



HAL
open science

La maladie parodontale est-elle un facteur prédictif de la NAFLD ? Revue systématique de la littérature

Julien Mitamona

► To cite this version:

Julien Mitamona. La maladie parodontale est-elle un facteur prédictif de la NAFLD ? Revue systématique de la littérature. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03198903

HAL Id: dumas-03198903

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03198903>

Submitted on 15 Apr 2021

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.

U.F.R. D'ODONTOLOGIE

Année 2021

Thèse n°22

THÈSE POUR L'OBTENTION DU

**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE
DENTAIRE**

Présentée et soutenue publiquement

Par MITAMONA Julien

Né le 18 Avril 1994 à Bordeaux

Le 07/04/2021

**LA MALADIE PARODONTALE EST-ELLE UN FACTEUR
PRÉDICTIF DE LA NAFLD ?
REVUE SYSTEMATIQUE DE LA LITTÉRATURE**

Sous la direction de : Dr Johan SAMOT

Membres du jury :

BOILEAU Marie-José – Professeur des universités
KEROUREDAN Olivia – Maître de conférences des universités
SAMOT Johan – Maître de conférences des universités
SOL Marie-Andrée – Maître de conférences des universités

Présidente
Rapporteur
Directeur
Examineur

UNIVERSITE DE BORDEAUX

MAJ
11/01/2021

Président M. TUNON DE LARA Manuel
Directeur de Collège des Sciences de la Santé M. PELLEGRIN Jean-Luc

COLLEGE DES SCIENCES DE LA SANTE UNITE DE FORMATION ET DE RECHERCHE DES SCIENCES ODONTOLOGIQUES

Directrice Mme BERTRAND Caroline 58-01
Directeur Adjoint à la Pédagogie Mr DELBOS Yves 56-01
Directeur Adjoint – Chargé de la Recherche M. CATROS Sylvain 57-01
Directeur Adjoint – Chargé des Relations Internationales M.SEDARAT Cyril 57-01

ENSEIGNANTS DE L'UFR

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mme	Caroline	BERTRAND	Prothèse dentaire	58-01
Mme	Marie-José	BOILEAU	Orthopédie dento-faciale	56-01
M	Sylvain	CATROS	Chirurgie orale	57-01
M	Raphaël	DEVILLARD	Dentisterie restauratrice et endodontie	58-01
Mme	Véronique	DUPUIS	Prothèse dentaire	58-01
M.	Bruno	ELLA NGUEMA	Sciences anatomiques et physiologiques - Biomatériaux	58-01
M.	Jean-Christophe	FRICAIN	Chirurgie buccale – Pathologie et thérapeutique	57-01

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme	Elise	ARRIVÉ	Prévention épidémiologie – Economie de la santé – Odontologie légale	56-02
Mme	Audrey	AUSSEL	Sciences anatomiques et physiologiques	58-01
Mme	Cécile	BADET	Biologie Orale	57-01
M.	Etienne	BARDINET	Orthopédie dento-faciale	56-01
M.	Michel	BARTALA	Prothèse dentaire	58-01
M.	Cédric	BAZERT	Orthopédie dento-faciale	56-01
M.	Christophe	BOU	Prévention épidémiologie – Economie de la santé – Odontologie légale	56-02
Mme	Sylvie	BRUNET	Chirurgie buccale – Pathologie et thérapeutique	57-01
M.	Jacques	COLAT PARROS	Sciences anatomiques et physiologiques	58-01
M,	Jean-Christophe	COUTANT	Sciences anatomiques et physiologiques	58-01
M.	François	DARQUE	Orthopédie dento-faciale	56-01
M.	François	DE BRONDEAU	Orthopédie dento-faciale	56-01
M.	Yves	DELBOS	Odontologie pédiatrique	56-01
M,	Emmanuel	D'INCAU	Prothèse dentaire	58-01
Mme	Mathilde	FENELON	Chirurgie Orale	57-01
Mme	Elsa	GAROT	Odontologie pédiatrique	56-01
M.	Dominique	GILLET	Dentisterie restauratrice et endodontie	58-01
Mme	Olivia	KEROUREDAN	Dentisterie restauratrice et endodontie	58-01
M.	Jean-François	LASSERRE	Prothèse dentaire	58-01
M.	Yves	LAUVERJAT	Parodontologie	57-01
Mme	Odile	LAVIOLE	Prothèse dentaire	58-01
Mme	Javotte	NANCY	Odontologie pédiatrique	56-01

M.	Adrien	NAVEAU	Prothèse dentaire	58-01
M.	Philippe	POISSON	Prévention épidémiologie – Economie de la santé – Odontologie légale	56-02
M.	Patrick	ROUAS	Odontologie pédiatrique	56-01
M.	Johan	SAMOT	Biologie Orale	57-01
Mme	Maud	SAMPEUR	Orthopédie dento-faciale	56-01
M.	Cyril	SEDARAT	Parodontologie	57-01
Mme	Noélie	THEBAUD	Biologie Orale	57-01
M.	Eric	VACHEY	Dentisterie restauratrice et endodontie	58-01

AUTRES ENSEIGNANTS

M.	Cédric	FALLA	Prévention épidémiologie – Economie de la santé – Odontologie légale	56-02
M.	François	ROUZÉ L'ALZIT	Prothèse dentaire	58-01

ASSISTANTS

M.	Bastien	BERCAULT	Chirurgie Orale	57-01
M.	Baptiste	BERGES	Prothèse dentaire	58-01
Mme	Mathilde	BOUDEAU	Odontologie conservatrice – Endodontie	58-01
Mme	Virginie	CHUY	Prévention épidémiologie – Economie de la santé – Odontologie légale	56-02
M	Pierre-Hadrien	DECAUP	Prothèse dentaire	58-01
Mme	Laura	DONNET	Biologie Orale	57-01
Mme	Julia	ESTIVALS	Odontologie pédiatrique	56-01
Mr	Pierre-André	GUILLAUD	Parodontologie	57-01
Mme	Jane	GOURGUES	Prévention épidémiologie – Economie de la santé – Odontologie légale	56-02
Mr	Louis	HUAULT	Sciences anatomiques et physiologiques	58-01
Mme	Mathilde	JACQUEMONT	Parodontologie	57-01
Mme	Clémence	JAECK	Prothèse dentaire	58-01
Mr	Aymeric	JOUBERT DU CELLIER	Dentisterie restauratrice et endodontie	58-01
Mr	Jean-Baptiste	IRIBARREN	Dentisterie restauratrice et endodontie	58-01
Mme	Claudine	KHOURY	Prévention épidémiologie – Economie de la santé – Odontologie légale	56-02
Mme	Camille	LACAULE	Orthopédie dento-faciale	56-01
M.	Antoine	LAFITTE	Orthopédie dento-faciale	56-01
Mme	Léa	MASSE	Prothèse dentaire	58-01
Mme	Aude	MENARD	Prothèse dentaire	58-01
M	Florian	PITEU	Prothèse dentaire	58-01
Mme	Rawen	SMIRANI	Parodontologie	57-01
Mme	Florianne	VILLAT	Dentisterie restauratrice et endodontie	5801
M.	Clément	VACHEY	Odontologie conservatrice – Endodontie	58-01
M	Paul	VITIELLO	Prothèse dentaire	58-01
Mme	Sophia	ZIANE	Odontologie conservatrice – Endodontie	58-01
Mme	Laurie	FUCHS	Odontologie pédiatrique	56-01

Remerciements

A notre Président de thèse

Madame la Professeur Marie-José BOILEAU
Professeur des Universités – Praticien Hospitalier
Sous-section Orthopédie dento-faciale – 56-01

Merci de m'avoir fait l'honneur de présider la soutenance de ma thèse de fin d'étude.

A notre Directeur de thèse

Monsieur le Docteur Johan SAMOT
Professeur des Universités – Praticien Hospitalier
Sous-section Biologie Orale – 57-01

Merci pour votre patience et vos précieux conseils lors de ces deux dernières années, entre blocages administratifs et crise sanitaire.

A notre Rapporteur de thèse

Madame la Docteur Olivia KEROUREDAN
Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier
Sous-section Dentisterie restauratrice et endodontie – 58-01

Merci pour tout ce que vous m'avez apporté durant mes études, notamment à Xavier Arnozan, que ce soit le savoir ou les sourires.

À notre Assesseur

Madame la Docteur Marie-Andrée SOL
Maître de conférences des Universités – Praticien Hospitalier
Sous-section Odontologie conservatrice – 58-03

Merci pour cette sixième année d'étude au sein de votre service, mémorable à bien des égards. Vous compter parmi les membres de mon jury est un honneur.

À mes amis

De Bordeaux et d'ailleurs, de (très) longue date ou plus récents, vous qui m'avez soutenu et supporté par votre aide, vos messages, vos éclats de rires et vos apéros. Enfin docteur, qui l'eut cru ? Je suis ce que je suis grâce à vous. Merci

À ma famille

Mon père, ma mère, Annabelle et Thomas, vous avez toujours été là pour moi et n'avez pas cessé de me pousser, me conseiller, me soutenir depuis la PACES jusqu'à cet accomplissement comme quoi, la fainéantise n'est pas une fatalité. Je vous aime

À mon oncle et mes feus grands-parents

Vous êtes les piliers de ma vie, mon ancre à la terre et les gardiens de mes valeurs les plus chères. Je vous dois le goût du travail et donc cette réussite. Je vous aime

À la famille COQUET

Vous m'avez accueilli et apporté un soutien incroyable tout au long des derniers longs mois d'écriture de ce manuscrit. Le confinement ne m'a jamais paru aussi léger ! Merci

À la famille AUDIBERT

Ma deuxième famille, qui me soutient depuis toujours, de manière indéfectible de par l'amour, le savoir et les valeurs qu'ils m'ont transmis. Je vous aime.

Au service d'odontologie du Centre Hospitalier d'Agen-Nérac

Cette année passée à vos côtés a été de loin l'année la plus formatrice de toutes mes études. Vos compétences immenses ne sont rien comparées à votre humanité. Merci pour tout.

Au Docteur Victor DE LEDINGHEN et son service

Pour votre accueil, vos conseils, votre soutien durant la première partie de ces travaux universitaires. Votre gentillesse m'a beaucoup touchée. Merci

À Pauline COLLET

Je n'aurais pas pu rêver meilleure binôme pour mes débuts hospitaliers, tu m'as apporté confiance, savoir, sourire et humanité, je te souhaite le meilleur.

Au DentuPicchu

Nono, Sassou, Lolo et Titi vous avez été les compagnons d'une incroyable expérience humaine et professionnelle que je n'oublierai jamais. Merci et ne changez rien por favooor !

À Raphaël, Élise et Nathan

Voisins, colocataires, compagnons de galère et de fortune, c'est avec vous que j'ai traversé ces années universitaires et c'est vous qui les avez rendues si mémorables. BWEPBWEP !! Je vous aime

À Johanna Coquet,

Tu m'as apporté tellement durant ces dernières années, ta douceur, ton savoir, ton aide et ton amour. Tu m'as rendu plus fort, plus confiant, plus serein et la suite nous attend encore. Je t'aime

À tous ceux que je n'ai pas pu citer, avec qui j'ai partagé ces belles années, collègues de travail ou de beuverie, sportifs, ou intellectuels, je vous remercie du fond du cœur.

Table des matières

I-	Introduction	10
II-	Rappels	10
1-	Anatomie	10
2-	Biologie de la sphère orale et santé parodontale	12
3-	Équilibre et santé parodontale	13
4-	Pathologies buccales	14
4.1-	La carie dentaire	14
4.2-	La maladie parodontale	15
5-	Hépatologie	22
5.1-	Anatomie	22
5.2-	Rôles du foie	22
6-	Non Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD)	23
6.1-	Physiopathologie	25
6.2-	Diagnostic	26
6.3-	Traitement	29
6.4-	Facteurs de risque chez les patients NAFLD	29
6.5-	Santé buccodentaire et facteurs de risque	31
III-	Matériels et Méthodes	35
1-	Schéma d'étude	35
2-	Stratégie de recherche	35
3-	Sélection des études	36
4-	Extraction des données de synthèse	36
IV-	Résultats	37
1-	État parodontal des patients atteints de NAFLD	37
2-	Impact du traitement de la parodontite sur l'évolution de la NAFLD	50
V-	Discussion	54
VI-	Conclusion	57

Table des figures

Figure 1 : Schéma de l'organisation de l'organe dentaire (4).....	11
Figure 2 : Carie dentaire (12).....	15
Figure 3 : Les complexes bactériens de Socransky (13).....	16
Figure 4 : Gingivite liée à la plaque (crédit : Dr Éric LEGRAND)	18
Figure 5 : Lésions parodontales (crédit Dr Éric LEGRAND)	19
Figure 6 : Parodontite ulcéro-nécrotique (18)	20
Figure 7 : Anatomie du foie (22).....	22
Figure 8 : Les différents stades de la NASH (25).....	24
Figure 9 : Coupe histologique de tissus hépatique NASH	25
Figure 10 : Inspiré de l'organigramme d'évaluation et de surveillance de la NAFLD lors de la présence de facteurs de risque métaboliques. (27)	28
Figure 11 : Répartition de la population en fonction de son niveau d'IMC depuis 1997 (41).....	31

Table des tableaux

Tableau 1: Tableau de consultation diagnostique pour la santé gingivale ou la gingivite induite par la plaque dentaire en pratique clinique. (5).....	14
Tableau 2 : Classification de la parodontite en fonction des stades définis par la gravité (en fonction du niveau de perte d'attachement clinique inter dentaire, de perte osseuse radiographique et de perte dentaire), de la complexité et de l'étendue et de la distribution (15) 19	19
Tableau 3 : Classification de la parodontite basée sur des grades qui reflètent les caractéristiques biologiques de la maladie, y compris la preuve ou le risque de progression rapide, réponse au traitement anticipée et effets sur la santé systémique (15).....	20
Tableau 4 : Différentes techniques de mesure de l'élasticité hépatique ROI = Region Of Interest (région d'intérêt) (27).....	27
Tableau 5 : Extraction des données concernant les différents articles sélectionnés dans l'axe "État parodontal des patient atteints de NAFLD"	49
Tableau 6 : Extraction des données concernant les différents articles sélectionnés dans l'axe « Impact du traitement de la parodontite sur l'évolution de la NAFLD »	53

Table des abréviations

ALAT	Alanine Aminotransférase
ASAT	Aspartame Aminotransférase
BPE	Basic Periodontal Examination
CAL	Clinical level Attachment
CRP	C-reactive protein
DOSS	Dentistry and Oral Sciences Source
FLI	Fatty Liver Index
FS	Fibrosis Score
GLP-1	Glucagon-like peptide-1
HSI	Hepatic Steatosis Index
IMC	Indice de Masse Corporelle
IRR	Incidence Risk Ratio
MCV	Maladie Cardiovasculaire
NAFLD	Non-Alcoholic Fatty Liver Disease
NASH	Non-Alcoholic Steatohepatitis
NFS	NAFLD Fibrosis Score
PD	Probing Pocket Deep
PNPLA3	Patatin-like phospholipase domain containing protein 3
SS	Stéatose Simple
TM6SF2	Transmembrane 6 superfamily member 2
UDCA	Acide Ursodeoxycholique
US-FLI	United States Fatty Liver Index
USON	Ultrasonography Scan
US-FLI	United States Fatty Liver Index
USON	Ultrasonography Scan

I- Introduction

Les habitudes alimentaires sont en constante évolution en parallèle avec nos modes de vie. En Occident, la sédentarisation et notre alimentation de plus en plus riche en graisses et en sucres ont fait exploser l'incidence de maladies comme l'hypertension, le diabète, la carie dentaire, la parodontite et en ont également fait émerger de nouvelles. C'est le cas de la maladie de NASH (Non-Alcoholic Steatohepatitis). Inconnue, il y a encore une trentaine d'années, elle est aujourd'hui considérée par certains comme la maladie du 21ème siècle. Très dépendante de l'alimentation et du mode de vie, son diagnostic reste compliqué car relativement tardif du fait du peu de marqueurs précoces observables. Or, le caractère alimentaire de cette maladie intervient dans d'autres pathologies, notamment la carie dentaire, le diabète ou encore l'obésité. L'étude de la relation entre ces pathologies pourrait nous permettre d'obtenir un outil de diagnostic précoce de la maladie de Nash et, à notre échelle, de lutter contre ce problème de santé publique.

II- Rappels

1- Anatomie

La région buccale est la portion initiale du tube digestif où s'effectue la mastication et l'insalivation des aliments - première étape de la digestion.

Elle comprend le vestibule extradentaire et, à l'intérieur des arcades dentaires, la cavité buccale proprement dite. Le vestibule est limité en dehors par les lèvres et les joues. La cavité buccale comprend le plancher buccal formé par les deux mylo-hyoïdiens, la masse musculaire de la langue et, latéralement, les glandes sub-linguales. Au-dessous du plancher se placent les ventres antérieurs du digastrique et, latéralement, les glandes sub-mandibulaires.

Le toit de la cavité buccale est représenté par le palais dur et le voile du palais. Enfin, la cavité buccale est limitée, en arrière, par l'oropharynx (1–3).

Le parodonte

Il constitue l'ensemble des tissus de soutien de la dent (fig. 1).

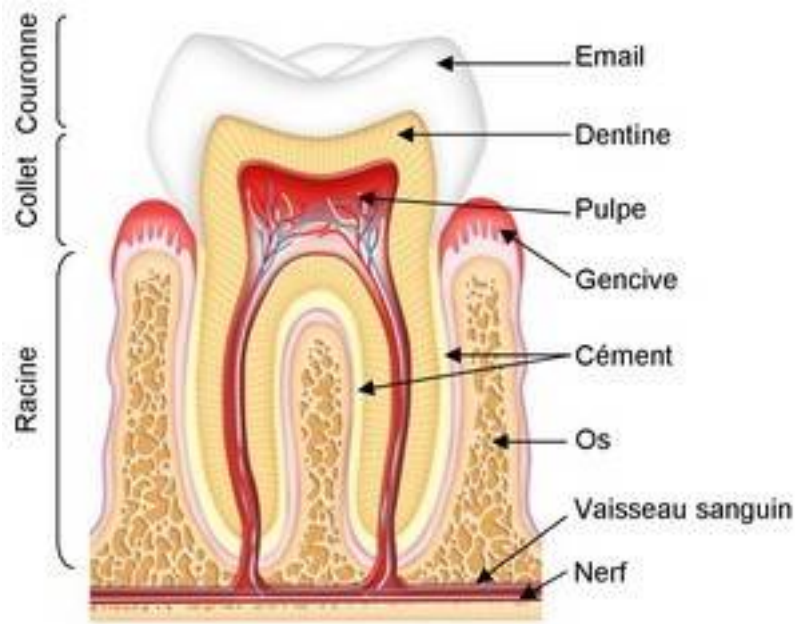


Figure 1 : Schéma de l'organisation de l'organe dentaire (4)

La muqueuse

L'os alvéolaire est recouvert d'une muqueuse variable selon la zone considérée :

- La muqueuse alvéolaire, mobile et non kératinisée qui fait suite à la muqueuse jugale et labiale.
- La gencive attachée, adhérente au plan osseux sous-jacent qui fait suite à la muqueuse alvéolaire.
- La gencive libre : elle constitue le prolongement de la gencive attachée et affleure la surface des couronnes. Les espaces interdentaires sont comblés par cette gencive qui forme les papilles interdentaires.

Le ligament desmodontal

C'est un tissu conjonctif en continuité avec le chorion de la gencive ayant pour fonction l'amortissement des contraintes et la transmission d'information en jouant le rôle de propriocepteur et de nocicepteur.

L'os alvéolaire

L'os alvéolaire est une structure osseuse spongieuse en remaniement constant, recouverte d'une fine couche corticale dure. Celui-ci est parsemé de foramens permettant les échanges d'éléments entre les différentes structures

Le ciment

Le ciment est un tissu conjonctif, avasculaire, minéralisé à hauteur de 65% et recouvrant la totalité de la racine dentaire (à l'exception de l'apex) relié au ligament desmodontal.

Les dents

Les dents sont composées d'une couronne et d'une racine, elles-mêmes formées de plusieurs structures/tissus de dureté variable. L'émail (minéralisé à 96%, de couleur blanche sans capacité de régénération) et la dentine (tissu conjonctif minéralisé à hauteur de 70% jaunâtre et translucide se remaniant tout au long de sa vie) encoffrent la pulpe, le pédicule dentaire constitué d'une veine, d'une artère et d'un complexe nerveux sensitif provenant du nerf trijumeau (V).

2- Biologie de la sphère orale et santé parodontale

La cavité buccale présente un écosystème complexe physiologique dont la flore commensale est constituée d'une communauté biotique comptant environ 10^{10} individus appartenant à plus de 500 espèces différentes. Cette communauté est en évolution constante (4).

Bactériologie

À la naissance, la contamination de la cavité buccale par des bactéries aérobies et anaérobies telles que *Actinomyces*, *Bacteroides* et *Fusobacterium* est rapide. L'apparition de la denture temporaire modifie cette flore avec l'apparition de *Streptococcus mutans* et *sanguis*.

Les changements hormonaux observables à la puberté ou lors de la grossesse favorisent l'apparition de *Porphyromonas* et *Prevotella* ou encore *Lactobacillus sp* et *Veillonella sp*, dont le nombre d'individus diminue dès le pic hormonal franchi. La communauté biotique atteint une certaine stabilité à l'âge adulte.

Les sites écologiques

Quatre sites écologiques peuvent être distingués chez l'adulte : la langue et les muqueuses, la salive où les *Streptococcus* sont majoritaires, l'espace sous gingival et les surfaces dentaires. Le biofilm dentaire est une communauté de micro-organismes adhérents à une surface et englués dans une matrice de polymères. Cette dernière, bien que physiologique, devient un site résolument pathologique si sa prolifération est incontrôlée, et représente un élément majeur de déséquilibre de l'écosystème buccal dans nos sociétés.

Variables physico-chimiques

- Température : elle est constante et comprise entre 34 – 36 °C permettant la croissance d'un grand nombre d'espèces. Elle peut varier temporairement durant l'alimentation.
- pH : il est proche de la neutralité (6,7 à 7,3) grâce à la présence de systèmes tampons salivaires. Le pH peut varier durant l'alimentation et par le métabolisme bactérien. Le site sous-gingival baigne dans le fluide gingival qui ne possède pas de système tampon. Le pH y est donc légèrement plus basique entre 7,5 à 8,5.
- Présence d'O₂ : la grande diversité dans les concentrations en O₂ permet la croissance des bactéries aérobies micro-aérophiles, anaérobies facultatives et anaérobies strictes.
- Nutriments : le niveau de la plupart des populations bactériennes est fortement corrélé à la disponibilité en substrats, disponibles en plus grande quantité dans l'espace supra-gingival qu'en sous-gingival.

3- Équilibre et santé parodontale

La santé parodontale est définie comme l'absence d'inflammation cliniquement détectable (tableau 1). La santé gingivale peut être observée sur un parodonte intact, sur un parodonte réduit (ex : certaines formes de récession gingivale suite à une élévation coronaire) ou chez le patient avec des antécédents de parodontite mais stabilisé. Sur un parodonte intact, ou un parodonte réduit mais stable, la santé gingivale est définie par l'absence d'érythème, d'œdème, de symptômes décrits par le patient, d'un saignement au sondage < 10 % et une profondeur de sondage ≤ 3 mm.

Intact periodontium	Health	Gingivitis
Probing attachment loss	No	No
Probing pocket depths (assuming no pseudo pockets) ^a	≤3 mm	≤3 mm
Bleeding on probing ^a	<10%	Yes (≥ 10%)
Radiological bone loss	No	No
Reduced periodontium Non-periodontitis patient	Health	Gingivitis
Probing attachment loss	Yes	Yes
Probing pocket depths (all sites & assuming no pseudo pockets) ^a	≤3 mm	≤3 mm
Bleeding on probing ^a	<10%	Yes (≥ 10%)
Radiological bone loss	Possible	Possible

Tableau 1: Tableau de consultation diagnostique pour la santé gingivale ou la gingivite induite par la plaque dentaire en pratique clinique. (5)

Cette santé parodontale dépend de l'équilibre des facteurs précédemment cités et de la capacité de résilience de chaque niche écologique, ce qui explique la possibilité qu'une niche soit atteinte sans, pour autant, impacter l'ensemble de la cavité orale. L'homéostasie de la cavité buccale repose sur trois types de facteurs étroitement dépendants les uns des autres : la flore, l'hôte et les facteurs exogènes. Parmi les facteurs exogènes, l'alimentation, la prise de médicaments, l'hygiène buccale, le tabagisme, le port de prothèses, sont autant de facteurs qui peuvent affecter directement l'environnement buccal (6).

4- Pathologies buccales

4.1- La carie dentaire

La maladie carieuse est une pathologie infectieuse, multifactorielle et transmissible, qui se manifeste symptomatiquement par des lésions déminéralisantes des surfaces dentaires (émail, cément, dentine) sous l'action des acides organiques produits par des bactéries buccales (fig. 2) (7,8).

Cette maladie est dite multifactorielle car son apparition et son développement sont liés à la concomitance de trois facteurs étiologiques - la présence de bactéries cariogènes, de sucres fermentescibles consommés par celles-ci et une réponse de l'hôte qui ne permettra pas de contrebalancer les deux premiers éléments (7).

Facteurs favorisants

En plus des trois facteurs principaux précédemment évoqués, d'autres facteurs secondaires favorisent la survenue de l'atteinte carieuse comme la flore bactérienne, une hygiène bucco-dentaire inadéquate ou insuffisante, des attaques acides répétées ou prolongées, du grignotage sucré, des malpositions dentaires ou le port de prothèses.

Actuellement, 3,5 milliards de personnes dans le monde sont porteurs de ces lésions (9).



Figure 2 : Carie dentaire (12)

4.2- La maladie parodontale

La maladie parodontale est une affection chronique qui regroupe l'ensemble des pathologies inflammatoires ou dégénératives affectant les tissus de soutien de la dent.

4.2.1) Étiologie de la maladie parodontale

La maladie parodontale semble être la plus ancienne affection orale connue. Bien avant la carie dentaire, elle impactait le genre Homo (2,5 à 3 millions d'années AEC), chez *Australopithecus africanus*, plus ancien représentant de notre famille (10), et *Australopithecus robustus* (1,5 à 2 millions d'années) et membre d'une lignée évolutive différente mais également atteinte par la pathologie (11). La maladie parodontale est également présente chez certains animaux domestiques ou captifs (chien, chat, dauphins, etc...) (12).

D'abord imputée à des défauts constitutionnels de l'individu, l'étiologie de la maladie parodontale est, à partir des années 1960, rapportée plus grandement à l'activité bactérienne. Certains travaux tels ceux de Loe et Theilade, permettent l'apparition de la théorie de la plaque non spécifique dans laquelle seule l'augmentation de la quantité de plaque, nonobstant sa qualité, était pathologique. Au milieu des années 70, les travaux de Newman et Socransky supplantent cette théorie et la remplacent par celle de la plaque spécifique qui prend en compte la qualité de la plaque dentaire.

En 1998, Socransky et coll. parviennent à identifier et regrouper certaines bactéries qui, ensemble, sont responsables de l'apparition de pathologies. Ils les classent en différents groupes : les complexes bactériens, codés par couleur ; orange pour une implication modérée dans l'apparition de la maladie, rouge pour une implication importante (fig. 3) (13).



Figure 3 : Les complexes bactériens de Socransky (13)

L'association de ces microorganismes, combinée à la notion de biofilm décrite comme « une association de bactéries (d'une même espèce ou de plusieurs espèces) adhérant à une surface, au sein d'une matrice d'exopolymères sécrétée par les bactéries elles-mêmes, parcourue par des canaux aqueux ouverts contenant différents nutriments » (14) signe l'avènement de la théorie de la plaque écologique qui considère la plaque dentaire comme un écosystème composé d'interactions complexes, en partie responsable de la maladie parodontale.

4.2.2) Mécanismes physiopathologiques : Réponse de l'hôte

La pathogénie de la maladie parodontale dépend de deux mécanismes :

- L'action directe du pouvoir invasif des micro-organismes ou indirecte par la synthèse de substances à action lytique sur les tissus parodontaux ;
- La réponse insuffisante des systèmes de défense occasionnant une lyse des tissus suite à la réponse inflammatoire et/ou immunitaire à l'agression bactérienne.

De cette relation infection/réponse de l'hôte, quatre conditions nécessaires mais insuffisantes pour l'établissement de la maladie parodontale sont définies (Socransky et Haffajee, 1998) :

- La présence de bactéries pathogènes anaérobies Gram- en nombre suffisant pour dépasser le seuil de tolérance de l'organisme ;
- L'absence de bactéries protectrices aérobies Gram+ antagonistes des précédentes ;
- La présence d'un environnement dento-gingival favorable au développement et l'expression des facteurs de virulence des bactéries ;
- Une réponse inadéquate innée et/ou acquise du système de défense local et/ou systémique.

C'est la fréquence et l'intensité de l'expression de ces critères qui qualifient selon Page et Schroeder, l'évolution et la sévérité de la maladie, concept repris dans la nouvelle classification des maladies parodontales de Chicago (15).

4.2.3) Classification

Ces pathologies se divisent en plusieurs catégories : les pathologies gingivales sur parodonte intact ou réduit, les parodontites et les autres conditions affectant le parodonte.

4.2.3.a) Les pathologies gingivales sur parodonte intact ou réduit (5)



Figure 4 : Gingivite liée à la plaque (crédit : Dr Éric LEGRAND)

La gingivite correspond à une inflammation limitée au parodonte superficiel sans extension à l'os sous-jacent et possède un caractère de réversibilité qui la différencie de la parodontite. Elles se divisent en deux catégories :

A. Gingivites induites par la plaque

Elles sont associées au biofilm uniquement et peuvent être modifiées par des facteurs systémiques (tabagisme, hyperglycémie, nutrition, agents pharmacologiques, stéroïdes sexuels, affections hématologiques) et/ou locaux (facteurs de rétention de plaque, xérostomie) (fig.4).

B. Gingivites non induites par la plaque

Elles peuvent être dues à des désordres génétiques, des troubles du développement, infections spécifiques d'origine bactérienne, virale ou fongique, pathologies inflammatoire et immunitaire, processus réactionnels, tumeurs (pré)néoplasiques, maladies nutritionnelles, endocriniennes et métaboliques, lésions traumatiques physiques ou chimiques, pigmentations gingivales.

4.2.3.b) La parodontite (15)

La parodontite est une lésion inflammatoire avancée du parodonte, et souvent la conséquence d'une gingivite. La présence de certaines bactéries et une réponse inflammatoire intense entraînent la destruction des tissus de soutien de la dent (cf. Physiologie) (fig. 5).

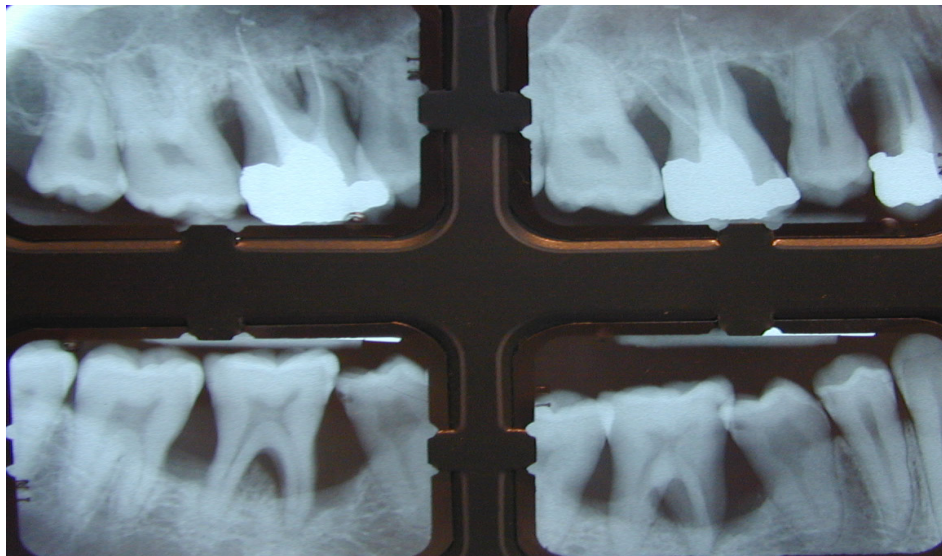


Figure 5 : Lésions parodontales (crédit Dr Éric LEGRAND)

Les parodontites sont diagnostiquées et pronostiquées selon des grades et des stades (tableau 2 et 3).

Periodontitis stage		Stage I	Stage II	Stage III	Stage IV
Severity	Interdental CAL at site of greatest loss	1 to 2 mm	3 to 4 mm	≥5 mm	≥5 mm
	Radiographic bone loss	Coronal third (<15%)	Coronal third (15% to 33%)	Extending to middle or apical third of the root	Extending to middle or apical third of the root
	Tooth loss	No tooth loss due to periodontitis		Tooth loss due to periodontitis of ≤4 teeth	Tooth loss due to periodontitis of ≥5 teeth
Complexity	Local	Maximum probing depth ≤4 mm Mostly horizontal bone loss	Maximum probing depth ≤5 mm Mostly horizontal bone loss	In addition to stage II complexity: Probing depth ≥6 mm Vertical bone loss ≥3 mm Furcation involvement Class II or III Moderate ridge defect	In addition to stage III complexity: Need for complex rehabilitation due to: Masticatory dysfunction Secondary occlusal trauma (tooth mobility degree ≥2) Severe ridge defect Bite collapse, drifting, flaring Less than 20 remaining teeth (10 opposing pairs)
		Extent and distribution			
Add to stage as descriptor		For each stage, describe extent as localized (<30% of teeth involved), generalized, or molar/incisor pattern			

Tableau 2 : Classification de la parodontite en fonction des stades définis par la gravité (en fonction du niveau de perte d'attachement clinique inter dentaire, de perte osseuse radiographique et de perte dentaire), de la complexité et de l'étendue et de la distribution (15)

Periodontitis grade			Grade A: Slow rate of progression	Grade B: Moderate rate of progression	Grade C: Rapid rate of progression
Primary criteria	Direct evidence of progression	Longitudinal data (radiographic bone loss or CAL)	Evidence of no loss over 5 years	<2 mm over 5 years	≥2 mm over 5 years
	Indirect evidence of progression	% bone loss/age	<0.25	0.25 to 1.0	>1.0
		Case phenotype	Heavy biofilm deposits with low levels of destruction	Destruction commensurate with biofilm deposits	Destruction exceeds expectation given biofilm deposits; specific clinical patterns suggestive of periods of rapid progression and/or early onset disease (e.g., molar/incisor pattern; lack of expected response to standard bacterial control therapies)
Grade modifiers	Risk factors	Smoking	Non-smoker	Smoker <10 cigarettes/day	Smoker ≥10 cigarettes/day
		Diabetes	Normoglycemic / no diagnosis of diabetes	HbA1c <7.0% in patients with diabetes	HbA1c ≥7.0% in patients with diabetes

Tableau 3 : Classification de la parodontite basée sur des grades qui reflètent les caractéristiques biologiques de la maladie, y compris la preuve ou le risque de progression rapide, réponse au traitement anticipée et effets sur la santé systémique (15)

A. Parodontite « induite par la plaque »

Souvent consécutive à la gingivite, cette lésion inflammatoire est la résultante de l'interaction entre le biofilm bactérien et les réactions immunitaires de l'hôte.

B. Pathologies parodontales ulcéro-nécrotiques

Il s'agit d'une inflammation aiguë à progression rapide de la gencive (gingivite nécrotique) susceptible de progresser vers le parodonte profond et d'évoluer rapidement vers la perte d'attache et une destruction du support osseux (parodontite nécrotique).

Ce genre de pathologies parodontales est dû en général à une baisse de l'immunité ou une altération temporaire de la santé générale : nutrition, stress, tabac, malposition dentaire etc.



Figure 6 : Parodontite ulcéro-nécrotique (18)

4.2.3.c) Autres conditions affectant le parodonte (16)

A. Parodontites comme manifestations cliniques de pathologies systémiques

Certaines pathologies d'ordre systémique ont un impact majeur sur la perte des tissus parodontaux et influencent le degré d'inflammation parodontale et le pouvoir pathogène des maladies parodontales. Les tissus de soutien de la dent sont donc impactés indépendamment du fait de la parodontite ou d'autres maladies affectant les tissus parodontaux (granulomatose, ostéolyse idiopathique massive Gorham Stout).

B. Lésions endo-parodontales

La lésion endo-parodontale est caractérisée par la présence simultanée d'une lésion d'origine endodontique et d'une lésion parodontale dont les évolutions ont abouti à la communication entre ces dernières.

C. Abcès parodontaux

Ce sont des foyers infectieux purulents, localisés, situés au sein du parodonte et entraînant la destruction de celui-ci.

4.2.4) Facteurs de risque des maladies parodontales (17)

La maladie parodontale est considérée comme un désordre métabolique, elle est donc extrêmement liée aux autres affections systémiques, et, de surcroît, impactée par un grand nombre de facteurs, endogènes ou exogènes, modifiables (tabagisme, hygiène orale, modification hormonale, traitement médicamenteux, stress) ou non (âge, hérédité) et pouvant être associés à d'autres conditions médicales (maladies cardiovasculaires, troubles consécutifs à la grossesse, arthrite rhumatoïde, etc..).

Certaines affections partagent avec la parodontite des influences réciproques quant à leur apparition et leur développement telles que le diabète ou la NAFLD (Non Alcoholic Fatty Liver Disease). De ce fait, le contrôle de cette maladie s'avère primordial pour la bonne gestion de ces pathologies associées (18).

5- Hépatologie

5.1- Anatomie

Le foie est l'organe le plus volumineux de l'organisme humain. Il appartient au système digestif et assure de nombreuses fonctions, vitales à l'organisme.

Le foie se divise en quatre lobes inégaux ; les lobes hépatiques droit et gauche au milieu desquels sont situés les lobes carré et caudé. Sa vascularisation est assurée par deux vaisseaux majeurs qui sont l'artère hépatique et la veine porte.

Le foie est parcouru par un grand nombre de voies biliaires, parallèles aux vaisseaux sanguins. Elles collectent la bile et la mènent à la sortie du foie où elle est utilisée pour la digestion (19).

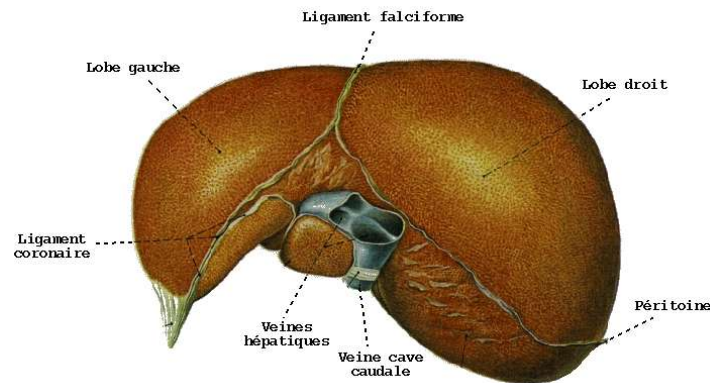


Figure 7 : Anatomie du foie (22)

5.2- Rôles du foie

Le foie remplit globalement quatre fonctions essentielles dans notre organisme :

5.2.1) Métabolisme des glucides et lipides

Les glucides (glucose, fructose, galactose) et les lipides sont transformés respectivement en glycogène et en triglycérides et sont stockés au sein des hépatocytes pour pallier les besoins de l'organisme.

5.2.2) Synthèse des protéines sanguines

A partir des protéines et acides aminés issus de la digestion, les hépatocytes synthétisent la majorité des protéines sanguines (l'albumine, les globines et les facteurs de la coagulation).

5.2.3) Détoxification

Certaines substances qui arrivent au foie sont toxiques pour l'organisme. C'est le cas de l'éthanol et l'acétaldéhyde qui ont un effet toxique sur les cellules hépatiques : elles perturbent gravement leur fonctionnement et entraînent la stéatose hépatique alcoolique. Le rôle du foie est de dégrader ces substances en produits non toxiques afin de permettre leur élimination.

5.2.4) Production de la bile

Les acides biliaires et d'autres composants de la bile, produits continuellement, interviennent dans la digestion des graisses qui se déroule dans l'intestin grêle.

6- Non Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD)

La maladie du foie gras, stéatopathie métabolique ou encore stéatopathie non alcoolique (*non alcoholic fatty liver disease*, NAFLD) est un terme générique désignant un spectre de pathologies caractérisées par l'accumulation de graisses dans le foie (20). C'est un trouble métabolique comme l'obésité ou encore le diabète, avec lesquels elle partage des facteurs de risques communs. La NAFLD inclut :

- La stéatose dite simple ou stéatopathie métabolique (SS ou NAFL) qui se caractérise par une accumulation anormale de graisses au sein d'au moins 5 % des hépatocytes à l'analyse histologique de la biopsie hépatique dans le cadre du syndrome métabolique en l'absence de consommation excessive d'alcool
- La forme inflammatoire ou stéatohépatite (*non alcoholic steatohepatitis*, NASH) : Elle se définit comme la manifestation hépatique d'un dysfonctionnement métabolique. Elle peut être accompagnée d'une fibrose, débutante ou extensive et est susceptible d'évoluer vers la fibrose hépatique avancée et la cirrhose hépatique dans son stade le plus grave (fig. 8).

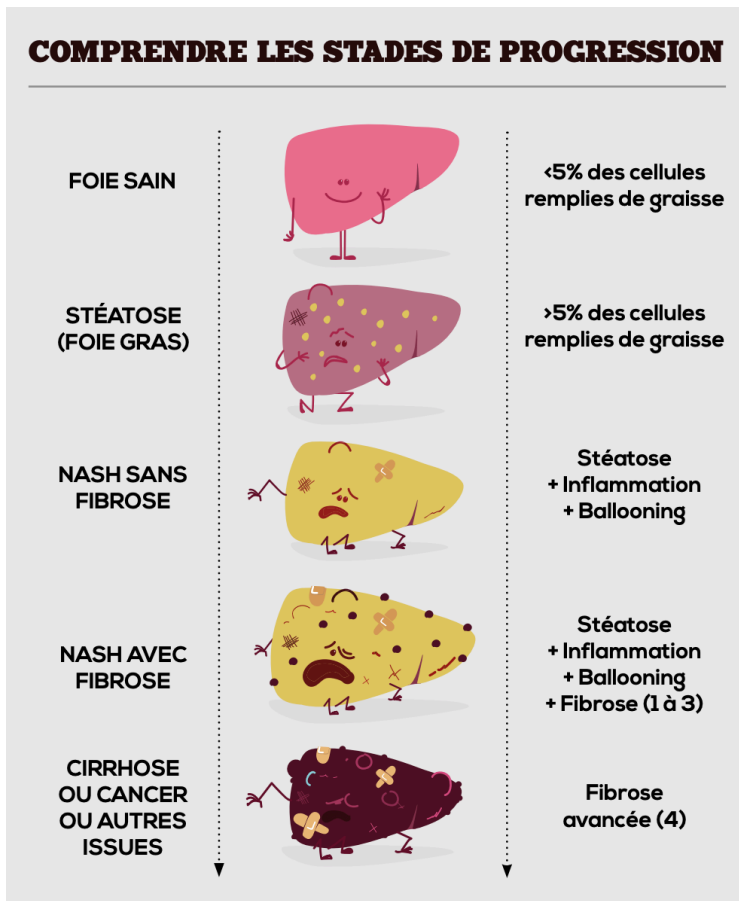


Figure 8 : Les différents stades de la NASH (25)

Bien que sa prévalence exacte soit inconnue en raison de la difficulté à diagnostiquer les patients asymptomatiques et de la disparité de la maladie selon les pays et les régions du globe, la NAFLD est la première cause de maladie chronique du foie et constitue une indication reconnue pour la transplantation hépatique.

Aux États-Unis, la prévalence de la NAFLD est estimée entre 15 et 46 % et celle de la NASH entre 3 et 5 % (21)(22).

En Europe, on admet qu'environ 20 à 25 % de la population souffre de NAFLD dans l'une de ses formes. Si l'on se restreint à la forme inflammatoire hépatique qu'est la NASH, on estime sa prévalence à environ 3-6 % dans la population générale, mais pouvant s'élever jusqu'à 30 % chez des patients atteints d'obésité morbide et de diabète.

6.1- Physiopathologie (23)

La stéato-hépatite non alcoolique (aussi appelée stéato-hépatite métabolique ou NASH, « Non Alcoholic Steato Hepatitis ») est une pathologie caractérisée par :

- Un tableau histologique de stéatose >5% (> 5,6 % en quantification par spectroscopie ou IRM(24)) et d'hépatite (avec ou sans fibrose)
- Des lésions caractéristiques de l'hépatite : ballonnisation, nécrose, inflammation et corps de Mallory (fig. 9).

Ce tableau clinique peut être accompagné d'anomalies du bilan hépatique (augmentation du taux d'ASAT (aspartame aminotransférase) par rapport au taux d'ALAT (alanine aminotransferase) ou de Gamma GT (GGT) dans le sang)

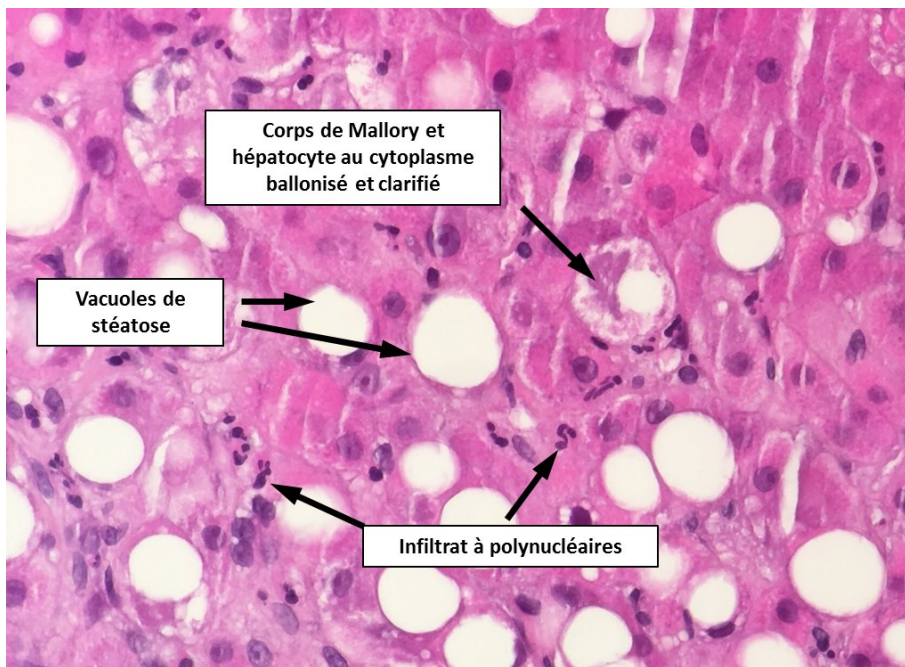


Figure 9 : Coupe histologique de tissu hépatique NASH

C'est une atteinte progressive dont les symptômes, souvent silencieux ou non spécifiques, rendent cette maladie difficile à diagnostiquer. Par conséquent, les patients atteints de NASH peuvent ne pas connaître leur état avant les stades les plus avancés de la maladie où des symptômes néanmoins non spécifiques peuvent apparaître tels que perte d'appétit, gonflement des membres inférieurs, confusion, trouble de l'élocution, ictère, ascite, etc.

La première cause de mortalité chez les patients atteints de NASH demeure les pathologies cardiovasculaires dont la NASH est un facteur de risque important (25).

6.2- Diagnostic

L'examen histologique d'une biopsie hépatique, pour le dépistage de la maladie, est le *gold standard*. Cependant, ce test demeure onéreux, invasif et nécessite un haut niveau d'expertise pour son interprétation. Il n'est donc pas optimal au regard de la prévalence de la NAFLD.

Le plus souvent, le diagnostic de stéatopathie métabolique repose sur un faisceau d'arguments cliniques et paracliniques, après exclusion des autres causes de maladies chroniques du foie. La stéatose hépatique est le plus souvent découverte de façon fortuite à l'imagerie. La cytolyse hépatique est le plus souvent modérée et prédominante sur les ALAT (alanine aminotransférase). L'inversion du rapport ASAT/ALAT (ASAT = aspartame aminotransférase), qui devient > 1 , est un marqueur du risque d'évolution vers une cirrhose. Un taux normal de transaminases peut coexister avec des formes sévères de stéatopathie métabolique qui, en raison de sa prévalence élevée, peut coexister avec d'autres maladies chroniques du foie avec lesquelles elle peut agir comme un cofacteur (fig. 10).

Il existe deux grandes familles de tests non invasifs pour évaluer la fibrose hépatique dans les maladies chroniques du foie : les tests sanguins et l'élastométrie hépatique. Les recommandations de l'EASL (*European Association for the Study of the Liver*) indiquent que les tests sanguins seuls ne sont pas suffisants pour poser un diagnostic fiable mais que, les résultats de ces tests, accompagnés de l'élastographie impulsionnelle (Fibroscan) sont des procédures acceptables pour identifier les patients à faible risque de fibrose avancée et/ou de cirrhose (26).

L'élastographie hépatique (27)

Le principe de l'élastographie hépatique repose sur l'émission d'une onde de cisaillement dont la vitesse de propagation à travers le foie est directement proportionnelle à l'élasticité des tissus le composant, et permet d'apprécier la gravité de la NAFLD. Des précautions doivent être prises au préalable et durant la mesure de l'élasticité hépatique afin de s'assurer de la pertinence et de la significativité clinique des résultats obtenus. Celles-ci sont liées au patient (état de jeûne, consommation d'alcool) ; à l'opérateur (expérience) et à la procédure de l'examen (site de mesure, choix de la sonde de l'élastographe, caractéristiques intrinsèques de l'examen).

TECHNIQUE	MÉTHODE	EXEMPLES	AVANTAGES	INCONVÉNIENTS
VTCE	Elastographie impulsionnelle	FibroScan (Echosens, France)	<ul style="list-style-type: none"> • Facile d'apprentissage et d'utilisation, au lit du patient • Critères de qualité bien définis • Bonne reproductibilité • Nombreuses études d'évaluation • Bonne performance pour le diagnostic de la fibrose hépatique • Excellente performance pour le diagnostic de cirrhose • Valeur pronostique au cours de la cirrhose 	<ul style="list-style-type: none"> • Appareil spécifique • Taille de la ROI non modifiable • ROI de petite taille
Point SWE	Elastographie par ondes de cisaillement ponctuelles	<ul style="list-style-type: none"> • ARFI (Siemens Healthcare, Germany) • ElastPQ (Philips Healthcare, Netherlands) • Shear Wave Measurement (Hitachi Aloka Medical, Japan) 	<ul style="list-style-type: none"> • Intégré dans un appareil d'échographie • Possibilité de choisir la localisation de la mesure • Performance identique à celle du FibroScan pour le diagnostic de la fibrose et de la cirrhose 	<ul style="list-style-type: none"> • Unités en m/s seulement sur quelques appareils • Critères de qualité mal définis • ROI de très petite taille • Taille de la ROI non modifiable • Evaluation encore limitée • Peu d'études pronostiques
2D-SWE	L'élastographie par ondes de cisaillement bidimensionnelles	<ul style="list-style-type: none"> • ShearWave Elastography (SuperSonic Imagine, France) • Virtual Touch IQ (Siemens Healthcare, Germany) • Logiq E9 (GE Healthcare, UK) • Aplio 500 (Toshiba Medical Systems, UK) 	<ul style="list-style-type: none"> • Intégré dans un appareil d'échographie • Taille de la ROI plus importante qu'avec les autres appareils • Taille de la ROI modulable • Mesure en temps réel • Grande échelle de valeurs (2 à 150 kPa) • Performance identique à celle du FibroScan pour le diagnostic de la fibrose et de la cirrhose 	<ul style="list-style-type: none"> • Critères de qualité mal définis • Evaluation encore limitée • Peu d'études pronostiques
Elasto-IRM		<ul style="list-style-type: none"> • MR Touch (GE Healthcare, UK) • MRE (Philips Healthcare, Netherlands, Siemens Healthcare, Germany) 	<ul style="list-style-type: none"> • Peut être intégrée à une machine d'IRM • Possibilité d'examiner tout le foie • Excellente performance pour le diagnostic de la fibrose et de la cirrhose 	<ul style="list-style-type: none"> • Nécessite une IRM • Coût important • Faible disponibilité • Peu évaluée • Facteurs d'échec : obésité, claustrophobie

Tableau 4 : Différentes techniques de mesure de l'élasticité hépatique
ROI = Region Of Interest (région d'intérêt) (27)

Il n'existe pas, actuellement, de marqueur pour le diagnostic non-invasif de la NAFLD. Les marqueurs usuels, notamment les transaminases, ont une performance et une sensibilité insuffisantes pour diagnostiquer la pathologie mais ont une valeur de prédiction négative permettant, associés à l'imagerie, le bon diagnostic de la NAFLD, en excluant les causes secondaires de stéatose (infections virales, toxicité médicamenteuse...) (28). Une consommation

alcoolique quotidienne ≥ 30 g chez les hommes et ≥ 20 g chez les femmes doit également être écartée (29).

La stéatopathie métabolique, chez environ 15 à 20% des patients, évolue à travers différents degrés de fibrose vers une cirrhose et favorise l'apparition d'un carcinome hépato-cellulaire (22).

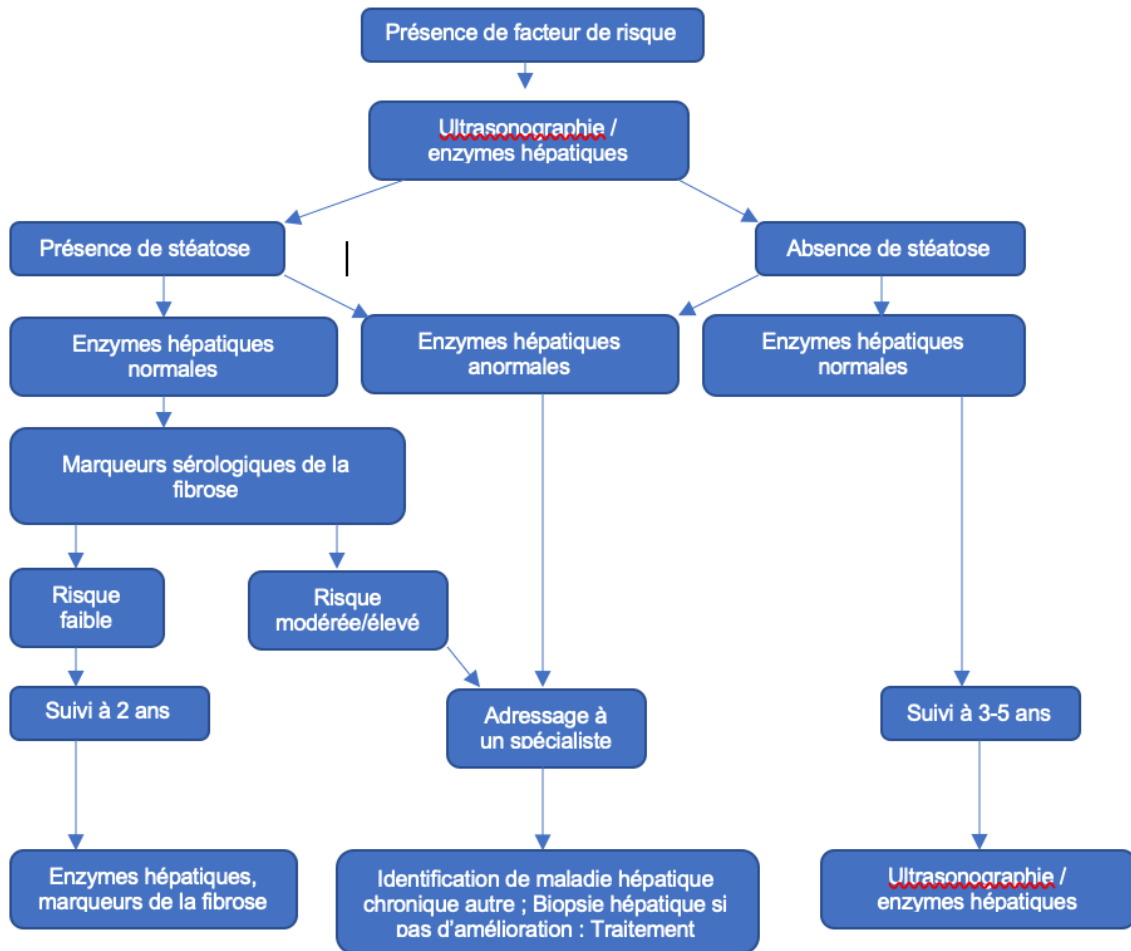


Figure 10 : Inspiré de l'organigramme d'évaluation et de surveillance de la NAFLD lors de la présence de facteurs de risque métaboliques. (27)

6.3- Traitement

Le traitement de la stéatohépatite non alcoolique, lorsqu'elle n'est pas encore parvenue à un stade de cirrhose, est basé sur le contrôle de chacun des facteurs de risques métaboliques. Ce traitement consiste notamment à :

- Limiter le surpoids en mettant en place régimes et exercice physique. (30)
- Combattre l'insulino-résistance par la prescription de médicaments qui améliorent la sensibilité des tissus périphériques à l'insuline (metformine, Glucagon-like peptide-1 (GLP-1), Vitamine E, ...), etc.
- Utiliser l'acide ursodeoxycholique (UDCA) qui visent à réduire le taux d'alanine aminotransferase (souvent couplé aux substances améliorant la sensibilité à l'insuline cités ci-dessus) (31)
- La déplétion en fer : dans la NAFLD, les taux de ferritine sont fréquemment élevés avec une saturation de la transferrine variable, indépendamment des polymorphismes génétiques de l'hémochromatose familiale. Il n'y a cependant pas de consensus sur l'efficacité de ce traitement qui n'est donc pas indiqué en première intention (32)
- Les techniques chirurgicales comme la chirurgie bariatrique lorsque la perte de poids, *via* les techniques non chirurgicales, n'est pas effective.

Le suivi de la NASH, parvenue à un stade de cirrhose, vise plutôt le dépistage précoce et la prise en charge de ses complications : ascite, encéphalopathie hépatique, carcinome hépatocellulaire etc... Dans les cas les plus graves, la transplantation hépatique peut être indiquée.

6.4- Facteurs de risque chez les patients NAFLD

Les facteurs de risque pour le développement de la stéatopathie métabolique sont :

- *Le diabète de type II* : une des causes de la NAFLD est une maladie du métabolisme liée à une résistance à l'insuline. Chez les patients en surpoids, l'organisme met une grande quantité d'insuline en circulation (hyper-insulinémie) afin de diminuer le taux de sucre dans le sang. Cela peut durer plusieurs années, mais, à un certain moment, la capacité sécrétrice du pancréas s'épuise, le taux d'insuline diminue dans le sang et le taux de glycémie augmente, donnant lieu à un diabète de type 2. De plus, l'hyper-insulinémie

perturbe le métabolisme des acides gras intra-hépatiques : ces troubles entraînent une stéatose.

- *L'obésité* : Elle est définie par un indice de masse corporelle $> 30 \text{ kg/m}^2$ et une adiposité centrale augmentée (tour de taille $> 88 \text{ cm}$ pour les femmes et $> 102 \text{ cm}$ pour les hommes).
- *Dyslipidémie* : Hypertriglycémie $> 1,7 \text{ mmol/l}$ et un taux d'HDL-cholestérol bas (inférieur à $0,5 \text{ g/l}$ pour les femmes et inférieur à $0,4 \text{ g/l}$ pour les hommes).
- *Hygiène de vie* : Alimentation riche en calories, excès de graisses notamment saturées, de sucres raffinés, un apport élevé en fructose, etc (33).
- *Génétique* : Plusieurs facteurs génétiques prédisposant à la NAFLD ont été identifiés, mais seul un faible nombre a été validé de façon robuste (34). L'association génétique la mieux caractérisée est celle avec le variant I148M du gène codant la production de la PNPLA3 (Patatin-like phospholipase domain containing protein 3) qui est associé à des formes plus sévères de la maladie.
De plus, l'expression génétique de la NAFLD est parfois corrélée avec d'autres pathologies. Récemment, il a été étudié que le variant E167K du gène TM6SF2 (*Transmembrane 6 superfamily member 2*) pourrait avoir une utilité pour stratifier les risques hépatique et cardiovasculaire des patients NAFLD (35), ou encore que l'expression de certains gènes de l'inflammation, exprimés dans le cadre d'une maladie de NASH est modifiée dans le foie non malade de certains patients obèses. (36)
- *Autres facteurs de risque secondaires* : D'autres facteurs de risque, communs avec d'autres pathologies comme le syndrome d'apnée du sommeil et le syndrome des ovaires polykystiques, peuvent aggraver la NAFLD (32).

6.5- Santé buccodentaire et facteurs de risque

6.5.1) Obésité et santé buccodentaire

L'obésité, en raison de sa composante alimentaire, partage de nombreux facteurs de risques avec les pathologies orales. De plus, la prévalence de l'obésité est en constante augmentation du fait d'une consommation toujours plus importante et enrichie de produits transformés (fig. 11) (37). Hors, comme une alimentation riche (sucres ajoutés, produits transformés, soda etc..) et pro inflammatoire favorise l'apparition de la NAFLD (33), elle favorise également l'apparition de maladies orales comme la carie dentaire ou la parodontite (8).

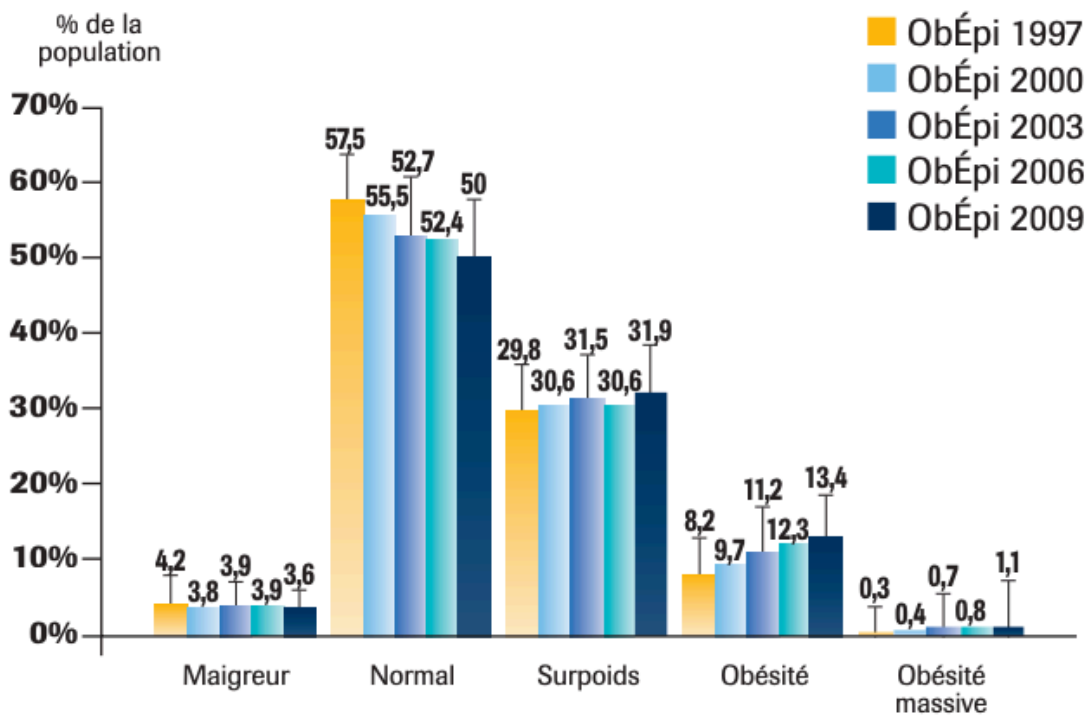


Figure 11 : Répartition de la population en fonction de son niveau d'IMC depuis 1997 (41)

6.5.2) Lien avec la cavité buccale : Relation diabète / parodontite (38) (39) (40)

Depuis les années 90 et les travaux de Harald Løe, une relation bidirectionnelle entre le diabète et la parodontite est avérée, le diabète étant un facteur de risque de la maladie parodontale, cette dernière étant une complication du diabète (41).

Cependant, malgré les très nombreuses études qui traitent et confirment cette interrelation, les mécanismes exacts sont encore méconnus et plusieurs pistes sont explorées :

- Biologique *via* certaines bactéries (l'espèce *Capnocytophaga* par exemple), ou des marqueurs de l'inflammation (cytokines pro-inflammatoires, TNF- α , CRP, IL-6, etc (42)) retrouvées en plus grande quantité chez les patients diabétiques ;
- Génétique : l'expression de certains gènes est nécessaire dans la mise en place de la parodontite et du diabète (43) ;
- Hérité : l'hérité est un facteur prouvé dans la transmission de la parodontite. Dans le cas du diabète, l'absence de transmission linéaire de la pathologie montre que ce trouble a une origine plus complexe et certainement polygénique (44).

Cependant, malgré cette inter connectivité des pathologies, le traitement de la maladie parodontale ne se révèle pas plus efficace chez un patient diabétique que chez un patient sain, que les résultats soient relevés à court ou à long terme (39,45,46). Il semblerait cependant que l'impact sur le diabète d'un traitement parodontal soit bénéfique mais les études ciblent en majorité le diabète de type II et les études sur le diabète de type I restent encore trop peu nombreuses pour pouvoir certifier un intérêt du traitement parodontal dans le cadre du traitement du diabète (39).

6.5.3) Santé buccodentaire et maladies cardiovasculaires (MCV)(47)

Dans la prise en charge odontologique, un patient présentant une pathologie cardiovasculaire est considéré comme à risque (infectieux, hémorragique et syncopal). Ainsi, certaines pathologies indiqueront des soins réalisés en milieu hospitalier (angor instable, infarctus du myocarde <6mois), d'autres nécessiteront d'adapter nos pratiques (limitation des anesthésies, contrôle de la tension ou du bilan sanguin avant les soins, report ou annulation de certains soins à risque). Dentistes et cardiologues en viennent donc régulièrement à travailler de concert pour la prise en charge d'un patient (48).

De plus, même si la relation de causalité entre elles n'est pas établie, la maladie parodontale représente un facteur de risque pour l'apparition de MCV tels l'infarctus du myocarde, l'atteinte des artères périphériques ou l'accident vasculaire cérébral, notamment à cause :

- Du lien entre parodontite et athérosclérose (49,50)
- La diffusion d'agents pathogènes (51) *via* une porte d'entrée dentaire. Cette diffusion, souvent causée par des interventions dentaires non chirurgicales et chirurgicales,

représente l'un des principaux responsables de l'endocardite infectieuse chez les sujets prédisposés aux maladies cardiaques.

- Des marqueurs de l'inflammation comme la CRP (C-reactive protein) (52,53) ou la HSP 65 (54).

Ces mécanismes sont similaires à ceux liant la santé orale aux autres troubles du métabolisme évoqués précédemment, et partagent des marqueurs communs.

6.5.4) Parodontite et NAFLD

Nous avons vu précédemment que les maladies concernant la cavité bucco-dentaire sont étroitement liées aux syndromes métaboliques y compris la NAFLD. Ces interrelations ont orienté les recherches visant les agents pathogènes responsables de la parodontite, en particulier *Porphyromonas gingivalis*, déjà reconnu facteur de risque dans d'autres maladies systémiques, et comme facteur de risque potentiel de l'établissement de la maladie de NASH (55). Des expériences *in vivo* sur des souris ont montré que l'injection intraveineuse de *Porphyromonas gingivalis* modifierait de manière significative l'expression des gènes concernant le métabolisme adipeux, celui du glucose, l'intolérance à ce dernier et l'insulinorésistance. Cela a pour conséquence l'augmentation de la masse adipeuse viscérale et l'apparition facilitée d'une NAFLD (18). L'infection par *Porphyromonas gingivalis* chez l'homme fournit des résultats similaires, confirmés par les études croisées, notamment pour les *Porphyromonas gingivalis* de type 4 (56). L'ensemble des modifications d'expression des gènes, de perturbations métaboliques et de répercussions sur les marqueurs de l'inflammation peut nous faire penser que la détection des pathologies de la cavité bucco-dentaire peut être efficace dans la lutte contre l'installation et l'évolution de la NAFLD.

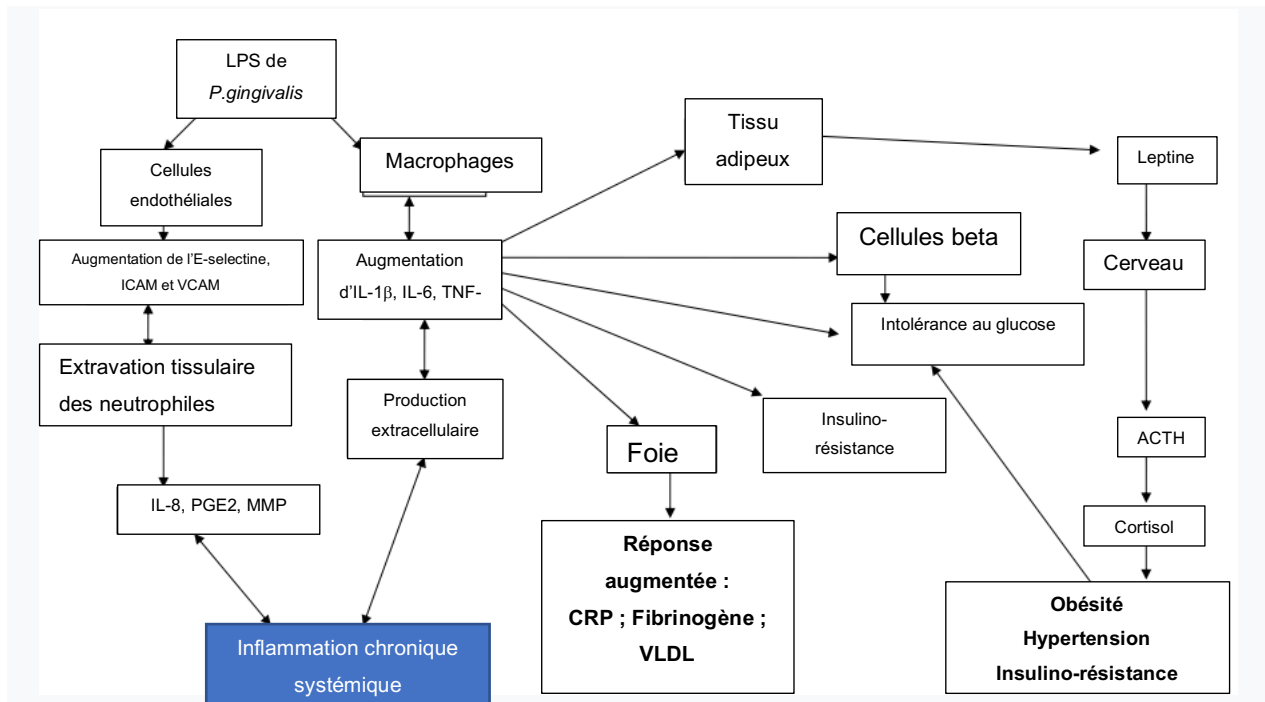


Figure 12 : Modèle illustrant comment l'infection parodontale contribue à l'inflammation systémique, altère l'équilibre des sucres et le diabète.

LPS = lipopolysaccharide, ICAM = intercellulaire molécule d'adhésion, VCAM = molécule d'adhésion cellulaire vasculaire, IL-8, IL-1β, -6 = interleukine-8, -1β, -6, PGE2 = prostaglandine E2, MMP = métalloprotéinase matricielle, CRP = protéine C-réactive, VLDL = lipoprotéine de très basse densité, ACTH = hormone adrénocorticotrope. (40)

La maladie de NASH est potentialisée par diverses affections telles que l'obésité et le diabète, étroitement liées à la parodontite. De même, l'alimentation saturée en graisses et en sucres a un impact sur la santé bucco-dentaire. Il est alors envisageable que des marqueurs tels que, dents cariées, absentes ou traitées, ou une maladie parodontale avérée, couplés à d'autres troubles du métabolisme (obésité, diabète etc..) puissent être utilisés pour rendre le diagnostic de NAFLD ou NASH plus précocement détectable.

Ainsi, l'objectif principal de cette revue systématique de la littérature visait à évaluer l'état parodontal de patients atteints de stéatose métabolique et de noter les associations entre affections parodontales et stades de la NAFLD. Nous chercherons également à évaluer si le traitement de la maladie parodontale a des répercussions ou non sur l'évolution de la NAFLD.

III- Matériels et Méthodes

1- Schéma d'étude

Pour répondre à nos deux objectifs, une revue systématique de la littérature a été réalisée. Afin de définir précisément le sujet de la revue et la question de recherche, la méthode PICO a été utilisée :

Population : Patients chez qui le diagnostic de NAFLD a été posé

Intervention : Mesures de paramètres parodontaux avant et/ou après traitement parodontal

Comparateurs : comparaison de la gravité de la NAFLD et des paramètres parodontaux mesurés avant et/ou après traitement parodontal

Résultats (outcomes) : Évaluation de la gravité de la NAFLD en fonction de la sévérité de la maladie parodontale et Influence du traitement parodontal sur l'évolution de la NAFLD

2- Stratégie de recherche

Quatre bases de données scientifiques ont été utilisées pour la recherche d'articles scientifiques :

- L'US National Library of Medicine (MEDLINE / Pubmed)
- Cochrane
- Scopus
- Dentistry and Oral Sciences Source

Des mots-clés, retenus et systématisés dans notre processus de recherche, ont été définis afin de répondre à deux axes intéressant le rapport entre la maladie parodontale et la NAFLD, et sont les suivants :

- État parodontal des patients atteints de NAFLD : (periodontitis OR periodontal status) AND (NAFLD OR NASH OR nonalcoholic fatty liver disease)
- Impact du traitement de la parodontite sur l'évolution de la NAFLD : (periodontitis OR periodontal disease) (NAFLD OR NASH OR nonalcoholic fatty liver disease) AND (treatment)

La recherche d'articles a été, d'une part, électronique *via* les bases de données précédemment citées et, d'autre part manuelle, au travers de la bibliographie des articles sélectionnés de manière électronique. La recherche d'articles a été conduite du 20/11/20 au 22/12/20. Nous n'avons pas fixé de date limite de publication des articles.

2.1) Critères d'éligibilité

Les critères d'éligibilité suivants ont été utilisés :

- Études épidémiologiques prospectives.
- Étude *in vivo* chez l'animal.
- Études rétrospectives se basant sur des données concernant la santé orale et hépatique acquises dans des études antérieures.

2.2) Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion suivants ont été utilisés :

- Revues de littérature, thèses, articles de conférences et chapitres de livres.
- Études sur la stéatohépatite alcoolique ou infectieuse.
- Études incluant des femmes enceintes.
- Études incluant des enfants.

3- Sélection des études

La sélection des articles a suivi un organigramme précis recoupant les différentes bases de données, afin d'éviter les doublons. Les articles scientifiques ont été sélectionnés, dans un premier temps, par la lecture du titre et des mots-clés. Le résumé était ensuite consulté afin de préciser la pertinence de la publication. Enfin, la lecture complète de l'article permettait de savoir si l'article pouvait être inclus, ou non, dans le corpus soumis à l'analyse systématique de la littérature.

4- Extraction des données de synthèse

Les articles retenus pour une lecture complète ont alors été analysés de manière systématique. Les données extraites sont : le titre, l'objectif de l'étude, la taille de l'échantillon, le type d'étude,

la durée de l'étude dans le cas d'études prospectives, les méthodes, les résultats, les limites de l'étude identifiées pendant son traitement, la discussion et la conclusion.

Les biais ont été relevés en s'appuyant sur le Cochrane Collaboration's risk of bias tool et le niveau de preuve des articles a été défini selon la classification des grades des recommandations.

IV- Résultats

Les résultats obtenus suite à la revue systématique seront présentés selon deux axes indépendants :

- État parodontal des patients atteints de NAFLD
- Impact du traitement de la parodontite sur l'évolution de la NAFLD

1- État parodontal des patients atteints de NAFLD

La sélection des articles a été réalisée selon le diagramme suivant (la même stratégie a été utilisée pour le deuxième axe abordé).

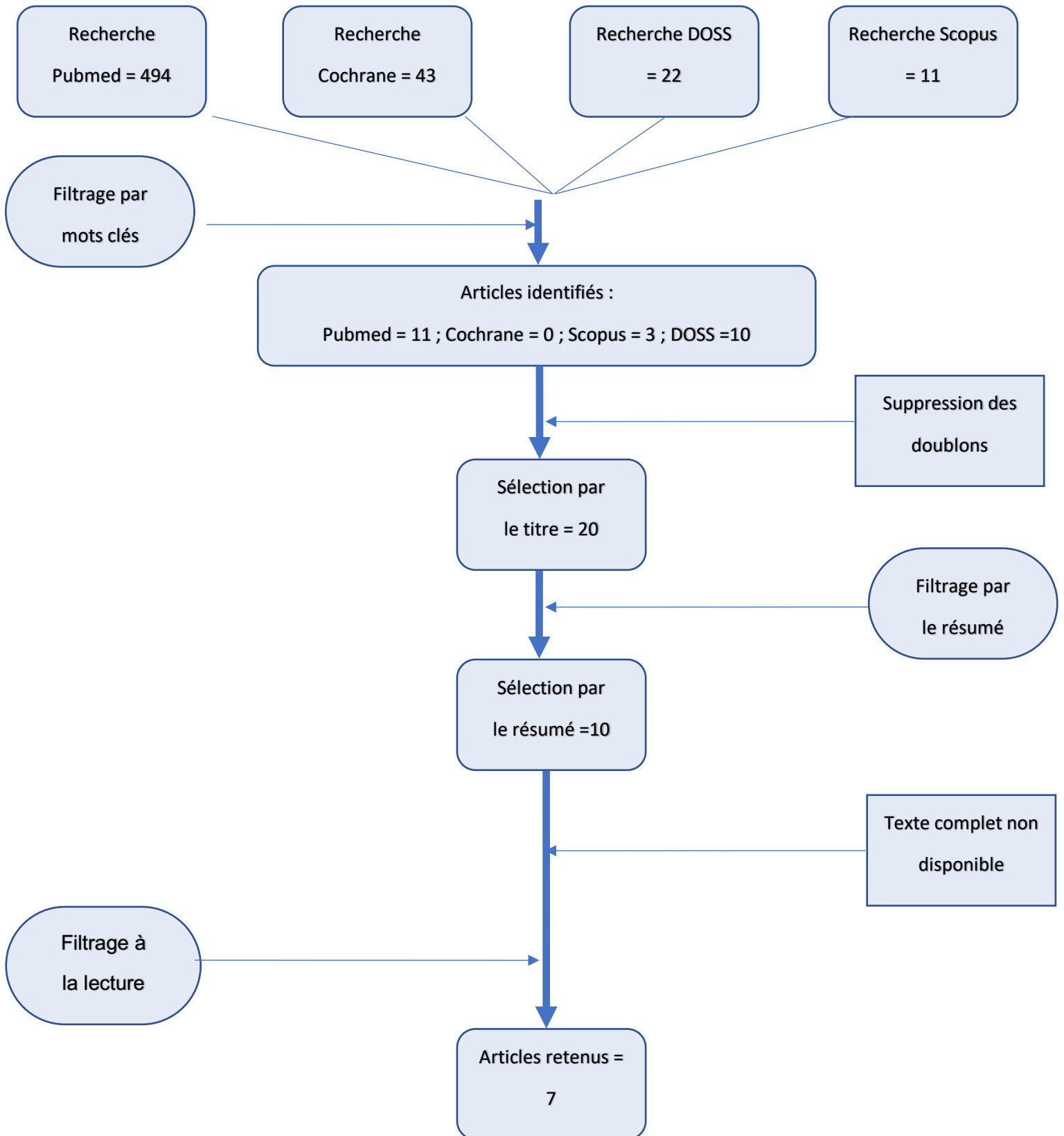


Figure 13 : Organigramme de sélection des étude n°1

Après sélection, les articles ont été compilés pour permettre un traitement fluide des informations qu'ils comportent au sein du tableau suivant (Tableau 5).

Titre de l'étude + Grade de recommandation Association between periodontal status and non-alcoholic fatty liver disease in a Korean adult population: A nationwide cross-sectional study (57) (C)

Objectif	Mettre en évidence le lien entre l'état de santé parodontal et les marqueurs de la NAFLD dans la population Coréenne
Taille de l'échantillon	N = 4061
Type d'étude	Rétrospective
Méthodes	Les sujets ont été classés suivant la sévérité de leur atteinte parodontale. Le fatty liver index (FLI) et l'hepatic steatosis index (HSI) ont été calculés pour classer les patients selon la sévérité de leur atteinte hépatique. D'autres éléments pouvant influencer sur la santé parodontale ont été relevés et quantifiés (tabagisme, consommation d'alcool, activité physique, IMC, tension)
Résultats	Les éléments de biais sont similaires entre hommes et femmes hormis la consommation d'alcool, de tabac, l'incidence de l'obésité, plus élevée chez les hommes ainsi que la prévalence de poches parodontales. Le FLI et le HSI, en présence de poches parodontales, sont plus élevés chez les femmes que chez les hommes. Seul le score du FLI augmente significativement en présence de poches parodontales. Le HSI chez les femmes est fortement atténué lors de la prise en compte des biais.
Limites de l'étude	Étude rétrospective transversale présentant des biais d'exposition. Le diagnostic de NAFLD est uniquement sanguin, ne permettant pas une évaluation fiable de la maladie.
Discussion	Il existe une interaction positive entre la présence de poche parodontale et les indicateurs de la NAFLD plus objectivable sur les femmes que sur les hommes en prenant en considération les variables extérieures. Des outils supplémentaires aux FLI et HSI sont nécessaires pour établir une relation de facteurs de risques entre les deux pathologies.
Conclusion	Cette étude objective un lien entre la présence de poches parodontales et la prévalence de la NAFLD chez les femmes dans la population coréenne, mais des outils supplémentaires doivent être utilisés pour évaluer correctement l'atteinte hépatique et démontrer une association significative.

Titre de l'étude + Grade de recommandation Biochemical and clinical implications in patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (58) (B)

Objectif	Objectiver l'influence la NAFLD sur les patients atteint de maladie parodontale
Taille de l'échantillon	N=87 Groupe contrôle N(C) = 13 Groupe NAFLD N(N) = 29 Groupe parodontite N(P) = 14 Groupe parodontite + NAFLD N(PN) = 31
Type d'étude	Prospective
Méthodes	Les patients ont été soumis à un examen parodontal afin d'évaluer la sévérité de l'atteinte. Pour diagnostiquer la NAFLD, les patients ont été testés via la sérologie (pour la recherche des marqueurs AST et ALT) et l'échographie. Les données récoltées auprès des différents groupes ont été comparées.
Résultats	Il existe une différence significative entre les taux d'AST et d'ALT dans les groupes P, N et PN, plus importante dans le groupe PN. Il existe une différence significative entre les IMC et les taux de glycémie entre les groupes P et PN, plus important dans le groupe PN. Il existe une différence significative entre les profondeurs de poche et les indices de saignements gingivaux entre les groupes P et PN, plus important dans le groupe PN.
Limites du de l'étude	Faible échantillonnage Non prise en compte des facteurs exogènes (stress, plaque, troubles métaboliques...)
Discussion	Les facteurs sérologiques ne suffisent pas pour diagnostiquer correctement la NAFLD. Les glycémies, taux de cholestérol et IMC confirment l'association entre NAFLD, obésité et diabète. Les taux de GGT et ALT augmentés dans le groupe NP confirment l'association entre NAFLD et parodontite. Les taux d'AST ne constituent pas un marqueur déterminant pour la mise en relation des deux affections.
Conclusion	Les manifestations parodontales sont plus nombreuses chez les patients atteints de NAFLD mais le faible échantillonnage ne permet pas d'établir de relation de causalité entre les deux affections.

Titre de l'étude + Grade de recommandation Oral Diseases Associated with Nonalcoholic Fatty Liver Disease in the United States (59) (C)

Objectif	Démontrer l'association entre la NAFLD et les différentes affections buccodentaires.
Taille de l'échantillon	N = 5421
Type d'étude	Rétrospective transversale
Méthodes	<ul style="list-style-type: none"> - Utilisation des données recueillies pour le NHANES entre 1988 et 1994 - Évaluation de l'état de santé bucco-dentaire et de la sévérité de ces affections via des modèles à variables multiples, et de la santé hépatique via les images radio ultrasoniques, le Fibrosis score (FS), le Fatty Liver Index (FLI) et le US-FLI (United States Fatty Liver Index). - Analyse des résultats après analyse logistique de régression.
Résultats	<ul style="list-style-type: none"> - Un Odd Ratio significatif a été trouvé suivant les quatre outils diagnostiques de la NAFLD, avec la présence d'une parodontite modérée à sévère, la présence de carie(s) non obturée(s) (pas de relation significative selon le FS et le US-FLI) et la présence de moins de 20 dents en bouche. - Certaines caractéristiques socio-démographiques (faible niveau d'éducation, célibat, tabagisme, ethnicité hispanique) présentent une association avec la présence de la NAFLD - Les différents outils non invasifs de mesure de la NAFLD donnent des résultats variants plus ou moins par rapport au test de référence : l'USON (Ultrasonography Scan)
Limites de l'étude	<ul style="list-style-type: none"> - Exclusion des patients 21 > x et x > 74 (ans) - Limitation des sites d'analyses lors des examens parodontaux limitant l'incidence de la pathologie. - Étude transversale nécessitant des analyses prospectives pour préciser ces résultats. - Non prise en compte du caractère multifactoriel de la NAFLD

Discussion	<ul style="list-style-type: none"> - L'US-FLI apporte les résultats les plus reproductibles par rapport au test référence (USON) - Il existe une association entre la présence d'une maladie parodontale modérée à sévère et d'une NAFLD - Selon l'outil diagnostique utilisé, il existe une association entre carie non obturée et présence de NAFLD - Les caractéristiques socio-démographiques sont associées au risque de NAFLD
Conclusion	<p>Il existe une association significative entre les affections bucco-dentaires et la présence de NAFLD, notamment la parodontite modérée à sévère, qui peut être influencée par la présence de marqueurs socio-démographiques. Les interactions systémiques doivent être prises en compte dans les mécanismes globaux de ces pathologies. L'utilisation d'outils affinés est indispensable pour des résultats d'association non biaisés.</p>

Titre de l'étude + Grade de recommandation Relationship between periodontitis and hepatic abnormalities in young adults (60) (C)

Objectif	Rechercher un lien entre le taux d'alanine aminotransférase et la présence de parodontite chez les étudiants japonais
Taille de l'échantillon	N= 2225
Type d'étude	Étude rétrospective transversale
Méthodes	Les taux d'ALT et de cholestérol ont été mesurés via un prélèvement sanguin. L'atteinte parodontale a été mesurée en enregistrant la profondeur de poche sur les dents de deux quadrants sélectionnés aléatoirement.

	<p>Un questionnaire a été passé pour connaître la consommation de tabac, la fréquence de brossage et la fréquence de contrôle dentaire de chaque participant.</p>
Résultats	<p>Il existe une différence significative chez les hommes et les femmes au niveau des données parodontales, de l'IMC, des taux d'ALT, d'hémoglobine, de cholestérol, de pression systolique et diastolique.</p> <p>La présence de poche parodontale est plus élevée chez les hommes.</p> <p>Les taux d'ALT sont significativement associés à la présence de parodontite chez les hommes. L'analyse de régression logistique montre qu'il n'y a pas d'association significative entre IMC et parodontite chez les hommes.</p> <p>Chez les femmes, un IMC indiquant un surpoids ou une obésité est associé significativement à la présence de parodontite après analyse des régressions logistiques.</p>
Limites de l'étude	<p>Étude rétrospective</p> <p>Facteur exogène non pris en compte (stress, plaque dentaire, présence de tartre, nutrition)</p> <p>Site de sondage parodontal excluant les faces linguales et palatines, entraînant possiblement une sous-estimation de la prévalence de la parodontite NAFLD estimé par la présence de marqueur sanguin (ALT) uniquement. Les autres marqueurs sérologiques ne sont pas exploités. La sévérité de la parodontite et de la NAFLD n'est pas objectivée.</p> <p>L'étude n'est pas spécifique à la NAFLD. L'attention portée aux autres pathologies hépatiques peut biaiser les résultats.</p>
Discussion	<p>Un taux élevé d'ALT sanguin est associé à un risque accru de parodontite chez les hommes.</p> <p>Le lien entre un taux d'ALT élevé et la présence de parodontite n'est pas établi chez les femmes.</p> <p>Des études prospectives sont nécessaires pour comprendre le rôle clé du foie dans le lien entre un taux élevé d'ALT fréquemment retrouvé dans l'obésité et la parodontite.</p>
Conclusion	<p>Un taux élevé d'ALT est potentiellement un indicateur de risque pour la parodontite et inversement. Des études prospectives permettraient de mieux comprendre la relation entre les deux pathologies.</p>

Titre de l'étude + Grade de recommandation Correlation between ultrasound- diagnosed non-alcoholic fatty liver and periodontal condition in a cross-sectional study in Japan (61) (C)

Objectif	Étudier le lien entre l'état de santé parodontal et la NAFLD diagnostiquée par imagerie ultrasonique
Taille de l'échantillon	N = 1226 (Homme = 772/ Femme = 454) Groupe NAFLD+ = N+ = 339 (Homme = 281 / Femme = 58) Groupe NAFLD- = N- = 887 (Homme = 491 / Femme = 496)
Type d'étude	Étude rétrospective transversale
Méthodes	<ul style="list-style-type: none"> - Après exclusion des patients présentant des signes de fibrose hépatique d'étiologie autre que le NAFLD, diagnostic de cette dernière par imagerie ultrasonique - Examen bucco-dentaire pour diagnostiquer les patients atteints de parodontite - Acquisition de données supplémentaires (pression et composition sanguine, IMC etc..)
Résultats	<ul style="list-style-type: none"> - L'âge, le genre, l'IMC, la circonférence abdominale et certaines données sanguines (AST, GGT, ALT, pression systolique/diastolique, CRP entre autres) présentent des différences significatives entre les groupes. - La sévérité de l'atteinte parodontale augmente avec la prévalence de la NAFLD dans le groupe N+ global avec une différence significative entre les participants présentant des profondeurs de poches parodontales PPP< 3mm et PPP 4-5mm et PPP> 6mm. Dans le groupe N+ femme on observe une différence significative entre PPP> 6mm et PPP< 3mm et PPP 4-5mm. - La sévérité de la maladie parodontale est liée à la prévalence de la NAFLD chez les hommes avec une différence significative seulement entre les participants présentant des PPP< 3mm et PPP> 4mm.
Limites de l'étude	Sur-représentation de la parodontite chez les hommes.
Discussion	<ul style="list-style-type: none"> - La présence de NAFLD augmente la prévalence de la parodontite.

	<ul style="list-style-type: none"> - Les patients présentant des PPP> 4mm sont plus susceptibles d'être atteints de NAFLD. - Après analyse de régression logistique, la présence d'une parodontite serait associée à la NAFLD chez les femmes. - Le genre serait une variable importante quant à l'étiologie de la NAFLD. - Des études longitudinales sont nécessaires pour confirmer le lien entre NAFLD et PPP> 4mm.
Conclusion	Il existe une association positive entre parodontite et NAFLD que des études prospectives devrait pouvoir objectiver.

Titre de l'étude + Grade de recommandation Periodontitis and Non-alcoholic Fatty Liver Disease, a population-based cohort investigation in the Study of Health in Pomerania (62) **(B)**

Objectif	Étudier l'association entre l'incidence de la NAFLD et la parodontite.
Taille de l'échantillon	Groupe (Probing Pocket Deep) = N(PD) = 2330 Groupe (Clinical Attachment Level) = N(CAL) = 2233 N(édenté) = 293
Type d'étude	Prospective longitudinale
Durée	Durée médiane de suivi = 7,7 ans (2,5-10,6)
Méthodes	Un panel est sélectionné pour un suivi de l'évolution de deux marqueurs de la santé parodontale : le Clinical Attachment Level (CAL) > 3mm et le Probing Pocket Deep (PD) > 4mm avec deux contrôles organisés tous les 5 ans. Les mesures réalisées ne sont retenues que si les sites mesurés sont présents à chaque rendez-vous de contrôle. Parallèlement, l'apparition et l'évolution de la NAFLD sont également contrôlées par imagerie ultrasonique, couplée à la mesure du taux d'ALT lors du premier suivi. Un groupe de personnes édentées est étudié à part.

	Les covariables sont étudiées pour affiner les données statistiques finales (IMC, consommation d'alcool, genre, tabagisme...)
Résultats	<ul style="list-style-type: none"> - Parmi les groupes PD, 32,8% ne présentent pas de poche parodontale, 49,3% présentent des poches sur moins de 30% des sites relevés et 10,3% présentent des poches sur plus de 30% des sites. - 588 cas de NAFLD ont été détectés dans le groupe (PD + édenté) durant le suivi. - Parmi le groupe CAL, 11,6% des patients ne présentent pas d'atteinte parodontale, 34,3% présentent une perte d'attache modérée et 54,1% présentent une perte d'attache sévère. - 605 cas de NAFLD ont été détectés dans le groupe (CAL + édenté) durant le suivi. - Les cas de NAFLD sont significativement plus fréquents dans les groupes atteints par la parodontite que dans les groupes sains notamment dans le groupe CAL. - L'IRR (Incidence Risk Ratio) montre qu'il n'y a pas d'association entre le PD et la présence d'une NAFLD. - Il n'y a pas de différence significative entre l'évolution de la parodontite (observée chez 22% des patients CAL) et l'incidence de la NAFLD
Limites de l'étude	<p>Pas d'information sur l'évolution de la NAFLD.</p> <p>Utilisation de la mesure des ALT, imprécise car pas toujours élevées lors de la présence de la NAFLD.</p>
Discussion	<p>Il existe une forte corrélation entre le taux d'incidence de la NAFLD et celui des patients présentant des antécédents de parodontite (en particulier lors de la présence de perte d'attache). À l'inverse, le lien entre la présence de poche et l'incidence augmentée de la NAFLD est bien plus faible et inconstant. Il existe un lien entre l'incidence de la NAFLD et l'évolution de la parodontite particulièrement confirmée chez les patients présentant une forte histoire parodontale.</p>
Conclusion	<p>L'histoire de la parodontite est, dans cette étude, mise en avant comme un facteur de risque indépendant de l'incidence de la NAFLD dans un échantillon de population. D'autres investigations sont nécessaires, mais le suivi de l'histoire parodontale est un facteur à contrôler pour le suivi et la prévention de la NAFLD</p>

Titre de l'étude + Grade de recommandation Periodontitis is associated with significant hepatic fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease (63) (C)

Objectif	Vérifier l'association entre la parodontite et la NAFLD et la présence de fibrose hépatique significative.
Taille de l'échantillon	N1 = 8172 N1(sérologie) = 8153 N2 = 69
Type d'étude	N1 = Transversale N2 = Prospective
Méthodes	<p>Un premier groupe (N1) est créé en utilisant les données disponibles du NHANESIII. Les covariables (tabagisme, tension, lipidémie, données socio-démographiques, IMC...).</p> <p>Le NFS (NAFLD Fibrosis Score) est calculé pour l'évaluation de la NAFLD et la santé parodontale est mesurée en utilisant la définition suivante : 2 sites avec PD (profondeur de poche parodontale) > 3mm de différents sextants ou 1 site avec PD > 5mm dans n'importe quel sextant. Le saignement au sondage a également été enregistré.</p> <p>Deuxièmement, un groupe de 8153 patients de plus de 40 ans, appartenant l'échantillon N1 et disposant d'un examen sérologique complet a permis de créer des groupes bactériens contenant les bactéries responsables de la parodontite. Quatre groupes de bactéries ont été créés : orange-bleu (<i>Eubacterium nodatum</i> et <i>Actinomyces naeslundii</i>), jaune-orange (<i>Streptococcus intermedius</i>, <i>Streptococcus oralis</i>, <i>Streptococcus mutans</i>, <i>Fusobacterium nucleatum</i>, <i>Parvimonas micra</i> et <i>Capnocytophaga ochracea</i>), rouge-vert (<i>Tannerella forsythia</i>, <i>Treponema denticola</i>, <i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans mix</i>, <i>Eikenella corrodens</i>, <i>Selenomonas noxia</i>, <i>Veillonella parvula</i> et <i>Campylobacter rectus</i>), rouge-orange (<i>Prevotella melaninogenica</i>, <i>Prevotella intermedia</i>, <i>Prevotella nigrescens</i> et <i>Prevotella gingivalis mix</i>).</p> <p>Un deuxième groupe de patients N2 consultant en clinique dans un service NAFLD a été constitué. Les cas de fibrose détectés ont été confirmés par biopsie et des tests non invasifs, ayant une valeur prédictive négative importante, ont été utilisés pour écarter les pathologies autres. La parodontite a été définie via un code BPE (basic periodontal</p>

	<p>examination) de 3 (profondeur de sondage 3,5-5,5mm) dans 2 ou plusieurs sextants ou un code de 4 (profondeur de sondage > 5,5mm) dans un sextant.</p>
Résultats	<p>36% des participants de N1 présentent une stéatose hépatique, plus souvent lorsqu'ils présentent également des troubles métaboliques et certaines variables socio-démographiques (âge avancé, tabagisme, genre masculin, éducation faible, ethnicité mexicaine).</p> <p>Les adultes atteints de stéatose étaient significativement plus susceptibles d'avoir des signes de maladie parodontale, avec un pourcentage plus élevé de sites d'examen buccal présentant un saignement gingival, des poches parodontales ≥ 4mm ou une CAL ≥ 3mm. Les adultes atteints de stéatose étaient également plus susceptibles d'avoir une parodontite. Cependant, après ajustement, seul le saignement au sondage et la présence de poches semblent associés à la fibrose, les autres marqueurs s'effaçant au profit des troubles métaboliques.</p> <p>Les anticorps contre deux bactéries spécifiques : <i>S. noxia</i> et <i>S. oralis</i> ont été fortement et significativement associés à la stéatose.</p> <p>Les données disponibles étaient suffisantes pour calculer le NFS chez 2 835 personnes. Les participants ayant un score indéterminé ou à haut risque avaient un CAL significativement plus élevé (proportion plus importante de sites avec CAL ≥ 3mm et CAL moyen) que ceux ayant un NFS à faible risque.</p> <p>Les patients présentant une fibrose hépatique avérée sont plus susceptibles de présenter une maladie parodontale : 65% de N2 (= 45) présentent une NASH dont 21 présentent une fibrose avérée. La parodontite est significativement plus fréquente chez les patients diabétiques et chez les patients atteints de NASH avec une fibrose de stade F2-4, que chez les patients atteints de NAFLD. Les patients atteints de NASH et ne présentant pas de fibrose ou présentant une fibrose légère (F0-F1) avaient une prévalence intermédiaire de parodontite (24%). L'odds ratio pour avoir une parodontite chez les patients atteints de NASH par rapport au NAFLD est de 12,2.</p>
Limites de l'étude	<p>Manque d'infrastructure entravant le recueil correct des informations.</p> <p>Faible critère d'évaluation parodontale dont la prévalence, la sévérité et l'étendue sont sous-estimées.</p> <p>Le NFS n'estime pas le degré d'inflammation et de fibrose hépatique.</p>

Discussion	<p>Les données collectées montrent une association significative entre la parodontite et la NAFLD, liées également aux troubles métaboliques sans pour autant pouvoir établir de lien de causalité entre ces pathologies.</p> <p>Les patients atteints de parodontite étaient plus susceptibles d'avoir une NASH de n'importe quel stade ou une NASH avec des stades de fibrose F2-4 que ceux sans parodontite. La parodontite est significativement corrélée avec le stade de la maladie du foie et la présence de diabète.</p>
Conclusion	<p>Cet article montre une association entre la parodontite et le NAFLD dans deux études indépendantes. En outre, l'étude prospective montre une association avec une fibrose hépatique importante, même en contrôlant le diabète.</p>

Tableau 5 : Extraction des données concernant les différents articles sélectionnés dans l'axe "État parodontal des patient atteints de NAFLD"

2- Impact du traitement de la parodontite sur l'évolution de la NAFLD

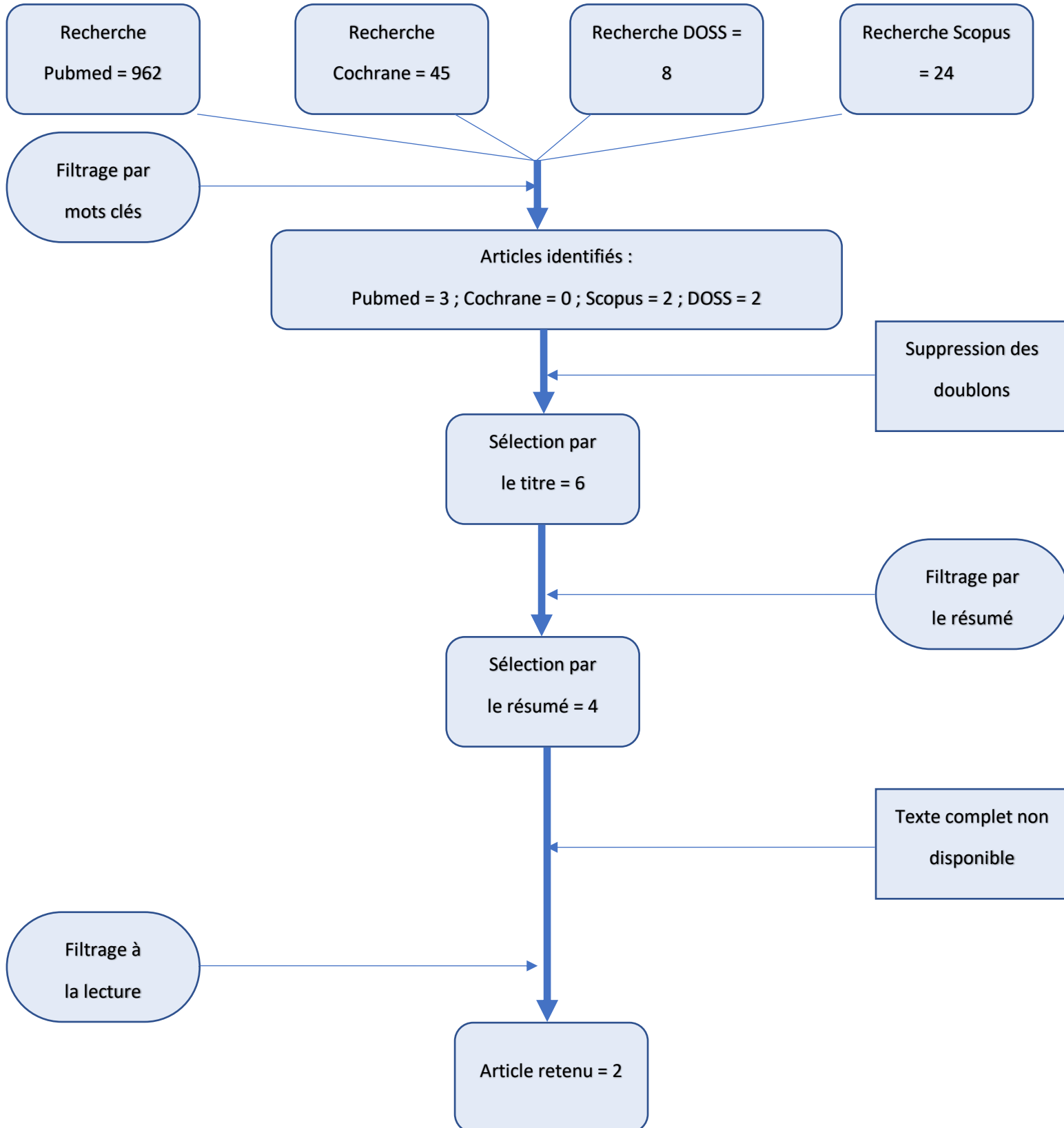


Figure 14 : Organigramme de sélection des études n°2

**Titre de l'étude +
Grade de
recommandation**

Efficacy and safety of periodontal treatment versus usual care for Nonalcoholic liver disease: protocol of the PERION multicenter, two-arm, open-label, randomized trial
(64) (B)

Objectif	Objectiver l'impact du traitement parodontal sur la santé hépatique et sur l'endotoxémie chez les patients atteints de NAFLD.
Taille de l'échantillon	N = 20 N' = 20
Type d'étude	Prospective
Durée	60 semaines avec un contrôle à S12
Méthodes	Formation de deux groupes : N sans traitement parodontal et N' ayant subi un surfaçage non chirurgical. Contrôle, à 12 semaines et 60 semaines, du niveau : - D'alanine aminotransferase (ALT) - Immunoglobine G anti <i>Porphyromonas gingivalis</i> . - De divers biomarqueurs de l'inflammation, du diabète, de la fonction hépatique ainsi que l'élastométrie.
Résultats	Diminution du taux d'ALT après 12 et 60 semaines. Diminution du taux IgG après 12 et 60 semaines. Diminution des marqueurs généraux sanguins de l'inflammation hépatique à 12 semaines.
Limites de l'étude	Échantillon faible. NAFLD évaluée par taux d'ALT donc diagnostic peu précis. Manque de données précises pour quantifier l'amélioration après traitement parodontal.
Discussion	Le traitement parodontal induit le changement de l'expression des marqueurs de la présence de NAFLD. L'élastométrie ne montre pas de changement histologique à 60 semaines par rapport à un groupe contrôle contrairement aux biomarqueurs sanguins.
Conclusion	Le traitement de la maladie parodontale diminue les marqueurs de la NAFLD. Une imagerie ultrasonique est nécessaire pour confirmer les résultats sérologiques.

Titre de l'étude + Grade de recommandation **Steatosis caused by experimental periodontitis is reversible after removal of ligature in rats (65) (B)**

Objectif	Examiner si la stéatose et le stress oxydatif causés par une parodontite induite expérimentalement sont réversibles dans les tissus hépatiques.
Taille de l'échantillon	N(contrôle) = 8 N(parodontite) = 8 N(P20.20) = 8
Type d'étude	In Vivo
Durée	20 jours pour les groupes « contrôle » et ligature, 40 jours pour les groupes « rémission ».
Méthodes	24 rats ont été divisés en trois groupes : - 8 rats forment le groupe contrôle. - 8 rats portent une suture au niveau de la troisième molaire. La parodontite a été induite par la mise en place d'une ligature au niveau des troisièmes molaires maxillaires et les rongeurs sont suivis 20 jours. - 8 rats au traitement identique sont suivis durant 20 jours puis observés après le retrait de la suture et l'application topique de Chlorhexidine, afin d'améliorer la santé parodontale, dans le but d'objectiver la réversibilité des atteintes.
Résultats	Après l'induction de la parodontite dans les deux groupes sujets, on observe un taux de cholestérol et de triglycérides plus important dans le groupe parodontite ainsi qu'une peroxydation lipidique induite qui tend à diminuer dans le groupe P20.20. L'analyse histologique des tissus hépatiques montre également une architecture tissulaire modifiée dans le groupe parodontite qui redevient normale après traitement parodontal.
Limites de l'étude	Étude in-vivo chez des rats Faible taille d'échantillon Induction violente de la maladie parodontale
Discussion	L'étude démontre ici que les microvésicules de stéatose induite suite à l'apparition de la maladie parodontale dans les échantillons exposés tendent à disparaître lors du traitement de cette dernière, soulignant le caractère réversible de l'atteinte hépatique,

	<p>tant au niveau histologique qu'au niveau de ses marqueurs chimiques. La maladie parodontale reste tout de même violemment induite contrairement à l'atteinte pathologique naturelle chronique qui se développe lentement dans le temps.</p>
Conclusion	<p>L'inflammation parodontale semble être un facteur de risque de la stéatose hépatique par l'augmentation du stress oxydatif et de la peroxydation lipidique mais son traitement semble également permettre une rémission de la structure histologique du foie.</p>

Tableau 6 : Extraction des données concernant les différents articles sélectionnés dans l'axe « Impact du traitement de la parodontite sur l'évolution de la NAFLD »

V- Discussion

L'objectif de ce travail était de vérifier deux hypothèses :

- L'association entre la maladie parodontale et la stéatose hépatique
- L'amélioration de l'état de santé parodontal sur l'évolution favorable de la NAFLD

Concernant la mise en relation entre la parodontite et la NAFLD, tous les articles étudiés montrent une association positive entre la parodontite et la stéatose hépatique. L'ambiguïté réside dans le fait que la plupart des études disponibles sur ce sujet sont des études rétrospectives. Elles se servent de données recueillies en masse par des organismes d'études de la santé générale des populations, ces données ayant été recueillies sans connaissance de la pathologie hépatique ni du consensus actuel autour de la maladie parodontale. Ces informations sont alors traitées via des modèles, et peuvent nous renseigner sur l'état de santé du patient à l'instant T.

Les conclusions des études prospectives sont en accord avec celles des études rétrospectives. Mais la difficulté de suivre des patients sur deux pathologies d'évolution lente, durant une période prolongée donne, par conséquent, des tailles d'échantillon trop faibles pour proposer de solides conclusions.

La deuxième difficulté réside dans le diagnostic de la NAFLD. La pathologie est encore récente et différents marqueurs, plus ou moins fiables, sont encore utilisés pour diagnostiquer la présence et l'évolution de la maladie. L'examen histologique de la biopsie hépatique est considéré comme le *gold standard* mais cette technique se révèle bien trop invasive et inapplicable dans les protocoles d'études de grande envergure. Les méthodes non-invasives d'étude de la NAFLD sont alors privilégiées et ne sont pas identiques en fonction du consensus local, créant un biais entre les différentes conclusions tirées, problématique que souligne la plupart des études, notamment celle de Weintraud (59). Si de nombreuses études couplent à une imagerie ultrasonique des marqueurs sérologiques, pour affiner leurs diagnostics de la NAFLD, d'autres comme celles de Shin (57), Furuta (60) et Alazawi (63) ne disposent pas de données d'imagerie. Ils se servent de marqueurs sérologiques, ce qui ne permet pas un diagnostic fiable de la stéatose métabolique.

L'utilisation de modèles algorithmiques et l'analyse de régression logistique permettent d'intégrer les covariables et d'ajuster les résultats alors obtenus.

Les études rétrospectives ont pour frein principal le manque de données cliniques disponibles. Les sérologies ne sont pas toujours complètes, l'imagerie n'est pas toujours disponible ou ces données ne sont tout simplement pas compilées. Le diagnostic précis de la NASH est donc parfois impossible. Cela explique le peu de données dont nous disposons quant à la sévérité de l'atteinte de la NAFLD, son évolution étant difficilement quantifiable par des marqueurs non invasifs. Pour objectiver au maximum l'atteinte de la stéatose métabolique, les investigateurs ont recours à des algorithmes utilisant des mesures non invasives comme le FLI (Fatty Liver Index), l'US-FLI (59) ou encore la NFS (NAFLD Fibrosis Score = $-1,675 + 0,037 \times \text{âge (années)} + 0,094 \times \text{IMC (kg/m}^2) + 1,13 \times \text{glycémie à jeun ou diabète (oui = 1, non = 0)} + 0,99 \times \text{ratio AST/ALT} - 0,013 \times \text{plaquettes (x10}^9/\text{litre)} - 0,66 \times \text{albumine (g/dl)}$) (63)). Ces algorithmes tendent à se rapprocher d'un diagnostic reproductible mais ne peuvent pas être considérés comme tels car ils occultent nombre de paramètres systémiques dont l'importance a précédemment été démontrée. L'exactitude de ces algorithmes a été testée par Weintraud (66) en comparaison avec le diagnostic par ultrasons, montrant que ceux utilisant un faible nombre de variables s'avèrent erronés, faussant la force de l'association entre la parodontite et la NAFLD. Ainsi l'utilisation du FLI donne des résultats sensiblement différents par rapport à l'imagerie ultrasonique. Or, c'est ce même algorithme que Shin utilise dans son étude pour évaluer la fibrose hépatique (57) et dont les scores ne suffisent pas pour établir un lien de causalité entre parodontite et NAFLD.

Enfin, l'évaluation de la santé parodontale constitue un biais qui varie en fonction des études. L'atteinte parodontale est actuellement qualifiée par des stades décrivant sa gravité (en fonction du niveau de perte d'attache clinique inter dentaire, de perte osseuse radiographique et de perte dentaire), sa complexité, son étendue et sa distribution, et par des grades qui reflètent les caractéristiques biologiques de la maladie dont le risque de progression rapide, la capacité anticipée de réponse au traitement et les effets sur la santé systémique (15). Ce consensus récent permet un diagnostic précis et reproductible de la maladie parodontale. Les études comprises dans la revue systématique de la littérature utilisent, pour la majorité, des méthodes de diagnostic antérieures à ce consensus et le diagnostic de la parodontite est une limite récurrente dans les protocoles de celles-ci. Ainsi le diagnostic de maladie parodontale est souvent biaisé, cette dernière étant souvent sous-estimée, notamment car le nombre de sites relevés lors de l'examen buccal est insuffisant, à l'exemple des études de Petra (58), Weintraub (66), Furuta (60) et Alazawi

(67), ou bien que le grade, et donc l'évolution de la parodontite, n'ont pas été pris en compte comme dans les études de Shin (57), Petra (58), Furuta (60), Iwasaki (61) et Alazawi (67).

Ces différences de diagnostic attirent notre attention sur les différentes approches de l'association des deux pathologies. Comme dit précédemment, le manque de données, notamment d'imagerie lors des études rétrospectives, pousse les investigateurs à utiliser des modèles et à réaliser des analyses de régression logistique afin de confronter les résultats obtenus dans un premier temps, aux différentes variables qui auraient pu être occultées. Ainsi, les troubles métaboliques et des variables socio-démographiques sont régulièrement cités et apparaissent comme des données à absolument prendre en compte lors de la recherche de liens entre la maladie parodontale et la NAFLD. L'âge (non exploité dans l'étude de Furuta (60)), l'importance du genre du patient (dans les études de Shin (57), Weintraub (66), Iwasaki (61)) et la présence de troubles métaboliques, tels que le diabète ou l'obésité, ne peuvent être occultés et sont cités dans la majorité des articles traités, soulignant la dimension globale de notre sujet.

La maladie parodontale est souvent évaluée selon sa sévérité lors de sa mesure dans les protocoles d'études. La sévérité de la maladie parodontale est caractérisée par la profondeur de mesure des poches parodontales (PD) et le nombre de ces poches. Cependant, le grade, i.e. l'évolution de la maladie parodontale, est un nouvel axe que la nouvelle classification met en avant dans sa dernière mise à jour. Ce grade est caractérisé par la perte d'attache parodontale (CAL), valeur moins souvent prise en compte dans les méthodes de mesure de l'atteinte parodontale dans les études. L'étude d'Akinkugbe (62) montre que la profondeur de poche parodontale - et donc la sévérité de la parodontite - est significativement liée à la NAFLD, mais que ce lien reste relativement faible et inconstant et constitue plutôt un facteur de risque par rapport à la prévalence de la NASH : c'est un marqueur de sévérité de l'atteinte hépatique. La perte d'attache (CAL) nous permet d'établir une association significative entre les antécédents parodontaux d'un patient et la stéatose hépatique (NAFLD). Cette inscription dans le temps est confirmée par les études prospectives concernant le traitement de la maladie parodontale et son impact sur l'évolution de l'atteinte hépatique. Les études de Kamata (64) et de Dos Santos Carvalho (65) montrent que l'action sur la maladie parodontale et son suivi dans le temps entraînent une diminution significative de l'atteinte du foie, voire permettent l'hypothèse d'une rémission histologique possible de la stéatose après des expériences *in vivo*. Cependant, les résultats obtenus chez l'Homme, même s'ils sont prometteurs, présentent toujours les mêmes biais et la confirmation par

l'élastométrie impulsionnelle, voire par la biopsie, est nécessaire pour démontrer le lien de causalité entre la parodontite et la NAFLD.

La difficulté de suivi des patients, le manque d'infrastructures garantissant le bon recueil des données (mentionné dans l'étude d'Alazawi (67)), le manque de marqueurs consensuels pour déceler la stéatose métabolique sont autant de limites évoquées dans les études rétrospectives, majoritaires dans cette revue de la littérature. Des études prospectives sont donc nécessaires à la connaissance de l'évolution des deux pathologies et à la précision de leurs liens, comme le concluent les études de Shin, Weintraub, Furata, Akinkugbe, Alazawi et Kamata.

VI- Conclusion

Les résultats de cette revue systématique de la littérature sont en accord avec les hypothèses énoncées sans pour autant confirmer un réel lien de causalité entre la parodontite et la NAFLD. L'association entre les deux pathologies fait l'unanimité au sein de la communauté scientifique mais la difficulté de cette mise en relation réside dans le nombre de facteurs impliqués. Nous avons vu que les troubles métaboliques associés et les variables socio-démographiques doivent absolument être pris en compte lors du diagnostic de NAFLD, et que, si la présence de la parodontite chez un patient peut être interprétée comme un facteur de risque de stéatose hépatique, l'histoire parodontale de ce patient doit être renseignée pour entrevoir l'évolution de la pathologie hépatique et anticiper la NASH dont la prévalence continue d'augmenter, ce qui représente un réel problème de santé publique.

Des études prospectives sur le long terme sont encore nécessaires pour confirmer le lien entre NAFLD et parodontite. Cependant, l'amélioration de la santé bucco-dentaire ne peut qu'optimiser la prise en charge pluridisciplinaire des patients présentant une stéatose hépatique, et plus largement des troubles métaboliques.

BIBLIOGRAPHIE

1. P. Kamina. Anatomie Clinique. 4° Edition. Vol. 2.
2. JM. Vital. Organisation des appareils et systèmes: Aspects morphologiques et fonctionnels généraux. Bergeret. 2013.
3. B. Ella M. Laurentjoye P. Caix. Anatomie tête et cou. ARFA. 2013.
4. Socransky SS, Manganiello SD. The oral microbiota of man from birth to senility. J Periodontol. août 1971;42(8):485-96.
5. Chapple ILC, Mealey BL, Van Dyke TE, Bartold PM, Dommisch H, Eickholz P, et al. Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. J Periodontol. juin 2018;89 Suppl 1:S74-84.
6. H.Chardin. Immunité de la cavité buccale. 2002;
7. Doméjean MM-B Frédéric Courson, Sophie. Comprendre les bases de la cariologie en 10 points. 3 juin 2015;(22).
8. Fioretti F, Haïkel Y. Carie et sucres: Caries and sugars. Médecine Mal Métaboliques. 1 oct 2010;4(5):543-9.
9. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet Lond Engl. 10 2018;392(10159):1789-858.
10. Ripamonti U. Paleopathology in *Australopithecus africanus*: a suggested case of a 3-million-year-old prepubertal periodontitis. Am J Phys Anthropol. juin 1988;76(2):197-210.
11. Ripamonti U. The hard evidence of alveolar bone loss in early hominids of southern Africa. A short communication. J Periodontol. févr 1989;60(2):118-20.
12. Loch C, Grando L, Kieser J, Simões-Lopes P. Dental pathology in dolphins (Cetacea: Delphinidae) from the southern coast of Brazil. Dis Aquat Organ. 9 mai 2011;94:225-34.
13. Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent RL. Microbial complexes in subgingival plaque. J Clin Periodontol. févr 1998;25(2):134-44.
14. Costerton JW, Lewandowski Z, DeBeer D, Caldwell D, Korber D, James G. Biofilms, the customized microniche. J Bacteriol. avr 1994;176(8):2137-42.
15. Papapanou PN, Sanz M, et al. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri- Implant Diseases and Conditions.

J Clin Periodontol. 2018;

16. Jepsen S, Caton JG, Albandar JM, Bissada NF, Bouchard P, Cortellini P, et al. Periodontal manifestations of systemic diseases and developmental and acquired conditions: Consensus report of workgroup 3 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol.* juin 2018;89 Suppl 1:S237-48.
17. Nazir MA. Prevalence of periodontal disease, its association with systemic diseases and prevention. *Int J Health Sci.* 2017;11(2):72-80.
18. Sasaki N, Katagiri S, Komazaki R, Watanabe K, Maekawa S, Shiba T, et al. Endotoxemia by *Porphyromonas gingivalis* Injection Aggravates Non-alcoholic Fatty Liver Disease, Disrupts Glucose/Lipid Metabolism, and Alters Gut Microbiota in Mice. *Front Microbiol.* 2018;9:2470.
19. Le Foie et les Voies biliaires : Anatomie | Centre Hépato-Biliaire Paul Brousse [Internet]. [cité 14 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.centre-hepato-biliaire.org/maladies-foie/anatomie-foie.html>
20. Qu'est-ce que la NASH ? | The NASH Education Program™ [Internet]. The NASH Education Program. [cité 2 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.the-nash-education-program.com/fr/quest-ce-que-la-nash/>
21. Williams CD, Stengel J, Asike MI, Torres DM, Shaw J, Contreras M, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. *Gastroenterology.* janv 2011;140(1):124-31.
22. Agopian VG, Kaldas FM, Hong JC, Whittaker M, Holt C, Rana A, et al. Liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis: the new epidemic. *Ann Surg.* oct 2012;256(4):624-33.
23. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology Baltim Md.* 2018;67(1):328-57.
24. NASH (Recommandations EASL-2017) [Internet]. FMC-HGE. [cité 2 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2019-paris/nash-recommandations-easl-2017/>
25. Francque SM, van der Graaff D, Kwanten WJ. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk: Pathophysiological mechanisms and implications. *J Hepatol.* 2016;65(2):425-43.
26. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016;64(6):1388-402.

27. Victor De Ledinghen. Recommandations pour le diagnostic et le suivi non-invasif des maladies chroniques du foie. Disponible sur: www.asso.afef
28. Fitzpatrick E, Dhawan A. Noninvasive biomarkers in non-alcoholic fatty liver disease: Current status and a glimpse of the future. *World J Gastroenterol WJG*. 21 août 2014;20(31):10851-63.
29. Ratziu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H, Day C, Marchesini G. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *J Hepatol*. août 2010;53(2):372-84.
30. Losekann A, Weston AC, de Mattos AA, Tovo CV, de Carli LA, Espindola MB, et al. Non-Alcoholic Steatohepatitis (NASH): Risk Factors in Morbidly Obese Patients. *Int J Mol Sci*. 23 oct 2015;16(10):25552-9.
31. Dufour J-F, Oneta CM, Gonvers J-J, Bihl F, Cerny A, Cereda J-M, et al. Randomized placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid with vitamin e in nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. déc 2006;4(12):1537-43.
32. T. Gustot. Traitements de la stéatohépatite non-alcoolique. Service de Gastroentérologie et d'Hépatopancréatologie, Hôpital Erasme, ULB - Laboratoire de Gastroentérologie expérimentale, ULB - Inserm Unité 1149, Centre de Recherche sur l'Inflammation (CRI), Paris. 2017;
33. Mazidi M, Shivappa N, Wirth MD, Hebert JR, Kengne AP. Diet with greater inflammatory potential is associated with higher prevalence of fatty liver among US adults. *Eur J Clin Nutr*. 2019;73(12):1653-6.
34. Eslam M, Valenti L, Romeo S. Genetics and epigenetics of NAFLD and NASH: Clinical impact. *J Hepatol*. 2018;68(2):268-79.
35. Dongiovanni P, Petta S, Maglio C, Fracanzani AL, Pipitone R, Mozzi E, et al. Transmembrane 6 superfamily member 2 gene variant disentangles nonalcoholic steatohepatitis from cardiovascular disease. *Hepatol Baltim Md*. févr 2015;61(2):506-14.
36. Bertola A, Bonnafous S, Anty R, Patouraux S, Saint-Paul MC, Sadoul JL, et al. O21 Expression différentielle de gènes de l'inflammation et de L'immunité spécifiquement associés à l'obésité et à la NASH dans le foie des patients obèses morbides. *Diabetes Metab*. 1 mars 2010;36:A6.
37. Tubert-Jeannin S, Pichot H, Rouchon B, Pereira B, Hennequin M. Common risk indicators for oral diseases and obesity in 12-year-olds: a South Pacific cross sectional study. *BMC Public Health*. 08 2018;18(1):112.
38. Mealey BL, Oates TW. Diabetes Mellitus and Periodontal Diseases. *J Periodontol*. 2006;77(8):1289-303.

39. Benrachadi L, Mohamed Saleh Z, Bouziane A. [The impact of periodontal therapy on the diabetes control: A systematic review]. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. janv 2019;48(1 Pt 1):4-18.
40. Bascones-Martinez A, Matesanz-Perez P, Escribano-Bermejo M, González-Moles M-Á, Bascones-Ilundain J, Meurman J-H. Periodontal disease and diabetes-Review of the Literature. *Med Oral Patol Oral Cirugia Bucal*. 1 sept 2011;16(6):e722-729.
41. Løe H. Periodontal Disease: The sixth complication of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 1 janv 1993;16(1):329-34.
42. Salvi GE, Collins JG, Yalda B, Arnold RR, Lang NP, Offenbacher S. Monocytic TNF alpha secretion patterns in IDDM patients with periodontal diseases. *J Clin Periodontol*. janv 1997;24(1):8-16.
43. Emrich LJ, Shlossman M, Genco RJ. Periodontal disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Periodontol*. févr 1991;62(2):123-31.
44. Soskolne WA, Klinger A. The relationship between periodontal diseases and diabetes: an overview. *Ann Periodontol*. déc 2001;6(1):91-8.
45. Westfelt E, Rylander H, Blohmé G, Jonasson P, Lindhe J. The effect of periodontal therapy in diabetics. Results after 5 years. *J Clin Periodontol*. févr 1996;23(2):92-100.
46. Tervonen T, Knuuttila M, Pohjamo L, Nurkkala H. Immediate response to nonsurgical periodontal treatment in subjects with diabetes mellitus. *J Clin Periodontol*. janv 1991;18(1):65-8.
47. Liccardo D, Cannavo A, Spagnuolo G, Ferrara N, Cittadini A, Rengo C, et al. Periodontal Disease: A Risk Factor for Diabetes and Cardiovascular Disease. *Int J Mol Sci [Internet]*. 20 mars 2019 [cité 10 mai 2020];20(6). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6470716/>
48. Rodolphe Zuzarren. *Guide clinique d'odontologie*. Elsevier Masson. 2014.
49. Li X, Kolltveit KM, Tronstad L, Olsen I. Systemic diseases caused by oral infection. *Clin Microbiol Rev*. oct 2000;13(4):547-58.
50. Kozarov EV, Dorn BR, Shelburne CE, Dunn WA, Progulské-Fox A. Human atherosclerotic plaque contains viable invasive *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. mars 2005;25(3):e17-18.
51. Oliveira FAF, Forte CPF, Silva PG de B, Lopes CB, Montenegro RC, dos Santos ÂKCR, et al. Molecular Analysis of Oral Bacteria in Heart Valve of Patients With Cardiovascular Disease by Real-Time Polymerase Chain Reaction. *Medicine (Baltimore) [Internet]*. 30 oct 2015 [cité 10 mai 2020];94(47). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5058980/>
52. Ridker PM. C-reactive protein and the prediction of cardiovascular events among those at intermediate risk: moving an inflammatory hypothesis toward consensus. *J Am Coll Cardiol*. 29

mai 2007;49(21):2129-38.

53. Gomes-Filho IS, Freitas Coelho JM, da Cruz SS, Passos JS, Teixeira de Freitas CO, Aragão Farias NS, et al. Chronic periodontitis and C-reactive protein levels. *J Periodontol.* juill 2011;82(7):969-78.

54. Kleindienst R, Xu Q, Willeit J, Waldenberger FR, Weimann S, Wick G. Immunology of atherosclerosis. Demonstration of heat shock protein 60 expression and T lymphocytes bearing alpha/beta or gamma/delta receptor in human atherosclerotic lesions. *Am J Pathol.* juin 1993;142(6):1927-37.

55. Yoneda M, Naka S, Nakano K, Wada K, Endo H, H M, et al. Involvement of a Periodontal Pathogen, Porphyromonas Gingivalis on the Pathogenesis of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease [Internet]. Vol. 12, *BMC gastroenterology. BMC Gastroenterol*; 2012 [cité 20 mai 2020]. Disponible sur:

https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22340817/?from_term=Involvement+of+a+periodontal+pathogen%2C+Porphyromonas+gingivalis+on+the+pathogenesis+of+non-alcoholic+fatty+liver+disease&from_pos=1

56. Nakahara T & Coll. Involvement of Porphyromonas gingivalis in the progression of non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol.* 2018;

57. Shin H-S. Association between periodontal status and non-alcoholic fatty liver disease in a Korean adult population: A nationwide cross-sectional study. *J Periodontol.* 2020;91(4):524-32.

58. Petra Şurlin, Cristian Arsenie. Biochemical and clinical periodontal implications in patients with non-alcoholic fatty liver disease.

59. J.A. Weintraub GLM. Oral Diseases Associated with Nonalcoholic Fatty Liver Disease in the United States.

60. Furuta M, Ekuni D, Yamamoto T, Irie K, Koyama R, Sanbe T, et al. Relationship between periodontitis and hepatic abnormalities in young adults. *Acta Odontol Scand.* janv 2010 ;68(1):27-33.

61. Iwasaki T, Hirose A, Azuma T, Ohashi T, Watanabe K, Obora A, et al. Correlation between ultrasound-diagnosed non-alcoholic fatty liver and periodontal condition in a cross-sectional study in Japan. *Sci Rep* [Internet]. 2018 [cité 26 janv 2021];8. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5951822/>

62. Akinkugbe and al. Periodontitis and Non-alcoholic Fatty Liver Disease, a population-based cohort investigation in the Study of Health in Pomerania - 2017 - *Journal of Clinical Periodontology* - Wiley Online Library [Internet]. [cité 26 janv 2021]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jcpe.12800>

63. William Alazawi EB. Periodontitis is associated with significant hepatic fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease.
64. Kamata Y, Kessoku T, Shimizu T, Kobayashi T, Kurihashi T, Sato S, et al. Efficacy and safety of PERIODontal treatment versus usual care for Nonalcoholic liver disease: protocol of the PERION multicenter, two-arm, open-label, randomized trial. *Trials*. 23 mars 2020;21(1):291.
65. J. dos Santos Carvalho ACCGV. Steatosis caused by experimental periodontitis is reversible after removal of ligature in rats.
66. Weintraub JA, Lopez Mitnik G, Dye BA. Oral Diseases Associated with Nonalcoholic Fatty Liver Disease in the United States. *J Dent Res*. oct 2019;98(11):1219-26.
67. Alazawi W, Bernabe E, Tai D, Janicki T, Kemos P, Samsuddin S, et al. Periodontitis is associated with significant hepatic fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *PLoS ONE* [Internet]. 8 déc 2017 [cité 26 janv 2021];12(12). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5722374/>

Collège des Sciences de la Santé

UFR des Sciences Odontologiques

Serment

En présence de mes Maîtres et de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de l'art dentaire.

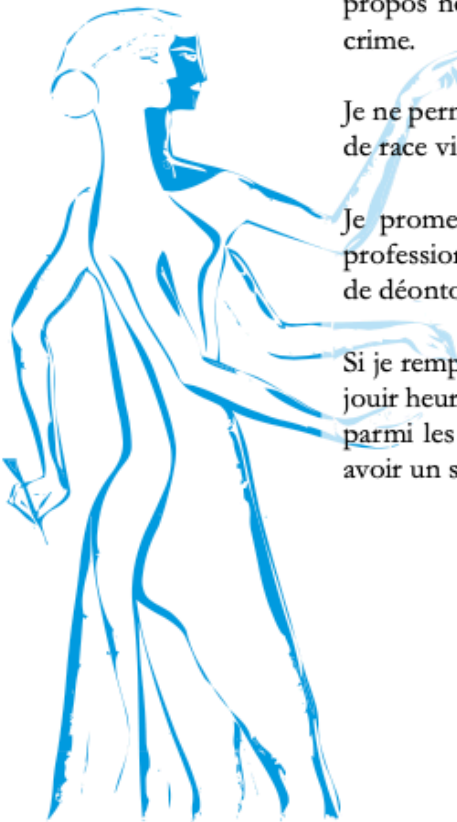
Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un honoraire au-dessus de mon travail. Ma langue taira les secrets qui me seront confiés. Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Mes connaissances et mon état ne serviront ni à diffuser des propos non avérés, ni à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des conditions de croyance, de nation et de race viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je promets et je jure de conformer strictement ma conduite professionnelle aux principes et aux règles prescrites par le code de déontologie.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.



Vu, Le Président du Jury,

Date, Signature :

Vu, la Directrice de l'UFR des Sciences Odontologiques,

Date, Signature :

Vu, le Président de l'Université de Bordeaux,

Date, Signature :

**Titre : LA MALADIE PARODONTALE EST-ELLE UN FACTEUR PRÉDICTIF DE LA NAFLD ?
REVUE SYSTEMATIQUE DE LA LITTÉRATURE**

Résumé : En occident, la sédentarisation et notre alimentation de plus en plus riche en graisses et en sucres ont fait exploser l'incidence des troubles métaboliques comme l'obésité, l'hypertension, le diabète, la parodontite et en ont également fait émerger de nouveaux. C'est le cas de la NAFLD (Non Alcoholic Fatty Liver Disease), trouble métabolique précoce de la maladie de NASH (non-alcoholic steatohepatitis). Inconnue il y a encore une trentaine d'année, elle est aujourd'hui considérée par certains comme la maladie du 21^{ème} siècle. Son diagnostic est compliqué et tardif du fait du peu de marqueurs précoces observables. Or, le caractère alimentaire de cette maladie intervient dans d'autres pathologies, notamment la carie dentaire ainsi que dans certains troubles métaboliques le diabète ou encore la parodontite avec lesquelles la NAFLD entretient une interrelation étroite. L'étude de la relation entre ces affections pourrait nous permettre d'obtenir un outil de diagnostic précoce de la maladie de Nash et à notre échelle, de lutter contre ce problème de santé publique.

L'objectif du travail est de réaliser une revue de la littérature afin de prouver une relation entre NAFLD et état buccodentaire, potentialisée par la présence d'autres troubles métaboliques.

Mots clés : Parodontite, Syndrome métabolique, Stéatose hépatique, Diagnostique, Revue.

**Titre : IS PERIODONTAL DISEASE A PREDICTOR OF NAFLD ? SYSTEMATIC REVIEW OF THE
LITERATURE**

Abstract : In the Occident, sedentary lifestyles and our diet increasingly rich in fats and sugars have led to an explosion in the incidence of metabolic disorders such as obesity, hypertension, diabetes, periodontitis, as well as the emergence of new ones. This is the case of NAFLD (Non Alcoholic Fatty Liver Disease), a metabolic disorder that is a precursor to NASH (non-alcoholic steatohepatitis) disease. Unknown until about 30 years ago, it is now considered by some to be the disease of the 21st century. Its diagnosis is complicated and late due to the few early markers that can be observed. However, the dietary nature of this disease plays a role in other pathologies, in particular dental caries, as well as in some metabolic disorders such as diabetes and periodontitis, with which the NAFLD is closely linked. The study of the relationship between these conditions could enable us to obtain a tool for the early diagnosis of Nash disease and, at our level, to fight against this public health problem. The aim of the work is to carry out a literature review in order to prove a relationship between NAFLD and oral status, potentiated by the presence of other metabolic disorders.

Keywords : Parodontitis, Metabolic syndrom, Non alcoholic fatty liver disease, Diagnosis, Review