



Inserm

La science pour la santé
From science to health

le magazine

#40

JUILLET 2018

Les dents

Miroirs de
notre santé ?

Bioéthique

La recherche en tension

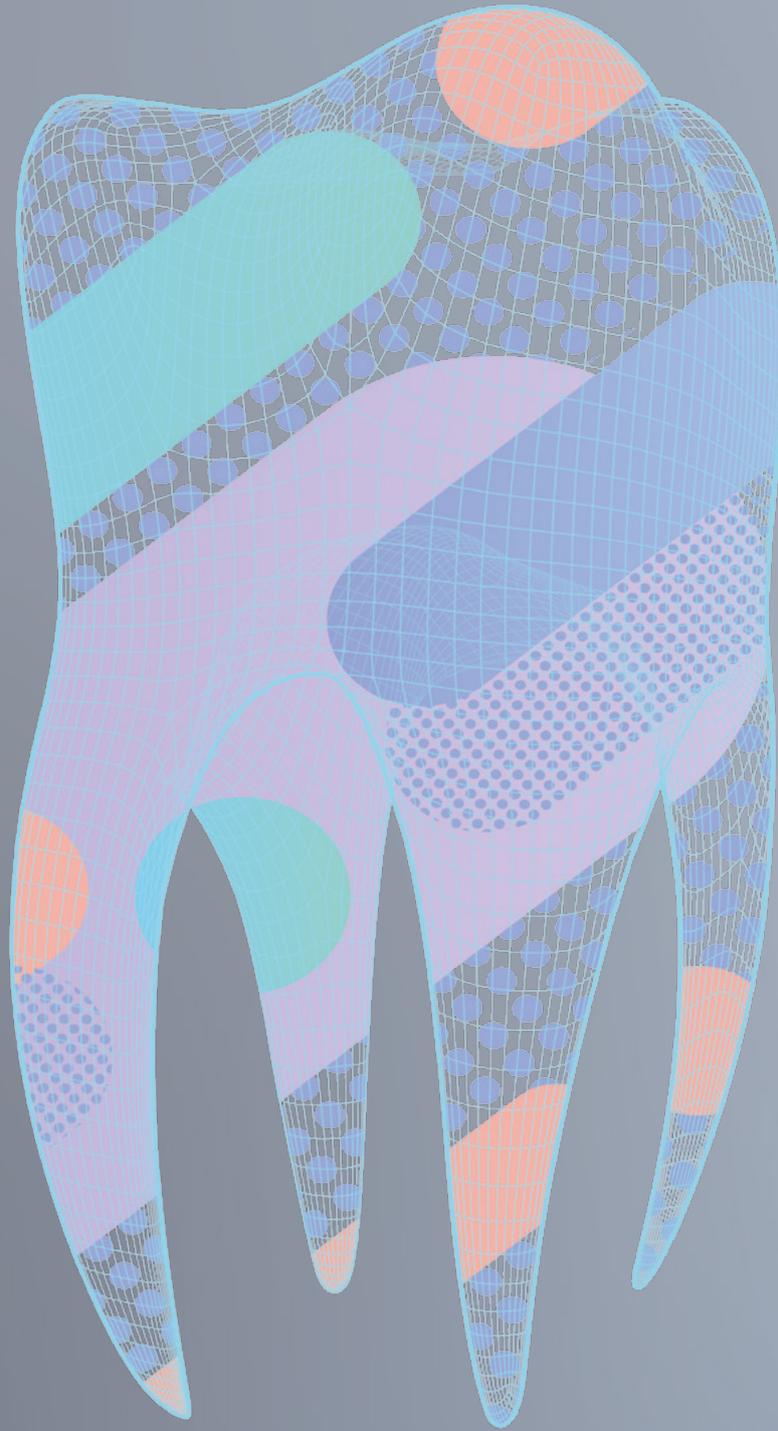
Équipe Agathe

Main dans la main avec les robots

Intelligence artificielle

Faut-il en avoir peur ?





GRAND ANGLE

LES DENTS

Miroirs de notre santé ?

Dossier réalisé par
**Kheira
Bettayeb**

Avoir des dents en bonne santé, c'est essentiel pour une bonne alimentation et un joli sourire. Mais pas seulement ! Car la cavité buccale n'est pas déconnectée du corps. Et, comme le confirment un nombre croissant de travaux, les mauvaises bactéries buccales pourraient passer dans le sang et aller exacerber de multiples maladies à distance dans le reste de notre organisme... Dont des causes majeures de mortalité. Heureusement, les chercheurs de l'Inserm entre autres tentent d'améliorer le diagnostic, la prévention et le traitement des troubles bucco-dentaires.

Le 20 mars dernier, s'est tenue la Journée mondiale de la santé bucco-dentaire ; et le 12 mai, la Journée européenne de la santé parodontale. Organisés à seulement deux mois d'intervalle – au risque de paraître redondants –, ces deux événements ont été l'occasion pour les dentistes de rappeler qu'une mauvaise hygiène bucco-dentaire peut avoir des conséquences sanitaires sérieuses. Martelé depuis plusieurs années déjà, ce message ne cesse de gagner en importance à mesure que la recherche dans ce domaine avance...

De fait, en France « la prévention et la santé bucco-dentaires ne sont pas au niveau où elles devraient être », regrette **Ariane Berdal**, directrice de recherche Inserm au Centre de recherche des Cordeliers à Paris, et membre du comité d'interface Odontologie de l'Inserm. En effet, beaucoup de Français n'ont pas encore acquis les réflexes nécessaires à une bonne hygiène bucco-dentaire. À savoir : au moins deux brossages par jour, matin et soir ; pendant deux minutes, et avec un dentifrice fluoré ; utilisation de brossettes interdentaires ou de fil dentaire chaque soir et visite de contrôle annuelle chez un dentiste. Lors d'une enquête publiée en mars par l'association Union française pour la santé bucco-dentaire (UFSBD), un quart des personnes interrogées (23 %) a indiqué ne pas se brosser les dents au moins deux fois par jour ; et plus de la moitié (53 %) ne jamais utiliser de dispositif de nettoyage entre les dents.

Gare aux mauvaises bactéries

Ce « retard français en matière de prévention et d'hygiène bucco-dentaires flagrant malgré les actions menées par l'assurance maladie et les chirurgiens-dentistes » – comme l'écrit l'Inspection générale des affaires sociales (IGAS) – s'explique par plusieurs raisons : « un manque de motivation et une méconnaissance des risques encourus chez les patients ; une absence de

Ariane Berdal : unité 1138 Inserm/Université Pierre-et-Marie-Curie/Université Paris Diderot-Paris 7/Université Paris Descartes

Comités d'interface. Créés à l'initiative de l'Inserm pour renforcer le dialogue entre cliniciens et chercheurs et favoriser le développement de la recherche clinique ainsi que l'émergence d'actions incitatives et d'aide à la décision, ils sont au nombre de cinq, dont un consacré à l'odontologie.



« La prévention et la santé bucco-dentaires ne sont pas au niveau où elles devraient être »

Outre les deux brossages quotidiens, les Français oublient trop souvent d'utiliser le soir une brossette ou du fil dentaire et de faire un contrôle annuel chez leur dentiste.



La Journée européenne de la santé parodontale s'est tenue le 12 mai dernier et a proposé de nombreuses actions, notamment des ateliers d'éducation thérapeutique.

reconnaissance économique de la prévention bucco-dentaire, les séances d'éducation à l'hygiène n'étant pas remboursées ; et une méconnaissance, par encore trop de médecins, de l'importance de la santé bucco-dentaire pour la santé générale », liste Ariane Berdal.

Or une mauvaise hygiène peut s'avérer dramatique. Pour comprendre, rappelons que, comme notre tube digestif, notre bouche abrite naturellement plusieurs milliards de micro-organismes, majoritairement des bactéries. Ces microbes constituent le « microbiote buccal » – en référence au « microbiote intestinal » qui désigne la flore intestinale. « La diversité du microbiote buccal est impressionnante : plus de 700 espèces bactériennes ont été répertoriées », s'étonne encore **Martine Bonnaure-Mallet**, chercheuse dans une unité Inserm à l'université de Rennes 1. Si certaines de ces bactéries, comme les lactobacilles, sont bénéfiques pour la digestion des aliments ou la protection de la cavité

Martine Bonnaure-Mallet : unité 1241 Inserm/Université de Rennes 1, Nutrition, métabolismes et cancer (NuMeCan), équipe Contrôle du métabolisme du fer et maladies associées au fer (CIMIAD)



⬇ La bactérie *Streptococcus mutans* (en jaune), une des principales causes de formation de la plaque dentaire et de caries dentaires, s'agglutine avec la bactérie *Lactobacillus paracasei* (en bleu), non pathogène.

© Eye of Science/Phanie

biote est en eubiose. Mais qu'une mauvaise hygiène bucco-dentaire s'installe – ou que le patient présente d'autres facteurs de risque tels une alimentation sucrée, le tabagisme, les antibiotiques ou le stress –, et cette harmonie est rompue !

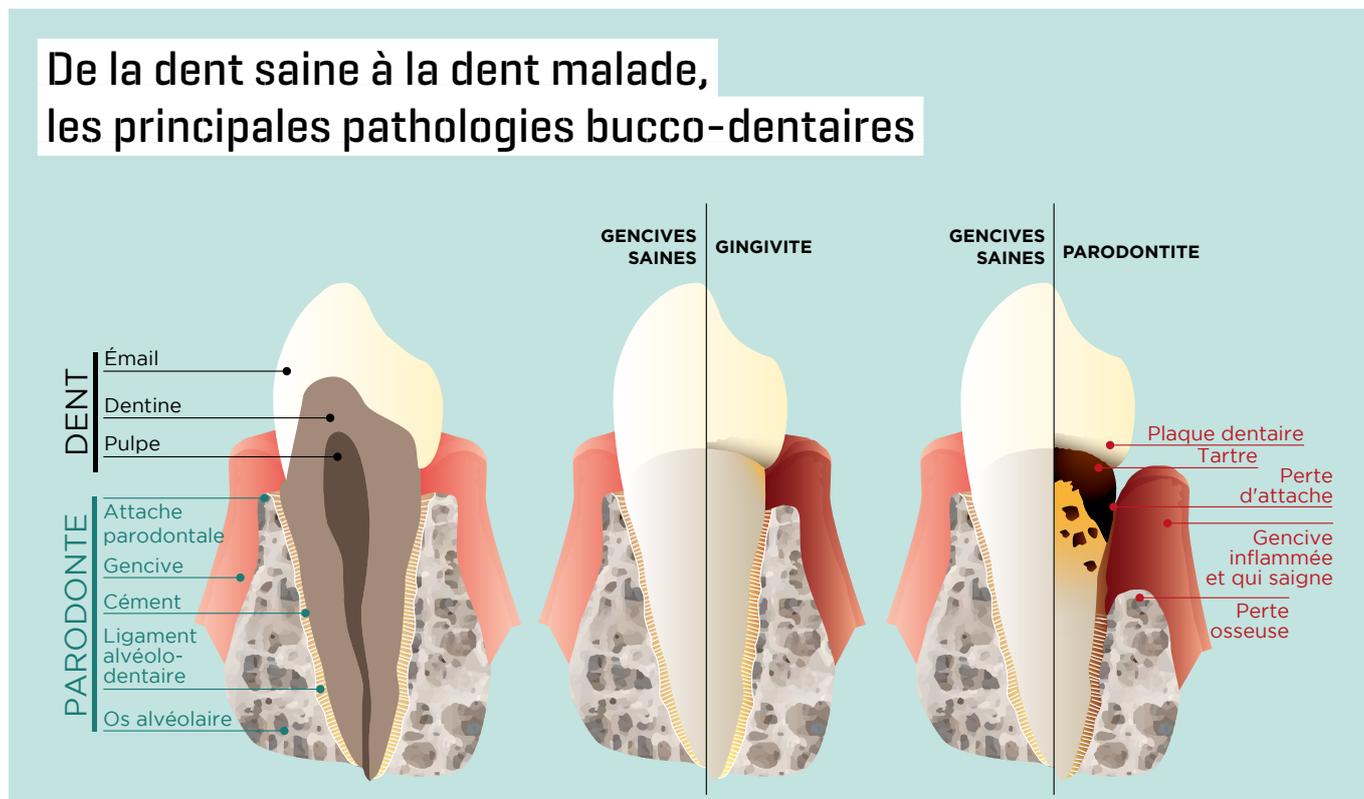
Deux grandes maladies buccales

Appelée dysbiose, ce déséquilibre de la flore bactérienne peut induire plusieurs maladies. Concrètement, les bactéries nocives se mettent à proliférer et prennent le pas sur les bactéries bénéfiques. Elles s'agglutinent au niveau des dents et forment un biofilm dentaire, la fameuse plaque dentaire. Lorsque la quantité de bactéries à la jonction entre la gencive et les dents dépasse ce contre quoi le système immunitaire peut défendre l'organisme, les problèmes commencent. « Si le biofilm contient par exemple *Streptococcus mutans*, un micro-organisme qui produit des acides attaquant l'émail et la dentine dentaire, alors survient une carie. Une pathologie qui touche entre 33 et 50 % des adultes français, selon les études, précise Martine Bonnaure-Mallet. Si ce biofilm devient favorable à la prolifération de bactéries

capables d'induire une réaction inflammatoire au niveau de la jonction gencive-dent, comme *P. gingivalis*, le patient développera, cette fois, une maladie parodontale. »

Il s'agit ici d'un ensemble de pathologies inflammatoires chroniques qui affectent non pas la dent elle-même comme la carie, mais l'ensemble des tissus de soutien de la dent : le parodonte, formé de la gencive, de l'os alvéolaire, du ligament alvéolo-dentaire et du cément (voir infographie). Lorsque l'affection ne touche que la gencive, c'est une gingivite : une inflammation caractérisée par une rougeur des tissus, qui deviennent lisses, gonflés et saignent au contact ou spontanément. Si elle n'est pas traitée et gagne les structures profondes du parodonte, c'est la parodontite. Alors, la gencive recule, une hypersensibilité dentaire apparaît, les dents bougent anormalement, et à la longue elles finissent tout bonnement par tomber.

« Alors que dans l'ensemble de la population, l'incidence de la carie recule grâce aux campagnes de prévention, celle des maladies parodontales augmente », constate Martine Bonnaure-Malet. Selon l'UFSBD, désormais plus de 50 % des Européens tous âges confondus, et 70 à 85 % des



© Inserm / Frédérique Koutikoff

60-65 ans, en souffrent, dont plus de 10 % d'une forme sévère. Une vraie pandémie ! Au point que, lors du 9^e congrès EuroPerio programmé du 20 au 25 juin 2018 à Amsterdam, aux Pays-Bas, une nouvelle classification de ces maladies sera présentée pour faciliter leur diagnostic. Problème : côté patients, beaucoup considèrent encore les infections parodontales comme sans gravité et les négligent. Ainsi selon l'enquête UFSBD de mars, 52 % de ceux qui souffrent de saignements ont déclaré ne pas être allés chez le dentiste depuis plus d'un an...

Pourtant une parodontite, même modérée, peut également induire plusieurs désagréments qui nuisent à la qualité de vie au quotidien, notamment chez les personnes âgées : douleurs et hypersensibilité au niveau des gencives, choix restreint des aliments et perte du plaisir de manger, dénutrition augmentant le risque de chutes, problèmes esthétiques, baisse de l'estime de soi, difficulté à communiquer... Mais surtout – et c'est là un fait encore méconnu par 46 % des Français, selon l'enquête de l'UFSBD –, les pathologies du parodonte pourraient avoir des effets bien au-delà de la bouche même.

En effet, de plus en plus de travaux le montrent : les maladies parodontales pourraient favoriser nombre de troubles, extra-oraux potentiellement mortels. Parmi eux : les maladies cardiovasculaires,

« La médecine parodontale étudie les relations entre les parodontites et les maladies extra-oraux »

l'une des premières causes de mortalité en France avec 180 000 décès par an ; le diabète, dû à un excès du sucre dans le sang, responsable de 1,5 million de morts chaque année dans le monde ; l'obésité, qui tue au moins 2,8 millions de personnes par an ; ou encore... les accouchements prématurés, qui affectent 6 % des grossesses en France ! « Les recherches dans ce domaine ont ouvert le champ de la médecine parodontale, qui étudie les relations entre les parodontites et les maladies extra-oraux. Cet axe est littéralement en train d'exploser, avec de nouveaux résultats publiés chaque semaine dans le monde », s'enthousiasme Ariane Berdal.

Quand les bactéries buccales passent dans le sang

De fait, si les infections buccales sont encore souvent considérées comme déconnectées du reste du corps par beaucoup de médecins, les chercheurs en odontologie le voient désormais comme de vraies plaies, par lesquelles des éléments toxiques peuvent s'échapper vers le reste du corps. « En cas de parodontite sévère, la surface gingivale concernée par l'inflammation équivaut à celle... d'une paume de la main, soit 200 cm² environ », compare **Marjolaine Gosset**, qui a commencé à travailler sur cette thématique dans l'équipe de Francis Berenbaum, au centre de recherche Saint-Antoine à Paris.



© Kimiel/SPL/Phanie

⬇ La bactérie *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, responsable de parodontites, passe parfois dans le sang, impactant de nombreux organes à distance.

Selon l'hypothèse dominante, les bactéries responsables de parodontite comme *P. gingivalis* et *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa), ou leurs débris, peuvent passer du parodonte malade dans la circulation sanguine et aller agir au niveau de différents organes : dans la paroi des artères sanguines, pour les maladies cardiovasculaires ; le pancréas pour le diabète ; ou les cellules graisseuses (adipocytes) dans le cas de l'obésité et du diabète de type 2. Là, les bactéries stimuleraient les défenses immunitaires. Lesquelles, pour s'en débarrasser, déclencheraient une inflammation chronique. Et au final, celle-ci favoriserait les maladies citées. « Les bactéries buccales ne provoqueraient

⬇ À gauche, parodonte sain, à droite, parodontite sévère



pas l'apparition même de maladies, mais aggraverait ou perpétuerait un état pathologique préexistant, précise **Olivier Meilhac**, directeur de recherche Inserm à l'université de La Réunion. *Par exemple, en accélérant le dépôt de cholestérol dans les artères (plaque d'athérome) dans le cas de l'athérosclérose. Ou, en cas de pré-diabète, en favorisant un phénomène qui rend difficile le maintien d'un taux de sucre sanguin normal : l'insulinorésistance, une diminution de la capacité des cellules à répondre à l'insuline, et donc à stocker du sucre... »*

De fortes preuves pour les maladies cardiovasculaires

Historiquement, « le lien entre santé bucco-dentaire et santé générale a commencé à être démontré dès le début des années 1990 », raconte **Kerstin Gritsch**, chercheuse à l'université Lyon 1 dans l'équipe de **Brigitte Grosgeat**, membre du comité d'interface Odontologie de l'Inserm. Les premières études publiées concernaient les maladies cardiovasculaires. Lors de travaux parus en 1993 et considérés désormais comme une référence, l'équipe finlandaise de Kimmo Mattila à l'Hôpital central de l'université d'Helsinki a évalué l'absence ou la présence de parodontite chez 100 patients victimes d'un infarctus du myocarde et chez 102 personnes en bonne santé. Et elle a observé une santé bucco-dentaire « *significativement plus mauvaise* » chez

« **Le lien entre parodontite et athérosclérose est établi avec un haut niveau de preuve** »

les premiers. Depuis, le lien entre maladies buccales et maladies cardiovasculaires a été confirmé par de nombreux travaux. Ainsi, résume Olivier Meilhac, auteur d'une mini revue sur ce sujet : « *Plusieurs méta-analyses ont mis en évidence un risque de maladie cardiovasculaire accru de 1,3 fois chez les patients atteints de parodontites. Chez l'animal, d'autres travaux ont montré que l'injection des bactéries P. gingivalis et A. actinomycetem-comitans (Aa) favorise la progression de l'athérome. Chez l'Homme, l'ADN de ces bactéries ou ces bactéries mêmes ont été retrouvés dans les prélèvements vasculaires carotidiens, coronariens ou aortiques.* » Ainsi, l'équipe d'**Olivier Huck**, chercheur Inserm à l'université de Strasbourg, a ana-

lysé des échantillons d'artères prélevés chez des patients qui souffraient de syndrome coronarien, un trouble caractérisé par une obstruction d'une ou plusieurs artères coronaires. Et ils y ont trouvé l'ADN de 20 bactéries impliquées dans la parodontite. « *Désormais, le lien entre parodontite et athérosclérose est établi avec un haut niveau de preuve*, re-

prend Kerstin Gritsch. *Et le lien est aussi significatif pour le diabète.* »

En effet, la parodontite non traitée chez le diabétique rend le contrôle du taux de sucre dans le sang, ou glycémie, plus difficile. Au point que désormais la maladie parodontale est reconnue comme sixième cause de complication du diabète ; et qu'en cas de diagnostic d'un diabète, il est recommandé de faire un bilan bucco-dentaire afin de traiter toute éventuelle parodontite. « *Encore méconnu par beaucoup de diabétologues privés, ce lien a été rapporté pour la première fois en 1993 par le chercheur américain Harald Löe, qui constata une incidence*

Olivier Meilhac : unité 1188 Inserm/Université de La Réunion, Diabète - Athéromatose - Thérapies Réunion Océan Indien (DeTRO)

Kerstin Gritsch, Brigitte Grosgeat : UMR 5615 CNRS/Université Claude-Bernard Lyon 1/Sorbonne Paris Cité - Institut de chimie de Lyon - Institut Carnot, Laboratoire des multimatériaux et interfaces (LMI)

Olivier Huck : unité 1260 Inserm/Université de Strasbourg, Nanomédecine régénérative

↳ O. Meilhac et al. *Sang Thrombose Vaisseaux*, février 2012 ; doi : 10.1684/stv.2012.0676

↳ R. Elkaïm et al. *J Periodontal Res.*, 18 octobre 2007 ; doi : 10.1111/j.1600-0765.2007.01018.x

Les dents, marqueurs de la santé

Récemment, « nous avons mis en évidence que l'émail dentaire peut être un marqueur précoce d'exposition à certains polluants environnementaux, comme le bisphénol A utilisé dans les plastiques, explique **Sylvie Babajko**, chercheuse au centre de recherche des Cordeliers, à Paris. Or ces agents peuvent induire des cancers hormono-dépendants (du sein, de la prostate...) ; certains troubles métaboliques (obésité...) ; ou une maladie de l'émail émergente : l'hypominéralisation des molaires et incisives (MIH), qui touche 15 à 18 % des enfants. » D'autres travaux ont révélé que les anomalies dentaires sont aussi un témoin précis de défauts génétiques singuliers : « *Par exemple récemment, des calculs rénaux minéraux et une formation imparfaite de l'émail dentaire se sont avérés associés aux mutations de deux gènes particuliers* », illustre Ariane Berdal.

Sylvie Babajko : unité 1138 Inserm/Université Pierre-et-Marie-Curie/Université Paris Diderot-Paris 7/Université Paris Descartes, équipe Physiopathologie orale moléculaire

↳ S. Babajko et al. *Front Physiol.*, 26 mai 2017 ; doi : 10.3389/fphys.2017.00343

↳ K. Jeeon et al. *Am J Pathol.*, 10 juin 2013 ; doi : 10.1016/j.ajpath.2013.04.004

↳ G. Lignon et al. *Front Physiol.*, 3 mai 2017 ; doi : 10.3389/fphys.2017.00267

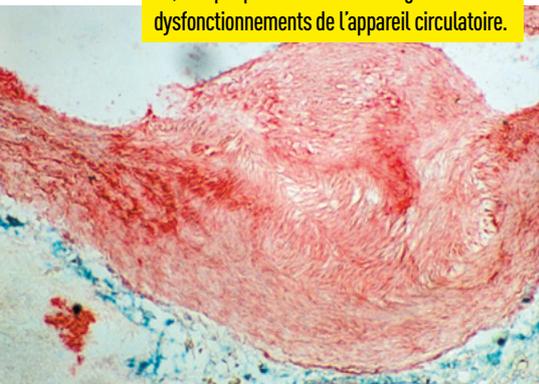
↳ P. M. Yamaguti et al. *J Med Genet.*, 16 août 2016 ; doi : 10.1136/jmedgenet-2016-103956



© Sylvie Babajko

« La figure A présente une dentition témoin ; la B, une MIH. L'exposition à divers perturbateurs endocriniens, notamment dans les premières années de vie, en association ou non avec d'autres agents en est une cause possible. »

⬇ La parodontite semble être un facteur de risque dans le développement et la progression des maladies cardiovasculaires. Ici, une plaque d'athérome à l'origine de dysfonctionnements de l'appareil circulatoire.



© Inserm/Centre de recherche cardiovasculaire

plus importante de la parodontite chez les diabétiques », relate Vincent Blasco-Baqué, de l'Institut des maladies métaboliques et cardiovasculaires de Toulouse. Avec ses collègues il tente désormais de comprendre plus précisément les mécanismes moléculaires par lesquels les bactéries buccales pourraient aggraver le diabète. Lors d'une étude chez la souris, son équipe a infecté le parodonte d'une souris avec *P. gingivalis*. Ils ont observé que le diabète pourrait découler d'une diminution du taux d'anticorps qui ciblent spécifiquement *P. gingivalis*. Encore plus intéressant, lorsque les chercheurs ont traité ce déficit immunitaire via l'injection de *P. gingivalis* inactivée (comme dans un vaccin), cela a amélioré deux paramètres clés du diabète : la tolérance au glucose et la sensibilité à l'insuline. D'où l'idée des chercheurs de développer un vaccin contre le diabète, ciblant la parodontite. Un travail encore à ses prémices.

D'autres pathologies graves concernées...

Outre les maladies cardiovasculaires et le diabète, « plus récemment, plusieurs autres maladies ou troubles se sont avérés être liés aux parodontites. Même si le niveau de preuve ici est pour l'instant moins fort », précise Kerstin Gritsch. C'est le cas notamment d'un autre fléau moderne : l'obésité. Une récente étude publiée par Olivier Meilhac et ses collègues a permis d'en savoir plus sur les possibles mécanismes moléculaires impliqués ici. Les chercheurs ont exposé des cellules graisseuses en culture à des composants essentiels de *P. gingivalis* : des lipopolysaccharides. Ces derniers ont induit une sécrétion de protéines inflammatoires et un stress dans les adipocytes, susceptibles de favoriser l'obésité et l'insulino-résistance.

« Depuis les années 2000, les recherches sur les relations entre la parodontite et la polyarthrite rhumatoïde sont en pleine expansion »

À l'université de Rennes, Martine Bonnaure-Mallet postule que l'obésité pourrait être carrément prédite par la présence systématique d'une association particulière de bactéries dans la bouche. Pour tenter de vérifier cette hypothèse, son équipe a reçu début avril un financement

du CHU de Rennes pour mener une étude sur 500 adolescents de 12 ans. « Si notre hypothèse s'avère correcte, cela pourrait permettre d'améliorer la prévention de l'obésité », explique la chercheuse. Les premiers résultats devraient tomber fin 2019.

Une cause insoupçonnée de prématurité ?

Chez les femmes enceintes cette fois, les infections du parodonte pourraient expliquer certains accouchements prématurés et la pré-éclampsie, une complication fréquente de la grossesse associée à une hypertension artérielle et à l'apparition de protéines dans les urines. À l'université Paris Descartes, Marie-Laure Colombier étudie ce lien. Lors d'une étude portant sur 1 108 femmes qui ont accouché prématurément dans six maternités françaises, son équipe a

évalué que les futures mères présentant une parodontite ont 3 fois plus de risque d'accoucher avant terme à cause d'une pré-éclampsie... « Actuellement, un tiers des accouchements prématurés surviennent sans cause identifiée comme une infection ou une malnutrition. La maladie parodontale pourrait expliquer certains d'entre eux », raisonne la chercheuse.

Une autre maladie grave apparaît également liée aux infections parodontales : la polyarthrite rhumatoïde. Touchant 0,5 % des Français, soit plus de 500 000 patients, cette maladie très invalidante se caractérise par l'inflammation et la destruction progressive et irréversible du cartilage de plusieurs articulations (doigts, poignets, genoux, pieds...) et génère douleurs et handicaps. « Depuis les années 2000, les recherches sur les relations entre la parodontite et la polyarthrite rhumatoïde sont en pleine expansion », souligne Marjolaine Gosset, co-auteur

Vincent Blasco-Baqué : unité 1048 Inserm/Université Toulouse III - Paul Sabatier, Institut des maladies métaboliques et cardiovasculaires (I2MC), équipe Facteurs de risques intestinaux, diabètes et dyslipidémie

Marie-Laure Colombier : équipe d'accueil 2496/Université Paris Descartes, Pathologie, imagerie et biothérapies orofaciales

↳ V. Blasco-Baqué *et al.* *Gut*, 2 février 2016 ; doi : 10.1136/gutjnl-2015-309897

↳ F. Le Sage *et al.* *Mol Cell Endocrinol.*, 20 février 2017 ; doi : 10.1016/j.mce.2017.02.022

↳ C. Nabet *et al.* *J Clin Periodontol.*, janvier 2010 ; doi : 10.1111/j.1600-051X.2009.01503.x



©Keenan/Adobe Stock

➔ En raison du lien établi entre maladie parodontale de la femme enceinte et survenue d'une naissance prématurée, il est recommandé aux futures mères de consulter régulièrement leur dentiste en prévention et au premier symptôme d'alerte.

Quand des maladies générales nuisent à la santé bucco-dentaire

Sida, anorexie, anémie, diabète... : depuis plusieurs décennies, il est bien établi que diverses maladies peuvent nuire aux dents et à la bouche. Fin 2017, une étude publiée par l'équipe de Martine Bonnaure-Mallet y a ajouté l'hémochromatose, une maladie génétique qui touche 200 000 Français et entraîne une absorption excessive du fer alimentaire et son dépôt dans plusieurs organes. Les chercheurs ont remarqué que les patients qui souffrent de cette maladie présentent une association particulière de bactéries buccales ; d'où la conclusion que l'hémochromatose augmente le risque de parodontite. Outre les maladies mêmes, certains traitements utilisés pour des pathologies non buccales peuvent induire des destructions de l'os

de la mâchoire, appelées ostéonécroses médicamenteuses ou radio-induites (ostéoradionécrose). C'est le cas de plusieurs thérapies qui inhibent la résorption osseuse (bisphosphonates et denosumab), utilisées notamment contre certains cancers des os. Et de la radiothérapie cervico-faciale qui permet de traiter la majorité des cancers des voies aéro-digestives supérieures (cavité orale, pharynx, larynx). Dans le service d'odontologie de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière à Paris, l'équipe de **Géraldine Lescaille** suit une centaine de patients par an, qui présentent des ostéonécroses médicamenteuses. Son but : identifier les facteurs de risque augmentant la survenue ou la sévérité de ces atteintes, pour mieux les prévenir et améliorer la prise en charge des patients.

Géraldine Lescaille : unité 1135 Inserm/CNRS/Université Pierre-et-Marie-Curie, Centre d'immunologie et de maladies infectieuses (Cimi-Paris), équipe Immuno-intervention et biothérapies

↳ V. Meuric et al. *J Clin Periodontol.*, 17 août 2017 ; doi : 10.1111/jcpe.12760

↳ G. Lescaille et al. *Bone*, 9 octobre 2013 ; doi : 10.1016/j.bone.2013.10.002

ou encore des maladies neurodégénératives telle la maladie d'Alzheimer, comme le suggère une revue publiée fin 2017 par Martine Bonnaure-Mallet et ses collègues. Reste maintenant à démontrer rigoureusement le lien de cause à effet entre la parodontite et toutes ces maladies.

Une batterie d'essais cliniques

Un peu partout en France, plusieurs essais cliniques ont été lancés pour démontrer que la parodontite favorise bien toutes les maladies qui lui sont associées. L'idée est toujours la même : évaluer l'impact d'une meilleure hygiène orale et/ou d'un traitement parodontal sur l'évolution de la maladie étudiée. Si le traitement améliore l'état des patients, cela confirmera que la parodontite exacerbe bien la maladie.

À Paris, **Xavier Mariette**, rhumatologue à l'hôpital Bicêtre, **Philippe Bouchard**, odontologiste à l'hôpital Rothschild, et leurs collègues ont mené l'étude Bhyrra. Celle-ci vise à mesurer l'effet de différents actes de prévention de la parodontite sur la polyarthrite rhumatoïde. Débutée en 2015, elle a porté sur 100 patients suivis pendant un an dans 14 centres français. Les chercheurs ont motivé les participants à réaliser un détartrage tous les six mois, et à utiliser du dentifrice et des bains de bouche 2 fois par jour. Au final, ils ont évalué l'impact de ces actes sur différents paramètres de la polyarthrite rhumatoïde : nombre d'articulations douloureuses à la pression, gonflées... « Nos premiers résultats semblent montrer l'efficacité des traitements parodontaux », confie Philippe Bouchard. Les résultats définitifs devraient tomber dans quelques mois.

Au CHU de Toulouse, Vincent Blasco-Baque et ses collègues ont aussi mené une étude similaire, mais chez 91 diabétiques cette fois (essai Diaperio). Le traitement consistait ici en un acte non remboursé à ce jour par la sécurité sociale : le sur-

Xavier Mariette : unité 1184 Inserm/Université Paris Sud/CEA, Centre de recherche en immunologie des infections virales et des maladies auto-immunes (CImVA)

Philippe Bouchard : service d'odontologie, hôpital Rothschild de Paris

↳ B. Hassan et M. Gosset, *L'information dentaire*, 25 mars 2015 ; 97(12) : 46-54

↳ R. Elkaim et al. *Innate Immun.*, 20 juin 2017 ; doi : 10.1177/1753425917716266

↳ F. B. Teixeira et al. *Front Aging Neurosci.*, 10 octobre 2017 ; doi : 10.3389/fnagi.2017.00327

d'un article qui synthétise les connaissances sur ce lien. « Ces travaux montrent que les personnes qui en souffrent ont 2 fois plus de risque de présenter une maladie parodontale. Par ailleurs, ils suggèrent que la parodontite est impliquée dans l'initiation ou la perpétuation de l'inflammation qui survient dans la polyarthrite rhumatoïde. »

Les mécanismes moléculaires en jeu ici ? Plusieurs études, dont une publiée il y a près d'un an par l'équipe d'Olivier Huck, indiquent que tout commencerait à cause d'une enzyme produite par *P. gingivalis* : la peptidyl arginine déiminase (PAD). Laquelle est capable de transformer un des constituants des protéines, l'arginine (un acide aminé), en un autre appelé citrulline. « Au niveau des gencives, cette PAD transforme des protéines bactériennes et du patient. Chez des personnes "susceptibles" porteurs de certains gènes, les protéines citrullinées induiraient ensuite la production d'anticorps anti-peptides citrullinés, dirigés spécifiquement contre ce type de protéines. Ces anticorps diffuseraient par voie sanguine jusqu'aux articulations et favoriseraient leur dégradation », développe Marjolaine Gosset.

Mais ce n'est pas fini ! La maladie paro-

dentale est aussi associée à diverses autres pathologies : des affections pulmonaires, les accidents vasculaires cérébraux, des pathologies rénales, les cancers digestifs...

⬇ La bactérie *Porphyromonas gingivalis*, responsable de parodontites, est aussi associée aux maladies cardiovasculaires et au diabète et pourrait jouer un rôle dans l'obésité et les accouchements prématurés.





➔ Dentition avant et après détartrage



© Kascal/Alodie Stock

façage radiculaire, qui permet d'éliminer les bactéries et le tartre accumulés sous la gencive. Cela, sous anesthésie locale et via des instruments appelés curettes ou des appareils à ultra-sons. « Nous avons étudié si ce traitement améliore un paramètre biologique qui permet de savoir si un diabète est bien contrôlé ou non : le taux d'hémoglobine glyquée », précise Vincent Blasco. Les résultats devraient également être publiés dans quelques mois.

Giuseppina Caligiuri et ses collègues de l'hôpital Bichat de Paris lancent, eux, avec Philippe Bouchard, un essai concernant les maladies cardiovasculaires : l'étude Parocard, financée par le projet de recherche hospitalo-universitaire iVasc. « Notre objectif : évaluer, chez une centaine de patients hospitalisés pour un infarctus du myocarde et avec des problèmes parodontaux, l'impact du surfaçage sur l'évolution des plaques d'athérome, ces dépôts de cholestérol dans les artères pouvant induire un infarctus », détaille Giuseppina Caligiuri.

Un lien de cause à effet

De fait, quelques études ont déjà montré que le traitement de la maladie parodontale pourrait améliorer l'état des patients atteints de certaines pathologies extra-orales. C'est le cas notamment d'une étude américaine de 2007 – la première dans ce domaine – menée chez 120 patients souffrant d'une maladie cardiovasculaire. Ces travaux ont révélé que 6 mois après un surfaçage radiculaire, « les bénéfices sur

la santé bucco-dentaire étaient associés à une amélioration » au niveaux des vaisseaux sanguins, avec une meilleure capacité à la dilatation de ces derniers et une diminution du taux d'E-sélectine, une protéine impliquée dans l'inflammation. Mais voilà : ces premiers résultats doivent être confirmés et complétés par d'autres études et pour d'autres maladies. D'où l'étude de l'équipe de Giuseppina Caligiuri qui devrait commencer avant l'été 2018. Leurs résultats seront cruciaux. « S'il s'avère que le traitement de la parodontite améliore les maladies ciblées, nous pourrions proposer un changement des pratiques cliniques, comme un remboursement du surfaçage, au moins pour les personnes à risque, explique Giuseppina Caligiuri. Cela permettrait non seulement d'augmenter les chances de survie des patients, mais aussi de diminuer les dépenses de santé. » Selon une estimation publiée par l'équipe de **Gabriel Steg**, une hospitalisation suite à un infarctus revient en moyenne à 6 470 euros ; contre environ 150 euros pour une séance de surfaçage radiculaire. S'il s'avère que la parodontite a bien, en plus de ses conséquences bucco-dentaires, des répercussions sur le reste du corps, améliorer son diagnostic et son

traitement sera plus que jamais crucial. Plusieurs pistes prometteuses sont suivies actuellement.

Concernant le diagnostic, les maladies parodontales restent hélas souvent repérées tardivement : en général quand les dents bougent... D'où « la nécessité de développer des outils de diagnostic précoce qui permettent d'identifier et de traiter la maladie avant même l'apparition de ses premières manifestations cliniques », souligne Martine Bonnaure-Mallet.

Partant de la connaissance que la maladie parodontale est liée à la prolifération de « mauvaises » bactéries buccales, la chercheuse et ses collègues tentent d'identifier des associations de micro-organismes buccaux toujours présentes dans cette parodontite. Cela, en analysant le génome des bactéries retrouvées dans le liquide sécrété par la gencive des personnes qui souffrent de parodontite, le fluide gingival. Récemment, les chercheurs ont noté

« Si le traitement de la parodontite améliore les maladies ciblées, nous pourrions proposer de rembourser le surfaçage radiculaire, au moins pour les personnes à risque »

Giuseppina Caligiuri, Gabriel Steg : unité 1148 Inserm/Université Paris 13-Paris Nord/Université Paris Diderot-Paris 7, Laboratoire de recherche vasculaire translationnelle (LVTST)

M. S. Tonetti et al. *N Engl J Med*, 1^{er} mars 2007 ; doi : 10.1056/NEJMoa063186

F. Philippe et al. *Ann Cardiol Angiol (Paris)*, avril 2017 ; doi : 10.1016/j.ancard.2016.12.004

que certains genres bactériens sont présents à plus de 95 % dans la bouche des personnes en bonne santé (*Veillonella*, *Neisseria*, *Rothia*...), tandis que d'autres (*Eubacterium*, *Campylobacte*...) sont prédominants en cas de parodontite chronique. « Si nous arrivons à identifier une association précise de quelques bactéries systématiquement associées à la parodontite, il sera possible de développer un kit d'analyse de la salive ou du fluide gingival qui permette le diagnostic précoce de cette maladie », espère Martine Bonnaure-Mallet.

Vers un meilleur dépistage de la parodontite sévère

Les travaux du groupe de **Jacques-Olivier Pers**, directeur de l'unité Inserm Lymphocytes B et autoimmunité à l'université de Bretagne-Occidentale à Brest, pourraient mener, eux, à une meilleure prise en charge de la parodontite sévère. L'équipe explore le lien entre cette maladie et les lymphocytes B, des cellules particulières de l'immunité. Il en existe classiquement deux sous-populations : les lymphocytes B effecteurs, à l'origine de la réponse immunitaire grâce à la production d'anticorps ; et les lymphocytes B régulateurs, qui peuvent atténuer la réponse des premiers. Lors de travaux publiés en février dernier, et menés sur 15 personnes atteintes d'une parodontite sévère, Jacques-Olivier Pers et ses collègues ont découvert que ces patients présentent, dans leur sang, des taux de lymphocytes B effecteurs anormalement élevés et, à l'inverse, des taux de lymphocytes B régulateurs bas. « Nos travaux pourraient aider à diagnostiquer plus finement la parodontite sévère via l'évaluation du nombre de lymphocytes B effecteurs. Ceci permettrait d'adapter le suivi des patients et surtout de repérer les rechutes », précise le chercheur.

L'interleukine 33 dans la ligne de mire

Côté traitements, actuellement la solution de première intention est mécanique, et consiste en un brossage des dents associé au détartrage dentaire et au surfaçage radiculaire (pour rappel : un détartrage sous la gencive). Problème, « près de 10 % des patients ne répondent que très partiellement à ces traitements », indique **Philippe Lesclous**, chercheur dans l'unité Inserm dirigée par **Jérôme Guicheux**, à l'université de Nantes. Il est donc crucial de développer un outil thérapeutique efficace pour cette population. »

Son équipe, Regenerative Medicine of Bone Tissue (REGOS), étudie ainsi les mécanismes moléculaires qui sous-tendent la parodontite chronique. Avec un espoir : identifier des cibles thérapeutiques afin de développer des traitements qui empêcheraient la survenue de la maladie, stopperaient ou ralentiraient sa progression. Plus précisément, « nous nous intéressons à des molécules particulières impliquées dans la réaction inflammatoire responsable de la destruction de

l'os qui soutient les dents, observée dans la parodontie chronique : des cytokines :: pro- et anti-inflammatoires », développe Philippe Lesclous. À ce jour, l'équipe a identifié pas moins de trois cytokines d'intérêt. Parmi elles : l'interleukine 33 (IL-33), qui est surproduite dans la gencive des patients qui souffrent de parodontite chronique. Une étude a montré que cette molécule favoriserait la résorption osseuse associée à la parodontite chronique. D'où l'idée d'empêcher son action pour éviter une perte de l'os alvéolaire.

« Nous nous intéressons à des molécules particulières impliquées dans la réaction inflammatoire responsable de la destruction de l'os qui soutient les dents »

En cas de destruction importante de cet os, la seule solution est de le reconstituer pour assurer un bon ancrage des dents. Actuellement le traitement de première intention ici consiste à placer une membrane (en collagène, en téflon...) au niveau de la lésion osseuse, afin d'empêcher les tissus de la gencive d'envahir l'espace vide laissé par l'os. Ce qui permet à celui-ci de « repousser ». Le souci : complexe à mettre en œuvre, cette technique reste

réservée à des dentistes spécialisés, et n'est donc pas accessible à un grand nombre de patients.

:: Cytokine. Molécule de médiation cellulaire synthétisée par les cellules du système immunitaire et qui agit sur d'autres cellules pour en réguler l'activité et la fonction

Jacques-Olivier Pers : unité 1227 Inserm/Université de Bretagne-Occidentale

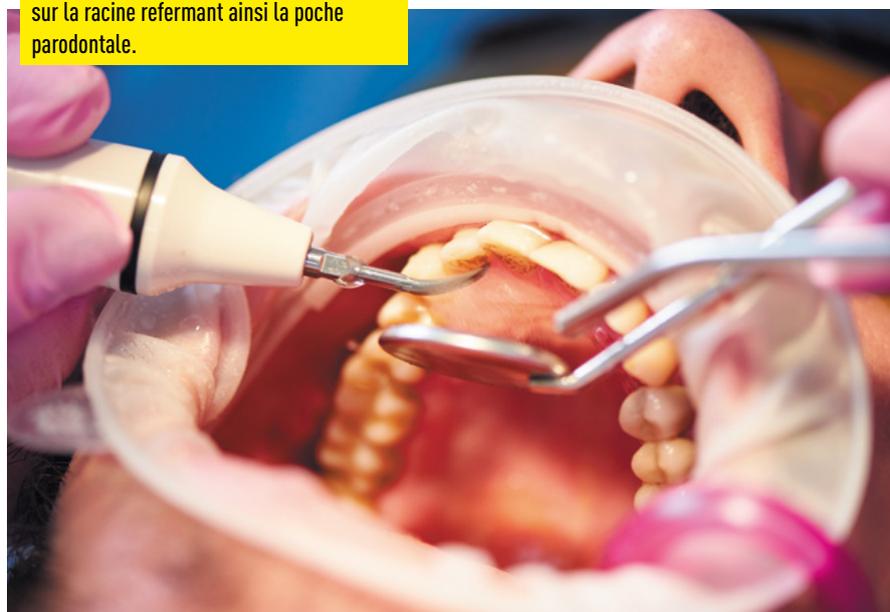
Philippe Lesclous, Jérôme Guicheux : unité 1229 Inserm/ONIRIS – Université de Nantes, Regenerative Medicine and Skeleton (RMes)

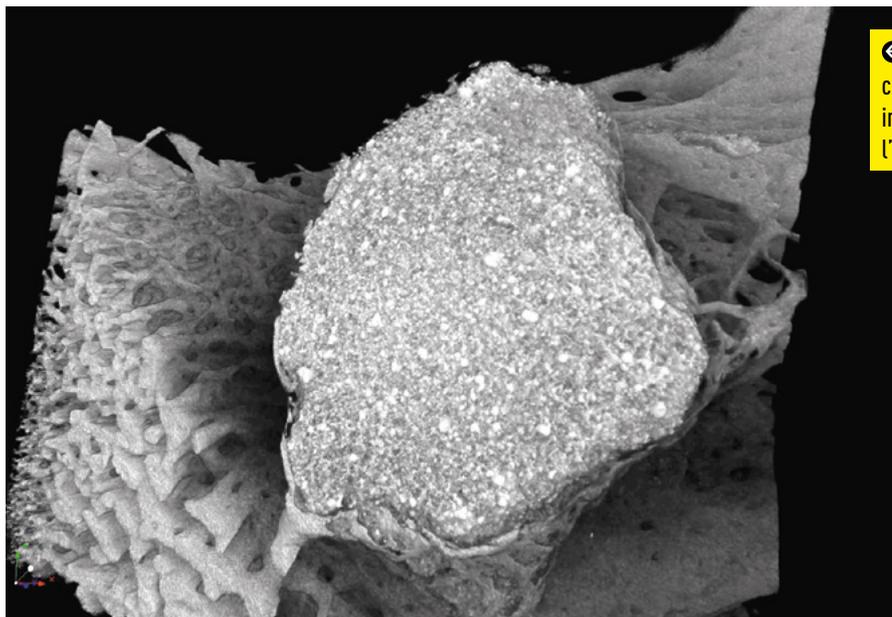
↗ V. Meuric *et al.* *Appl Environ Microbiol.*, 5 mai 2017 ; doi : 10.1128/AEM.00462-17

↗ J. Demoersman *et al.* *PLoS One*, 15 février 2018 ; doi : 10.1371/journal.pone.0192986

↗ O. Lapérine *et al.* *PLoS One*, 19 décembre 2016 ; doi : 10.1371/journal.pone.0168080

⬇ Le surfaçage élimine les dépôts minéralisés et désorganise les bactéries au niveau des racines. Les tissus parodontaux vont s'assainir, la gencive pourra cicatriser sur la racine refermant ainsi la poche parodontale.





↻ Reconstruction en 3D d'une mousse de ciment à base de phosphate de calcium implantée depuis 6 semaines dans l'extrémité d'un os de lapin

© Inserm/01229

À Nantes, l'équipe de **Pierre Weiss**, également chercheur dans l'unité Inserm dirigée par Jérôme Guicheux, tente justement, dans le cadre du programme européen Posture, de développer une alternative : « *des biomatériaux qui seraient plus faciles à utiliser, appelés hydrogels* », précise-t-il, co-auteur d'un récent article de synthèse sur ce sujet. Ce sont là des matériaux injectables, à base d'eau et de polymères hydrosolubles qui peuvent créer un réseau. Il est possible de les associer à des phosphates de calcium, capables de mimer le tissu osseux. « *Une fois injecté, le phosphate de calcium durcit comme du plâtre*, compare Pierre Weiss. *L'ensemble est ensuite colonisé par des cellules souches osseuses.* » Petit hic : pour l'instant, ces biomatériaux ne permettent de combler que des petites pertes osseuses. Pour des lésions plus étendues, la solution pourrait venir d'autres travaux menés à Nantes, mais cette fois par le groupe de **Pierre Layrolle**, directeur de l'équipe Inserm Sarcomes osseux et remodelage des tissus calcifiés. Leur idée ? « *Associer, au niveau de la zone de résorption osseuse, des cellules souches prélevées et cultivées à partir de la moelle osseuse du patient, à un biomatériau à base de phosphate de calcium, un composant essentiel de l'os. Les cellules souches vont alors régénérer l'os ; ce qui rendra possible la pose d'un implant pour remplacer par exemple une dent tombée à cause d'une parodontite* », précise Pierre Layrolle. Pour évaluer l'efficacité de ce procédé – encore débattu – le groupe a

lancé, en janvier dernier, le projet européen Maxibone. Lequel vise à comparer, lors d'un essai clinique sur 150 patients, l'efficacité de cette technique et celle du traitement actuel : la greffe d'os prélevé chez le patient même, une technique complexe et lourde à mettre en œuvre. L'étude devrait durer 4 ans.

La bioimpression en 3D, une piste futuriste

À l'université de Bordeaux, l'équipe de **Jean-Christophe Fricain**, directeur de l'unité Inserm Bioingénierie tissulaire (BioTis), explore elle une autre idée pour combler des pertes d'os maxillaire importantes. Une piste plus futuriste. Depuis plus de 10 ans, ce groupe tente, en effet, de régénérer des tissus biologiques via un procédé high-tech : des bioimprimantes en 3 dimensions. « *Il s'agit de machines comprenant une interface informatique qui permet de modéliser des tissus vivants (l'os, mais aussi la gencive ici), et de diriger leur impression. Celle-ci se fait via une bioencre à base d'éléments biologiques : cellules, matrice extracellulaire... Ces composants sont déposés couche par*

Pierre Weiss : unité 1229 Inserm/ONIRIS – Université de Nantes, Regenerative Medicine and Skeleton (RMeS)

Pierre Layrolle : unité 1238 Inserm/CHU Nantes – Université de Nantes

Jean-Christophe Fricain : unité 1026 Inserm/Université de Bordeaux

↻ K. Flégeau *et al.* *Adv Colloid Interface Sci.*, 16 juillet 2017 ; doi : 10.1016/j.cis.2017.07.012

Mieux traiter les douleurs faciales

L'allodynie est une douleur provoquée par une stimulation normalement non douloureuse, comme le toucher ou une pression légère sur le visage. Fréquent, ce symptôme invalidant est déclenché par une inflammation ou une chirurgie de la bouche ou du visage. À l'université de Clermont-Ferrand, l'équipe du chercheur Inserm **Radhouane Dallel** a découvert que l'allodynie est due à un dysfonctionnement d'un réseau de neurones particulier, localisé dans le tronc cérébral, précisément dans le sous-noyau caudal du trijumeau. Ces neurones expriment une enzyme : la protéine kinase gamma (PKCγ). En inactivant celle-ci via une molécule développée en collaboration avec des chimistes, un antagoniste sélectif, les chercheurs ont réussi à prévenir l'apparition de l'allodynie. Plus récemment, les travaux du groupe ont permis de mieux comprendre le mécanisme moléculaire responsable du dérèglement des neurones PKCγ, et donc de la douleur.

Radhouane Dallel : unité 1107 Inserm/Université Clermont Auvergne, Neuro-Dol, équipe Douleur trigéminal et migraine.

↻ L. S. Mirauccourt *et al.* *J Neurosci*, 25 février 2009 ; doi : 10.1523/JNEUROSCI.3923-08.2009

↻ C. Peirs *et al.* *Anesthesiology*, 1^{er} mai 2016 ; doi : 10.1097/ALN.0000000000001000

↻ Y. Cantaut-Belarif *et al.* *J Cell Biol*, 4 septembre 2017 ; doi : 10.1083/jcb.201607048



↻ Ces coupes de cerveau de rat permettent d'isoler les neurones exprimant PKCγ, associés à la douleur faciale dite « allodynie ».

© Inserm/Patrick Delapierre



© Vincent Gargya

← Ces images tirées de l'étude Goperio montrent la bonne utilisation des outils d'hygiène dentaire.

couche, selon une organisation en 3D qui mime celle des tissus natifs », explique Jean-Christophe Fricain. Lors d'une récente étude, son équipe a réussi à cicatriser une lésion osseuse dans le crâne d'une souris... en plaçant l'animal directement dans une bioimprimante 3D ! Ceci dit, le chemin pour arriver à des tissus avec une organisation aussi complexe que celle des vrais os est encore long.

En attendant de nouvelles thérapies pour mieux traiter la parodontite, la meilleure arme reste sa prévention via le brossage des dents, le détartrage et le surfaçage. Dans un rapport, l'Inspection générale des affaires sociales souligne qu'une « *amélioration du comportement des personnes en matière d'hygiène bucco-dentaire* » permettrait « *des gains de santé importants* ». Conscientes de cette réalité, plusieurs équipes de recherche ont lancé ou prévoient de lancer des études pour identifier des leviers susceptibles d'aider dans ce sens.

À Lyon, l'équipe de Brigitte Grosgeat mène depuis février 2017 l'étude Goperio. Laquelle prétend évaluer une technique originale qui vise à augmenter la motivation à maintenir une bonne hygiène buccale. Concrètement, les chercheurs ont filmé des séances d'éducation à l'hygiène thérapeutique (pour apprendre comment et avec quoi bien se laver les dents...), inculquées à 84 participants, suivis dans deux services d'odontologie : ceux des Hospices civils de Lyon et du centre hospitalier universitaire de Liège, en Belgique. Puis ils ont mis les vidéos personnalisées ainsi obtenues à la disposition de chaque participant du groupe « expérimental ». Cela, afin que chacun puisse y accéder

au moment du brossage. En parallèle, les chercheurs leur envoyaient régulièrement des SMS pour leur rappeler les moments de brossage. « *Notre hypothèse est que cet accompagnement à distance améliore la motivation à l'hygiène bucco-dentaire et réduit la plaque dentaire et les saignements* », explique Brigitte Grosgeat. Encourageants, les premiers résultats seront présentés fin juin 2018 au congrès EuroPerio, à Amsterdam.

Identifier les freins au traitement

De son côté, Marjolaine Gosset et ses collègues de l'université Paris Descartes prévoient de lancer un projet destiné à identifier les raisons pour lesquelles les patients atteints de maladie parodontale ne la traitent pas. Cela afin de mieux lutter contre ces freins. Si aucune étude n'a évalué précisément la proportion de patients souffrant de parodontite et non traités, la chercheuse estime leur taux à plus de 50 %... Il y a donc plus qu'urgence à inverser la tendance ! « *Notre projet vise à vérifier plusieurs hypothèses qui pourraient expliquer la situation actuelle : une méconnaissance totale de l'importance d'une bonne hygiène bucco-dentaire par certains patients ; le coût des soins jugé trop élevés par d'autres ; une réticence à montrer sa bouche, un lieu intime ; un sentiment de colère contre le dentiste – s'il n'a pas indiqué l'existence de cette maladie – ou de honte à l'idée d'avoir une bouche "sale"...* », liste Marjolaine Gosset. Si les chercheurs obtiennent le financement nécessaire, l'étude pourrait démarrer l'hiver prochain, et aboutir à de premiers résultats courant été 2019.

Appel à projets de recherche

Prix Inserm de la Société française d'orthopédie dento-faciale

Depuis 2014, le comité d'interface Odontologie de l'Inserm renouvelle le lancement d'un appel à candidature pour l'attribution d'un soutien de 20 000 € alloué par la Société française d'orthopédie dento-faciale (SFODF). L'objectif est de favoriser la réalisation d'un ou de deux projets de recherche individuels portés par des doctorants ou post-doctorants, en lien direct avec les acteurs ou des thèmes scientifiques d'orthopédie dento-faciale.

Date limite de dépôt des candidatures : 15 septembre 2018

Pour plus d'informations : <http://www.comites-d-interface.inserm.fr/cint/comites/odontologie>

En attendant, Marjolaine Gosset mène différentes actions de communication sur l'importance de la prévention pour éviter les maladies parodontales. Ainsi le 29 mai 2017, elle a co-organisé une journée d'échange entre des dentistes-chercheurs et des patients atteints de rhumatismes, afin de répondre aux préjugés et au manque d'information sur la bouche et les parodontites. Le 15 mai 2018, elle a reconduit une action similaire, en organisant un atelier d'éducation thérapeutique pour les patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde. Ainsi, longtemps sous-estimée, la maladie parodontale apparaît peu à peu comme une pathologie aux conséquences potentiellement dramatiques. À la lumière des nouvelles connaissances dans ce domaine, la recherche se structure afin de développer des traitements plus performants pour contrer cette maladie et surtout optimiser sa prévention. Car, dans le cas de la maladie parodontale, le vieil adage « *mieux vaut prévenir que guérir* » n'a jamais sonné aussi juste. ■

V. Keriquet et al. *Sci Rep.*, 11 mai 2017 ; doi : 10.1038/s41598-017-01914-x

Pour en savoir plus

Retrouver les interviews des chercheurs ayant participé, le 29 mai 2017, à la journée **Les dentistes à l'écoute des patients** organisée par l'Inserm, Aviesan et l'université Paris Descartes sur l'espace dédié du site web de l'Inserm :

www.inserm.fr/associations-malades/rencontrer-chercheurs/pathologies-buccodentaires-et-maladies-chroniques-dentistes-ecoute-patients