

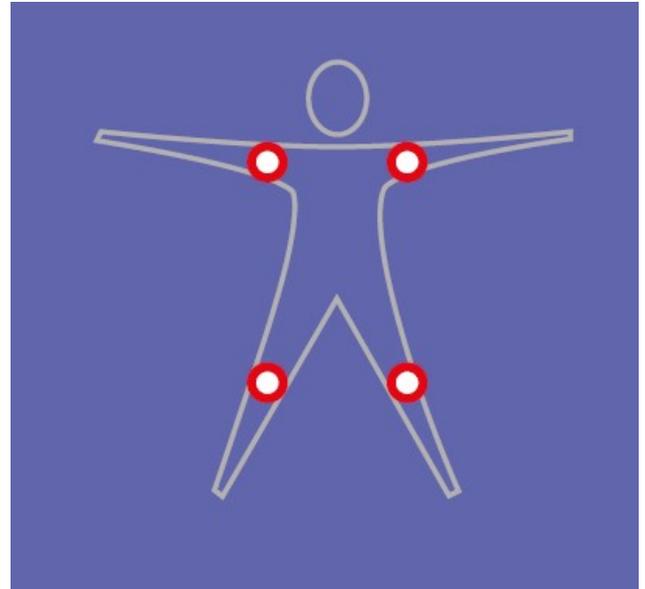
# Polyarthrites rhumatoïdes *et maladies parodontales*



**Bassam Hassan**  
Faculté de chirurgie  
dentaire,  
Université Paris  
Descartes



**Marjolaine Gosset**  
MCU  
Faculté de chirurgie  
dentaire,  
Université Paris Descartes  
Hôpital Charles Foix,  
APHP,  
Service d'odontologie,  
Ivry-sur-Seine

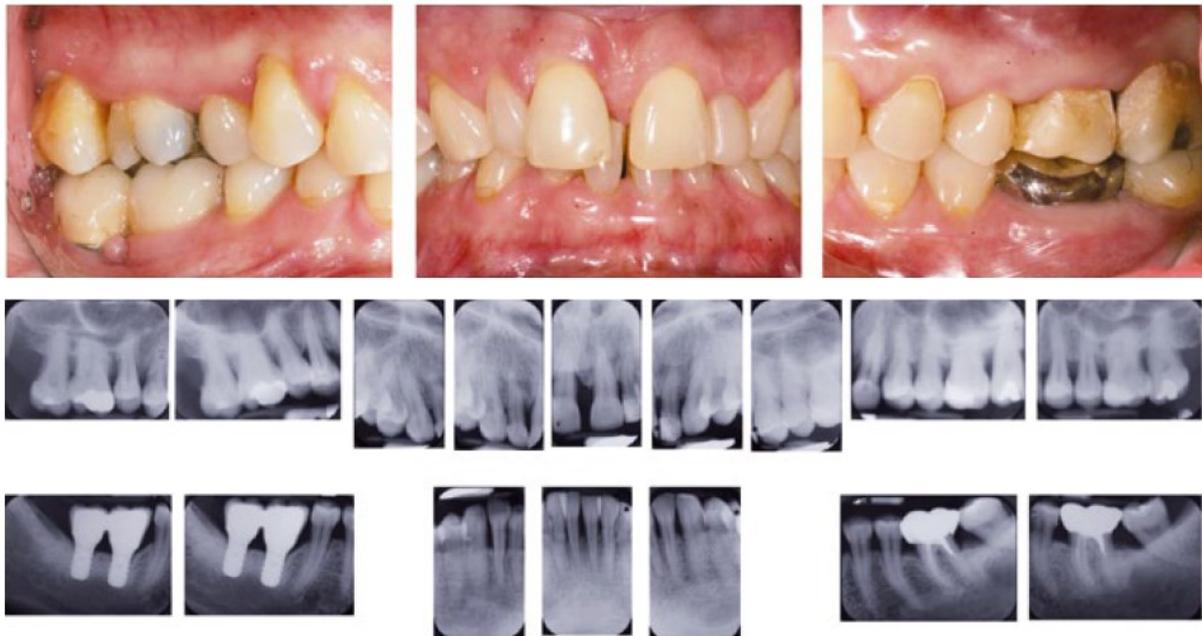


*Porphyromonas gingivalis* (*Pg*), bactérie hautement parodontopathogène, pourrait être impliquée dans le déclenchement de la réponse auto-immune précédant le déclenchement de la polyarthrite rhumatoïde (PR).

Les parodontites constituent un groupe hétérogène de maladies chroniques inflammatoires, initiées par un déséquilibre de la flore bactérienne.

Outre les complications orales qu'on leur connaît (pertes dentaires précoces, difficulté à la réhabilitation orale, gêne esthétique...), les parodontites sévères constituent une plaie importante, source de cytokines et de passage de bactéries au sein de la circulation sanguine. Ces connaissances ont ouvert le champ de la médecine parodontale, c'est-à-dire l'étude des connexions entre les parodontites et nombre de pathologies extra-orales.

Les recherches sur les liens entre la parodontite et la polyarthrite rhumatoïde (PR) sont en pleine expansion (fig. 1).



1. Cas d'une patiente âgée de 54 ans atteinte de polyarthrite rhumatoïde et de syndrome de Sjögren traitée par Plaquenil® non évolutive depuis 2006, et présentant une parodontite chronique généralisée modérée à localement sévère au niveau de 17, 16 et 11. La présence de sa parodontite a-t-elle pu favoriser le développement de sa polyarthrite rhumatoïde ?

Un rôle spécifique de *Porphyromonas gingivalis* (*Pg*) se dessine. Cette bactérie du complexe rouge hautement pathogène, décrit par Socransky, participerait au déclenchement de la réponse auto-immune de la PR. Ce mécanisme original n'a pour le moment été décrit pour aucune autre bactérie (parodontale, intestinale...) et donne un intérêt tout particulier aux liens existant entre ces deux pathologies.

## La PR, première maladie systémique auto-immune

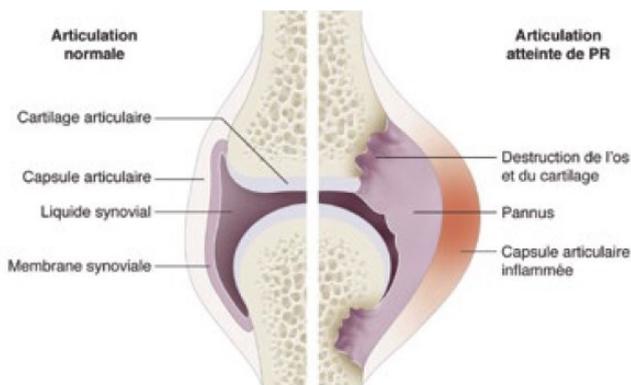


2. Mains caractéristiques de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (source INSERM, [www.inserm.fr/thematiques/circulation-metabolisme-nutrition/dossiers-d-information/polyarthrite-rhumatoïde](http://www.inserm.fr/thematiques/circulation-metabolisme-nutrition/dossiers-d-information/polyarthrite-rhumatoïde)).

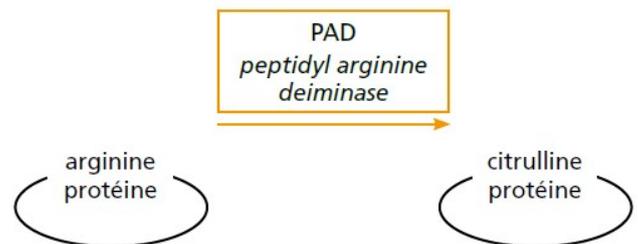
La PR est une maladie systémique auto-immune qui se caractérise par l'inflammation et la destruction irréversible du cartilage de plusieurs articulations, générant douleurs et handicaps. Les articulations interdigitales (fig. 2), les poignets et les genoux sont les plus fréquemment touchés. La PR est associée à de nombreuses comorbidités telles que la destruction des glandes salivaires voire lacrymales pouvant évoluer jusqu'à la cécité (syndrome de Sjögren secondaire), une augmentation du risque cardiovasculaire ou l'hypertension artérielle. Ces patients présentent une qualité de vie très altérée et une diminution de l'espérance de vie de cinq à dix ans. Cette pathologie débute entre quarante et cinquante ans et concerne deux à

trois femmes pour un homme. En France, 0,5 % de la population générale, soit plus de 500 000 patients, en est atteinte. La PR se développe majoritairement chez les fumeurs et chez les individus porteurs des polymorphismes DRB1-01, 04-01 et 04-04 du système HLA, codant l'épitope partagé, une protéine favorisant la présentation de certains antigènes par les cellules présentatrices d'antigènes (macrophages majoritairement) aux lymphocytes T.

Au niveau articulaire, la polyarthrite se caractérise par un épaissement inflammatoire de la membrane synoviale lié à une multiplication des cellules qui la composent, les synoviocytes, et un envahissement par des macrophages. La membrane inflammée et épaissie se développe jusqu'au contact des tissus articulaires, cartilage et os sous-chondral, et sécrète une quantité accrue de fluide synovial, correspondant à l'épanchement articulaire. En regard de cette structure nommée pannus, les destructions du cartilage et les érosions osseuses apparaissent, altérant la fonction articulaire et générant la douleur (fig. 3) [1].



3. Articulation saine et articulation d'un patient atteint de polyarthrite rhumatoïde. Une articulation se compose de deux os, recouverts de cartilage, et est limitée par une membrane synoviale qui sécrète le liquide synovial, lubrifiant de l'articulation, et une capsule articulaire. Au cours de la polyarthrite rhumatoïde, la membrane synoviale inflammée est infiltrée de nombreux macrophages. Elle s'épaissit, forme un pannus et produit plus de liquide synovial riche en médiateurs de l'inflammation. Ces médiateurs et le pannus dégradent le cartilage et l'os sous chondral. (Source: Traité de Parodontologie, avec l'autorisation des éditions Lavoisier).



4. La citrullination est une modification post-traductionnelle (comme la glycosylation) convertissant un résidu arginine en un résidu citrulline. Cette réaction est catalysée par des enzymes, les Peptidyl Arginine Deiminase (PAD).

C'est lors de ces phases inflammatoires articulaires que le patient est amené à consulter son médecin. Le diagnostic de la PR est posé en accord avec les critères de l'*American College of Rheumatology*, à savoir le nombre d'articulations atteintes, la durée des symptômes, l'existence d'une inflammation systémique (taux de protéine C réactive ou CRP, vitesse de sédimentation ou VS) et le taux de deux types d'anticorps : le facteur rhumatoïde, anticorps reconnaissant la fraction constante des IgG, et les anticorps anti-protéines citrullinées (anti-Cyclic Citrullinated Peptide CCP) (fig. 4).

Ces derniers sont très spécifiques de la PR, autrement dit leur dosage chez un patient atteint d'inflammation articulaire est à 95 % signe de l'existence d'une PR. Ces anticorps, FR et anti-CCP, sont exprimés bien avant les signes cliniques de la maladie (une quinzaine d'années). C'est donc une réponse immunitaire qui initie la pathologie des années avant les premiers signes cliniques inflammatoires. Il a été récemment montré que les patients atteints de PR avec expression d'anti-CCP + sont ceux qui sont porteurs du polymorphisme du système HLA codant l'épitope partagé : chez ces patients, une présentation de peptides citrullinés par l'épitope partagé serait cruciale pour déclencher la réponse immunitaire et la production d'anticorps anti-CCP au sein de l'articulation. Or, ces anticorps sont capables de stimuler la

différenciation et l'activité des ostéoclastes, cellules clés des résorptions osseuses en contexte inflammatoire. Des érosions osseuses articulaires existeraient chez les patients avant les premières crises d'arthrite. Lorsqu'une crise d'inflammation articulaire se déclenche, les cellules inflammatoires qui s'accumulent dans la membrane synoviale produisent de nombreuses cytokines. La production forte de RANKL et d'IL-17 amplifie localement la différenciation des ostéoclastes. En parallèle, la diffusion de cytokines dans la circulation sanguine entraîne une inflammation systémique (CRP et VS accrues) et favorise l'inflammation et la destruction d'autres articulations et l'atteinte de tissus extra-articulaires.

## Association épidémiologique entre parodontite et PR

Un certain nombre de points communs (tableau ci-dessous) identifiés entre la PR et la parodontite ont conduit à l'étude d'une association entre ces deux pathologies.

Parodontite et polyarthrite rhumatoïde
Points communs
Pathologies chroniques inflammatoires à évolution cyclique (poussée)
Hôte susceptible (facteur génétique)
Facteur de risque (tabac)
Destructions tissulaires avec mécanismes physiopathologiques similaires (surproduction de RANKL, IL-17...)
Inflammation systémique (CRP, VS accrues)

*D'après Mercado et al [6].*

Depuis les années 2000, des publications montrent que les patients atteints de parodontite sont plus atteints de polyarthrite rhumatoïde (risque de 2,06 fois – OR = 2.06 [1.11 - 3.83] [2]). En réciproque, les patients atteints de PR présentent plus de poches parodontales profondes, plus de dents manquantes et un risque accru d'avoir une parodontite (risque de 1,8 fois – OR = 1.8 [1.04 - 3.2] à 3,6 fois – RR = 3.6 [2.3 - 5.5] selon les études [3, 4]). Récemment, une analyse systématique identifie 19 études sur l'association clinique de la PR et de la parodontite et confirme que les patients atteints de PR présentent plus de dents absentes (OR = 2.8 [1.48 - 3.29]) et des pertes d'attache plus sévères (OR = 1.17 [0.43 - 1.90]) que les patients non atteints de PR [5].

## *Porphyromonas gingivalis* favorise la production d'anticorps spécifiques de la PR

Une fois la polyarthrite déclarée, la parodontite favorise l'évolution de cette pathologie *via* la libération forte de cytokines depuis les poches parodontales et l'inflammation systémique. Cependant, lors de la phase préclinique inflammatoire, les modifications articulaires favorisant le développement de la PR dépendent d'une réponse immunitaire. C'est pourquoi, depuis de nombreuses années, les rhumatologues recherchent une étiologie infectieuse à la PR.

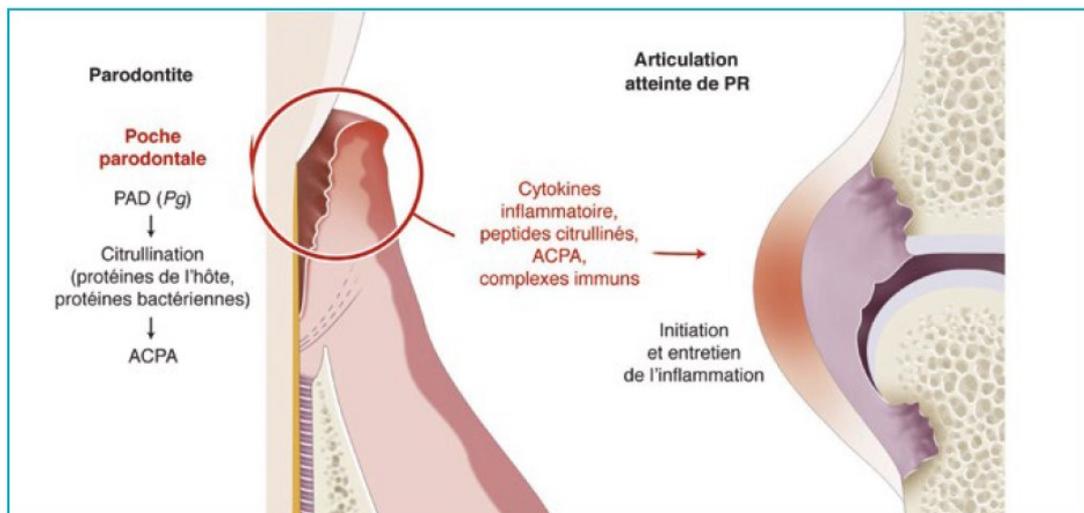
En parallèle, en 1999, les parodontistes recherchent de nouveaux facteurs de virulence de *Porphyromonas gingivalis*, bactérie hautement parodontopathogène. Ils identifient l'expression d'une enzyme, la Peptidyl Arginine Deiminase (PAD), enzyme impliquée dans la citrullination de protéines [7]. Fin des années 2000, la compréhension du rôle des anticorps

antiprotéines citrullinées CCP dans le développement de la PR mène aux premières hypothèses d'un lien entre les parodontites, via *Pg*, et les PR.

L'hypothèse actuellement retenue est que, au cours des parodontites, *Pg*, seul organisme procaryote à posséder une enzyme PAD, citrullinerait des protéines bactériennes et de l'hôte. Ces protéines sont phagocytées par les cellules présentatrices d'antigènes et présentées aux lymphocytes pour activer la réponse immunitaire. Ce mécanisme serait favorisé chez les individus porteurs des polymorphismes codant l'épitope partagé. Cela déclenche une forte production d'anticorps anti-CPP. Certaines protéines bactériennes et humaines, telles que l'énolase, présentent de fortes homologies entre les espèces.

Ainsi, les anticorps ciblant l'énolase citrullinée bactérienne pourraient également reconnaître l'énolase citrullinée humaine : il s'agit d'une réaction croisée.

Les complexes humains pourraient diffuser dans la circulation sanguine et arriver jusqu'aux articulations et favoriser l'activation locale des ostéoclastes et une inflammation à bas bruit. Lors de l'inflammation articulaire, des neutrophiles, cellules riches en PAD, sont attirés au sein de la membrane synoviale et augmenteraient le taux de citrullination au niveau articulaire [8, 9] (fig. 5).



5. Rôle spécifique de *Porphyromonas gingivalis* (*Pg*) dans l'induction d'une réponse immunitaire et des modifications articulaires avant le déclenchement de la polyarthrite rhumatoïde. Au sein de la poche parodontale, la *peptidyl arginine deiminase* (PAD) de *Pg* citrulline des protéines bactériennes et de l'hôte fortement homologues. Ces peptides sont présentés par les macrophages aux lymphocytes, ce qui induit la production d'anticorps anti-peptides citrullinés (anti-CPP). Les antigènes, les anticorps et les complexes immuns diffuseraient par voie sanguine jusqu'à l'articulation. Ils favoriseraient l'activation des ostéoclastes et les premières érosions osseuses. (Source : Traité de Parodontologie, avec l'autorisation des éditions Lavoisier)

Plusieurs arguments appuient cette hypothèse. Des protéines citrullinées similaires sont détectées dans la gencive de patients atteints de parodontite et dans la membrane synoviale de patients atteints de PR [10]. En 2009, Mikuls montre qu'une sérologie anti-*Pg* forte est plus fréquente chez les patients atteints de PR en comparaison d'un groupe contrôle [11]. Par ailleurs, chez des patients apparentés (individu d'une même famille qu'un malade, à haut risque de développer une PR, mais qui n'en est pas encore atteint), le taux d'anticorps anti-*Pg* est associé à la production d'anticorps anti-CCP. Les études animales confortent également cette hypothèse. Induire une parodontite expérimentale par gavage de *Pg* chez des souris atteintes d'une arthrite expérimentale induit une arthrite plus sévère (inflammation de la patte, érosions osseuses plus sévères) [12]. De plus, seule l'injection de *Pg*, mais pas d'une autre bactérie parodontopathogène telle que *Prevotella Intermedia*, ni d'une forme mutée de *Pg* n'exprimant pas de PAD, amplifie l'inflammation articulaire dans un modèle de parodontite expérimentale [13]. Il semble donc que la PAD de *Pg* est primordiale pour le développement de la PR.

# Traiter la parodontite favorise la réponse au traitement de la PR

Au cours de la parodontite, *Pg* favoriserait l'initiation de la réponse immune modifiant localement l'articulation.

Une fois la PR déclenchée, la composante inflammatoire de la parodontite joue probablement un rôle très important dans l'évolution de cette pathologie. En conséquence, le traitement de la parodontite doit diminuer les signes cliniques de la PR. Une méta-analyse de cinq publications évaluant les effets du traitement parodontal non chirurgical sur les signes cliniques et biologiques de la PR trouve, dans la limite de ces études, une réduction significative de la VS, mais pas de variation significative pour la CRP et pour le taux d'anticorps anti-CCP [5].

Actuellement, deux études cliniques sont menées en France. L'étude ESPERA, essai contrôlé randomisé ouvert, évalue l'effet d'un détartrage/surfaçage associé à des antibiotiques systémiques et à des antiseptiques locaux sur l'activité de la PR et la qualité de vie du patient. L'étude BHYRRA est une étude en soins courants menée sur la cohorte ESPOIR : elle évalue l'effet d'un détartrage/surfaçage tous les 6 mois, associé à une bonne hygiène bucco-dentaire, en accord avec les bonnes pratiques des soins odontologiques, sur l'activité de la PR.

## Conclusion

L'originalité des liens entre PR et parodontite repose sur le rôle spécifique que *Pg* jouerait dans l'initiation de la PR en augmentant le taux de protéines citrullinées, et en conséquence la production d'anticorps anti-CCP. Contrôler le taux de *Pg* en prévenant et en traitant les parodontites permettrait de diminuer le risque de développer une PR, notamment pour des patients présentant une histoire familiale de PR.

### Correspondance

[marjolaine.gosset@parisdescartes.fr](mailto:marjolaine.gosset@parisdescartes.fr)

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt en relation avec ce travail.

### Points essentiels

1. PR et parodontite sont des pathologies inflammatoires chroniques polyfactorielles, induisant une inflammation systémique se développant chez des hôtes susceptibles, répondant à des facteurs de risque similaires (stress, tabac) et entraînant des érosions osseuses.
2. Le déclenchement d'une réponse immunitaire contre des protéines citrullinées précède le déclenchement de la PR.
3. *Porphyromonas gingivalis* est le seul procaryote identifié possédant une enzyme capable de citrulliner des protéines.
4. L'existence d'une parodontite pourrait favoriser l'initiation de la PR en favorisant la production d'anticorps anti-CCP.

## Bibliographie

1. <http://www.rhumatologie.asso.fr/04-rhumatismes/grandes-maladies/0d-dossier-polyarthrite/sommaire-polyarthrite.asp>
2. Dissick A, Redman RS, Jones M, Rangan BV, Reimold A, Griffiths GR, Mikuls TR, Amdur RL, Richards JS, Kerr GS. Association of periodontitis with rheumatoid arthritis : a pilot study. *J Periodontol* 2010 ; 81 (2) : 223-230.
3. de Pablo P, Dietrich T, McAlindon TE. Association of periodontal disease and tooth loss with rheumatoid arthritis in the US population. *J Rheumatol* 2008 ; 35 (1) : 70-76.
4. Smit Md, Westra J, Vissink A, Doornbos-van der Meer B, Brouwer E, van Winkelhoff AJ. Periodontitis in established rheumatoid arthritis patients : a cross-sectional clinical, microbiological and serological study. *Arthritis Res Ther* 2012 ; 14 (5) : R222.
5. Kaur S, Bright R, Proudman SM, Bartold PM. Does periodontal treatment influence clinical and biochemical measures for rheumatoid arthritis ? A systematic review and metaanalysis. *Semin Arthritis Rheum* 2014 Apr 28.
6. Mercado FB, Marshall RI, Bartold PM. Inter-relationships between rheumatoid arthritis and periodontal disease. A review. *J Clin Periodontol* 2003 ; 30 (9) : 761-772.
7. McGraw WT, Potempa J, Farley D, Travis J. Purification, characterization, and sequence analysis of a potential virulence factor from *Porphyromonas gingivalis*, peptidylarginine deiminase. *Infect Immun* 1999 ; 67 (7) : 3248-3256.
8. Lundberg K, Wegner N, Yucel-Lindberg T, Venables PJ. Periodontitis in RA-the citrullinated enolase connection. *Nat Rev Rheumatol* 2010 ; 6 (12) : 727-730.
9. Koziel J, Mydel P, Potempa J. The link between periodontal disease and rheumatoid arthritis : an updated review. *Curr Rheumatol Rep* 2014 ; 16 (3) : 408.
10. Nesse W, Westra J, van der Wal JE, Abbas F, Nicholas AP, Vissink A, Brouwer E. The periodontium of periodontitis patients contains citrullinated proteins which may play a role in ACPA (anti-citrullinated protein antibody) formation. *J Clin Periodontol* 2012 ; 39 (7) : 599-607.
11. Mikuls TR, Payne JB, Reinhardt RA, Thiele GM, Maziarz E, Cannella AC, Holers VM, Kuhn KA, O'Dell JR. Antibody responses to *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) in subjects with rheumatoid arthritis and periodontitis. *Int Immunopharmacol* 2009 ; 9 (1) : 38-42.
12. Cantley MD1, Haynes DR, Marino V, Bartold PM. Pre-existing periodontitis exacerbates experimental arthritis in a mouse model. *J Clin Periodontol* 2011 ; 38 (6) : 532-541.
13. Maresz KJ1, Hellvard A, Sroka A, Adamowicz K, Bielecka E, Koziel J, Gawron K, Mizgalska D, Marcinska KA, Benedyk M, Pyrc K, Quirke AM, Jonsson R, Alzabin S, Venables PJ, Nguyen KA, Mydel P, Potempa J. *Porphyromonas gingivalis* facilitates the development and progression of destructive arthritis through its unique bacterial peptidylarginine deiminase (PAD). *PLoS Pathog* 2013 ; 9 (9) : e1003627.