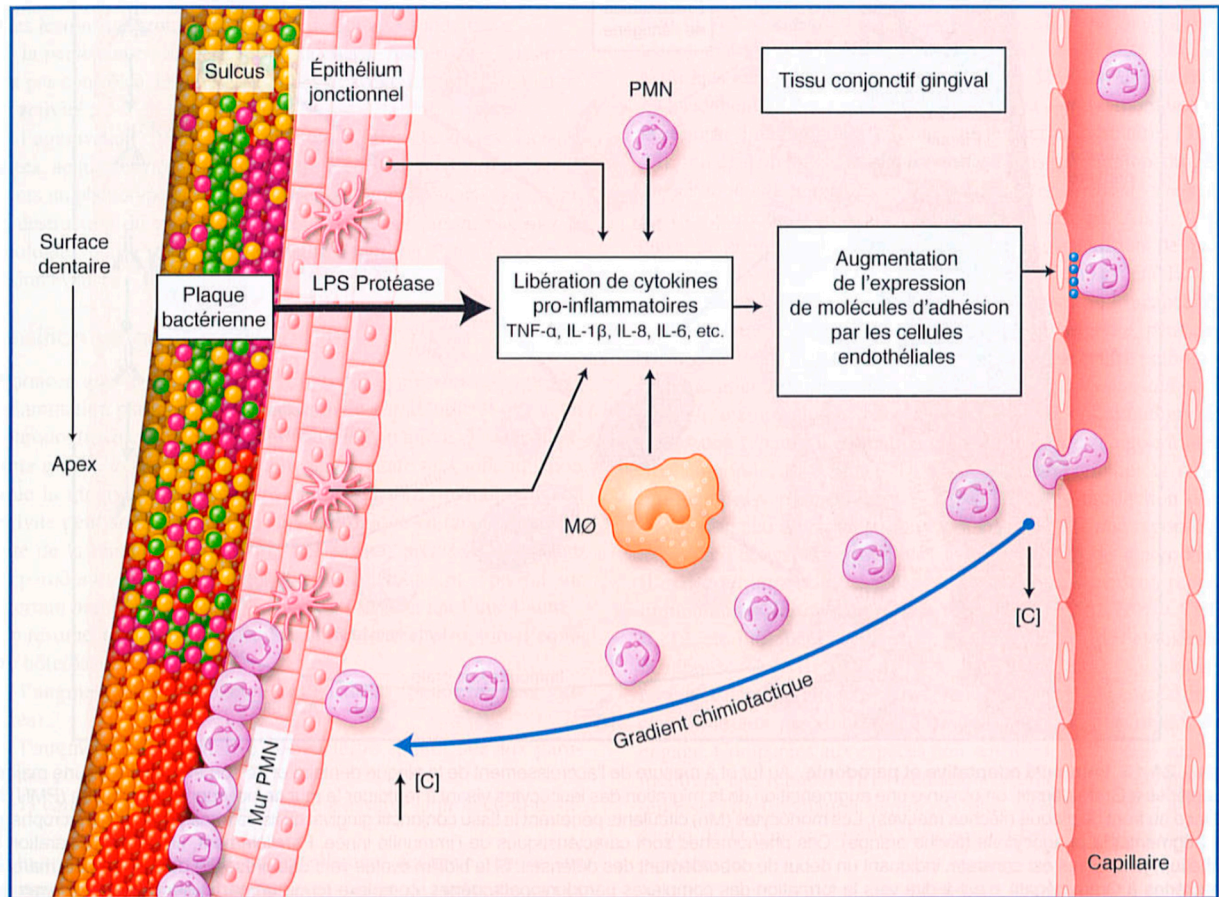


Figure 14 : Schéma de l'immunité innée au sein du parodonte (Braux et al. 2014) (extrait de *Parodontologie et Dentisterie Implantaire*, P. Bouchard, 2014)

Lésion précoce

Une fois la plaque déposée, on a au bout d'une semaine :

- Augmentation de la vascularisation de la zone
- Augmentation de la perméabilité de l'épithélium de jonction
- Les lymphocytes et les plasmocytes sont faibles en nombre et la maladie parodontale est réversible avec des Lymphocytes T prédominant dans la population.

Puisque l'immunité innée est jusqu'ici inefficace, on assiste grâce aux CPA, à une *activation de l'immunité adaptative* (dès le stade de lésion précoce) avec une augmentation de cellules lymphocytaires et macrophagiques (75% des cellules inflammatoires présentes sont des lymphocytes T). L'épithélium jonctionnel présente une forte proportion de PMN, la zone infiltrée devient plus importante, et on assiste en parallèle à une augmentation de la dégradation des fibres de collagène. La flore parodonto-pathogène s'organise et la profondeur du sillon gingivo-dentaire augmente, créant une fausse poche, visible cliniquement.

Lésion établie

A ce stade, lorsque les tissus sont exposés plus longtemps, on a :

- Augmentation fluide gingival sulculaire due à une augmentation de l'inflammation
- Augmentation de la sécrétion des polynucléaires neutrophiles (PMN) dans les tissus et le sulcus. Et une forte infiltration des macrophages dans le tissu concerné.
- L'œdème entraîne une augmentation de la profondeur de la fausse poche.

L'immunité adaptative prend le pas sur l'immunité innée, avec une arrivée en masse de Lymphocytes B (LB), puis de plasmocytes (Braux et al. 2014). (Figure 15).

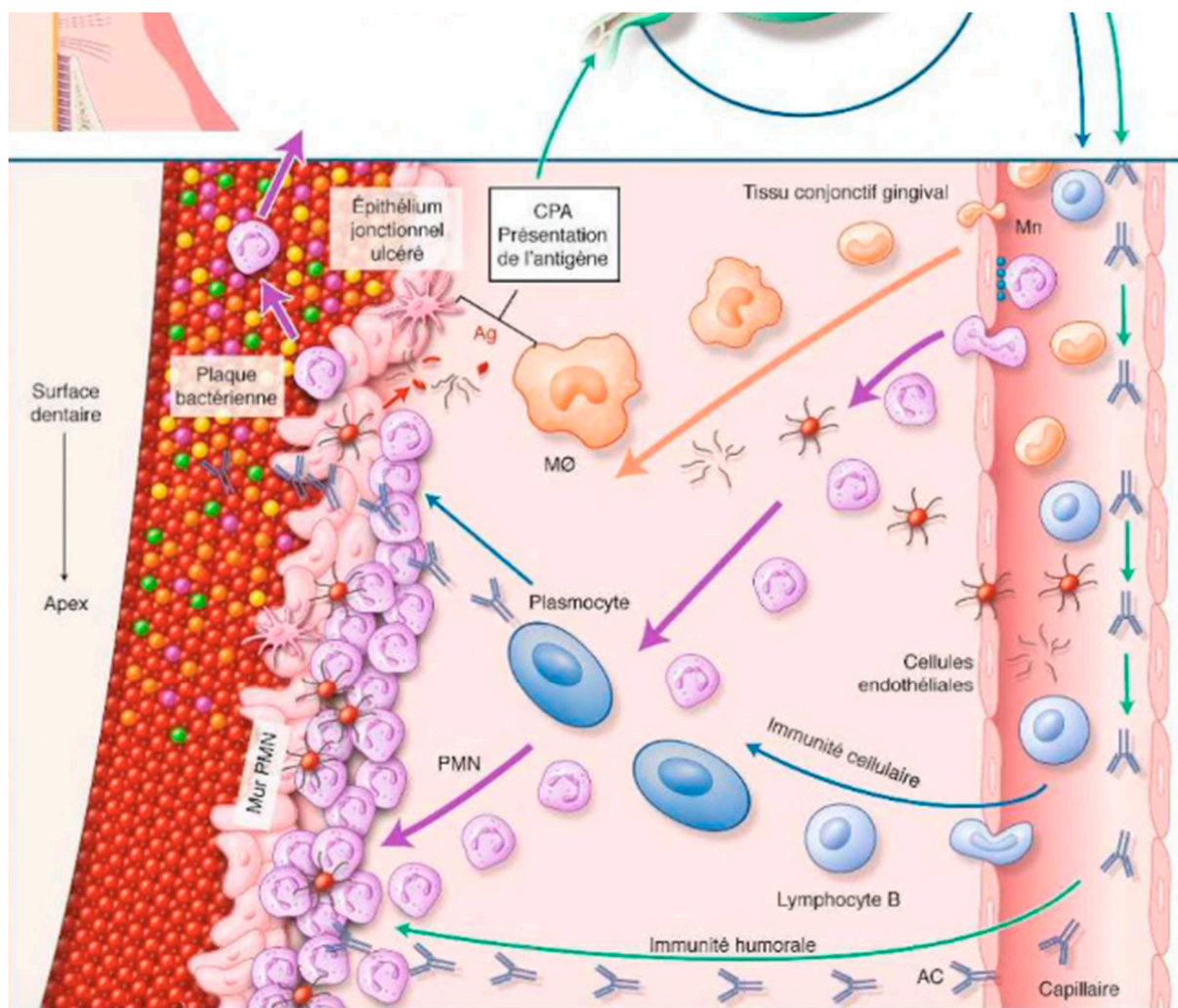


Figure 15 : Schéma représentant l'immunité adaptative au sein du parodonte (Braux et al. 2014) (de Bouchard, *Parodontologie et Dentisterie Implantaire*, 2015).

Ainsi lors d'une agression bactérienne, une prise en charge des Ag est faite par les CPA : dans l'épithélium, par les cellules dendritiques et dans le tissu conjonctif gingival par les

macrophages. Ces CPA empruntent les voies lymphatiques pour rejoindre les ganglions et activer une réponse lymphocytaire. (Figure 15)

Les Ac spécifiques de l'Ag (synthétisés par des plasmocytes ganglionnaires) rejoignent le tissu conjonctif gingival par la voie sanguine. Ces Ac quittent la circulation sanguine pour rejoindre le « front de plaque » et venir neutraliser les agents pathogènes.

La production d'Ac est l'aboutissement de la réponse immunitaire humorale. La stimulation ganglionnaire entraîne une prolifération de LB et LT au sein du ganglion, et leur transport sur le site par le voie vasculaire.

Dans le tissu conjonctif gingival, on observe une production locale d'Ac spécifiques par les plasmocytes. La réponse immunitaire cellulaire est activée par la stimulation de la production de cytokines et l'activation des macrophages (Braux et al. 2014).

Ainsi, face à l'accumulation de plaque, on assiste à une inflammation avec invasion de neutrophiles, de macrophages puis de lymphocytes dans les tissus parodontaux.

Une fois la lésion établie, deux évolutions seront possibles :

- malgré leur activité, même si la charge bactérienne n'est pas contrôlée, les lésions établies peuvent demeurer stable : persistance de la lésion établie
- au contraire, elles peuvent s'aggraver sous l'effet de différents facteurs et entraîner une destruction du système d'attache dentaire, faisant ainsi passer la lésion établie à celle de lésion avancée décrite ci-dessous par (Page et Schroeder 1976).

Le passage à la parodontite est caractérisé par le développement de certaines souches bactériennes et des modifications des mécanismes de défenses dues à :

- l'activation d'un paramètre systémique (comme le diabète)
- la modification par des co-facteurs (comme le tabac, l'alimentation)
- une atteinte transitoire du système immunitaire (comme le stress, infection virale, fatigue...) (Ouhayoun et al. 2002a).

Lésion avancée

C'est ce stade qui caractérise la transition de gingivite vers parodontite. C'est un stade irréversible de la pathologie. On a :

- Migration de l'épithélium de jonction apicalement ce qui entraîne un approfondissement de la poche parodontale.
- Migration de la plaque dans cette poche, ainsi la pathogénicité des bactéries peut s'exprimer pleinement et les bactéries peuvent se développer facilement.
- L'épithélium de jonction devient encore plus perméable ce qui permet le passage d'antigènes bactériens dans les tissus : le gradient chimiotactique dirige maintenant les PMN vers le conjonctif. La phagocytose et la mort des PMN entraînent le relargage dans le conjonctif d'enzymes protéolytiques et de radicaux libres.

Les enzymes protéolytiques et radicaux libres entraînent une destruction des tissus : on assiste ainsi à une résorption de l'os alvéolaire (Ouhayoun et al. 2002a).

3.3.2. Les différents acteurs dans la perte osseuse parodontale

Chimiokines et cytokines dans la perte osseuse parodontale :

Les chimiokines sont une grande famille de cytokines chimiotactiques stimulant le recrutement de cellules inflammatoires. Elles sont produites par de nombreux types cellulaires dans le parodonte. Les chimiokines sont divisées en 2 familles principales selon la structure de leur ligand. On distingue les chimiokines CC et CXC et ont leur récepteur qui leur est associé. Certaines chimiokines contribuent à la résorption osseuse induite par l'inflammation car elles peuvent stimuler une ou plusieurs étapes de la résorption osseuse (Silva et al. 2007).

L'étude de Yu et al. (Yu et al. 2007) a examiné le rôle du récepteur de chimiokine CXC-R2 qui se lie à plusieurs chimiokines. Lorsque les souris déficitaires en CXC-R2 ont reçu oralement des *Porphyromonas gingivalis*, elles ont montré une augmentation de la perte osseuse parodontale par rapport aux souris sauvages, suggérant ainsi les chimiokines comme importantes pour protéger l'hôte contre la perte osseuse induite par les bactéries.

La destruction du parodonte est régulée par divers médiateurs chimiques parmi lesquels on distingue :

- cytokines
- récepteurs de cytokines
- dérivés de l'acide arachidonique
- MMP (ou métalloprotéinases matricielles) (Rousset 2014).

PRO-INFLAMMATOIRES	ANTI-INFLAMMATOIRES
IL-1	IL-11
IL-6	IL-10
TNF-alpha	
MMP	

IL-1 :

Le groupe de l'IL-1 comprend 11 gènes.

A partir de modèles animaux et humains, on a montré le rôle de l'IL-1 dans la perte osseuse stimulée par les pathogènes parodontaux. Chez les patients atteints de maladies parodontales, l'expression d' IL-1 β était élevée dans le fluide crévulaire gingival pour les sites de perte osseuse et de perte d'attache récente. Par exemple, l'étude (Okada and Murakami 1998) a montré que le fait d'inhiber IL-1 avait réduit significativement l'inflammation, la perte d'attache et la résorption osseuse induite par les pathogènes parodontaux par rapport aux groupes contrôles. C'est une famille de protéines parmi lesquelles IL-1A et IL-1B jouent un rôle clef dans la réaction inflammatoire.

L'IL-1, a de multiples propriétés dont la principale est la stimulation de la sécrétion de MMP libérées par les fibroblastes, qui dégradent le collagène de l'attache conjonctive dans le tissu inflammatoire. L'attache épithéliale migre donc en direction apicale.

D'autre part l'IL-1 exerce des effets ostéolytiques par des mécanismes : (Etienne and Schweitz 2002).

- Directs : Stimulation des ostéoclastes
- Indirects : Stimulation de la sécrétion de prostaglandines qui agissent sur les ostéoclastes.

La formation des ostéoclastes est donc stimulée par des médiateurs pro-inflammatoires dans l'infiltrat inflammatoire du tissu gingival. Plus les bactéries sont proches du tissu osseux plus le nombre d'ostéoclastes stimulés augmente, donc plus la perte osseuse augmente (Schroeder and Lindhe 1980; Rowe and Bradley 1981).

Les années suivantes, plusieurs modèles de souris Knock-out ont appuyé l'hypothèse selon laquelle les cytokines sont intégrales dans le processus pathologique. Aussi, dans un modèle de rat, on a montré que la réduction de la signalisation des cytokines pendant la réponse immunitaire, protège contre la perte osseuse (Kirkwood et al. 2007).

IL-6 et IL-11 :

IL-6 et IL-11 sont des cytokines qui se ressemblent mais ont des fonctions totalement différentes sur la perte osseuse parodontale. On a administré *Porphyromonas Gingivalis* oralement chez des souris et on s'est aperçu que celles dépourvue d'IL-6 (génétiquement supprimée), avaient une diminution de la perte osseuse parodontale par rapport aux souris sauvages. Ce qui suggère que la production d'IL-6 (pro-inflammatoire), contribue à la résorption osseuse (Baker et al. 1999).

D'autre part, l'injection d'IL-11 systémique dans un modèle de chien a provoqué une diminution significative de la perte d'attache parodontale par rapport au groupe témoin, ce qui est probablement dû à l'effet anti-inflammatoire de l'IL-11 (Martuscelli et al. 2000).

IL-10 :

C'est une cytokine ayant un effet anti-inflammatoire. L'IL-10 est produite par les lymphocytes T, les lymphocytes B et les macrophages. Elle joue un rôle important dans le contrôle de la progression des maladies parodontales. L'IL-10 induit la diminution de la production de l'IL-1 et du TNF α par les monocytes et les polymorphonucléaires. De plus, l'IL-10 inhibe la synthèse de MMP par les fibroblastes et les macrophages et accélère celle des inhibiteurs des métalloprotéinases. L'IL-10 joue donc un rôle protecteur au cours des parodontites (Rousset 2014).

TNF- α

Il a été montré chez l'animal que l'inhibition de l'IL-1 et du TNF- α réduit la progression de la perte osseuse parodontale et la perte d'attachement (Assuma et al. 1998; Delima et al. 2001). Ce qui fut attribué au recrutement de cellules inflammatoires. (monocytes et lymphocytes) vers l'os. (Baker et al. 1999; Garlet et al. 2007) ont montré que les souris déficientes en Interféron-gamma (IFN-Gamma), IL-6 ou la signalisation du récepteur TNF- α , présentaient une réduction de la perte osseuse alvéolaire. Le TNF- α entraîne la dégradation des fibres de collagène et l'IL-1 joue un rôle de potentialisation de son action.

Le rôle des lymphocytes :

Ce sont d'importantes cellules immunitaires qui peuvent produire IL-1, IL-6, IL-17, RANK-L, TNF- α . Bien que l'ostéoclastogénèse puisse être induite par TNF- α de façon dépendante et indépendante de RANK-L, les interleukines IL-1 et IL-6 jouent un rôle dans la résorption grâce à l'induction de RANK-L (Gillespie 2007). Dans le milieu inflammatoire, les lymphocytes sécrètent aussi un nombre de molécules inhibitrices qui inhibe directement la formation des ostéoclastes, incluant OPG, IL-4, IL-10, IL-13 et IFN-gamma (Gillespie 2007).

Lorsqu' il y a une agression du tissu parodontal, les phospholipides cellulaires contenus dans la membrane plasmique subissent une dégradation. Le résultat est la production d'acide arachidonique libre. Cet acide arachidonique subit une oxydation qui va produire des métabolites, grâce à 2 enzymes, la cyclo-oxygénase et la lipo-oxygénase (Plagnat and Cimasoni 1999).

- La cyclo-oxygénase va permettre la production de prostaglandines, prostacyclines et thromboxane.
- La lipo-oxygénase va permettre la formation de leucotriènes et acides éicosatétraénoïques.

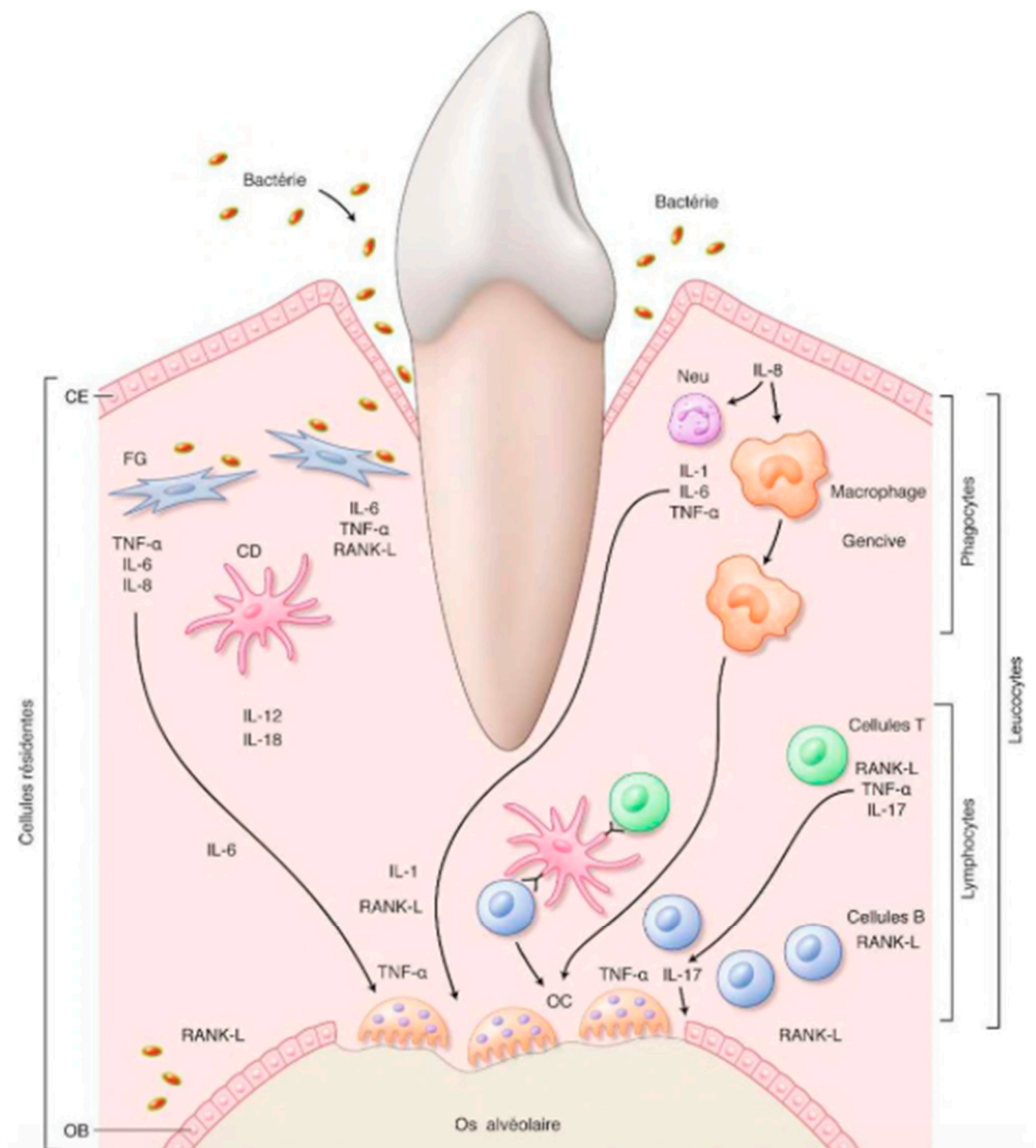
Prostaglandines : In vitro, l'étude des prostaglandines a montré qu'elles étaient capables d'induire une résorption osseuse. La présence de prostaglandines au sein du tissu gingival enflammé montre qu'il existe une relation entre sa présence et la sévérité de la maladie parodontale.(Plagnat and Cimasoni 1999). La prostaglandine E2 est impliquée dans le processus de résorption osseuse et de destruction tissulaire. Cette prostaglandine serait induite par IL-1 et TNF α selon Okada et Murakami en 1998.

Prostacyclines : L'étude de Raisz et al. de 1979, nous informe sur le fait que la prostacycline PGI₂ se retrouve dans le tissu parodontal sous la forme de dérivés. Ces médiateurs, jouent au même titre que les prostaglandines, un rôle dans la résorption osseuse qui paraît néanmoins moins important en comparaison avec PGE₂.

Thromboxane : Le thromboxane B₂ paraît augmenter avec la gravité de l'atteinte du parodonte. En effet selon l'étude de Dewhirst et al. de 1983 réalisée sur l'homme, une concentration importante de thromboxane a été retrouvée après avoir prélevé du tissu gingival inflammé du fond d'une poche. Ces concentrations élevées de thromboxane étaient corrélées avec celles de prostaglandines E₂. D'après Dewhirst et al., un taux élevé de thromboxane B₂ serait un marqueur de parodontite.

Leucotriènes et acides éicosatétranoïques : Dans le tissu gingival inflammé, les produits métaboliques issus de cette voie sont plus importants en quantité par rapport à celle de la voie cyclo-oxygénase (Sidhagen et al. 1982; El Attar and Lin 1983; El Attar et al. 1986).

Figure 16 : Schéma représentant les mécanismes moléculaires et cellulaires impliqués dans la perte d'attache parodontale et l'alvéolyse au cours d'une parodontite (Braux et al. 2014) (extrait de *Parodontologie et Dentisterie Implantaire*, de P. Bouchard, 2014).



3.4. Facteurs de risque de la parodontite chronique

La façon par laquelle une bactérie pathogène se comporte est dépendante de la relation hôte-agent pathogène-environnement

Il existe différents facteurs, qui sont reliés au patient, et qui peuvent ébranler le système immunitaire de défense du patient, rendant ainsi le patient plus à risque de développer une infection parodontale.

On distingue deux types de facteurs associés aux maladies parodontales :

- les facteurs modifiables (on peut agir dessus)
- les facteurs non modifiables (on ne peut pas)

3.4.1. Facteurs systémiques

3.4.1.1. Facteurs systémiques non modifiables

Age

L'étude de Eke et al. (Eke et al. 2012) montre que la prévalence de la parodontite chronique croît avec l'âge. La population d'étude est celle de la National Health And Nutrition Examination Survey (NHANES) de 2009-2010 et étudie la prévalence des maladies parodontales chez les sujets de :

30-34 ans	24,4%
35-44 ans	36,6%
50-64 ans	57,2%
+ de 65 ans	70,1%

Mais il semblerait aujourd'hui que cette augmentation serait plus due à une accumulation des expositions aux facteurs/indicateurs de risque qu'à l'âge lui même.

Sexe

L'étude de la cohorte de la National Health And Nutrition Examination Survey montre qu'il existe un risque de parodontite chronique plus grand chez l'homme que chez la femme (Eke et al. 2012), des paramètres comme l'hygiène bucco-dentaire meilleure chez les femmes, mais les études actuelles sur la relation entre le risque de parodontite et le sexe sont controversées.

Ethnie

L'étude des différentes populations ethniques américaines montre qu'il existe un risque de parodontite chronique plus important chez les personnes afro-américaines et latino-américaines, que chez les caucasiens. Cependant, toutes ces études montrent que l'exposition aux facteurs et indicateurs de risque de parodontite chronique est plus à même d'expliquer cette distribution que l'ethnie elle-même (Albandar 2005).

3.4.1.2. Facteurs systémiques modifiables

Le diabète

D'après l'étude de (Löe 1993) la parodontite chronique est la sixième conséquence du diabète. La production chez le diabétique de produits de glycation avancée, les AGE, entraînent une sécrétion augmentée de cytokines pro-inflammatoires (PGE, TNF alpha, IL1-béta, IL1-alpha). Ces cytokines s'accumulent dans le tissu conjonctif et les AGE modifient également l'activité des polymorphonucléaires, ce qui entraîne une destruction du tissu conjonctif chez le diabétique, aggravant la destruction parodontale.

Le diabète représente un facteur de risque seulement si celui-ci n'est pas équilibré, en effet on assistera alors à une réponse inflammatoire augmentée chez ce patient. Le diabète, dès lors qu'il est équilibré, n'est plus considéré comme un facteur de risque.

Syndrome métabolique

En effet, plusieurs études appuient cette hypothèse, selon laquelle le syndrome métabolique est un facteur systémique qui peut jouer un rôle sur l'évolution de la parodontite chronique telle que celle de (Kumar et al. 2016) qui suggère qu'il existe une forte association (OR :2,64 avec IC95% : 1,36-5,18 et $p < 0,003$), entre la parodontite chronique et le syndrome métabolique, cette association étant indépendante des facteurs de confusion suivants (qui influent sur la parodontite chronique) tels que l'âge, le sexe, la situation socio-économique et la consommation de tabac.

Obésité

Une méta-analyse réalisée par (Chaffee and Weston 2010) a étudié l'association entre obésité et parodontite chronique. Dans cette étude, les auteurs ont sélectionné 70 études répondant aux critères d'inclusion, représentant 57 populations indépendantes. Presque toutes les études répondant aux critères d'inclusion de l'étude étaient des études transversales et 41 ont suggéré une association positive. L'OR était de 1,35 avec un IC95% : 1,23-1,47. Cette association positive est cohérente avec un rôle biologique plausible de l'obésité dans le développement de la maladie parodontale. Cependant, avec peu d'études longitudinales de qualité, il existe une incapacité à distinguer l'ordre dans lequel les événements se déroulent. Ainsi, nous n'avons pas de preuve que l'obésité est un facteur de risque de maladie parodontale, ni que la parodontite pourrait augmenter le risque de gain de poids.

Cependant, dans la pratique clinique, une prévalence plus élevée de la maladie parodontale devrait être attendue chez les adultes obèses.

3.4.2. Facteurs génétiques

Il existe des maladies génétiques associées aux maladies parodontales. Parmi ces maladies génétiques on distingue : (Stabholz et al. 2010)

- Trisomie 21
- Neutropénie cyclique congénitale
- Syndrome de papillon Lefèvre
- Syndrome de Chédiak-higashi
- Syndrome de DAL (déficit d'adhésion leucocytaire)
- Syndrome d'Ehlers-Danlos
- Granulomatose chronique

Néanmoins les études sont parfois contradictoires et le niveau de preuve est insuffisant pour affirmer l'origine génétique des parodontites. Ce sont sans doute des maladies polygéniques (dépendantes d'un grand nombre de gènes) puisqu'elles ne sont pas mono-factorielles, il est donc difficile de les étudier sous ce jour.

Cependant, une méta-analyse de 53 études incluant 4178 cas et 4590 contrôles étudiant le polymorphisme génétique des cytokines, a prouvé statistiquement que des mutations sur les gènes de IL1-Alpha et IL1-Béta augmentaient le risque d'apparition d'une parodontite chronique (Nikolopoulos et al. 2008).

3.4.3. Facteurs locaux

Il s'agit en réalité du facteur étiologique. Les maladies parodontales ne sont pas dues à une seule bactérie, une bactérie à elle seule ne peut pas provoquer une parodontite chronique, même *Porphyromonas Gingivalis* (van Winkelhoff et al. 2002).

Les parodontites chroniques sont dues à la présence de micro-organismes organisés en complexes parodonto-pathogènes tels que décrits par Socransky (Socransky et al. 1998). Les études ont montré qu'une bactérie du complexe rouge telle que *Porphyromonas Gingivalis* pouvait être retrouvée chez le sujet ayant un parodonte sain. On peut donc considérer ces bactéries parodonto-pathogènes comme des facteurs augmentant le risque de parodontite chronique (van Winkelhoff et al. 2002).

D'autre part, parmi les facteurs locaux, on distingue également les facteurs :

- **anatomiques** : encombrements, malpositions, proximité radiculaire, malocclusions, anatomie radiculaire, anatomie muco-gingivale.
- **iatrogènes** : facteurs associés aux restaurations (inadaptation aux limites cervicales, état de surface...)
- **comportementaux** : respiration buccale, pulsion linguale, automutilations et manœuvres délétères.
- **traumatiques ou pathologiques** : fractures radiculaires, résorption interne.

Qui augmentent le risque de parodontite chronique (Guez 2014).

3.4.4. Facteurs environnementaux

3.4.4.1. *Le tabac*

La parodontite chronique compte le tabac comme un facteur de risque avéré, de telle sorte que d'après l'article de (Tomar and Asma 2000), il existe une relation dose-effet entre le risque d'apparition d'une parodontite, la sévérité de celle-ci et la quantité consommée de tabac et la durée de l'exposition au tabac. Chez le patient fumeur, on constate une réponse immunitaire affectée ainsi qu'une colonisation bactérienne plus forte. Il en résulte un risque plus important de parodontite chronique et des lésions parodontales plus sévères (Tomar and Asma 2000).

3.4.4.2. Le stress

Une association plausible entre stress et la parodontite chronique a été trouvée. En effet, le stress et la dépression augmentent le risque de survenue d'une parodontite chronique, et influencent négativement la qualité d'un traitement parodontal. La littérature a montré que suite à l'analyse de la salive et du sang chez des patients présentant une parodontite chronique, plusieurs marqueurs de stress ont été trouvés. En effet, lors d'une situation de stress, le système hormonal entraîne des modifications de la réponse immunitaire et inflammatoire, et probablement une croissance des comportements à risque, tels que le tabac et une mauvaise hygiène (Ng and Keung Leung 2006; Stabholz et al. 2010).

3.5. Traitements de la parodontite chronique

La parodontite chronique étant définie comme une pathologie chronique d'origine infectieuse, son traitement passe par un contrôle quantitatif des bactéries ainsi que de leur pathogénicité. En premier lieu, il convient de faire un diagnostic de la parodontite chronique à laquelle nous sommes confrontés, selon son étendue et sa sévérité. (cf. 3.1.)

Le plan de traitement d'une parodontite chronique s'appuie sur des éléments classiques du diagnostic et les facteurs de risque du patient.

5 étapes du traitement existent : (Ouhayoun et al. 2002b)

1. Détermination des facteurs de risque

- Indice de plaque
- Saignement au sondage
- Poches supérieures à 5mm
- Pourcentage de lyse osseuse
- Rapport lyse osseuse/âge
- Bactéries pathogènes
- Altération de l'hôte : PST
- Maladie systémique : ex : diabète
- Environnement : tabac, alcool, stress, médicaments
- Coopération

2. Considérations pluridisciplinaires

Il faut avoir une idée claire de la chronologie des soins à réaliser : caries, extraction, traitement endodontique, prothèse fixée et amovibles, malocclusions et parafunctions à corriger avant ou pendant le traitement parodontal. La détermination d'un plan de traitement le plus idéal possible doit être faite avant le début du traitement.

3. Détermination de la sévérité de la maladie parodontale

On mesurera l'indice de plaque d'O'Leary, le saignement au sondage, la profondeur de poche et leurs distributions, les récessions, les lésions inter-radiculaires ainsi que les mobilités. On appréciera la sévérité de la lyse osseuse sur le bilan long cône du patient.

4. Choix d'un plan de traitement adapté

- *Motivation du patient* : Elle est nécessaire et conditionne la réussite du traitement parodontal.

- *Traitement non-chirurgical et réévaluation (dans un premier temps) :*

Le traitement de la parodontite chronique repose essentiellement sur un contrôle de la quantité de bactéries parodonto-pathogènes en diminuant leur nombre global, grâce à un traitement mécanique adapté visant à éliminer la plaque dentaire détartrage et surfaçage radiculaire, associé à un contrôle de plaque régulier de la part du patient, avec une technique de brossage et un dentifrice/bain de bouche adapté.

- *Traitement chirurgical (dans un second temps si traitement initial insuffisant). Puis maintenance parodontale.*

Il existe des lésions dont l'enfouissement sous gingival et la difficulté d'accès empêchent l'accès par traitement non-chirurgical. On procédera alors à un abord chirurgical en mettant à nu la surface radiculaire pour la nettoyer.

Des thérapeutiques chimiques adjuvantes sont possibles :

- 1) Antibiotiques : Dans certains cas elle est adjuvante au traitement local, selon que l'infection soit ou non aigue.

- 2) Bains de bouche antiseptiques: action complémentaire, utilisés en prévention primaire (diminution de la pathogénicité de la plaque et de la formation de celle-ci), ou secondaire (après interventions chez les handicapés, les patients prédisposés aux infection etc.) des maladies parodontales : Chlorhexidine, triclosan, sels métalliques.

5. Suivi parodontal

Le succès parodontal à long terme ne peut être obtenu qu'avec un suivi parodontal régulier. Le contrôle de plaque doit être réalisé individuellement par le patient, puis un contrôle professionnel de la plaque avec l'indice de plaque sera réalisé chez le dentiste à chaque séance. La fréquence des contrôles dépend des facteurs de risque individuels du patient. Généralement la réévaluation a lieu tous les 3-6 mois.

On réalisera un examen complet, clinique, dentaire puis parodontal et on mesurera tous les indices parodontaux au cours de celui-ci, et on réalisera une élimination professionnelle de la plaque et du tartre immédiatement (Jaoui and Brochery 2014).

3.6.Conséquences de la parodontite chronique sur la santé générale

3.6.1. Conséquences cardiovasculaires

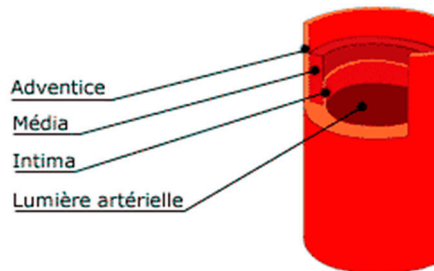
Les maladies cardio-vasculaires constituent un groupe de maladies affectant les vaisseaux sanguins et le cœur. Il en existe plusieurs sortes parmi lesquels on distingue les plus connues, les accidents vasculaires cérébraux, les artérites des membres inférieurs, l'infarctus du myocarde ou angor (mais aussi l'insuffisance cardiaque, les cardiopathies rhumatismales et congénitales et les cardiomyopathies)(OMS 2015).

La cause la plus courante de ces troubles est l'athérosclérose. Elle correspond à un remaniement pathologique de la paroi interne des artères, formant des plaques par accumulations de substances (telles que lipides, glucides complexes, éléments sanguins, dépôts de calcaire...) La rupture de ces plaques peut entraîner l'obturation d'un vaisseau et ainsi mener à un de ces troubles (Rangé et al. 2014).

Au niveau tissulaire et cellulaire

Rappel anatomique : la paroi artérielle se compose de trois parties de l'intérieur vers l'extérieur (Figure 13):

Figure 17 : Représentation d'une artère en 3 dimensions. (Petitjean 2016)



- **intima** : il s'agit de la lame basale et l'endothélium, qui tapissent l'intérieur du vaisseau et est donc en contact avec le flux sanguin
- **média** : cellules musculaires lisses et lames élastiques
- **adventice**

Lorsque les lipo-protéines de bas poids moléculaires (néfastes) sont en quantité trop élevée dans le sang circulant, des lipides s'accumulent dans la paroi vasculaire (dans la média).

Si le volume de la plaque augmente, plusieurs cas possibles, l'intima peut se déchirer, ce qui permet la formation d'un caillot, la plaque peut se nécroser ou faire un hématome intra-plaque. Si cela reste local, sans rompre l'intima, pas de risque pour le patient. Si l'intima se rompt, il y a un risque pour le patient.

Le microbiome buccal a été identifié dans des plaques d'athérosclérose avec des organismes gingivaux isolés sur une culture de plaque d'athérome. Avec les bactéries transitoires, l'activation de l'immunité innée et les antigènes bactériens déclenchés en cascade inflammatoire, la parodontite favorise l'athérosclérose (Bartova et al. 2014).

Au niveau cellulaire et moléculaire

L'attachement des leucocytes et plaquettes à l'endothélium la production de cytokines comme IL-1, IL-6, TNF-alpha, stimule l'expression de molécules d'adhésion (Hamdan et al. 2008).

Dans ces lésions, on retrouve ces molécules. Elles sont des marqueurs de dysfonction endothéliale.

Elles induisent la synthèse de protéine de la phase aigue de l'inflammation comme la PCR, le fibrinogène et le T-Plasminogène Activator (Hamdan et al. 2008).

Le lien parodontite-maladies cardiovasculaires

De nombreuses méta-analyses chez les sujets atteints de maladie parodontale, ont confirmé une augmentation significative du risque de maladies cardio-vasculaires de 14% pour les études prospectives et de 122% pour les études cas-contrôle (Khader et al. 2004; Bahekar et al. 2007; Mustapha et al. 2007; Humphrey et al. 2008).

Et pourtant bien que les recherches sur cette relation ont lieu depuis plus de 30ans, la parodontite n'est pas encore confirmée comme étant un facteur de risque avéré, puisque l'association entre les 2 apparaît faibles selon (Lockhart et al. 2012).

Explication biologique probable

La maladie parodontale comporte la présence de bactéries et d'endotoxines (dues aux lipopolysaccharides des bactéries gram -) dans le sang.

Ces effets présentent deux mécanismes explicatifs des effets biologiques :

Facteurs Immunoinflammatoires :

La maladie parodontale entrainerait la production de :

- Médiateurs et marqueurs de l'inflammation : IL, PCR, fibrinogène, MMP
- D'espèces réactives de l'oxygène (ROS, stress oxydatif)
- De facteurs pro-thrombotiques (t-Pa, FVW, PAI-1, facteurs VII et VIII de la coagulation)
- Par aggravation de la dyslipidémie
- Par des réactions antigène-anticorps croisées (Heat Shock Protein Reactions)
- Par une susceptibilité génétique qui favorise le développement de l'athérosclérose indirectement (gène ANRIL partagé avec les maladies cardio-vasculaires).

Ces facteurs indirects, contribuant à développer de l'athérosclérose (Schenkein and Loos 2013).

Facteurs Bactériens :

Un vaisseau présentant une lésion, ou un endothélium activé peuvent attirer les bactéries parodontales, qui ont la capacité de se greffer directement, ainsi attirer les neutrophiles, et contribuer à l'athérogénèse en impactant les complications cliniques comme la rupture de la plaque d'athérome (Reyes et al. 2013).

- 1) L'étude de l'invasion des tissus par les bactéries parodontales (sur les modèles animaux et humains) a montré que les bactéries parodontales facilitent le développement de l'athérosclérose. En effet, les bactéries parodonto-pathogènes majeures peuvent rejoindre les sites vasculaires via plusieurs mécanismes (transcytose, brèche gingivale iatrogène, brèche gingivale quotidienne, internalisation dans les leucocytes).

Une revue de la littérature (Sanz et al. 2010) confirme que l'ADN de nombreuses espèces bactériennes parodonto-pathogènes au sein de différents sites vasculaires. D'autre part, elle indique par exemple, que l'augmentation des taux d'anticorps anti-P. Gingivalis et anti-A. Actinomycetemcomitans est associé à un risque accru de maladies cardiovasculaires et de maladies coronariennes.

Les preuves de l'implication directe des bactéries parodontales sont plus que nombreuses et les études se multiplient pour montrer leur relation avec l'athérogénèse.

3.6.2. Conséquences métaboliques

Il existe une relation bidirectionnelle entre parodontite chronique et syndrome métabolique. En effet, plus un patient a un nombre élevé de caractéristiques du syndrome métabolique, plus son risque de parodontite chronique augmente (Rangé 2014). Plusieurs études ont démontré une association avérée entre maladie parodontale et composants du syndrome métabolique (hypertension artérielle, dyslipidémies, obésité, hyperglycémie)(Shimazaki et al. 2007; Andriankaja et al. 2010; Han et al. 2010). Par ailleurs, les patients atteints de parodontite chronique présentent une augmentation du risque d'être victime de syndrome métabolique avec un Odd Ratio de 1,6 et un IC95% de 1,1 à 2,2 (Morita et al. 2010).

Explication biologique

On peut aisément expliquer les relations entre parodontite chronique et syndrome métabolique en examinant le lien de chacun des composants du syndrome avec la parodontite chronique.

Il existe des mécanismes qui sont communs pour chacun de ces composants, à savoir la réponse immuno-inflammatoire et le stress oxydatif (Andriankaja et al. 2010).

Le syndrome métabolique s'exprime par une perturbation de l'équilibre entre

- production
- inactivation des espèces réactives de l'oxygène. (reactive oxygen species).

L'état de stress oxydatif provoqué par le syndrome métabolique permet aux espèces réactives de l'oxygène de favoriser le dysfonctionnement et la mort cellulaire.

D'autres études ont prouvé que le traitement parodontal chez des patients atteints de syndrome métabolique, entraînait une amélioration parodontale, mais aussi une amélioration des marqueurs systémiques inflammatoires tels que la PCR, les triglycérides et le nombre de leucocytes), donc diminuait le risque cardio-vasculaire en lien avec cette pathologie (Acharya et al. 2010; López et al. 2012).

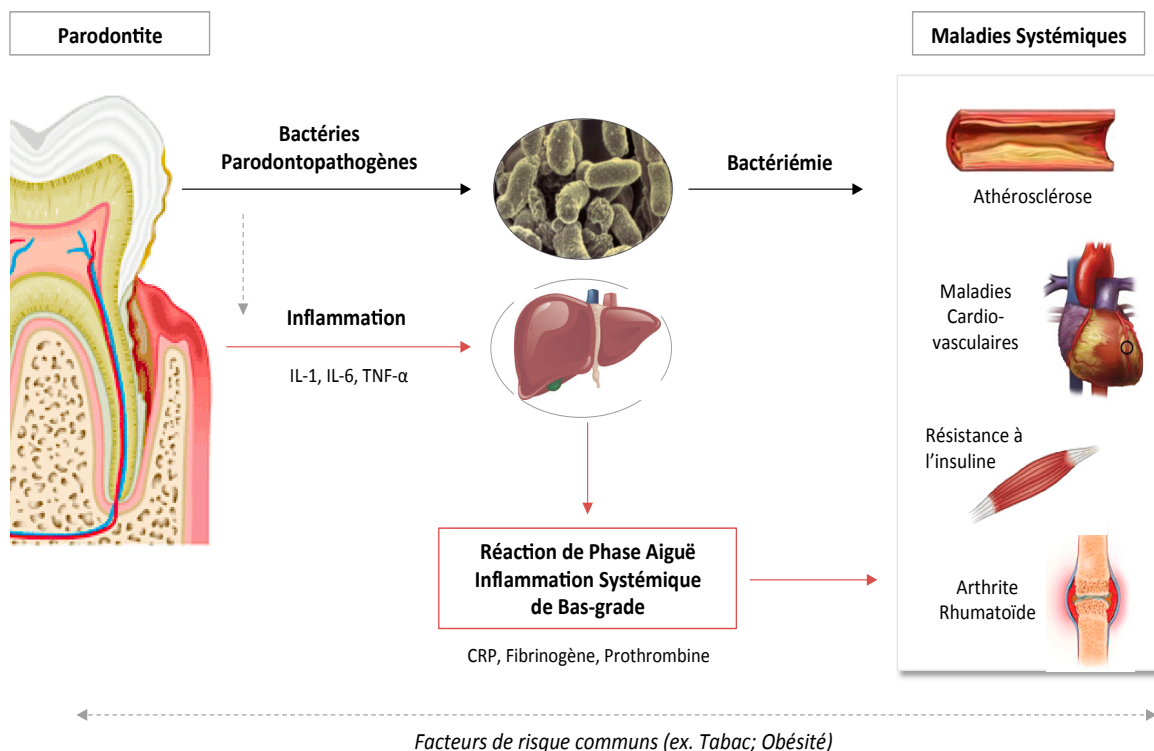


Figure 18 : Schéma de la relation entre les maladies parodontales et les maladies systémiques. Représentation de la voie directe (en noir) et indirecte (en rouge) (Darnaud and Carra 2015).

4. Les liens entre SAHOS et parodontite chronique

4.1. Les études épidémiologiques à support d'une relation entre SAHOS et parodontite

De récentes études épidémiologiques ont montré une relation entre SAHOS et maladie parodontale (Gunaratnam et al. 2009; Lee et al. 2013; Seo et al. 2013; Loke et al. 2015; Sanders et al. 2015; Carra et al. 2016 etc.). En effet, depuis que l'on s'est rendu compte que la parodontite chronique et le SAHOS étaient associés à une inflammation systémique et à une augmentation du risque de maladies cardio-vasculaires, on a cherché à mettre en évidence la possible relation existante entre ces deux pathologies.

Il faut aussi noter que les troubles du sommeil en général (autre que l'AOS) paraissent augmenter le risque de parodontite. L'étude de cohorte de Lee et al. (2013) a montré que les individus présentant des troubles du sommeil avaient 1,3 fois plus de risque d'avoir d'une parodontite, comparativement aux individus sans troubles du sommeil. Dans cette idée, les membres de la communauté scientifique (Carra et al. 2016a) ont réalisé très récemment une étude populationnelle sur un très grand échantillon (30 000 adultes français) qui a montré que les individus présentant des troubles du sommeil présentaient un taux d'inflammation gingivale 1,2 fois plus élevé que les individus ne présentant pas de troubles du sommeil.

D'autre part l'étude de Nakada et al. (2015) chez l'animal a montré que les rats privés de leur sommeil présentaient une inflammation gingivale et une destruction osseuse alvéolaire plus importante comparé aux rats qui ne manquaient pas de sommeil. Ces données paraissent reliées aux modifications immunitaires et inflammatoires provoquées par le manque et la perturbation du sommeil et par la fatigue, ce qui soutient l'hypothèse des troubles du sommeil comme facteur de risque potentiel de la parodontite chronique.

Pour ce qui concerne l'AOS, la première observation faite remonte à l'étude de Gunaratnam et al. (2009a) qui évaluait la relation entre AOS et parodontite sur 66 patients atteints d'AOS. Les résultats de cette première étude soutiennent l'hypothèse selon laquelle les patients atteints de SAHOS ont une prévalence plus élevée (quatre fois supérieure) d'avoir une

parodontite que la population générale adulte australienne. Les auteurs ont trouvé une association significative entre la mesure de la profondeur de poche (PP) et le temps de sommeil total (TST). Bien que toutes les variables de confusion n'aient pas été contrôlées correctement dans cette étude, elle est la première à réellement s'intéresser à la relation entre SAHOS et parodontite.

Depuis cette première étude pilote, plusieurs études épidémiologiques basées sur des échantillons représentatifs des populations Coréennes (Seo et al. 2013), Taiwanaise (Keller et al. 2013) et Américaines (Loke et al. 2015) démontrent un risque augmenté de 1,7 à 1,8 fois plus important de développer une parodontite chronique chez les patients atteints de SAHOS.

En particulier, l'étude cas-contrôle de Keller et al. (2013) sur la population Taiwanaise a montré, (après ajustement des variables de confusion existantes comme la localisation géographique, l'hypertension, les diabètes, les maladies coronariennes, l'obésité, le tabac, l'alcool, les maladies pulmonaires etc.) qu'il existait un risque 1,75 fois plus important de développer une parodontite chronique chez les patients atteints de SAHOS par rapport aux sujets témoins.

L'étude de Al Habashneh et al. (2016), a montré que les patients ayant un haut risque de SAHOS étaient deux fois plus à risque d'avoir une parodontite comparativement aux patients avec un faible risque de SAHOS. D'autre part, les patients à haut risque ont présenté des PP et de CAL plus importants comparativement aux patients à faible risque de SAHOS. Par ailleurs, dans cette étude le ronflement a été associé à un risque 3 fois plus grand (OR=3,28) d'avoir une parodontite chronique. Ce qui pourrait être dû au fait que les patients atteints de SAHOS ont une sécheresse buccale, symptôme rapporté comme significatif du SAHOS dans l'article de (Oksenberg et al. 2006), nous y reviendrons.

D'autre part, l'étude de Sanders et al. (2015) a identifiée une nouvelle association entre la parodontite chronique et l'AOS dans la population hispanique aux Etats-Unis. En effet dans cette étude, un IAH>0 augmentait le risque de parodontite, avec une prévalence 11 fois plus grande chez ceux avec IAH>15 par rapport à zéro. Bien que d'autres études aient analysé cette relation, celle-ci fait parti des rares à inclure un grand nombre de sujets (N=12469) avec des données objectives sur leurs sommeil et des données parodontales de qualité. Tous les sujets admissibles ont subi la norme NHANES, des examens parodontaux calibrés, tels que des études de leur sommeil à domicile, qui ne présentait donc pas de risque de biais

administratif ou de classification erronée. L'étude a été épidémiologiquement rigoureuse, le recrutement par échantillonnage aléatoire a correctement reflété la population, et n'a pas été biaisé.

De plus, certaines études montrent une relation entre certaines variables cliniques parodontales et la sévérité du SAHOS comme l'étude transversale de Seo et al. (2013), sur 687 participants de la population Coréenne adulte, et expose une association positive entre la sévérité du SAHOS et les variables parodontales (profondeur de poche et saignement au sondage). Cette étude rapporte que le SAHOS est associé positivement à la parodontite, tel que les patients atteints de SAHOS avaient 1,84 fois plus de risque de présenter une parodontite, et affirme que l'AOS pourrait être un facteur liant la respiration buccale à la parodontite. Cette même étude a montré une relation dose-effet : un fort indice d'apnée/hypopnée pourrait être associé avec une augmentation du risque d'avoir une parodontite chronique.

L'étude transversale de Ahmad et al. (2013) a également montré un risque d'avoir une parodontite supérieur chez les patients atteints de SAHOS par rapport au groupe témoin. L'Odd Ratio ajusté de la parodontite chez les patients à haut risque d'AOS est de 4,21.

Etude (Pays)	Type d'étude	Population	Evaluation parodontale	Diagnostic AOS	Résultats	Risque de biais	Conclusion des auteurs et critiques
Løke et al. (USA)	Transversale	N=100 Rapport H/F : 9/91	PA, REC, BOP, % de sites avec : - plaque - PP ≥ 5mm - PA ≥ 3mm	PSG	<ul style="list-style-type: none"> - Prévalence de la parodontite modérée à sévère : 73% - IAH dans les catégories légères, moyennes et sévères = 55,4±13,4 ; 58,6±12,6 et 54,2±11,8 respectivement. - la maladie parodontale n'était pas associée significativement avec les catégories des IAH. - L'IAH était significativement associé avec le pourcentage de sites présentant de la plaque (P=0,037), mais pas significativement associé avec le % de sites avec BOP ou PAtt. - Le modèle de régression logistique de la parodontite modérée et sévère, a révélé une association significative avec l'âge mais pas avec le tabagisme ou les catégories de l'IAH. <p>(AOR pour les catégories d'IAH=1,04, IC95%=0,88-1,23 ; P=0,615).</p>	MOYEN	<p>Conclusion des auteurs :</p> <ul style="list-style-type: none"> - L'AOS n'était pas significativement associé avec la présence d'une parodontite modérée ou sévère excepté pour le pourcentage de sites présentant de la plaque. - Design de l'étude faible - Echantillon représenté par les hommes++ - Aucun résultat d'ajustement n'est présenté.
Nizam et al. (Turkey)	CAS - TEMOIN	<ul style="list-style-type: none"> - Cas = 17 avec SAHOS moyenne/ sévère - Cas = 22 avec SAHOS sévère - Contrôles 	PA, PI, PP, nombre de dents présentes Cytokine salivaires (IL-1b, IL-6, IL-33, PTX3)	PSG	<ul style="list-style-type: none"> - Pas de différences significatives entre les cas et les contrôles dans la mesure de la P. Attache, PI, BOP, PP et nombre de dents présentes. - IL-6 et IL-33 était significativement plus basses dans le groupe contrôle que dans les deux groupes atteints de SAHOS (P<0,05). 	ELEVEE	<p>Conclusion des auteurs :</p> <p>Le SAHOS pourrait avoir un effet sur les niveaux d'IL-6 et d'IL-33 indépendamment de la sévérité du SAHOS.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Faible échantillon - Pas d'analyse de régression logistique - Pas de contrôle des variables de

<p>Ahmad et al. (USA)</p>	<p>CAS - TEMOIN</p>	<p>=13 avec ronflement primaire et IAH<5 -Rapport F/H : 20/32 -Rang d'âge : 21-64 ans</p>	<p>PA parodontale, PI, GI, BOP, REC,</p>	<p>AUTODE CLARE (questionnaire dépiantage)</p>	<p>- IL-1b, IL-21, et PTX3 étaient similaires entre les deux groupes. - La perte d'attache parodontale et IL-21 étaient corrélées ($r=0.347$, $P=0,017$). - Degré de signification faible de la corrélation entre PI et IL-21 ($r=-0.287$, $P=0,05$) - La Perte d'attache et la Profondeur de poche étaient corrélées significativement avec les indicateurs de la sévérité d'AOS (IAH, ODI, SpO2%, durée de sommeil avec SpO2<90% min et %).</p>	<p>MOYEN</p>	<p>confusion.</p>
		<p>- Cas=50 avec parodontite modérée ou sévère ; cas types III, IV selon la Classification de L'American Dental Association. - Contrôles = 104 avec gingivite ou parodontite débutante ; Cas I,II de l'ADA. Rapport F/H : 93/61 Age moyen=61</p>	<p>Prévalence de la parodontite modérée à sévère : 32,5% Patients à haut risque d'AOS : 60% des cas et 28% des témoins. L'Odd Ratio ajusté de la parodontite chez les patients à haut risque d'AOS : AOR=4,1 ; IC95%= 1,9-11,4 ; ajusté pour l'âge, le sexe, IMC, alcool, diabète, xérostomie, le niveau de scolarité, le niveau socio-économique, tabac, et la difficulté respiratoire nasale.</p>		<p>Conclusion des auteurs : Il y a une association significative entre la parodontite modérée ou sévère et le risque d'AOS. Le risque de biais de mesure (l'examen parodontal était fait par des opérateurs différents, pas de résultats calibrés) L'AOS a été évaluée subjectivement. Pas de qualité de l'analyse statistique.</p>		

<p>Keller et al. (Taiwan) (Basé sur la population)</p>	<p>CAS - TEMOIN</p>	<p>- Cas = 7321 avec AOS. - Témoins = 21963 sans AOS. Classés par sexe, âge, niveau socio-économique, et index d'âge - Rapport F/H : 11052/18232 Ages moyens : 47.6 ± 15.4ans</p>	<p>PP ≥ mm, évaluation de la couleur et de la forme du tissu gingival, BOP, mobilité dentaire,</p>	<p>PSG</p>	<p>Prévalence de la parodontite : 33,8% (2474) de cas contre 22,6% (4960) de témoins. La présence de l'AOS chez les patients avec une parodontite primaire (AOR=1,75, IC95%=1,68-1,88 ; P<0,001 ; ajusté pour le revenu mensuel, la situation géographique, hypertension, diabète, maladies coronariennes, hyperlipidémies, obésité, tabagisme, COPD, alcool...) La présence de l'AOS chez les patients avec parodontite primaire excluant ceux ayant eu un traitement parodontal (AOR1,75 ; IC95%=1,67-1,88 ; P<0,001)</p>	<p>ELEVE</p>	<p><u>Conclusion des auteurs :</u> - Il y avait une association entre l'AOS et un diagnostic primaire de parodontite. - Pas de définition claire de la parodontite chronique - Risque de biais de mesures - Risque de biais de classification - Pas toutes les variables de confusion n'ont été ajustées.</p>
<p>Seo et al. (Korea)</p>	<p>Transversale</p>	<p>N=687 sujets Ratio F/H : 227/460 Age moyen : 55.85±6.63 ans Rang d'âge : 47-77 ans.</p>	<p>PA , PP, BOP, REC, PI , GI</p>	<p>PSG (et Home Sleep Test)</p>	<p>Prévalence de la parodontite: 17,5% (N=120). Prévalence de l'AOS : 46,6% 60% des sujets avec parodontite avaient l'AOS. Perte d'attache moyenne chez les cas (3,71±1,34) et chez les témoins (3,45±1,25). La parodontite était associée avec l'AOS (AOR=1,8, IC95%=1,18-2,87) ; ajusté pour l'âge, le sexe, l'IMC, le tabac, l'alcool, le ronflement, la respiration buccale pendant le sommeil, et le diabète). La parodontite était associée avec l'AOS dans le groupe d'âge ≥55ans (AOR=2,51 ; IC95%=1,37-4,62). Une relation dose-réponse existe entre la parodontite et les différentes sévérités de l'AOS.</p>	<p>FAIBLE</p>	<p><u>Conclusion des auteurs :</u> Il y a une association significative entre l'AOS et la maladie parodontale. Pas de calcul de taille de l'échantillon. Pas de contrôle de toutes les variables de confusion.</p>

Gunaratnam et al. (Australia)	Transversale	N=66 sujets Rapport F/H : 12/54 - Age moyen= 54,9±12,8 ans - Age médian= 57 ans	PA, PP, BOP, REC, PI.	PSG	-Prévalence de la parodontite : 77-79% (dépendant de la définition parodontale ; 4 fois plus que ce qui a été rapporté dans les enquêtes nationales. IAH Moyenne: 36,55 ± 25,7 Perte d'attache clinique Moyenne = 2,15 ± 20mm Perte d'attache clinique significativement associé au temps total de sommeil (r = -0,287, P <0,05, ajusté en fonction de l'âge, du sexe, de l'état de tabagisme déclaré, du diabète, de l'IMC, des variables du sommeil)	MOYEN	<u>Conclusion des auteurs :</u> - La prévalence de la parodontite chez les patients avec AOS était plus grande que chez les sujets non atteints d'AOS. - Echantillon de petite taille. - Toutes les variables de confusion n'ont pas été évaluées.
Carra et al. (France)	Transversale	Population d'étude : 29 870 - Cas présentant des troubles du sommeil : 11 185 - comparés aux individus sans TS, les individus sans TS étaient : - plus vieux (44,2 vs 45,3 ans) - concernait plus les femmes (38,6 vs 52,1%) - avaient un IMC plus	Evaluat° de la quantité de plaque/ tartre, inflammat°gingivale, fonction masticatoire	QUESTIONNAIRE	Les individus présentant des TS présentaient une prévalence plus grande de co-morbidités, un niveau d'inflammation gingivale plus haut : AOR = 1,22 avec IC95% = 1,13-1,32. Une fonction masticatoire inférieure : AOR = 1,45 avec IC95% = 1,33 – 1,58. Les « short sleepers » qui dormaient moins de 6 heures par nuit ont présenté une augmentation du risque d'inflammation gingivale AOR = 1,25 avec IC95% = 1,1 – 1,4 De plus cette étude est la seule qui évoque les effets de la coexistence des TS avec l'inflammation gingivale sur les risques cardio-	MOYEN	<u>Conclusion des auteurs :</u> -Cette étude soutient l'hypothèse que les TS sont un facteur de risque potentiel de maladies gingivales et parodontales. <u>Les points POSITIFS :</u> - Taille de l'échantillon - Seule étude après celle de Lee et Al. à s'intéresser aux relations Entre TS et maladies parodontales , en Relation avec le risque cardio-vasculaire. <u>Les LIMITES :</u> -Seule 70% de la cohorte a été analysée, car ils avaient reçu un examen médical et oral. - Le risque CV a été établi sur la base de l'auto-évaluation et aucun score d'évaluation du risque CV n'a été établi (tel que le score de Framingham)

	grand (25,3 vs 25,7)			vasculaires : Les individus auto-déclarant des TS présentaient des risques accrus de maladies cardiovasculaires AOR = 1,39 avec IC95% = 1,04 – 1,84.		- Il peut y avoir des sujets présentant des TS qui n'ont pas été diagnostiqués -La nature de l'étude ne permet pas d'établir de lien de causalité sur la relation possible entre TS et gingivite/parodontite. Mais celle-ci est utile pour présenter de nouvelles hypothèses et soutenir de futurs essais cliniques
--	----------------------	--	--	---	--	---

Au final, la méta analyse basée sur quatre études (Ahmad et al. 2013; Keller et al. 2013; Seo et al. 2013; Loke et al. 2015) qui a utilisé la régression logistique multivariée, pour évaluer l'association entre parodontite chronique et AOS tout en contrôlant certains facteurs de confusion connus, a révélé une association significative entre ces deux pathologies (OR combiné=1,65 ; IC95%, 1,11, 2,46 ; Test de l'effet global, Z=2,47 et P=0,01)(Figure 17).

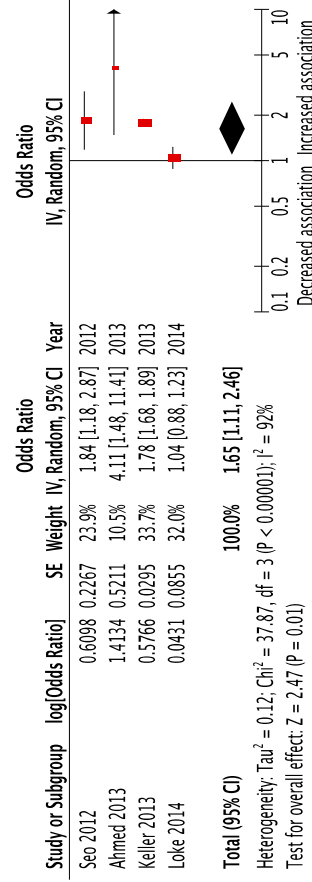


Figure 19 : Forest plot de l'association entre AOS et maladie parodontale : (Al-Jewair et al. 2015)

Ce graph « en forêt » comporte un axe vertical qui traverse l'axe horizontal au point zéro où aucune association entre la maladie parodontale et l'AOS ne peut être observée. La taille du carré détermine le poids que chaque étude contribue à la méta-analyse. Il est calculé en fonction de l'inverse de la variance. La ligne horizontale dans l'estimation du point représente un intervalle de confiance de 95% pour chaque étude. Si l'IC de 95% traverse l'axe vertical, une différence statistiquement non significative entre le groupe est détectée. Le rapport de cote combiné des résultats combinés est indiqué par le losange.

4.2. Les hypothèses scientifiques

Pendant des décennies, les chercheurs ont noté une plus forte prévalence de la maladie parodontale chez les personnes atteintes de maladies cardio-vasculaires. Ces pathologies ont plusieurs facteurs de risque communs tels que : obésité, âge, tabac, sexe masculin, diabète, hypertension et statut socio-économique. Ainsi d'un point de vue purement épidémiologique, cette association était difficile à différencier des facteurs de confusion (Demmer and Desvarieux 2006). Il en est de même avec la relation SAHOS-Parodontite chronique, qui sont deux pathologies ayant des facteurs de risque et des conséquences métaboliques et cardio-vasculaires communes.

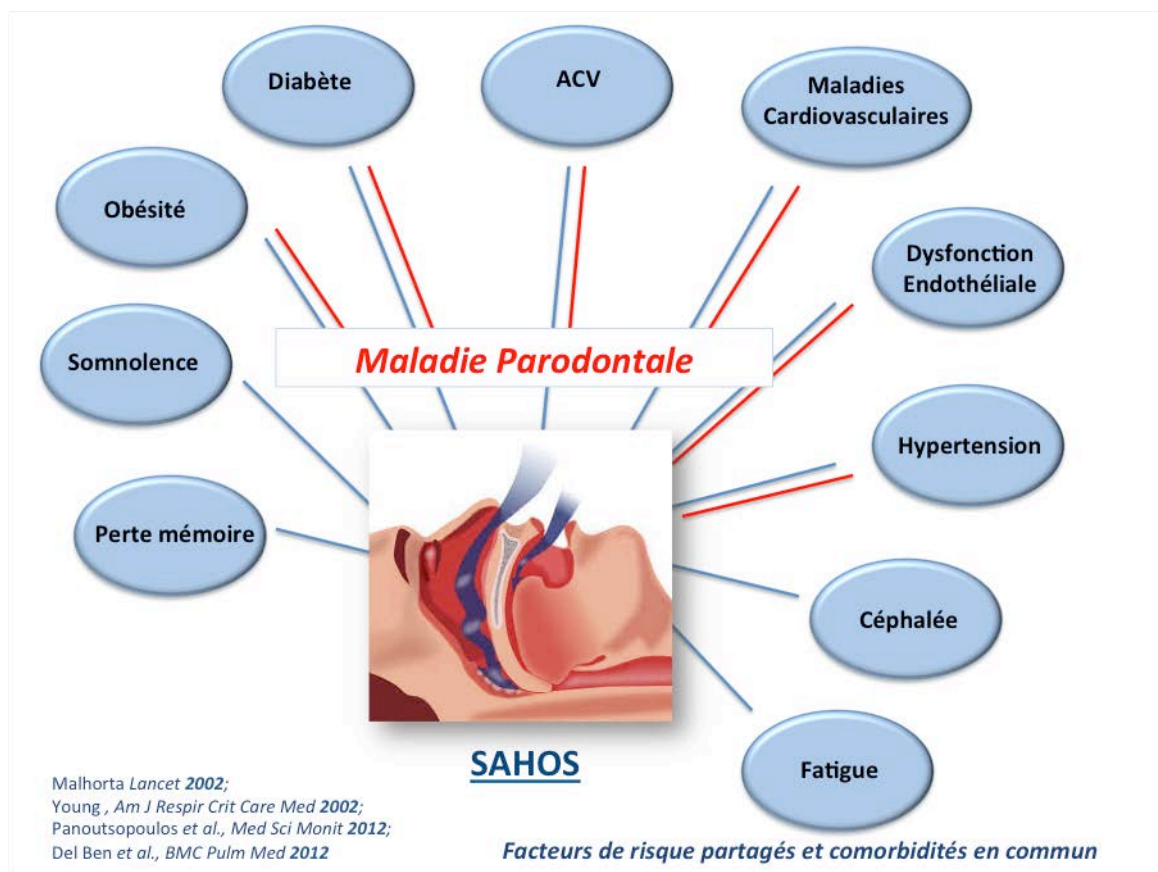


Figure 20 : Schéma des facteurs de risques partagés entre SAHOS et maladie parodontale, et comorbidités communes (Malhotra and White 2002; Young et al. 2002a; Del Ben et al. 2012; Panoutsopoulos et al. 2012).

Plusieurs hypothèses existent et pourraient expliquer ce lien.

La relation a une plausibilité biologique à travers au moins trois mécanismes potentiels.

4.2.1. L'inflammation systémique de bas-grade

Récemment, de nouvelles études ont montré une plausibilité biologique expliquant l'association de ces deux pathologies, *grâce à l'inflammation notamment*.

Parmi les mécanismes pouvant possiblement expliquer le risque augmenté de morbidité et de mortalité cardio-métabolique associé au SAHOS et aux troubles du sommeil, l'hypothèse d'un état systémique pro-inflammatoire a été émise. En effet, l'augmentation du taux de bio-marqueurs systémiques inflammatoires, comme IL-1, IL-6, TNF- α et la PCR à la suite de perturbations chroniques ou aiguës du sommeil a été notée (Liu et al. 2013). Il a été ainsi prouvé que le fait d'être privé de sommeil suffit à lui seul pour induire une inflammation systémique de bas grade, ceci étant un facteur de risque établi pour différentes pathologies telles que les maladies cardiovasculaires, le diabète ou le syndrome métabolique par exemple.

Les deux, parodontite et troubles respiratoires du sommeil impliquent une inflammation locale dans la cavité buccale et la région des voies aériennes supérieures.

En outre, les deux impliquent des processus inflammatoires systémiques mesurables par des niveaux élevés de médiateurs tels que la PCR (Slade et al. 2000; Grandner et al. 2013; Kumari et al. 2014).

Puisque la PCR de haute sensibilité (hs-PCR) est un biomarqueur de l'inflammation systémique et est associée au SAHOS (Grandner et al. 2013) et à la parodontite (Slade et al. 2000; Fitzsimmons et al. 2010), elle est un médiateur potentiel de la relation troubles respiratoires du sommeil et parodontite. Nous y reviendrons.

Parmi les marqueurs de l'inflammation, l'IL-1 β et IL-33 sont associés à une inflammation aiguë et chronique (van de Veerdonk and Netea 2013).

Un taux d'IL-1 β augmenté a été détecté dans la salive, le tissu gingival et le liquide gingival créviculaire chez les patients atteints de parodontite (Howells 1995; GURSOY et al. 2009).

Nizam et al. (2014) ont conduit une étude pour évaluer les concentrations salivaires d'interleukine IL-1 β , IL-6, IL-21, IL-33 et pentraxine-3 (PTX3) chez les patients avec et sans SAHOS. La

concentration salivaire en IL-6 et IL-33 était similaire dans les groupes présentant un SAHOS modéré ou sévère. Ces valeurs étaient statistiquement plus élevées que dans le groupe témoin (sans SAHOS). Les concentrations en IL-1 β , IL-21 et PTX3 étaient aussi similaires dans les groupes d'études. Une seule corrélation significative entre les paramètres cliniques parodontaux et les cytokines salivaires a été observée : précisément entre le niveau d'attachement clinique (CAL) et l'IL-21. Par ailleurs, des corrélations très significatives ont été trouvées entre la profondeur de sondage, les mesures de perte d'attache clinique et les indicateurs de gravité du SAHOS (Nizam et al. 2014).

Dans l'étude cas-témoin réalisée par Gamsiz-Isik et al. (2016), auprès de 163 individus (83 avec AOS, 80 sans AOS), classés selon la gravité de leur AOS, des mesures cliniques parodontales ont été enregistrées et des échantillons de fluide crévulaire gingival ont été analysés pour mesurer les niveaux de CRP, IL-1 β , et TNF- α . La prévalence de la parodontite dans le groupe AOS (96,4%) était significativement plus élevée que dans le groupe témoin (75%). La prévalence de la parodontite sévère était aussi plus élevée dans le groupe d'AOS que dans le groupe témoin.

Tous les paramètres cliniques parodontaux, et les concentrations d'IL-1 β dans le fluide crévulaire gingival étaient significativement plus élevés chez les patients atteints d'AOS que chez les témoins.

Par contre, aucune différence significative n'a été observée entre le groupe AOS léger et le groupe AOS sévère / modéré. Autrement dit, il n'y avait pas de différence significative entre les taux de TNF- α et CRP du fluide crévulaire gingival entre les groupes. Les taux de CRP dans le sérum étaient significativement plus élevés chez les patients atteints d'AOS. Une corrélation significative a donc été trouvée entre le IL-1 β dans le fluide crévulaire gingival et tous les paramètres cliniques parodontaux.

En conclusion, ces résultats démontrent une prévalence plus grande de parodontite chez les patients atteints d'AOS ou du SAHOS ainsi que des niveaux d'IL-1 β et de CRP plus élevés.

Une étude animal (Nakada et al. 2015) évalue le manque du sommeil et la fatigue comme facteurs modifiant la maladie parodontale chez le rat. Pour cette étude, les auteurs ont réparti 24 rats mâles de 3 semaines, dans 4 groupes différents :

- contrôle
- fatigue (privation de sommeil pendant 7 jours)

- infection (rats à qui on inocule de la carboxymethylcellulose contenant des bactéries parodonto-pathogènes)
- combiné ou *compound* en anglais (fatigue combinée avec des conditions d'infection)

Suite à la fatigue, l'écologie bactérienne orale, les réactions immunitaires et la vascularisation du parodonte peuvent changer, en diminuant la résistance de l'hôte et en promouvant le développement ou l'avancement de la maladie parodontale.

C'est ainsi qu'immédiatement après la privation de sommeil, l'expression du gène de l'interleukine 1 β est significativement plus grande dans le groupe « infection » et dans le groupe « combiné » que dans le groupe contrôle.

De plus l'expression du gène du facteur TNF- α est significativement plus grande dans le groupe combiné que dans le groupe contrôle ($p < 0,05$).

Par ailleurs, à la fin de cette étude on s'est aperçu que la distance entre la jonction amélo-cémentaire à l'os alvéolaire était significativement plus grande dans les groupes « infection » et « combinés » par rapports au groupe contrôle. ($p < 0,05$).

De plus, cette distance était plus grande dans le groupe « combiné » que dans le groupe « infection ».

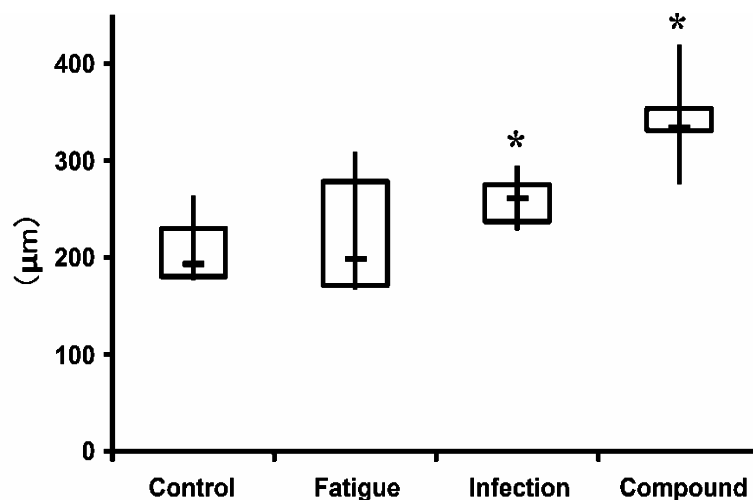


Figure 21 : Schéma représentant la distance entre la jonction amélo-cémentaire à l'os alvéolaire à la fin de l'expérience (Nakada et al. 2015).

Ainsi l'hypothèse d'une inflammation systémique de bas grade comme source potentielle pouvant expliquer ce lien mérite considération. En effet même si quelques études montrent la comorbidité de ces deux maladies, et leur lien via l'inflammation, leurs données sont limitées par des faiblesses par la conception de l'étude, l'imprécision des mesures et la faible taille des échantillons.

4.2.2. Le stress oxydatif

Le troisième mécanisme potentiel liant les troubles respiratoires du sommeil, en particulier l'AOS, et la parodontite est le stress oxydatif.

Même des événements respiratoires mineurs sont suffisants pour perturber l'homéostasie oxydante et induire la libération en excès des espèces réactives de l'oxygène.

Le stress oxydatif est une caractéristique reconnue de l'AOS (Lavie and Lavie 2009) et un stress oxydatif accru dans les tissus parodontaux déjà enflammés pourrait augmenter la destruction de l'attache parodontal. De plus, les personnes atteintes de parodontite ont une capacité anti-oxydante diminuée à la fois localement et systémiquement (Chapple et al. 2007; Konopka et al. 2007) pour contrer les effets nocifs du stress oxydatif.

La parodontite elle-même induit un stress oxydatif en conséquence de la libération d'enzymes protéolytiques en excès, en réponse inflammatoire aberrante de l'hôte à la provocation bactérienne (Nibali and Donos 2013).

4.2.3. La xérostomie

Le second mécanisme pouvant être mis en cause pour expliquer la relation entre la parodontite et le SAHOS est la xérostomie. Elle est caractérisée par une bouche sèche, elle peut être la conséquence d'une respiration buccale (cause extrinsèque), lors du sommeil.

Il est fréquent pour les adultes ayant des troubles respiratoires du sommeil, de respirer par la bouche et de nombreux patients rapportent une xérostomie matinale, c'est-à-dire la perception subjective d'une bouche sèche, qui pourrait peut être expliquer des conséquences au niveau parodontal.

La sécheresse buccale peut réduire l'efficacité de la clairance bactérienne des tissus oraux, ce qui conduit à une plus grande colonisation du microbiote parodontal (Huynh et al. 2014; Acar et al. 2015).

Chez la plupart des ronfleurs et des respirateurs buccaux souffrant d'AOS, on peut s'attendre à ce que le traitement par CPAP nasal et/ou l'amélioration du flux nasal réduise la parodontite en résolvant la xérostomie. Dans cette optique, (Seo et al. 2013) évoquent l'hypothèse selon laquelle la respiration buccale étant associée à l'AOS puisse être le facteur médiateur qui prédispose au passage de la gingivite à la parodontite.

Une des rares études à examiner les conséquences parodontales de la xérostomie extrinsèque a étudié 2 077 jeunes adultes en bonne santé, en trouvant une accumulation plus importante de biofilm et un saignement significativement plus important du tissu gingival lors du sondage, (deux signes cliniques de maladie parodontale) parmi les 8,8% ayant une xérostomie (Mizutani et al. 2015).

Des études transversales moins récentes ont montré une association entre respiration buccale lors du sommeil, et gingivites chez les enfants pré-puberts et adolescents (Jacobson and Linder-Aronson 1972; Wagaiyu and Ashley 1991). Cependant il n'existe aucune étude explorant l'association entre respiration buccale et maladie parodontale chez l'adulte.

Ainsi, nous pouvons aujourd'hui seulement avancer l'hypothèse qu'une respiration buccale lors du sommeil contribue à modifier le biofilm oral, sélectionner des bactéries parodonto-pathogènes et donc à augmenter le risque de développement ou la progression de la maladie parodontale. Cependant, les preuves sur l'effet de la respiration buccale dans la pathogénèse de la parodontite ne sont pas claires et des études plus approfondies sont nécessaires pour soutenir cette hypothèse.

Sur la relation entre parodontite et apnée du sommeil, une méta-analyse est parue récemment (Al-Jewair et al. 2015).

Au cours de leur recherche, les auteurs ont initialement identifié 182 articles. Mais, après sélection, seuls 10 articles ont fait l'objet d'une analyse qualitative. Quatre d'entre eux ont été exclus pour des raisons diverses. Au final, six études ont répondu aux critères d'inclusion pour cette revue systématique de la littérature:

- Trois sont des études cas-témoins (Ahmad et al. 2013; Keller et al. 2013; Nizam et al. 2014).
- Trois sont des études transversales (Gunaratnam et al. 2009b; Seo et al. 2013; Loke et al. 2015).

La prévalence de la maladie parodontale variait :

- De 32,5% et 33,8% pour les études cas-témoins (Ahmad et al. 2013; Keller et al. 2013) et
- De 17,5% à 77-79% dans les études transversales (Gunaratnam et al. 2009b; Seo et al. 2013; Loke et al. 2015).

La prévalence du SAHOS évaluée objectivement par polysomnographie variait de 33% à 75% (Keller et al. 2013; Nizam et al. 2014; Loke et al. 2015).

Les mesures d'intérêt étaient :

Niveau d'attache clinique :

Elle a été évaluée dans 5 des 6 études (2 études cas-témoins et dans 3 études transversales).

- Trois des études ont révélé une association significative entre AOS et parodontite chronique
- Parmi les 3, deux (Ahmad et al. 2013; Seo et al. 2013) ont rapporté un Odd ratio de : 4,1 (IC95%, 1,9-11,4) et 1,84 (IC95%, 1,18 - 2,87) pour la parodontite chez les patients présentant une AOS.

Par exemple, dans l'étude de (Seo et al. 2013) : Une association significative a été trouvée entre l'AOS et :

-La parodontite (OR=1,84 ; IC95% = 1,18-2,87)

-La profondeur de poche (OR= 2,22 ; IC95% = 1,3-3,77)

-Le niveau d'attache clinique (OR= 1,86 ; IC95% = 1,07-3,21) par rapport au groupe contrôle.

Periodontal variables	Without OSA:AHI < 5(n = 367)	With OSA:AHI ≥ 5(n = 320)	p-value
Probing pocket depth	2.09 ± 0.61	2.22 ± 0.61	0.005
< 4 mm	337 (91.83)	268 (84.28)	
≥ 4 mm	30 (8.17)	50 (15.72)	
Clinical attachment level	3.45 ± 1.25	3.71 ± 1.34	0.008
< 6 mm	339 (92.37)	273 (85.85)	
≥ 6 mm	28 (7.63)	45 (14.15)	

Figure 22 : Caractéristiques des variables parodontales chez les patients avec et sans AOS (Seo et al. 2013).

Dans l'étude de (Gunaratnam et al. 2009b), les résultats de l'étude supportent l'hypothèse d'une association significative entre niveau d'attache clinique et Temps de Sommeil Total (TST) avec $p < 0,05$.

Au contraire, deux études transversales, celles de (Nizam et al. 2014; Loke et al. 2015) n'ont pas réussi à montrer de différence significative dans la perte d'attache clinique moyenne entre les groupes d'AOS.

4.3. La relation dose-réponse SAHOS – parodontite chronique

Elle a été examinée dans trois études (Ahmad et al. 2013; Seo et al. 2013; Loke et al. 2015).

- L'étude de Ahmad et al. (2013) a indiqué une augmentation du pourcentage de parodontite modérée et sévère avec l'augmentation du nombre de réponses affirmatives au questionnaire de dépistage de l'AOS (STOP-OSA Questionnaire). Sur ce questionnaire, préalablement validé, deux réponses affirmatives ou plus indiquent un risque élevé d'AOS : 20% des cas de parodontite dans cette étude ont rapporté une réponse affirmative au questionnaire AOS, puis le pourcentage a augmenté à 47,6%, 53,3% et 100% selon que les réponses ont augmenté respectivement à 2,3 et 4 réponses positives.

- L'étude Seo et al. (2013) : a montré une relation dose-réponse entre la parodontite déterminée par la profondeur de sondage parodontal et Perte d'attache parodontale et les niveaux de sévérité de l'AOS déterminées par l'IAH. On constate donc que, l'augmentation de la gravité de l'IAH (>10/heure) était associée à un Odd Ratio plus élevé pour la perte d'attache parodontale (OR=1,97, (IC95, 1,07, 3,65)).

La même relation a été retrouvée chez les sujets de 55 ans et plus dans la même étude.

- L'étude de Loke et al. (2015) évalue un échantillon de sujets avec AOS classifiés selon l'IAH, en normal, (<5/heure), légères ($\geq 5-15/h$), modérée ($>15-30/h$) et sévère ($>30/h$). Les pourcentages moyens de sites avec une perte d'attache parodontale $\geq 3mm$, le saignement au sondage et la plaque ont tous augmenté en augmentant la sévérité de l'IAH.

4.4. La relation bidirectionnelle SAHOS - Parodontite chronique

C'est grâce à l'étude de Keller et al. (2013), que nous pouvons évoquer une relation bidirectionnelle entre parodontite et apnée du sommeil. En effet, si l'étude de (Gunaratnam et al. 2009a) fut la première à suggérer la possibilité d'une association entre AOS et parodontite chronique, et que l'estimation de la prévalence était près de 4 fois supérieure aux chiffres d'une étude nationale, l'étude a conclu que d'autres études seraient nécessaires pour déterminer la nature de cette relation. C'est ainsi que les autres études prennent leur sens.

Dans l'étude de Keller et al. (2013),

- L'OR pour la parodontite antérieure rapporté est 4 fois plus faible (1,75) par rapport à l'étude pionnière. Ceci s'explique par le fait que l'étude pionnière ait eu lieu uniquement sur 66 sujets, et qu'elle n'était donc pas en mesure d'atteindre la puissance statistique fournie par les 7321 cas de cette étude de Keller et al.
- Les cas de l'étude pilote ont été recrutés dans une clinique du sommeil, ce qui a pu induire un biais de sélection. Tandis que les cas de (Keller et al. 2013) ont été sélectionnés sur un ensemble de données basé sur la population, donc en grande partie exempt du biais de sélection.
- Cette étude était une étude cas-témoin tandis que l'étude pilote était une étude de prévalence.
- L'étude pilote n'a pas tenu compte des facteurs de confusion tels que le statut socio-économique et les comorbidités contrairement à Keller et al. (2013).

Les auteurs de l'étude précédente ont noté que le chevauchement des facteurs de risque à eux seuls peut ne pas suffire à expliquer la forte prévalence de la parodontite observée chez les patients atteints de SAHOS dans leur étude, et a suggéré que la possibilité d'une association causale entre l'AOS et la parodontite mérite d'être prise en considération.

Cependant, ils n'ont pas remarqué de corrélations significatives entre les indices AOS et les mesures parodontales et ne pouvaient donc fournir aucune preuve de causalité. Par conséquent, bien qu'ils aient suggéré que l'AOS coexistante puisse augmenter la présence et la sévérité de la parodontite chronique en contribuant à l'augmentation de l'inflammation systémique, l'inverse peut également être vrai.

La contribution inflammatoire systémique de la parodontite chronique pourrait augmenter la gravité de l'AOS. En effet, même si l'étude de Keller et al. (2013) est une étude cas-témoin, et qu'on ne puisse pas déduire une causalité entre les 2, l'étude a limité son analyse à inclure uniquement les patients ayant eu une parodontite antérieurement et ayant subi une chirurgie par lambeau parodontal ou gingivectomie, l'Odd Ratio était significativement diminué. Ceci pourrait être expliqué par la réduction de la contribution inflammatoire de la Parodontite Chronique.

Cependant les résultats de Keller et al. (2013) doivent être interprétés à travers certaines limitations.

- 1) Tout d'abord tous les diagnostics analysés dans cette étude sont issus d'une base de donnée administrative et peuvent donc être moins précis que les diagnostics entrepris individuellement à l'aide de procédures normalisées telles que celles analysant les données recueillies prospectivement. Il est donc possible qu'une erreur ait une incidence sur les résultats de cette enquête.
- 2) Certains facteurs de confusion n'étaient pas inclus dans le groupe de données administratives analysé dans cette étude. Ces facteurs comprenaient, les antécédents familiaux, le tabagisme et l'exposition professionnelle.

L'hypertension, le diabète, les maladies coronariennes, l'hyperlipidémie, l'obésité, la broncho-pneumopathie chronique obstructive, le syndrome d'alcoolisme et de dépendance à l'alcool et les troubles liés à l'usage du tabac ont été ajusté. Les maladies chroniques partagent souvent des facteurs de risque communs.

Il faut souligner par ailleurs que , bien que le tabac soit un facteur de risque majeur pour la parodontite chronique (Filoche et al. 2010) et pour l'AOS (Løkke et al. 2006), les chercheurs n'ont pas réussi à l'ajuster dans l'étude, et c'est ce qui constitue la principale limite de cette étude.

(Cependant, à Taiwan, les hommes fument plus que les femmes. Donc si le tabagisme était en fait un facteur de confusion important, nous devrions nous attendre à ce que les femmes atteintes d'AOS aient une association plus faible avec une parodontite antérieure que les hommes.

Dans tous les cas, il est possible que l'estimation la plus sûre dans cette étude soit celle rapportée pour les femmes ayant subi une gingivectomie ou une chirurgie du lambeau parodontal.)

Variable	Sex group			
	Male		Female	
	Patients with obstructive sleep apnoea	Controls	Patients with obstructive sleep apnoea	Controls
Presence of chronic periodontitis				
Adjusted OR (95% CI) [†]	1.81*** (1.67–1.95)	1.00	1.62*** (1.48–1.78)	1.00
Presence of chronic periodontitis and underwent either gingivectomy or periodontal flap surgery				
Adjusted OR (95% CI) [†]	1.37* (1.05–1.78)	1.00	1.32* (1.04–1.62)	1.00

*Indicates $p < 0.05$.

***Indicates $p < 0.001$.

[†]Adjustments are made for patient's urbanization level, monthly income, geographical region, hyperlipidaemia, diabetes, hypertension, coronary heart disease, obesity, tobacco use disorder, chronic obstructive pulmonary disease and alcohol abuse/alcohol dependence syndrome.

Figure 23 : Odd Ratio chez des patients ayant eu une parodontite chronique antérieure avec et sans apnée obstructive du sommeil classés par sexe (Keller et al. 2013).

Elles auraient du avoir les taux de tabagisme les plus faibles et le plus sur diagnostic de parodontite chronique. Comme cette estimation par OR était encore significative, (OR=1,32, IC95% = 1,04-1,62), nous estimons que l'association détectée dans cette étude n'était pas simplement une anomalie statistique.

3) Cette enquête a peut être été victime d'un biais de surveillance discutable, par lequel les patients atteints d'une seule pathologie (parodontite), seraient plus susceptibles d'être diagnostiqués pour un SAHOS, basé seulement sur le fait qu'ils soient plus exposés à la communauté médicale.

Mais il est très peu probable qu'une plus grande exposition d'un patient à un dentiste diagnostiquant ou traitant la parodontite chronique conduise à la détection d'un AOS.

De plus, compte tenu à la fois du faible cout et de l'accès aux soins, la population d'étude de Taiwan réalise des examens dentaires et physiques régulièrement, selon l'étude de Keller et al. (2013).

Par conséquent, il est raisonnable de penser qu'il n'y avait pas de différences dans le fait de rechercher des soins entre le groupe cas et le groupe témoin.

4.5.Effet du traitement de l'AOS sur la parodontite (via les facteurs inflammatoires)

Effet du SAHOS sur la destruction osseuse parodontale :

- Dans le même esprit, en étudiant l'effet du SAHOS sur la destruction osseuse parodontale, l'étude de (Li et al. 2016) a étudié chez l'animal l'hypoxie intermittente chronique chez le rat atteint de parodontite. Elle s'est intéressée à l'expression de marqueurs tels que RUNX2 et MDM21 chez des rats avec différentes concentrations d'hypoxies, et on s'est aperçu que ces marqueurs diminuaient chez les rats atteints de parodontites et aggravaient la destruction osseuse.

- En effet le facteur de transcription de la famille de gènes RUNX2 est également nommé comme facteur nucléaire ALPHA1 et son expression est régulée par de nombreux facteurs de croissance et hormones qui sont impliqués dans la différenciation ostéoblastique.
- MDM21 est l'un des principaux facteurs inducteurs de la différenciation ostéoblastique et de la formation osseuse. Selon des recherches antérieures RUNX2 et MDM21 pourraient favoriser la formation osseuse mature de chondrocytes et la production de l'ostéocalcine, ce qui contribue de façon conjointe à la différenciation ostéoblastique (Song et al. 2012; Su et al. 2013).

Ainsi dans cette étude on s'aperçoit que ces marqueurs sont diminués chez le rat atteint de parodontite et soumi à une hypoxie intermittente, ce qui aggrave la destruction osseuse. On peut donc logiquement penser que soigner les troubles du sommeil puisse diminuer la destruction osseuse parodontale si ces études sont extrapolables à l'homme.

Cependant, selon l'étude de (Billings 2015) , une meilleure hygiène dentaire et le traitement de la parodontite semblent peu susceptibles d'améliorer l'OSA.

D'autre part, chez les patients traités par CPAP/BiPAP, la respiration buccale est significativement réduite en raison du port du masque nasal ou buccal pendant le sommeil. (Ruhle and Nilius 2008).

En effet, l'utilisation de CPAP ou BiPAP avec humidification chauffée et masque facial sont prouvés pour prévenir la sécheresse des voies aériennes supérieures pendant le traitement (Martins De Araújo et al. 2000).

Tous ces facteurs peuvent être préconisés comme de possibles mécanismes explicatifs des effets bénéfiques du traitement par CPAP/BiPAP sur la santé bucco-dentaire.

Aussi, la thérapie CPAP devrait résoudre une grande partie de l'hypoxémie et du stress oxydatif de l'AOS qui peuvent contribuer à la pathologie de la parodontite. On peut s'attendre à ce que le traitement de l'AOS avec CPAP nasal et/ou l'amélioration du flux nasal réduisent la parodontite en résolvant la xérostomie.

Ainsi des études futures sur les résultats dentaires après l'initiation de la thérapie par CPAP sont justifiées.

On peut aussi imaginer une autre hypothèse, selon laquelle les patients traités par CPAP/BiPAP aient une bonne hygiène bucco-dentaire car ce sont des patients suivis régulièrement au niveau médical et dentaire, qui sont donc plus susceptibles de consulter un médecin en cas de symptômes ou d'inconfort (Carra et al. 2016b).

De plus, les conséquences de la parodontite, à savoir la perte de dents, peuvent limiter les choix de thérapie de l'AOS.

Des recherches futures sont nécessaires pour déterminer si le traitement de l'AOS peut améliorer la parodontite.

C'est en ce sens que l'étude de Carra et al. (2016b) a aussi observé que la santé orale des individus avec SAHOS traité par pression positive continue (traitement « gold standard » pour le SAHOS) est tout à fait comparable aux individus sans SAHOS.

La résolution ou l'amélioration de l'apnée obstructive du sommeil (et par conséquent de la qualité du sommeil) pourrait donc aussi avoir un effet positif (ou protecteur) sur la santé orale et parodontale du patient (Carra et al. 2016b).

Traitement de l'AOS et ses effets indirects sur la parodontite : les effets sur l'athérosclérose.

L'article de Chin et al. (2000) étudie l'effet du traitement de l'apnée obstructive du sommeil par pression positive continue. Le SAHOS est fréquent chez les hommes d'âge moyen et peut

être associé à un risque augmenté de maladies cardiovasculaires.

Les auteurs ont étudié l'effet du traitement par (CPAP) sur les taux de molécules d'adhésion cellulaire solubles, qui se sont avérés associés au développement de l'athérosclérose chez ces patients.

Les auteurs ont étudié 23 patients atteints de SAHOS diagnostiqués par Polysomnographie et traités par CPAP nasale.

La molécule d' Adhésion Intercellulaire Soluble 1, la Sélectine E et la molécule d'adhésion cellulaire vasculaire 1 ont été mesurées

- avant le début de la CPAP nasale
- après 3 ou 4 jours (n = 19)
- après 1 mois (n = 23)
- après 6 mois (n = 11) de traitement.

	Niveau moyen d'E-Selectine soluble	Taux de molécule d'adhésion intercellulaire soluble 1	Molécule d'adhésion cellulaire vasculaire soluble 1
Etat initial	89 ± 44 ng / mL	311 +/- 116 ng / mL	
Après 3 ou 4 jours de traitement par CPAP	69 +/- 28 ng / mL (P = 0,002)		
Après 1 mois de traitement par CPAP		249 +/- 74 ng / mL (P = 0,02)	
Après 6 mois		212 +/- 59 ng / mL (P=0,02)	Pas de changement significatif

Avant le traitement, on a établi une corrélation entre les concentrations solubles d'une molécule d'adhésion intercellulaire-1 et l'indice d'apnée et d'hypopnée (r = 0,43, P = 0,04).

Conclusion : L'apnée obstructive du sommeil et l'hypopnée ont un effet significatif sur les molécules d'adhésion cellulaire présentes dans le sérum et semblent pouvoir être réduites par le traitement par CPAP nasal. Ainsi la CPAP pourrait réduire le risque de co-morbidités cardio-vasculaires chez les patients traités par CPAP pour un SAHOS qui peut agir indirectement sur la parodontite.

Troubles du sommeil et maladies cardio-vasculaires :

Les troubles du sommeil sont définis comme une large éventail de maladies du sommeil affectant la physiologie, la qualité et/ou la durée du sommeil (American Academy of Sleep Medicine 2005).

Une étude épidémiologique transversale récente, (Carra et al. 2016a), a montré que :

- les effets des troubles du sommeil (TS) peuvent causer un risque accru d'inflammation gingivale (comme évoqué précédemment dans d'autres études)
- la coexistence des TS avec l'inflammation gingivale est associée à un risque accru de maladies cardio-vasculaires (MCV), qui correspondent à un ensemble de troubles affectant le cœur et les vaisseaux (ex : infarctus, AVC, artérites de membres inférieurs)(OMS 2015). Voir partie 3.6.1.

En effet dans cette étude, il a été démontré pour la première fois, que les individus avec troubles du sommeil et inflammation gingivale modérée à sévère avaient un risque plus grand de maladies cardio-vasculaires (1,39 [1,04-1,84]) par rapport aux individus avec troubles du sommeil sans inflammation gingivale ou presque nulle.

Variables	SD individuals WITHOUT gingival inflammation (n=9856)	SD individuals WITH gingival inflammation (n=1329)	p value	Adjusted p value and AOR (CI _{95%}) model 1 ^a	Adjusted p value and AOR (CI _{95%}) model 2 ^b
History of cardiovascular diseases [n(%)]	762 (8)	136 (10.7)	0.001	0.006 AOR 1.31 (1.08–1.59)	0.024 AOR 1.39 (1.04–1.84)

Figure 24 : Antécédent de pathologies cardio-vasculaires chez les patients ayant des troubles du sommeil avec et sans inflammation gingivale (Carra et al. 2016a).

Les points forts et la nouveauté de l'étude sont :

- la grande taille de l'échantillon (la cohorte est bien connue et soutenue par le système national de santé et les examens médicaux et oraux complets fournis)
- L'étude est la seule, après le travail publié par Lee et al. à explorer la santé bucco-dentaire des individus présentant des TS et à étudier la relation entre les TS et l'inflammation gingivale par rapport au risque de MCV.

La population de l'étude était constituée à partir d'une cohorte française d'individus ayant subi des examens médicaux et oraux entre 2012 et 2013.

Des régressions logistiques multi-variées et des modèles linéaires généraux ont été utilisés pour les comparaisons de groupe.

Sur un total de 42 539 personnes qui ont composé la base de données, 29 870 soit 70,2%, ont subi des examens médicaux et dentaires et constitué la population étudiée.

Parmi cette population, 11 185 individus 37,4% ont déclaré souffrir de troubles du sommeil régulièrement.

Sur la base de l'examen oral, les personnes atteintes de TS ont affiché une quantité significativement plus élevée de plaque dentaire (AOR) [IC 95%] 1,19 [1,06-1,34], $p = 0,004$), un niveau plus élevé d'inflammation gingivale (AOR 1,22 [1,13-1,32], $P = 0,0001$), un nombre inférieur de dents manquantes et une fonction masticatrice inférieure (AOR 1,45 [1,33-1,58], $p = 0,0001$). Après ajustements statistiques pour l'âge, le sexe, l'IMC, le tabagisme, l'EPICES, le diabète, la dépression et le stress, seules les variables de *l'inflammation gingivale* et de la *fonction masticatoire restent significativement différentes entre les groupes*.

La durée du sommeil a été significativement associée à la présence d'une inflammation gingivale, les populations qui dormaient peu étant plus à risque d'avoir un niveau élevé d'inflammation gingivale (AOR 1,25 [1,1-1,4], $p = 0,0001$).

Il est intéressant de constater que, malgré la présence d'inflammation gingivale, les individus atteints de TS présentaient une quantité de plaque dentaire et de tartre, des déclencheurs connus de gingivite et de parodontite, semblables aux témoins.

En fait, bien que le biofilm bactérien soit considéré comme le principal facteur étiologique, ceci n'est pas suffisant pour induire la transition de la santé parodontale à la maladie.

D'autres facteurs sont susceptibles de jouer un rôle dans l'initiation et la progression de l'inflammation gingivale, comme la réponse de l'hôte, le contexte comportemental ou environnemental (par exemple, le tabagisme, le stress) et la santé systémique. Dans cette perspective, comme évoqué précédemment, les TS peuvent représenter un état inflammatoire systémique de bas grade qui prédispose également à des états inflammatoires locaux. (Carra et al. 2016a).

Comme il a été suggéré précédemment, le rôle du sommeil dans les résultats de santé peut

être au moins partiellement motivé par des facteurs sociaux et environnementaux tels que le statut socioéconomique, la dépression, le stress et l'obésité (Liu et al. 2013; Grandner et al. 2014). Pour cette raison, les facteurs de confusion potentiels ont été pris en compte dans les analyses statistiques, et, encore, les individus avec TS semblent être 1,2 fois plus à risque d'une quantité élevée d'inflammation gingivale par rapport aux individus témoins. Les résultats actuels sont importants d'un point de vue clinique pour attirer l'attention des cliniciens sur les TS dans l'histoire médicale du patient et les relier à un risque potentiellement accru pour la santé bucco-dentaire (comme pour la santé générale).

En effet, les troubles respiratoires du sommeil, le ronflement et la respiration buccale pendant le sommeil sont des facteurs qui peuvent être pris en compte dans la pathogenèse de l'inflammation gingivale.

Enfin, la nature transversale observatoire de l'étude permet de décrire les populations avec TS et sans TS en ce qui concerne leur santé bucco-dentaire, mais elle ne peut être utilisée pour soutenir de nouvelles spéculations sur la relation possible entre les TS et la gingivite / parodontite. Les présents résultats peuvent être utiles pour introduire de nouvelles hypothèses et soutenir les futurs essais cliniques.

Ainsi, la présente étude épidémiologique transversale suggère que les personnes atteintes de TS auto-déclarés courent un risque accru d'inflammation gingivale et que la coexistence des TS et de l'inflammation gingivale est associée à un risque accru de MCV.

Par rapport au sexe, dans une étude (Hirotsu et al. 2016), concernant le TNF- α , seules les femmes atteintes d'AOS présentaient des niveaux plus élevés par rapport au groupe contrôle, principalement en raison du manque d'hormones féminines dans la post-ménopause. Ces résultats suggèrent que la prise en charge de l'AOS axée sur la diminution de l'inflammation et son association avec le risque cardio-métabolique peut être différente selon le sexe, en particulier chez les femmes ménopausées. Des études prospectives sont nécessaires pour évaluer la signification clinique des altérations observées chez les hommes et les femmes atteints d'un SAOS au cours du temps.

4.6. Effets du traitement de la parodontite sur le SAHOS

La prévalence élevée de la parodontite chez les personnes atteintes d'un SAHOS a également des répercussions sur la thérapie. La maladie dentaire et surtout la perte de dents postérieures limitent les options de traitement, empêchant l'utilisation des orthèses d'avancement mandibulaires (OAM).

Il peut s'agir d'un problème plus important dans les groupes socio-économiquement défavorisés, avec plus de tabagisme, d'obésité et de réduction de l'accès aux soins dentaires préventifs, et par conséquent une parodontite sévère plus fréquente et une perte de dents (Gilbert et al. 2003).

Par conséquent, les personnes à statut socio-économique défavorisé présentant un AOS, sont plus à risque de mauvaise santé orale et sont donc de mauvais candidats pour OAM. L'association de l'AOS avec la parodontite est plus prononcée chez les adultes plus jeunes, ceux qui préfèrent souvent un OAM au CPAP. Améliorer la santé dentaire et réduire la perte dentaire, peut permettre de plus grandes options thérapeutiques pour ceux avec AOS.

Le déficit masticatoire

L'étude de Carra et al. (2016a) nous permet d'avancer que le déficit masticatoire observé dans le groupe présentant des TS peut contribuer à modifier les habitudes alimentaires, déséquilibrer l'apport alimentaire, prédisposer aux maladies digestives et métaboliques et diminuer la qualité de vie (Park and Shin 2015; Zhu and Hollis 2015).

Mais aussi, la fonction masticatoire réduite observée dans le groupe TS peut être un facteur contributif aux troubles du sommeil.

En effet, il a été démontré que les individus édentés et partiellement édentés peuvent être plus exposés aux troubles respiratoires liés au sommeil (c.-à-d. ronflement et apnée obstructive du sommeil)(Bucca et al. 2006; Almeida et al. 2012). C'est parce que la perte dentaire produit des changements anatomiques qui peuvent nuire aux voies aériennes supérieures aussi bien en taille qu'en fonction.

Un essai contrôlé randomisé réalisé par (Bucca et al. 2006) a évalué l'efficacité de porter des prothèses dentaires sur la sévérité de l'AOS chez les patients édenté. L'AOS a été déterminée de façon objective à l'aide d'une polysomnographie effectuée deux nuits consécutives dans

une clinique du sommeil, sans porter les prothèses complètes la première nuit et en la portant ensuite la deuxième nuit.

Ils ont constaté que l'IAH moyenne sans prothèse dentaire ($17,4\pm 3,6$) était significativement plus élevée qu'avec les prothèses dentaires ($11\pm 2,3$), $P=0,002$ et les niveaux moyens de saturation en oxygène (SaO₂%) sans prothèse dentaire ($92,9\pm 0,5$) et avec prothèse dentaire ($93,2\pm 0,4$), $P=0,006$.

Ils ont également évalué la taille moyenne de l'espace rétro-pharyngé par rapport aux radiographies céphalométriques et les résultats ont montré que l'espace rétro-pharyngé moyen sans prothèse dentaire ($12,7\pm 4,2$ mm) était significativement inférieur à celui des patients portant une prothèse dentaire ($15,2\pm 3,3$ mm), $P=0,0006$.

Il ne peut cependant pas être confirmé à partir des deux études si la perte dentaire était due à la maladie parodontale ou à d'autres raisons (par exemple, tels que caries dentaires, traumatisme...). La maladie parodontale étant la première cause de perte de l'organe dentaire, il est logique de penser que le traitement parodontal, qui lui, permet de maintenir la dent sur l'arcade, puisse permettre de diminuer la sévérité de l'AOS pour le patient traité ou appareillé.

Améliorer la santé dentaire et réduire la perte dentaire, peut aussi permettre de plus grandes options thérapeutiques pour ceux avec AOS.

5. Conclusions

En conclusion, malgré le nombre d'études en augmentation, le niveau de preuve reste insuffisant à ce jour pour conclure avec certitude sur une relation de type cause-à-effet entre les maladies parodontales (via bactériémie et inflammation systémique de bas grade) et l'AOS.

Néanmoins, une association épidémiologique semble être avérée.

Un dépistage systématique de la part du chirurgien-dentiste et du médecin est nécessaire pour une prise en charge globale du patient. Il est donc nécessaire d'évaluer le risque d'AOS chez le patient atteint de parodontite par le biais de questionnaires, d'un examen clinique et d'investigations non seulement en ce qui concerne les maladies systémiques mais également les troubles du sommeil. C'est ainsi que le patient rapportant une qualité du sommeil médiocre, une insomnie, une fatigue ou une somnolence diurne, aggravé par un contexte de co-morbidités multiples, devra être orienté vers une consultation spécialisée en médecine du sommeil.

Pour finir, la nature transversale de la majorité des études sur le sujet ne nous permet pas de tirer de conclusion quant à la relation entre les troubles du sommeil et la maladie parodontale, mais celles-ci nous permettent de poser de nouvelles hypothèses quant à cette relation et d'orienter de nouveaux essais cliniques en comparant des patients avec et sans AOS/SAHOS et en évaluant plus spécifiquement les variables parodontales telles que la profondeur de poche parodontale, le niveau d'attache clinique, le saignement au sondage, les microbiote oral, ce qui pourrait aider à élucider la nature de cette relation l'une avec l'autre et avec les maladies cardio-vasculaires qui restent malgré tout aujourd'hui encore fortement soupçonnées, plausibles, mais non prouvées.

Bibliographie

- Acar M, Türkcan İ, Özdaş T, Bal C, Cingi C. Obstructive sleep apnoea syndrome does not negatively affect oral and dental health. *J Laryngol Otol*. 2015 Jan;129(1):68–72.
- Acharya A, Bhavsar N, Jadav B, Parikh H. Cardioprotective effect of periodontal therapy in metabolic syndrome: a pilot study in Indian subjects. *Metab Syndr Relat Disord*. 2010 Aug;8(4):335–41.
- Ahmad NE, Sanders AE, Sheats R, Brame JL, Essick GK. Obstructive sleep apnea in association with periodontitis: a case-control study. *J Dent Hyg JDH*. 2013 Aug;87(4):188–99.
- Al Habashneh R, Khassawneh B, Khader YS, Abu-Jamous Y, Kowolik MJ. Association Between Obstructive Sleep Apnea and Periodontitis Among Male Adults Attending a Primary Healthcare Facility in Jordan. *Oral Health Prev Dent*. 2016;14(2):157–64.
- Albandar JM. Epidemiology and risk factors of periodontal diseases. *Dent Clin North Am*. 2005 Jul;49(3):517–532, v–vi.
- Alchanatis M, Tourkohoriti G, Kakouros S, Kosmas E, Podaras S, Jordanoglou JB. Daytime Pulmonary Hypertension in Patients with Obstructive Sleep Apnea. *Respiration*. 2001 Dec 21;68(6):566–72.
- Al-Jewair TS, Al-Jasser R, Almas K. Periodontitis and obstructive sleep apnea's bidirectional relationship: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Breath Schlaf Atm*. 2015 Dec;19(4):1111–20.
- Almeida FR, Furuyama RJ, Chacur DC, Lowe AA, Chen H, Bittencourt LR, et al. Complete denture wear during sleep in elderly sleep apnea patients--a preliminary study. *Sleep Breath Schlaf Atm*. 2012 Sep;16(3):855–63.
- American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, ICSD-2: Diagnosis and coding manual. Westchester, Illinois; 2005.
- Ancoli-Israel S. Epidemiology of sleep disorders. *Clin Geriatr Med*. 1989 May;5(2):347–62.
- Andriankaja OM, Sreenivasa S, Dunford R, DeNardin E. Association between metabolic syndrome and periodontal disease. *Aust Dent J*. 2010 Sep;55(3):252–9.
- Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol*. 1999 Dec;4(1):1–6.
- Arnaud C, Beguin PC, Pelli G, Miguet N, Burger F, Ribuot C, et al. Intermittent hypoxia induces inflammatory vascular remodeling in C57BL6 mice. *ResearchGate*. 2008 Apr 1;38:37–37.
- Arnaud C, Dematteis M, Pepin J-L, Baguet J-P, Lévy P. Obstructive sleep apnea, immuno-inflammation, and atherosclerosis. *Semin Immunopathol*. 2009 Jun;31(1):113–25.
- Arnulf I. Image 2. <http://www.sfrms-sommeil.org/wp-content/uploads/2016/01/echelle-copie.jpg>. 2017.
- Assuma R, Oates T, Cochran D, Amar S, Graves DT. IL-1 and TNF antagonists inhibit the inflammatory response and bone loss in experimental periodontitis. *J Immunol Baltim Md* 1950. 1998 Jan 1;160(1):403–9.
- Bady E, Achkar A, Pascal S, Orvoen-Frija E, Laaban JP. Pulmonary arterial hypertension in patients with sleep apnoea syndrome. *Thorax*. 2000 Nov;55(11):934–9.
- Bahekar AA, Singh S, Saha S, Molnar J, Arora R. The prevalence and incidence of coronary heart disease is significantly increased in periodontitis: a meta-analysis. *Am Heart J*. 2007 Nov;154(5):830–7.

Baker PJ, Dixon M, Evans RT, Dufour L, Johnson E, Roopenian DC. CD4(+) T cells and the proinflammatory cytokines gamma interferon and interleukin-6 contribute to alveolar bone loss in mice. *Infect Immun*. 1999 Jun;67(6):2804–9.

Bartova J, Sommerova P, Lyuya-Mi Y, Mysak J, Prochazkova J, Duskova J, et al. Periodontitis as a Risk Factor of Atherosclerosis. *J Immunol Res*. 2014 Mar 23;2014:e636893.

Bearpark H, Elliott L, Grunstein R, Cullen S, Schneider H, Althaus W, et al. Snoring and sleep apnea. A population study in Australian men. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995 May;151(5):1459–65.

Beltowski J. Leptin and atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2006 Nov;189(1):47–60.

Bharadwaj R, Ravikumar A, Krishnaswamy NR. Evaluation of craniofacial morphology in patients with obstructive sleep apnea using lateral cephalometry and dynamic MRI. *Indian J Dent Res Off Publ Indian Soc Dent Res*. 2011 Dec;22(6):739–48.

Bickelmann AG, Burwell CS, Robin ED, Whaley RD. Extreme obesity associated with alveolar hypoventilation; a Pickwickian syndrome. *Am J Med*. 1956 Nov;21(5):811–8.

Billings ME. Putting Some Teeth into It: Connecting Periodontitis with Sleep Apnea. *Sleep*. 2015 Aug 1;38(8):1153–4.

Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Ten Have T, Leiby BE, Vela-Bueno A, et al. Association of hypertension and sleep-disordered breathing. *Arch Intern Med*. 2000 Aug 14;160(15):2289–95.

Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Ten Have T, Rein J, Vela-Bueno A, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Mar;163(3 Pt 1):608–13.

Bixler EO, Vgontzas AN, Ten Have T, Tyson K, Kales A. Effects of age on sleep apnea in men: I. Prevalence and severity. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998 Jan;157(1):144–8.

Börgel J, Sanner BM, Bittlinsky A, Keskin F, Bartels NK, Buechner N, et al. Obstructive sleep apnoea and its therapy influence high-density lipoprotein cholesterol serum levels. *Eur Respir J*. 2006 Jan;27(1):121–7.

Bouleau M. Image 1. <http://www.cpap-store.fr/l-apnee-sommeil.htm>. 2017.

Bourgeois D, Bouchard P, Mattout C. Epidemiology of periodontal status in dentate adults in France, 2002-2003. *J Periodontal Res*. 2007 Jun;42(3):219–27.

Braux J, Jedeon K, Rangé H. Immunologie. In: *Parodontologie et Dentisterie Implantaire*. Paris: Lavoisier Medecine; 2014. p. 236.

Bucca C, Cicolin A, Brussino L, Arienti A, Graziano A, Erovigni F, et al. Tooth loss and obstructive sleep apnoea. *Respir Res*. 2006 Jan 17;7:8.

Canessa N, Castronovo V, Cappa SF, Aloia MS, Marelli S, Falini A, et al. Obstructive sleep apnea: brain structural changes and neurocognitive function before and after treatment. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 May 15;183(10):1419–26.

Carpagnano GE, Kharitonov SA, Resta O, Foschino-Barbaro MP, Gramiccioni E, Barnes PJ. Increased 8-isoprostane and interleukin-6 in breath condensate of obstructive sleep apnea patients. *Chest*. 2002 Oct;122(4):1162–7.

Carra MC, Schmitt A, Thomas F, Danchin N, Pannier B, Bouchard P. Sleep disorders and oral health: a cross-sectional study. *Clin Oral Investig*. 2016a May 13;

Carra MC, Thomas F, Schmitt A, Pannier B, Danchin N, Bouchard P. Oral health in patients treated by positive airway pressure for obstructive sleep apnea: a population-based case-control study. *Sleep Breath Schlaf Atm*. 2016b Mar;20(1):405–11.

Chabolle F. Traitement chirurgical du SAOS. *Réal Cardiol*. 2014 Sep;(302):27,28.

- Chaffee BW, Weston SJ. Association between chronic periodontal disease and obesity: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontol*. 2010 Dec;81(12):1708–24.
- Chan J, Sanderson J, Chan W, Lai C, Choy D, Ho A, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in diastolic heart failure. *Chest*. 1997 Jun 1;111(6):1488–93.
- Chapman MJ, Sposito AC. Hypertension and dyslipidaemia in obesity and insulin resistance: pathophysiology, impact on atherosclerotic disease and pharmacotherapy. *Pharmacol Ther*. 2008 Mar;117(3):354–73.
- Chapple ILC, Milward MR, Dietrich T. The prevalence of inflammatory periodontitis is negatively associated with serum antioxidant concentrations. *J Nutr*. 2007 Mar;137(3):657–64.
- Charles J-F. Avancement du Génioglosse [Internet]. Clinique du sommeil du Grand Montréal. 2017 [cited 2017 Mar 28]. Available from: <http://www.cliniqueronflement.com/avancement-du-genioglosse/>
- Chin K, Nakamura T, Shimizu K, Mishima M, Nakamura T, Miyasaka M, et al. Effects of nasal continuous positive airway pressure on soluble cell adhesion molecules in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Med*. 2000 Nov;109(7):562–7.
- Chin K, Shimizu K, Nakamura T, Narai N, Masuzaki H, Ogawa Y, et al. Changes in intra-abdominal visceral fat and serum leptin levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome following nasal continuous positive airway pressure therapy. *Circulation*. 1999 Aug 17;100(7):706–12.
- Conseils-naturo.com. Mincir en fonction de sa morphologie [Internet]. Santé au naturel. [cited 2017 Apr 2]. Available from: <http://www.conseils-naturo.com/article-mincir-en-fonction-de-sa-morphologie-117256951.html>
- Coughlin SR, Mawdsley L, Mugarza JA, Calverley PMA, Wilding JPH. Obstructive sleep apnoea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome. *Eur Heart J*. 2004 May;25(9):735–41.
- Darnaud C, Carra MC. La maladie parodontale : beaucoup plus qu'un problème de gencive. *Clinic (Paris)*. 2015;
- Del Ben M, Fabiani M, Loffredo L, Polimeni L, Carnevale R, Baratta F, et al. Oxidative stress mediated arterial dysfunction in patients with obstructive sleep apnoea and the effect of continuous positive airway pressure treatment. *BMC Pulm Med*. 2012 Jul 23;12:36.
- Delima AJ, Oates T, Assuma R, Schwartz Z, Cochran D, Amar S, et al. Soluble antagonists to interleukin-1 (IL-1) and tumor necrosis factor (TNF) inhibits loss of tissue attachment in experimental periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2001 Mar;28(3):233–40.
- Demmer RT, Desvarieux M. Periodontal infections and cardiovascular disease: the heart of the matter. *J Am Dent Assoc* 1939. 2006 Oct;137 Suppl:14S–20S; quiz 38S.
- Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP. Pathophysiology of Sleep Apnea. *Physiol Rev*. 2010 Jan;90(1):47–112.
- Dewhirst F, Moss D, Offenbacher S, Goodson J ma. Levels of prostaglandin E2, thromboxane, and prostacyclin in periodontal tissues. *J Periodontal Res*. 1983 Avril;18(2):156–63.
- Douglas J. *Portrait de Francis Grose*. 1783.
- Dubey L, Hesong Z. Role of leptin in atherogenesis. *Exp Clin Cardiol*. 2006;11(4):269–75.
- Durán J, Esnaola S, Rubio R, Izutueta A. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Mar;163(3 Pt 1):685–9.
- Eke PI, Dye BA, Wei L, Thornton-Evans GO, Genco RJ, CDC Periodontal Disease Surveillance workgroup: James Beck (University of North Carolina, Chapel Hill, USA), Gordon Douglass (Past

President, American Academy of Periodontology), Roy Page (University of Washin. Prevalence of periodontitis in adults in the United States: 2009 and 2010. *J Dent Res.* 2012 Oct;91(10):914–20.

El Attar TM., Lin HS. Relative conversion of arachidonic acid through lipoxygenase and cyclooxygenase pathways by homogenates of diseased periodontal tissues. *J Oral Pathol.* 1983;12:7–10.

El Attar TM., Lin HS, Killoy WJ, Vanderhoek JY, Goodson JM. Hydroxy fatty acids and prostaglandin formation in diseased human periodontal pocket tissue. *J Periodontal Res.* 1986;21:169–76.

Escourrou P. Le traitement médical du SAOS. *Réal Cardiol.* 2014 Sep;(302).

Escourrou P, Meslier N, Raffestin B, Clavel R, Gomes J, Hazouard E, et al. Recommandations pour la Pratique Clinique. Syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil de l'adulte. *Rev Mal Respir* 2010. 2010 *Revue des Maladies Respiratoires*;27(Supplément 3):S115–23.

Etienne D, Schweitz B. Test génétique PST et appréciation du risque à l'inflammation parodontale - Cours de Parodontologie 4ème année - D2. 2002.

Ferini-Strambi L, Baietto C, Gioia MRD, Castaldi P, Castronovo C, Zucconi M, et al. Cognitive dysfunction in patients with obstructive sleep apnea (OSA). *Brain Res Bull.* 2003 Jun 30;61(1):87–92.

Filoché SK, Cornford E, Gaudie W, Wong M, Heasman P, Thomson WM. Smoking, chronic periodontitis and smoking cessation support: reviewing the role of dental professionals. *N Z Dent J.* 2010 Jun;106(2):74–7.

Fitzsimmons TR, Sanders AE, Bartold PM, Slade GD. Local and systemic biomarkers in gingival crevicular fluid increase odds of periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2010 Jan;37(1):30–6.

Flemmig TF. Periodontitis. *Ann Periodontol.* 1999 Dec;4(1):32–8.

Fung JWH, Li TST, Choy DKL, Yip GWK, Ko FWS, Sanderson JE, et al. Severe obstructive sleep apnea is associated with left ventricular diastolic dysfunction. *Chest.* 2002 Feb;121(2):422–9.

Gamsiz-Isik H, Kiyani E, Bingol Z, Baser U, Ademoglu E, Yalcin F. Does Obstructive Sleep Apnea Increase the Risk for Periodontal Disease?: A Case-control Study. *J Periodontol.* 2016 Nov 18;1–8.

Garlet GP, Cardoso CRB, Campanelli AP, Ferreira BR, Avila-Campos MJ, Cunha FQ, et al. The dual role of p55 tumour necrosis factor- α receptor in *Actinobacillus actinomycetemcomitans*-induced experimental periodontitis: host protection and tissue destruction. *Clin Exp Immunol.* 2007 Jan;147(1):128–38.

Gastaut H, Tassinari CA, Duron B. Polygraphic study of the episodic diurnal and nocturnal (hypnic and respiratory) manifestations of the Pickwick syndrome. *Brain Res.* 1966 Feb;1(2):167–86.

Gharibeh T, Mehra R. Obstructive sleep apnea syndrome: natural history, diagnosis, and emerging treatment options. *Nat Sci Sleep.* 2010 Sep 28;2:233–55.

Gilbert GH, Paul duncan R, Shelton BJ. Social Determinants of Tooth Loss. *Health Serv Res.* 2003 Dec;38(6 Pt 2):1843–62.

Gillespie MT. Impact of cytokines and T lymphocytes upon osteoclast differentiation and function. *Arthritis Res Ther.* 2007;9(2):103.

Grandner MA, Buxton OM, Jackson N, Sands-Lincoln M, Pandey A, Jean-Louis G. Extreme sleep durations and increased C-reactive protein: effects of sex and ethnorracial group. *Sleep.* 2013 May 1;36(5):769–779E.

Grandner MA, Chakravorty S, Perlis ML, Oliver L, Gurubhagavatula I. Habitual sleep duration

associated with self-reported and objectively determined cardiometabolic risk factors. *Sleep Med.* 2014 Jan;15(1):42–50.

Greenberg H, Ye X, Wilson D, Htoo AK, Hendersen T, Liu SF. Chronic intermittent hypoxia activates nuclear factor-kappaB in cardiovascular tissues in vivo. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006 May 5;343(2):591–6.

Greenburg DL, Lettieri CJ, Eliasson AH. Effects of surgical weight loss on measures of obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Am J Med.* 2009 Jun;122(6):535–42.

Gualillo O, González-Juanatey JR, Lago F. The emerging role of adipokines as mediators of cardiovascular function: physiologic and clinical perspectives. *Trends Cardiovasc Med.* 2007 Nov;17(8):275–83.

Guez D. Facteurs aggravants locaux. In: *Parodontologie Dentisterie Implantaire.* Lavoisier Médecine Sciences. Paris; 2014. p. 274–83.

Guilleminault C, Connolly SJ, Winkle RA. Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome. *Am J Cardiol.* 1983 Sep 1;52(5):490–4.

Guilleminault C, Partinen M, Hollman K, Powell N, Stoohs R. Familial aggregates in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest.* 1995 Jun;107(6):1545–51.

Gunaratnam K, Taylor B, Cistulli P, Curtis B. Periodontitis and sleep apnoea. *Ann R Australas Coll Dent Surg.* 2008 Jun;19:48–9.

Gunaratnam K, Taylor B, Curtis B, Cistulli P. Obstructive sleep apnoea and periodontitis: a novel association? *Sleep Breath Schlaf Atm.* 2009a Aug;13(3):233–9.

Gunaratnam K, Taylor B, Curtis B, Cistulli P. Obstructive sleep apnoea and periodontitis: a novel association? *Sleep Breath Schlaf Atm.* 2009b Aug;13(3):233–9.

Gursoy UK, Könönen E, Uitto V-J, Pussinen PJ, Hyvärinen K, Suominen-Taipale L, et al. Salivary interleukin-1beta concentration and the presence of multiple pathogens in periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2009 Nov;36(11):922–7.

Hamdan A, Mora F, Sautier J, Bouchard P. Maladies parodontales et risque cardiovasculaire. *JPIO.* 2008;27:261–72.

Han D-H, Lim S-Y, Sun B-C, Paek D, Kim H-D. The association of metabolic syndrome with periodontal disease is confounded by age and smoking in a Korean population: the Shihwa-Banwol Environmental Health Study. *J Clin Periodontol.* 2010 Jul;37(7):609–16.

HAS. Hypertension artérielle pulmonaire Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare. 2007.

Hedner J, Ejnell H, Caidahl K. Left ventricular hypertrophy independent of hypertension in patients with obstructive sleep apnoea. *J Hypertens.* 1990 Oct;8(10):941–6.

Heinzer R, Aubert J-D. Le syndrome d'apnées obstructives du sommeil. *Forum Med Suisse.* 2007;(34):686–91.

Hernando V, SCHAPIRO E, DENIS C, GALMICHE H. Evaluation clinique et économique des dispositifs médicaux et prestations associées pour la prise en charge du syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS). Paris: HAS; 2014 p. 8–12. Report No.: 978-2-11-138111-7.

Hirotsu C, Albuquerque RG, Nogueira H, Hachul H, Bittencourt L, Tufik S, et al. The relationship between sleep apnea, metabolic dysfunction and inflammation: The gender influence. *Brain Behav Immun.* 2016 Sep 9;

Hollister DW, Godfrey M, Sakai LY, Pyeritz RE. Immunohistologic abnormalities of the microfibrillar-fiber system in the Marfan syndrome. *N Engl J Med.* 1990 Jul 19;323(3):152–9.

- Howells GL. Cytokine networks in destructive periodontal disease. *Oral Dis.* 1995 Dec;1(4):266–70.
- Huang J-F, Chen L-D, Lin Q-C, Chen G-P, Yu Y-H, Huang J-C, et al. The relationship between excessive daytime sleepiness and metabolic syndrome in severe obstructive sleep apnea syndrome. *Clin Respir J.* 2016 Nov;10(6):714–21.
- Humphrey LL, Fu R, Buckley DI, Freeman M, Helfand M. Periodontal disease and coronary heart disease incidence: a systematic review and meta-analysis. *J Gen Intern Med.* 2008 Dec;23(12):2079–86.
- Hung J, Whitford EG, Parsons RW, Hillman DR. Association of sleep apnoea with myocardial infarction in men. *Lancet Lond Engl.* 1990 Aug 4;336(8710):261–4.
- Huynh NT, Emami E, Helman JI, Chervin RD. Interactions between sleep disorders and oral diseases. *Oral Dis.* 2014 Apr;20(3):236–45.
- Ip MS, Lam B, Lauder IJ, Tsang KW, Chung KF, Mok YW, et al. A community study of sleep-disordered breathing in middle-aged Chinese men in Hong Kong. *Chest.* 2001 Jan;119(1):62–9.
- Ip MSM, Lam B, Tang LCH, Lauder IJ, Ip TY, Lam WK. A community study of sleep-disordered breathing in middle-aged Chinese women in Hong Kong: prevalence and gender differences. *Chest.* 2004 Jan;125(1):127–34.
- Jacobson L, Linder-Aronson S. Crowding and gingivitis: a comparison between mouthbreathers and nosebreathers. *Scand J Dent Res.* 1972;(80):500–14.
- Jamieson A, Guilleminault C, Partinen M, Quera-Salva MA. Obstructive sleep apneic patients have craniomandibular abnormalities. *Sleep.* 1986 Dec;9(4):469–77.
- Jaoui L, Brochery B. Partie 14 - Prévention et traitement des récidives. In: *Parodontologie Dentisterie Implantaire.* Lavoisier Medecine; 2014. p. 543–6.
- Jean-arthur Micoulaud-franchi. Trouble bipolaire et SAOS [Internet]. Health & Medicine presented at; 10:44:09 UTC [cited 2017 Apr 8]. Available from: <https://www.slideshare.net/caimadja/trouble-bipolaire-et-saos>
- Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep.* 1991 Dec;14(6):540–5.
- Karapetsa D, Bouchard P. Parodontites chroniques. In: *Parodontologie Dentisterie Implantaire.* Lavoisier Medecine Sciences. 2014. p. 103–8.
- Kashyap R, Hock LM, Bowman TJ. Higher prevalence of smoking in patients diagnosed as having obstructive sleep apnea. *Sleep Breath Schlaf Atm.* 2001 Dec;5(4):167–72.
- Kassebaum NJ, Bernabé E, Dahiya M, Bhandari B, Murray CJL, Marcenes W. Global burden of severe periodontitis in 1990-2010: a systematic review and meta-regression. *J Dent Res.* 2014 Nov;93(11):1045–53.
- Keller JJ, Wu C-S, Chen Y-H, Lin H-C. Association between obstructive sleep apnoea and chronic periodontitis: a population-based study. *J Clin Periodontol.* 2013 Feb;40(2):111–7.
- Khader YS, Albashaireh ZSM, Alomari MA. Periodontal diseases and the risk of coronary heart and cerebrovascular diseases: a meta-analysis. *J Periodontol.* 2004 Aug;75(8):1046–53.
- Kirkwood KL, Li F, Rogers JE, Otremba J, Coatney DD, Kreider JM, et al. A p38alpha selective mitogen-activated protein kinase inhibitor prevents periodontal bone loss. *J Pharmacol Exp Ther.* 2007 Jan;320(1):56–63.
- Konopka T, Król K, Kopeć W, Gerber H. Total antioxidant status and 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine levels in gingival and peripheral blood of periodontitis patients. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2007 Dec;55(6):417–25.

- Kumar N, Bhardwaj A, Negi PC, Jhingta PK, Sharma D, Bhardwaj VK. Association of chronic periodontitis with metabolic syndrome: A cross-sectional study. *J Indian Soc Periodontol*. 2016 Jun;20(3):324–9.
- Kumari M, Pradeep AR, Priyanka N, Kalra N, Naik SB. Crevicular and serum levels of monocyte chemoattractant protein-4 and high-sensitivity C-reactive protein in periodontal health and disease. *Arch Oral Biol*. 2014 Jun;59(6):645–53.
- Laaban J-P. Complications cardio-vasculaires du syndrome d'apnées du sommeil : effets de la pression positive continue. 2003 Décembre;20(6-C3):55–9.
- Lago F, Dieguez C, Gómez-Reino J, Gualillo O. Adipokines as emerging mediators of immune response and inflammation. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2007 Dec;3(12):716–24.
- Lavie L. Obstructive sleep apnoea syndrome--an oxidative stress disorder. *Sleep Med Rev*. 2003 Feb;7(1):35–51.
- Lavie L, Lavie P. Molecular mechanisms of cardiovascular disease in OSAHS: the oxidative stress link. *Eur Respir J*. 2009 Jun;33(6):1467–84.
- Lavie P, Herer P, Hoffstein V. Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *BMJ*. 2000 Feb 19;320(7233):479–82.
- Lee C-F, Lin M-C, Lin C-L, Yen C-M, Lin K-Y, Chang Y-J, et al. Non-Apnea Sleep Disorder Increases the Risk of Periodontal Disease: A Retrospective Population-Based Cohort Study. *J Periodontol*. 2013 Sep 24;85(4):e65–71.
- Legris C, Poullie A-I, Grillet Y, Parquin F. Place et conditions d'utilisation de la polysomnographie et de la polygraphie respiratoire dans les troubles du sommeil. HAS; 2011 p. 8–10.
- Li K, Dong S-G, Zhang H-X, Zhou S, Ma L, Yu Q-Q, et al. Expression of RUNX2 and MDM21 in rats with periodontitis under chronic intermittent hypoxia. *Asian Pac J Trop Med*. 2016 Aug;9(8):781–5.
- Liu J, Hay J, Faught BE. The Association of Sleep Disorder, Obesity Status, and Diabetes Mellitus among US Adults; The NHANES 2009-2010 Survey Results. *Int J Endocrinol*. 2013 Jul 16;2013:e234129.
- Lockhart PB, Bolger AF, Papapanou PN, Osinbowale O, Trevisan M, Levison ME, et al. Periodontal disease and atherosclerotic vascular disease: does the evidence support an independent association?: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2012 May 22;125(20):2520–44.
- Löe H. Periodontal disease. The sixth complication of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 1993 Jan;16(1):329–34.
- Loke W, Girvan T, Ingmundson P, Verrett R, Schoolfield J, Mealey BL. Investigating the association between obstructive sleep apnea and periodontitis. *J Periodontol*. 2015 Feb;86(2):232–43.
- Løkke A, Lange P, Scharling H, Fabricius P, Vestbo J. Developing COPD: a 25 year follow up study of the general population. *Thorax*. 2006 Nov 1;61(11):935–9.
- López NJ, Quintero A, Casanova PA, Ibieta CI, Baelum V, López R. Effects of periodontal therapy on systemic markers of inflammation in patients with metabolic syndrome: a controlled clinical trial. *J Periodontol*. 2012 Mar;83(3):267–78.
- Malhotra A, White DP. Obstructive sleep apnoea. *Lancet Lond Engl*. 2002 Jul 20;360(9328):237–45.
- Malone S, Liu PP, Holloway R, Rutherford R, Xie A, Bradley TD. Obstructive sleep apnoea in patients with dilated cardiomyopathy: effects of continuous positive airway pressure. *Lancet Lond Engl*. 1991 Dec 14;338(8781):1480–4.

- Martins De Araújo MT, Vieira SB, Vasquez EC, Fleury B. Heated humidification or face mask to prevent upper airway dryness during continuous positive airway pressure therapy. *Chest*. 2000 Jan;117(1):142-7.
- Martuscelli G, Fiorellini JP, Crohin CC, Howell TH. The effect of interleukin-11 on the progression of ligature-induced periodontal disease in the beagle dog. *J Periodontol*. 2000 Apr;71(4):573-8.
- Mathew OP, Abu-Osba YK, Thach BT. Genioglossus muscle responses to upper airway pressure changes: afferent pathways. *J Appl Physiol*. 1982 Feb;52(2):445-50.
- McArdle N, Hillman D, Beilin L, Watts G. Metabolic Risk Factors for Vascular Disease in Obstructive Sleep Apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007 Jan 15;175(2):190-5.
- Meurice J-C. Physiopathologie du syndrome d'apnées obstructives du sommeil. *Rev Mal Respir*. 2002 Oct;19(5):33-5.
- Millman RP, Carlisle CC, McGarvey ST, Eveloff SE, Levinson PD. Body fat distribution and sleep apnea severity in women. *Chest*. 1995 Feb;107(2):362-6.
- Minoguchi K, Tazaki T, Yokoe T, Minoguchi H, Watanabe Y, Yamamoto M, et al. Elevated production of tumor necrosis factor-alpha by monocytes in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Chest*. 2004 Nov;126(5):1473-9.
- Mizutani S, Ekuni D, Tomofuji T, Azuma T, Kataoka K, Yamane M, et al. Relationship between xerostomia and gingival condition in young adults. *J Periodontal Res*. 2015 Feb;50(1):74-9.
- Morita T, Yamazaki Y, Mita A, Takada K, Seto M, Nishinoue N, et al. A cohort study on the association between periodontal disease and the development of metabolic syndrome. *J Periodontol*. 2010 Apr;81(4):512-9.
- Mustapha IZ, Debrey S, Oladubu M, Ugarte R. Markers of systemic bacterial exposure in periodontal disease and cardiovascular disease risk: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontol*. 2007 Dec;78(12):2289-302.
- Nakada T, Kato T, Numabe Y. Effects of fatigue from sleep deprivation on experimental periodontitis in rats. *J Periodontal Res*. 2015 Feb;50(1):131-7.
- Naughton M. Impact of treatment of sleep apnoea on left ventricular function in congestive heart failure. *Thorax*. 1998 Oct;53(Suppl 3):S37-40.
- Newman AB, Foster G, Givelber R, Nieto FJ, Redline S, Young T. Progression and regression of sleep-disordered breathing with changes in weight: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med*. 2005 Nov 14;165(20):2408-13.
- Newman AB, Nieto FJ, Guidry U, Lind BK, Redline S, Pickering TG, et al. Relation of sleep-disordered breathing to cardiovascular disease risk factors: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol*. 2001 Jul 1;154(1):50-9.
- Ng SKS, Keung Leung W. A community study on the relationship between stress, coping, affective dispositions and periodontal attachment loss. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2006 Aug;34(4):252-66.
- Nibali L, Donos N. Periodontitis and redox status: a review. *Curr Pharm Des*. 2013;19(15):2687-97.
- Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart Health Study. *JAMA*. 2000 Apr 12;283(14):1829-36.
- Nikolopoulos GK, Dimou NL, Hamodrakas SJ, Bagos PG. Cytokine gene polymorphisms in periodontal disease: a meta-analysis of 53 studies including 4178 cases and 4590 controls. *J Clin Periodontol*. 2008 Sep;35(9):754-67.

Nizam N, Basoglu OK, Tasbakan MS, Nalbantsoy A, Buduneli N. Salivary cytokines and the association between obstructive sleep apnea syndrome and periodontal disease. *J Periodontol*. 2014 Jul;85(7):e251-258.

Ohga E, Nagase T, Tomita T, Teramoto S, Matsuse T, Katayama H, et al. Increased levels of circulating ICAM-1, VCAM-1, and L-selectin in obstructive sleep apnea syndrome. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 1999 Jul;87(1):10-4.

Ohga E, Tomita T, Wada H, Yamamoto H, Nagase T, Ouchi Y. Effects of obstructive sleep apnea on circulating ICAM-1, IL-8, and MCP-1. *J Appl Physiol*. 2003 Jan 1;94(1):179-84.

Okada H, Murakami S. Cytokine expression in periodontal health and disease. *Crit Rev Oral Biol Med Off Publ Am Assoc Oral Biol*. 1998;9(3):248-66.

Okamoto Y, Kihara S, Funahashi T, Matsuzawa Y, Libby P. Adiponectin: a key adipocytokine in metabolic syndrome. *Clin Sci Lond Engl* 1979. 2006 Mar;110(3):267-78.

Oksenberg A, Fromm P, Melamed S. Dry mouth upon awakening in obstructive sleep apnea. *J Sleep Res*. 2006 Sep;15(3):317-20.

Olsen KD, Kern EB, Westbrook PR. Sleep and breathing disturbance secondary to nasal obstruction. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg*. 1981 Oct;89(5):804-10.

OMS. Maladies cardiovasculaires. www.who.int; 2015.

Ong KC, Clerk AA. Comparison of the severity of sleep-disordered breathing in Asian and Caucasian patients seen at a sleep disorders center. *Respir Med*. 1998 Jun;92(6):843-8.

Ouhayoun J-P, Etienne D, Mora F. Cours de Parodontologie D2 - 1er semestre - Université Paris 7 Diderot. 2002a.

Ouhayoun J-P, Etienne D, Mora F. Plan de traitement de la parodontite chronique - Cours de Parodontologie - D2 - 4ème année - UFR odontologie paris 7. 2002b.

Page RC, Schroeder HE. Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current work. *Lab Investig J Tech Methods Pathol*. 1976 Mar;34(3):235-49.

Panoutsopoulos A, Kallianos A, Kostopoulos K, Seretis C, Koufogiorga E, Protogerou A, et al. Effect of CPAP treatment on endothelial function and plasma CRP levels in patients with sleep apnea. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res*. 2012 Dec;18(12):CR747-751.

Parish JM, Somers VK. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *Mayo Clin Proc*. 2004 Aug;79(8):1036-46.

Park S, Shin W-S. Differences in eating behaviors and masticatory performances by gender and obesity status. *Physiol Behav*. 2015 Jan;138:69-74.

Paskhover B. An Introduction to Obstructive Sleep Apnea. *Otolaryngol Clin North Am*. 2016 Dec;49(6):1303-6.

Peppard PE, Austin D, Brown RL. Association of alcohol consumption and sleep disordered breathing in men and women. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med*. 2007 Apr 15;3(3):265-70.

Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA*. 2000a Dec 20;284(23):3015-21.

Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med*. 2000b May 11;342(19):1378-84.

Petitjean C. Formation et évolution d'une plaque d'athérome [Internet]. carotide. 2016 [cited 2017 Mar 29]. Available from: <http://www.carotide.com/formation-et-evolution-d-une-plaque-d-atherome/>

- Plagnat D, Cimasoni G. Anti-inflammatoires en Parodontie. *Acta Med Dent Helv.* 1999;4:1–13.
- Portier F, Orvoen Frija E, Chavaillon J-M, Lerousseau L, Reybet Degat O, Léger D, et al. Traitement du SAHOS par ventilation en pression positive continue (PPC). *Rev Mal Respir.* 2010 Oct;27:S137–45.
- Raisz LG, Vanderhoek JY, Simmons HA, Kream BE, Nicolaou KC. Prostaglandin synthesis by fetal rat bone in vitro: evidence for a role of prostacyclin. Elsevier. Vol. 17. Connecticut; 1979.
- Rangé H. Syndrome métabolique. In: *Parodontologie Dentisterie Implantaire.* Lavoisier Médecine. 2014. p. 301–4.
- Rangé H, Meilhac O, Bouchard P. Maladies cardiovasculaires. In: *Parodontologie Dentisterie Implantaire.* Lavoisier Médecine Sciences. Paris; 2014. p. 289–97.
- Redline S, Tishler PV, Hans MG, Tosteson TD, Strohl KP, Spry K. Racial differences in sleep-disordered breathing in African-Americans and Caucasians. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997 Jan;155(1):186–92.
- Redline S, Tishler PV, Tosteson TD, Williamson J, Kump K, Browner I, et al. The familial aggregation of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995 Mar;151(3 Pt 1):682–7.
- Redline S, Yenokyan G, Gottlieb DJ, Shahar E, O'Connor GT, Resnick HE, et al. Obstructive sleep apnea-hypopnea and incident stroke: the sleep heart health study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010 Jul 15;182(2):269–77.
- Reyes L, Herrera D, Kozarov E, Roldán S, Progulske-Fox A. Periodontal bacterial invasion and infection: contribution to atherosclerotic pathology. *J Clin Periodontol.* 2013 Apr;40 Suppl 14:S30-50.
- Rezaianzadeh A, Namayandeh S-M, Sadr S-M. National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Versus International Diabetic Federation Definition of Metabolic Syndrome, Which One is Associated with Diabetes Mellitus and Coronary Artery Disease? *Int J Prev Med.* 2012 Aug;3(8):552–8.
- Robinson G, Pepperell J, Segal H, Davies R, Stradling J. Circulating cardiovascular risk factors in obstructive sleep apnoea: data from randomised controlled trials. *Thorax.* 2004 Sep;59(9):777–82.
- Rousset G. Test génétiques et parodontites. Toulouse III - Paul Sabatier; 2014.
- Rowe DJ, Bradley LS. Quantitative analyses of osteoclasts, bone loss and inflammation in human periodontal disease. *J Periodontal Res.* 1981 Jan;16(1):13–9.
- Ruhle KH, Nilius G. Mouth breathing in obstructive sleep apnea prior to and during nasal continuous positive airway pressure. *Respir Int Rev Thorac Dis.* 2008;76(1):40–5.
- Saarelainen S, Lahtela J, Kallonen E. Effect of nasal CPAP treatment on insulin sensitivity and plasma leptin. *J Sleep Res.* 1997 Jun;6(2):146–7.
- Sanders AE, Essick GK, Beck JD, Cai J, Beaver S, Finlayson TL, et al. Periodontitis and Sleep Disordered Breathing in the Hispanic Community Health Study/Study of Latinos. *Sleep.* 2015 Aug 1;38(8):1195–203.
- Sanz M, D'Aiuto F, Deanfield J, Fernandez-Avilés F. European workshop in periodontal health and cardiovascular disease—scientific evidence on the association between periodontal and cardiovascular diseases: a review of the literature. *Eur Heart J Suppl.* 2010 Apr 1;12(suppl B):B3–12.
- Savransky V, Jun J, Li J, Nanayakkara A, Fonti S, Moser AB, et al. Dyslipidemia and atherosclerosis induced by chronic intermittent hypoxia are attenuated by deficiency of stearyl coenzyme A desaturase. *Circ Res.* 2008 Nov 7;103(10):1173–80.

- Savransky V, Nanayakkara A, Li J, Bevans S, Smith PL, Rodriguez A, et al. Chronic intermittent hypoxia induces atherosclerosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007 Jun 15;175(12):1290–7.
- Schenkein HA, Loos BG. Inflammatory mechanisms linking periodontal diseases to cardiovascular diseases. *J Clin Periodontol*. 2013 Apr;40 Suppl 14:S51-69.
- Schroeder HE, Lindhe J. Conditions and pathological features of rapidly destructive, experimental periodontitis in dogs. *J Periodontol*. 1980 Jan;51(1):6–19.
- Schwab RJ. Upper airway imaging. *Clin Chest Med*. 1998 Mar;19(1):33–54.
- Seo WH, Cho ER, Thomas RJ, An S-Y, Ryu JJ, Kim H, et al. The association between periodontitis and obstructive sleep apnea: a preliminary study. *J Periodontal Res*. 2013 Aug;48(4):500–6.
- SevenMice. Anatomie du carrefour aéro-digestif [Internet]. [cited 2017 Apr 8]. Available from: <http://www.medecine-et-sante.com/anatomie/carrefouraerodigestif.htm>
- Shahar E, Redline S, Young T, Boland LL, Baldwin CM, Nieto FJ, et al. Hormone replacement therapy and sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 May 1;167(9):1186–92.
- Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Nieto FJ, et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Jan;163(1):19–25.
- Shamsuzzaman ASM, Winnicki M, Lanfranchi P, Wolk R, Kara T, Accurso V, et al. Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2002 May 28;105(21):2462–4.
- Shepard JW, Garrison MW, Grither DA, Dolan GF. Relationship of ventricular ectopy to oxyhemoglobin desaturation in patients with obstructive sleep apnea. *Chest*. 1985 Sep;88(3):335–40.
- Shimazaki Y, Saito T, Yonemoto K, Kiyohara Y, Iida M, Yamashita Y. Relationship of metabolic syndrome to periodontal disease in Japanese women: the Hisayama Study. *J Dent Res*. 2007 Mar;86(3):271–5.
- Shimizu K, Chin K, Nakamura T, Masuzaki H, Ogawa Y, Hosokawa R, et al. Plasma leptin levels and cardiac sympathetic function in patients with obstructive sleep apnoea-hypopnoea syndrome. *Thorax*. 2002 May;57(5):429–34.
- Sidhagen B, Hamberg M, Fredholm BB. Formation of 12L-Hydroxyeicosatetraenoic Acid (12-HETE) by Gingival Tissue. *J Dent Res*. 1982 Jun;61(6):761–3.
- Silva TA, Garlet GP, Fukada SY, Silva JS, Cunha FQ. Chemokines in oral inflammatory diseases: apical periodontitis and periodontal disease. *J Dent Res*. 2007 Apr;86(4):306–19.
- Slade GD, Offenbacher S, Beck JD, Heiss G, Pankow JS. Acute-phase inflammatory response to periodontal disease in the US population. *J Dent Res*. 2000 Jan;79(1):49–57.
- Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent RL. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol*. 1998 Feb;25(2):134–44.
- Song Z-C, Zhou W, Shu R, Ni J. Hypoxia induces apoptosis and autophagic cell death in human periodontal ligament cells through HIF-1 α pathway. *Cell Prolif*. 2012 Jun;45(3):239–48.
- Stabholz A, Soskolne WA, Shapira L. Genetic and environmental risk factors for chronic periodontitis and aggressive periodontitis. *Periodontol 2000*. 2010 Jun;53:138–53.
- Stanchina ML, Malhotra A, Fogel RB, Trinder J, Edwards JK, Schory K, et al. The influence of lung volume on pharyngeal mechanics, collapsibility, and genioglossus muscle activation during sleep. *Sleep*. 2003 Nov 1;26(7):851–6.
- Strohl KP, Novak RD, Singer W, Cahan C, Boehm KD, Denko CW, et al. Insulin levels, blood

- pressure and sleep apnea. *Sleep*. 1994 Oct;17(7):614–8.
- Strohl KP, Saunders NA, Feldman NT, Hallett M. Obstructive sleep apnea in family members. *N Engl J Med*. 1978 Nov 2;299(18):969–73.
- Su X, Peng S, He R, Hu C, He J, Pan P. [Endarterium injury and the related pathway in chronic intermittent hypoxia rats]. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2013 Jul;38(7):676–80.
- Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet Lond Engl*. 1981 Apr 18;1(8225):862–5.
- Susin C, Haas AN, Valle PM, Oppermann RV, Albandar JM. Prevalence and risk indicators for chronic periodontitis in adolescents and young adults in south Brazil. *J Clin Periodontol*. 2011 Apr;38(4):326–33.
- Taheri S, Austin D, Lin L, Nieto FJ, Young T, Mignot E. Correlates of Serum C-Reactive Protein (CRP) - No Association With Sleep Duration or Sleep Disordered Breathing. *Sleep*. 2007 Aug 1;30(8):991–6.
- Tomar SL, Asma S. Smoking-attributable periodontitis in the United States: findings from NHANES III. National Health and Nutrition Examination Survey. *J Periodontol*. 2000 May;71(5):743–51.
- Turnbull CD, Rossi VA, Santer P, Schwarz EI, Stradling JR, Petousi N, et al. Effect of OSA on hypoxic and inflammatory markers during CPAP withdrawal: Further evidence from three randomized control trials. *Respirol Carlton Vic*. 2016 Nov 18;
- van de Veerdonk FL, Netea MG. New Insights in the Immunobiology of IL-1 Family Members. *Front Immunol*. 2013;4:167.
- Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Hopper K, Lotsikas A, Lin HM, et al. Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue: relation to visceral obesity, insulin resistance, and hypercytokinemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Mar;85(3):1151–8.
- Wagaiyu E, Ashley F. Mouthbreathing, lip seal and upper lip coverage and their relationship with gingival inflammation in 11–14 year-old schoolchildren. *J Clin Periodontol*. 1991;(18):698–702.
- Wetter DW, Young TB, Bidwell TR, Badr MS, Palta M. Smoking as a risk factor for sleep-disordered breathing. *Arch Intern Med*. 1994 Oct 10;154(19):2219–24.
- Whittle AT, Marshall I, Mortimore IL, Wraith PK, Sellar RJ, Douglas NJ. Neck soft tissue and fat distribution: comparison between normal men and women by magnetic resonance imaging. *Thorax*. 1999 Apr;54(4):323–8.
- van Winkelhoff AJ, Loos BG, van der Reijden WA, van der Velden U. *Porphyromonas gingivalis*, *Bacteroides forsythus* and other putative periodontal pathogens in subjects with and without periodontal destruction. *J Clin Periodontol*. 2002 Nov;29(11):1023–8.
- Yao M, Tachibana N, Okura M, Ikeda A, Tanigawa T, Yamagishi K, et al. The relationship between sleep-disordered breathing and high-sensitivity C-reactive protein in Japanese men. *Sleep*. 2006 May;29(5):661–5.
- Yokoe T, Minoguchi K, Matsuo H, Oda N, Minoguchi H, Yoshino G, et al. Elevated levels of C-reactive protein and interleukin-6 in patients with obstructive sleep apnea syndrome are decreased by nasal continuous positive airway pressure. *Circulation*. 2003 Mar 4;107(8):1129–34.
- Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med*. 1993 Apr 29;328(17):1230–5.
- Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002a May 1;165(9):1217–39.

Young T, Shahar E, Nieto FJ, Redline S, Newman AB, Gottlieb DJ, et al. Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med.* 2002b Apr 22;162(8):893–900.

Yu JJ, Ruddy MJ, Wong GC, Sfintescu C, Baker PJ, Smith JB, et al. An essential role for IL-17 in preventing pathogen-initiated bone destruction: recruitment of neutrophils to inflamed bone requires IL-17 receptor-dependent signals. *Blood.* 2007 May 1;109(9):3794–802.

Zhu Y, Hollis JH. Relationship between chewing behavior and body weight status in fully dentate healthy adults. *Int J Food Sci Nutr.* 2015 Mar;66(2):135–9.

Zimmerman ME, Arnedt JT, Stanchina M, Millman RP, Aloia MS. Normalization of memory performance and positive airway pressure adherence in memory-impaired patients with obstructive sleep apnea. *Chest.* 2006 Dec;130(6):1772–8.

Zwillich CW, Pickett C, Hanson FN, Weil JV. Disturbed sleep and prolonged apnea during nasal obstruction in normal men. *Am Rev Respir Dis.* 1981 Aug;124(2):158–60.

Les opinions émises dans les dissertations présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, sans aucune approbation ni improbation de la Faculté de Chirurgie Dentaire.

COHEN (Benjamin Gabriel). Apnée du sommeil et parodontite, deux pathologies liées ?. 2017. 108 pages. 24 figures. Réf. Bibliographiques : 96-108.

Sous la direction de CARRA Maria Clotilde

Th : Chir Dent. Paris 7 : 2017

RÉSUMÉ : Cette thèse vise à évaluer la relation entre le syndrome d'apnée/hypopnée obstructive du sommeil (SAHOS) et la parodontite chronique, deux pathologies très fréquentes dans la population générale adulte, dont la co-morbidité pourrait avoir des conséquences importantes sur la santé générale du patient atteint. (*Lavie and Lavie 2009; Gharibeh and Mehra 2010*).

Le SAHOS affecte environ 10% des adultes (*Young et al. 1993; Bixler et al. 1998, 2001*). Il est caractérisé par des arrêts respiratoires complets (apnées) ou des diminutions importantes du flux respiratoire (hypopnées), plusieurs fois au cours du sommeil. (*Hernando et al. 2014*).

S'il n'est pas traité, le SAHOS peut avoir de nombreuses conséquences sur la santé générale, notamment cardiovasculaires (*Parish and Somers 2004; Arnaud et al. 2009; Redline et al. 2010*), métaboliques (*Coughlin et al. 2004*), inflammatoires (*Turnbull et al. 2016*) ou encore *cognitives* (*Ferini-Strambi et al. 2003; Canessa et al. 2011*).

La parodontite chronique est aussi une maladie très fréquente chez l'adulte. (*Bourgeois et al. 2007*). Les études épidémiologiques estiment que la parodontite est la sixième maladie la plus fréquemment rencontrée à l'échelle mondiale avec 11.2% des sujets atteints. (*Kassebaum et al. 2014*).

La parodontite est une maladie inflammatoire, multifactorielle, d'origine infectieuse, résultant d'un déséquilibre entre l'agression bactérienne et l'efficacité de la réponse immunitaire de l'hôte. (*Karapetsa et Bouchard 2014*). En l'absence de traitement, la parodontite peut avoir non seulement des conséquences sur la santé orale, dont la perte de l'organe dentaire, mais aussi elle peut affecter l'apparition et le développement de nombreuses maladies systémiques, dont des troubles cardiovasculaires) et métaboliques)..

Selon des études épidémiologiques récentes, (*Gunaratnam et al. 2008, 2009a; Ahmad et al. 2013; Keller et al. 2013; Seo et al. 2013; Nizam et al. 2014; Loke et al. 2015*), les patients atteints du SAHOS seront plus à risque d'avoir une parodontite sévère , et vice-versa une relation proportionnelle serait observée entre la profondeur de poche et le nombre d'épisodes d'apnée et hypopnées du sommeil. (*Nizam et al. 2014; Al-Jewair et al. 2015*).

Dans cette thèse, en effectuant une analyse de la littérature, nous expliquerons les différentes hypothèses à la base de la possible relation entre le SAHOS et la parodontite chronique (*Nizam et al. 2014*) et nous approfondirons les influences possibles d'une comorbidité SAHOS + Parodontite sur la santé générale et le risque cardiovasculaire du patient.

TITRE en anglais : Chronic periodontitis and sleep apnea: two related pathologies ?

DISCIPLINE : Parodontologie

MOTS-CLES Français : SAHOS, AOS, IMC, MCV, TS, IAH, IC95%

MOTS-CLES Anglais : OSA, HR-OSA, LR-OSA, CAL, CPAP
