

UNIVERSITE TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE

ANNEE 2012

2012 TOU3 3061

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement

par

Antoine TRIGALOU

Le jeudi 6 décembre 2012

**LE RESVERATROL : UNE THÉRAPEUTIQUE
D'AVENIR POUR LA MALADIE PARODONTALE
CHEZ LE PATIENT DIABETIQUE**

Directeur de thèse : Dr Vincent BLASCO-BAQUE

JURY

Président :
Assesseur :
Assesseur :
Assesseur :

Michel SIXOU
Olivier HAMEL
Bruno SOUCHE
Vincent BLASCO-BAQUE



**UNIVERSITE TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE**

ANNEE 2012

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement

par

Antoine TRIGALOU

Le jeudi 6 décembre 2012

**LE RESVERATROL : UNE THÉRAPEUTIQUE
D'AVENIR POUR LA MALADIE PARODONTALE
CHEZ LE PATIENT DIABETIQUE**

Directeur de thèse : Dr Vincent BLASCO-BAQUE

JURY

Président :
Assesseur :
Assesseur :
Assesseur :

Michel SIXOU
Olivier HAMEL
Bruno SOUCHE
Vincent BLASCO-BAQUE

FACULTÉ DE CHIRURGIE DENTAIRE

➔ DIRECTION

DOYEN

Mr SIXOU Michel

ASSESEURS DU DOYEN

• ENSEIGNANTS :

Mme GRÉGOIRE Geneviève

Mr CHAMPION Jean

Mr HAMEL Olivier

Mr POMAR Philippe

• PRÉSIDENTE DU COMITÉ SCIENTIFIQUE

Mme GRIMOUD Anne-Marie

• ÉTUDIANT :

Mr HAURET-CLOS Mathieu

CHARGÉS DE MISSION

Mr PALOUDIER Gérard

Mr AUTHER Alain

RESPONSABLE ADMINISTRATIF

Mme GRAPELOUP Claude

➔ HONORARIAT

DOYENS HONORAIRES

Mr LAGARRIGUE Jean +

Mr LODTER Jean-Philippe

Mr PALOUDIER Gérard

Mr SOULET Henri

➔ ÉMÉRITAT

Mr PALOUDIER Gérard

➔ PERSONNEL ENSEIGNANT

56.01 PÉDODONTIE

Chef de la sous-section :

Professeur d'Université :

Maîtres de Conférences :

Assistants :

Chargé d'Enseignement :

Mr VAYSSE

Mme BAILLEUL-FORESTIER

Mme NOIRRIT-ESCLASSAN, Mr VAYSSE

Mlle BACQUÉ, Mr DOMINÉ

Mlle BACQUÉ, Mme PRINCE-AGBODJAN, Mr TOULOUSE

56.02 ORTHOPÉDIE DENTO-FACIALE

Chef de la sous-section :

Maîtres de Conférences :

Assistants :

Chargés d'Enseignement :

Mr BARON

Mr BARON, Mme LODTER, Mme MARCHAL-SIXOU, Mr ROTENBERG,

Mme ELICEGUI, Mme OBACH-DEJEAN, Mr PUJOL

Mr GARNAULT, Mme MECHRAOUI, Mr MIQUEL

56.03 PRÉVENTION, ÉPIDÉMIOLOGIE, ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, ODONTOLOGIE LÉGALE

Chef de la sous-section :

Professeur d'Université :

Maître de Conférences :

Assistant :

Chargés d'Enseignement :

Mr HAMEL

Mme NABET, Mr PALOUDIER, Mr SIXOU

Mr HAMEL

Mr MONSARRAT

Mr DURAND, Mr PARAYRE, Mr VERGNES

57.01 PARODONTOLOGIE

Chef de la sous-section : **Mr BARTHET**

Maîtres de Conférences : Mr BARTHET

Assistants : Mr MOURGUES, M

Chargés d'Enseignement : Mr. CALVO, Mme DALICIEUX-LAURENCIN, Mr LAFFORGUE, Mr PIOTROWSKI, Mr SANCIER

57.02 CHIRURGIE BUCCALE, PATHOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE, ANESTHÉSIOLOGIE ET RÉANIMATION

Chef de la sous-section : **Mr CAMPAN**

Professeur d'Université : Mr DURAN

Maîtres de Conférences : Mr CAMPAN, Mr COURTOIS, Mme COUSTY

Assistants : Mme BOULANGER, Mr FAUXPOINT, Mme FERNET-MAGNAVAL

Chargés d'Enseignement : Mr GANTE, Mr L'HOMME, Mme LABADIE, Mr PLANCHAND, Mr SALEFRANQUE

57.03 SCIENCES BIOLOGIQUES (BIOCHIMIE, IMMUNOLOGIE, HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE. GÉNÉTIQUE, ANATOMIE PATHOLOGIQUE, BACTÉRIOLOGIE, PHARMACOLOGIE

Chef de la sous-section : **Mr KÉMOUN**

Professeurs d'Université : Mme DUFFAUT

Maîtres de Conférences : Mme GRIMOUD, Mr KEMOUN, Mr POULET

Assistants : Mr BLASCO-BAQUE, Mme GAROBY-SALOM, Mme SOUBIELLE, Mme VALERA

Chargés d'Enseignement : Mr BARRÉ, Mme DJOUADI-ARAMA, Mr SIGNAT

58.01 ODONTOLOGIE CONSERVATRICE, ENDODONTIE

Chef de la sous-section : **Mr GUIGNES**

Maîtres de Conférences : Mr DIEMER, Mr GUIGNES, Mme GURGEL-GEORGELIN, Mme MARET-COMTESSE

Assistants : Mr ARCAUTE, Mlle DARDÉ, Mme DEDIEU, Mr ELBEZE, Mme FOURQUET, Mr MICHETTI

Chargés d'Enseignement : Mr BALGUERIE, Mr BELAID, Mlle BORIES, Mr ELBEZE, Mr MALLET, Mlle PRATS, Mlle VALLAEYS

58.02 PROTHÈSES (PROTHÈSE CONJOINTE, PROTHÈSE ADJOINTE PARTIELLE, PROTHÈSE COMPLÈTE, PROTHÈSE MAXILLO-FACIALE)

Chef de la sous-section : **Mr CHAMPION**

Professeurs d'Université : Mr ARMAND, Mr POMAR

Maîtres de Conférences : Mr BLANDIN, Mr CHAMPION, Mr ESCLASSAN

Assistants : Mr DESTRUHAUT, Mr GALIBOURG, Mr LUCAS, Mr RAYNALDY, Mme SOULES

Chargés d'Enseignement : Mr ABGRALL, Mr DEILHES, Mr FARRÉ, Mr FLORENTIN, Mr FOLCH, Mr GHRENASSIA, Mr KAHIL, Mme LACOSTE-FERRE, Mme LASMOLLES, Mr LUCAS, Mr MIR, Mr POGÉANT, Mr RAYNALDY

58.03 SCIENCES ANATOMIQUES ET PHYSIOLOGIQUES, OCCLUSODONTIQUES, BIOMATÉRIAUX, BIOPHYSIQUE, RADIOLOGIE

Chef de la sous-section : **Mme GRÉGOIRE**

Professeur d'Université : Mme GRÉGOIRE

Maîtres de Conférences : Mme JONOT, Mr NASR

Assistants : Mr AHMED, Mr CANIVET, Mr DELANNÉE

Chargés d'Enseignement : Mme BAYLE-DELANNÉE, Mme MAGNE, Mr MOUNET, Mr TREIL, Mr VERGÉ

*L'université Paul Sabatier déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats.
(Délibération en date du 12 Mai 1891).*

Mise à jour au 23 octobre 2012

A Fella et mes parents pour avoir bien voulu relire et corriger cette thèse.

Remerciements

- **Maman, Papa** : Je sais, mais ne culpabilisez pas, vous avez fait ce que vous avez pu. Je ne sais pas quoi vous dire si ce n'est tout simplement merci, vous êtes merveilleux ! Je vous aime.
- **Maguite**: à tous ces moments passés et que l'on continue de partager ;
- **A papi Maurice, papi Jo et mamie Arlette.**

- **Fella** : Chkoun idjiaaaaaaaaaandi.

- A ma Famille qui a toujours été là pour moi :
A Mon grand frère **Lionel**.
Fred et Marus , Olivier, Cathy, Marc
A **Clara, Inès, Rachel, Benjamin, Justine et Lolita.**
A **Tonton, Tatie, Manou, Thomas, Eric.**

- A **Med et Latéfa.**
- A **Ryma**
- A **Selmouche**

- **Au Bousens** : Jé, Bobo, Yaya, Vinsou, Greg, Jaw, Yankee, Clément, Kamal.
J'aurais à dire à chacun d'entre vous, mais à vous tous, mes amis, mes frères, merci.

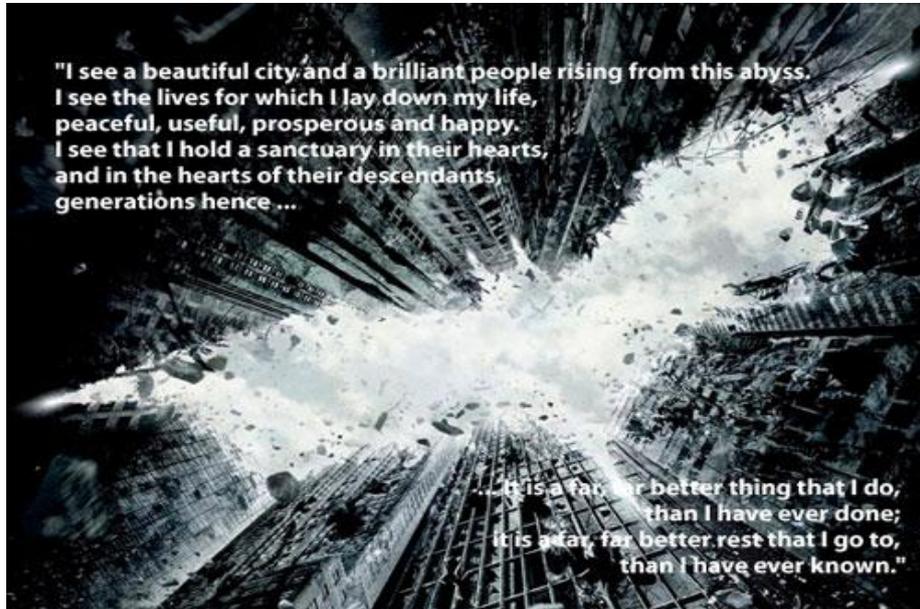
- A **Chacha** et son gâteau kimono (et pas que).

- A **Félix**, compadre.
- A **Clémentine.**
- A **Justine.**

- A **Monsieur Cabanne.**

- A **Victorien** et son sens subliminal d'inscription dans l'espace.
- Aux **Chougarelli** :
Bon ok vous allez me manquer cette année, sauf si vous venez...
Voilà. Ah et désolé pour la mise en page.
Laura, désolé pour ta mère.
Et puis **Arezki**, voilà, hein, bon.
- A **VBB** : T'as joué les papas et c'était bien de t'avoir comme ami ici Vinsou. On se sera bien marrés !! Merci pour ton amitié et merci pour ton aide. En espérant que cela continue,
BALO
- A **Hélène**.
- A **Bube** et **Fanny** pour leur sourire toujours présent et leur amitié. Merci !
- Au **Dr Bruno Souche** : Un sacré personnage !! Vous êtes un exemple. Merci pour votre temps, votre savoir, votre générosité et votre précieuse amitié.
- On en aura fait ensemble !! Les crits, les soirées, gala et j'en passe. **A la F13...** je crois qu'on s'est compris !
Mais aussi **Amaury, Z, Maeva, Anaïk, Arnaud, Gaillac**.
- Aux **valises** et au Mexique.
- A **Seb** (encore) : à nos années DREAM, j'y ai cru pourtant à ce plan shot !!
- Aux **D'ago** : Romain, passe le bonjour à Jérôme. Merci
- A **Sauveur** et **Eric** (Toulouse).
- A Monsieur **Balguerie** pour m'avoir fait découvrir le Gévaudan.
- Aux **heures d'attente** en clinique, c'était bien.

- À Zinedine **Zidane** et ses trois coups de boule (1998, 2006).
- A **Antoine Trigalou**.
- A **Christopher Nolan** et son **chevalier noir** :



- A cette Bodeg' totalement border et à la DREAM.

A Benjamin

Monsieur le Professeur et Doyen Michel SIXOU :

- Doyen de la Faculté de Chirurgie Dentaire de Toulouse,
- Professeur des Universités, Praticien Hospitalier d'Odontologie,
- Docteur en Chirurgie Dentaire,
- Docteur de l'Université Paul Sabatier,
- Direction du Laboratoire « Parodontites et Maladies Générales »,
- Habilitation à Diriger des Recherches (H.D.R.),
- Lauréat de l'Université Paul Sabatier.

*Nous vous remercions d'avoir accepté de présider ce jury.
Vos travaux en la matière font référence et c'est un honneur pour nous que d'être jugé par
vous.
Nous avons par ailleurs déjà eu l'occasion de travailler ensemble sur le fonctionnement de
la faculté, en bonne intelligence et écoute mutuelle et ce fut pour nous une belle
expérience. Merci d'avoir pensé à nous à l'époque.
Avec nos remerciements, veuillez trouver ici l'expression de notre respect et notre
reconnaissance.*

Monsieur le docteur Olivier HAMEL :

- Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier d'Odontologie,
- Vice-Doyen de la Faculté de Chirurgie Dentaire de Toulouse,
- Chef de Service du Service d'Odontologie – Hôtel Dieu, Pôle Odontologie du C.H.U.,
- Responsable de la sous-section "Prévention, Epidémiologie, Economie de la Santé, Odontologie Légale",
- Enseignant-chercheur au Laboratoire d'Ethique Médicale et de Médecine Légale de la Faculté de Médecine de l'Université Paris Descartes (EA 4569),
- Docteur en Chirurgie Dentaire,
- Diplôme d'Etudes Approfondies en Ethique Médicale et Biologique,
- Docteur de l'Université Paris Descartes.

*Nous sommes très honorés que vous ayez accepté de siéger à ce jury.
Nous vous sommes très reconnaissant pour toute l'aide que vous nous avez apportée
pendant nos études que ce soit en stage clinique ou dans le cadre de la faculté. Travailler
avec vous a toujours été un plaisir.
Votre enseignement ne fut pas qu'odontologique, vous nous avez appris par votre
intelligence à contenir notre spontanéité et à l'utiliser de façon positive.
Avec tout notre respect, encore merci.*

Monsieur le Docteur Bruno SOUCHE :

- Docteur en chirurgie dentaire
- Ancien assistant hospitalo-universitaire des Centres de soins, d'enseignement et de recherche dentaires
- Maîtrise de sciences biologiques et médicales
- Diplôme d'études supérieures de chirurgie buccale (D.E.S.C.B.)
- CES d'odontologie Chirurgicale
- CES chirurgie dentaire : technologie des matériaux employés en art dentaire
- Diplôme universitaire d'anatomie et d'imagerie tête et cou université René DESCARTES PARIS V

Nous vous remercions d'avoir accepté de faire partie de notre jury.

C'est un réel honneur pour nous.

Votre enseignement nous fut très précieux et votre compétence une source intarissable d'inspiration. Nous espérons un jour être à la hauteur de l'exigence qui est la vôtre et que ce travail trouvera valeur à vos yeux.

Veillez trouver ici l'expression de notre respect inconditionnel et de notre profonde admiration.

Encore Merci.

Monsieur le Docteur Vincent BLASCO-BAQUE :

- Assistant hospitalo-universitaire d’Odontologie,
- Docteur en Chirurgie Dentaire,
- Maîtrise Sciences, Technologies, Santé, mention : Biologie, Santé
- Master 2 de Recherche en « Physiopathologie des approches expérimentales aux nouvelles thérapeutiques »
- Lauréat de l’Université Paul Sabatier

*Nous vous remercions d’avoir accepté de diriger ce travail.
Nous vous portons notre respect et notre amitié. Vos indications nous sont précieuses et
nous espérons être à la hauteur de vos attentes.
Nous espérons que ce travail soit à la hauteur de votre investissement.
Ce fut un honneur et un réel plaisir de travailler une fois de plus ensemble sous votre
direction.
Veuillez trouver ici la marque de notre respect et de notre estime.*

TABLES DES MATIÈRES

INTRODUCTION	p.21
LE DIABÈTE	p.23
I. Introduction	p.23
II. Définition	p.23
III. Épidémiologie	p.25
IV. Diagnostic	p.28
V. Physiologie Glucidique : Métabolisme des Hydrates de carbones	p.29
A. Organes producteurs	p.31
1. Le foie	p.32
2. Le rein	p.32
B. Systèmes régulateurs de la glycémie	p.32
1. Système hypoglycémiant	p.33
a) L'insuline	p.33
b) Le rôle des nutriments	p.33
c) Le rôle des hormones	p.34
d) Rôle métabolique	p.34

2. Systemes hyperglycémiantes	p.35
a) Les Catécholamines (Adrénaline, Noradrénaline)	p.35
b) Le glucagon	p.36
c) Autres hormones	p.36
i. Le cortisol	p.36
ii. La somathormone (STH)	p.36
VI. Physiopathologie	p.38
A. Atteinte de la fonction sécrétoire du Pancréas	p.38
B. L'insulino-résistance musculaire et adipocytaire	p.39
1. L'insulino résistance adipocytaire	p.40
2. L'insulino-résistance musculaire	p.40
3. Insulino-résistance et protéines inflammatoires	p.40
VII. Traitement	p.41
A. Place de la diététique et de l'hygiène de vie	p.41
B. Les Hypoglycémiantes oraux	p.42
1. Les insulinosécrétagogues	p.42
2. Les insulino sensibilisateurs	p.42
C. L'Insulinothérapie	p.43
VIII. Complications du diabète	p.44
A. Les macro-angiopathies diabétiques	p.46
1. L'insuffisance coronaire	p.46
2. Les maladies des troncs supra-aortiques	p.46
3. Artériopathies oblitérantes des membres inférieurs (AOMI)	p.47

B. Les Micro-Angiopathies diabétiques	p.48
1. Rétinopathie diabétique et autres complications oculaires	p.48
2. La néphropathie diabétique	p.48
3. La maladie parodontale	p.49
IX. Conclusion	p.49
LA MALADIE PARODONTALE	p.50
I. Définition	p.50
II. Epidémiologie	p.50
A. Les facteurs de risque	p.51
1. Les facteurs de risque généraux	p.51
a) L'âge	p.51
b) L'hérédité	p.51
c) Le sexe	p.51
d) Le stress	p.51
e) Les déficiences immunitaires	p.52
f) Les médicaments	p.52
g) Les facteurs systémiques ou généraux.	p.52
2. Les facteurs de risque locaux	p.53
a) L'hygiène bucco-dentaire	p.53
b) Le tabac	p.54
c) La salive	p.55
d) Les Immunoglobulines A sécrétoires	p.55
e) Les facteurs de risque bactérien	p.56
i. Les Bactéries à Gram –	p.56
ii. Les Bactéries à Gram +	p.57

B. Les formes spécifiques de la maladie parodontale	p.57
1. La gingivite liée à la plaque	p.58
2. La parodontite chronique	p.58
3. La parodontite agressive	p.59
4. Les maladies parodontales ulcéro-nécrotiques	p.59
C. Étiopathogénicité de la maladie parodontale	p.60
1. La formation de la plaque supra-gingivale	p.60
2. La formation de la plaque sous-gingivale	p.61
3. Bactéries et inflammation parodontale	p.62
III. Traitement	p.63
A. Le traitement non chirurgical ou phase 1	p.64
B. Le traitement chirurgical	p.64
C. La maintenance parodontale	p.65
IV. Conclusion	p.65

RAPPORT ENTRE LE DIABÈTE ET LA MALADIE PARODONTALE

p.66

I. Introduction	p.66
II. Epidémiologie	p.66
III. Pathogénèse du diabète et de la maladie parodontale	p.67
A. Du diabète vers la maladie parodontale	p.67
B. De la maladie parodontale vers le diabète	p.68
IV. Conclusion	p.70

LE RESVERATROL	p.71
I. Introduction	p.71
II. Resvératrol et Inflammation	p.72
A. L'inflammation	p.72
B. L'effet anti-inflammatoire du Resvératrol	p.73
1. Le Tumor Necrosis Factor α	p.73
2. Nuclear Factor κB et Activator Protein 1	p.73
III. Resvératrol et diabète	p.73
A. Le Resvératrol et l'insulino-résistance	p.73
B. Le Resvératrol comme hypoglycémiant	p.74
C. Le Resvératrol comme antioxydant	p.75
1. Le stress oxydatif	p.75
2. Resvératrol et oxydation	p.75
IV. Resvératrol et maladie parodontale : une nouvelle thérapeutique	p.76
A. Le Resvératrol comme anti-inflammatoire	p.76
B. Le Resvératrol comme antioxydant	p.77
C. Le Resvératrol comme initiateur de la néo-vascularisation	p.77
D. Le Resvératrol comme prébiotique.	p.77
CONCLUSION	p.78
ANNEXE	p.79
BIBLIOGRAPHIE	p.105

INTRODUCTION

Depuis plusieurs années, de nombreuses études ont analysé l'existence d'un lien entre les pathologies générales et les pathologies orales. Nombreuses d'entre elles ont ainsi démontré la relation à double sens qui unissait le diabète (de type 2 principalement) et la maladie parodontale. Ces pathologies présentent de multiples points communs notamment notre totale incapacité à les guérir. En effet, la médecine développe des traitements permettant de les stabiliser sans grand caractère prédictif. Ceci provient principalement du fait que les mécanismes pathologiques de ces deux pathologies sont loin d'être entièrement maîtrisés.

Dans cette optique, notre travail s'est centré sur ce thème, la relation entre le diabète et la maladie parodontale, mais étudie aussi le rôle futur du chirurgien-dentiste dans cette interaction.

Dans une première partie nous allons présenter le diabète de type 2, ses caractéristiques physiopathologiques, son traitement, ses complications et sa place dans la société. Nous verrons pourquoi on peut parler aujourd'hui d'épidémie de diabète et quel peut être son impact socio-économique.

Nous présenterons la maladie parodontale : les facteurs de risque de la maladie, son étiopathogénicité et sa prise en charge actuelle.

Dans une troisième partie nous ferons une analyse épidémiologique de la relation bidirectionnelle entre ces deux pathologies.

Enfin, notre dernière partie introduira la molécule Resvératrol, décrira ses caractéristiques et son activité pharmacologique. Dans un second temps nous analyserons le potentiel bénéfique de cette molécule vis à vis du diabète et de la maladie parodontale.

Ce travail présente donc trois objectifs :

- Etudier la relation entre le diabète et la maladie parodontale
- Comprendre par quels mécanismes d'action le Resvératrol peut être perçu comme une thérapeutique d'avenir pour ces deux pathologies.
- Proposer un protocole de recherche évaluant la maladie parodontale traitée par resvératrol chez le patient diabétique.

LE DIABÈTE

I. INTRODUCTION

Les études épidémiologiques montrent une augmentation de la prévalence du diabète dans les sociétés industrialisées. On comprend donc le nouvel enjeu de santé publique que représente cette pathologie.

II. DEFINITION

Le diabète est une affection métabolique chronique caractérisée par la présence d'une hyperglycémie résultant d'une activité inadéquate de l'insuline dans l'organisme (1 ; 2). On le définit autrement par un état de carence relative ou absolue de la sécrétion insulinaire endogène, couplé ou non à un état d'insulino-résistance (3).

Selon l'OMS, la méthode diagnostique la plus courante est la mesure d'une glycémie à jeun supérieure ou égale à 1,26g/L soit 7mmol/L, confirmée une seconde fois.

Communément, on distingue deux formes de diabètes :

- Le diabète de type 1 est défini comme une carence absolue ou quasi absolue de la sécrétion d'insuline. Il est caractérisé par une insulino-pénie quasi totale (3). L'OMS distingue deux catégories: la forme auto-immune (incluant le diabète classique du sujet jeune et le diabète auto-immun lent de l'adulte, le LADA : Latent Autoimmune Diabetes of Adults) et le diabète de type 1 idiopathique (1).

- Le diabète de type 2 est caractérisé par deux anomalies qui sont un état d'insulinorésistance, un déficit plus ou moins marqué de l'insulinosécrétion et une intolérance au glucose (3). On parle de diabètes de la maturité, pléthorique, insidieux, non cétosique, non insulino-dépendant (nom inadapté aujourd'hui, on l'assimile au diabète de type 2 car c'est un pourcentage relativement élevé parmi les diabètes de type 2) (3).

La figure 1 compile les différentes caractéristiques des états biologiques en fonction des étiologies.

La classification de l'OMS introduit des stades cliniques qui reflètent l'évolution du diabète avec son histoire naturelle à partir de la normoglycémie (1).

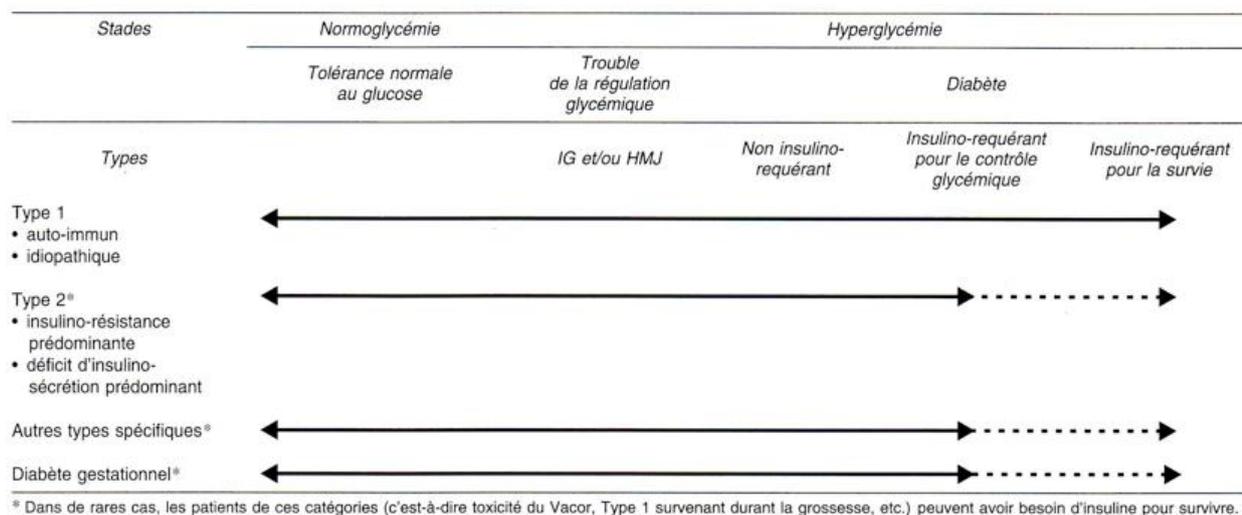


Figure 1 : Anomalies glycémiques : types étiologiques et étapes cliniques (1)

Dans ce travail, nous nous intéresserons exclusivement au diabète de type 2.

III. EPIDÉMIOLOGIE

Le diabète touche de plus en plus de patients chaque année et engendre donc un vrai problème de santé publique. Le terme « d'épidémie de diabète » prend donc tout son sens. (1 ; 4 ; 5 ; 6)

D'après les chiffres de l'OMS, la prévalence mondiale du diabète chez l'adulte était de 4% en 1995 et devrait atteindre les 5,4% en 2025, alors que le nombre de malades devrait passer de 135 à 300 millions (3). En France, le nombre de diabétiques est d'environ 2,9 millions de personnes soit environ 4,4 % de la population (7).

Dans ses prévisions, l'OMS n'a tenu compte que de l'évolution démographique et de l'allongement de l'espérance de vie sans analyser l'impact de la croissance de l'obésité. Ces chiffres semblent donc sous-estimés. (voir figure 2 ci-dessous)

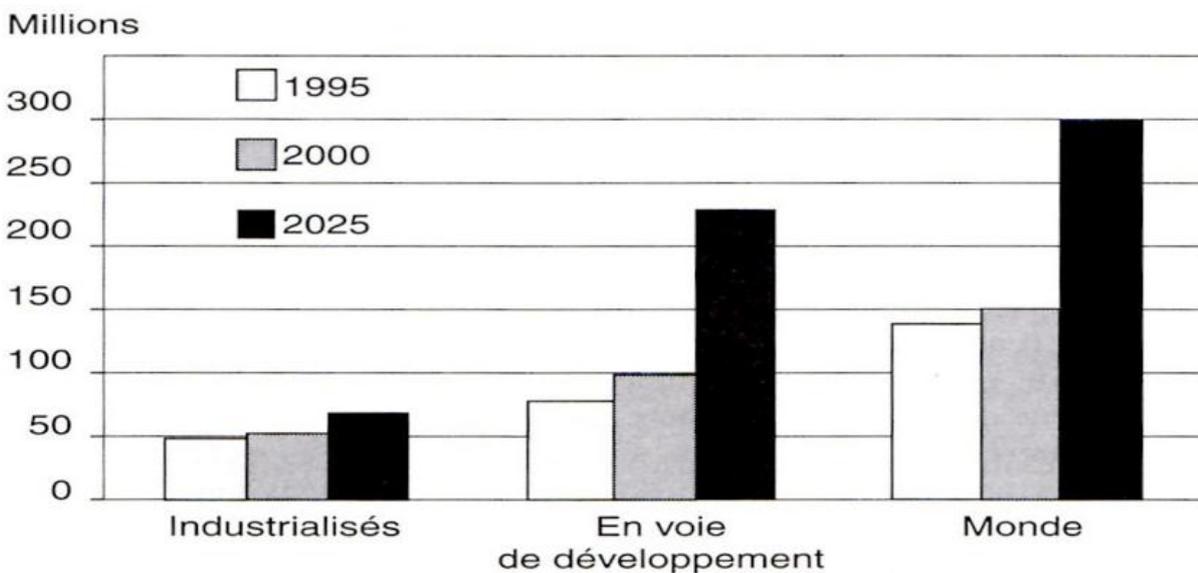


Figure 2 : Prévision à 30 ans du nombre de sujets diabétiques dans le monde

Même si le type 1 est en légère augmentation, le type 2, par son augmentation importante, influe plus directement sur les chiffres (90% des diabétiques ont un diabète de type 2) (1).

Les études épidémiologiques expliquent la croissance du diabète de type 2 par le vieillissement des populations et le changement de mode de vie. La diminution de l'activité physique et une alimentation de plus en plus riche en graisses saturées et pauvres en

fibres sont à l'origine d'une prise de poids générale et d'une obésité croissante, facteur de risque du diabète.

Selon l'Institut de Veille Sanitaire, la prévalence du diabète est plus élevée en présence d'un niveau socio-économique défavorisé (4 ; 5 ; 6 ; 8).

En effet, l'obésité (au cœur des projections statistiques) qui était jusque-là un signe extérieur de richesse est en passe de devenir un marqueur de pauvreté dans les pays les plus développés ainsi que dans nombre de pays émergents ou en voie de développement. La nourriture bon marché est souvent qualitativement la plus mauvaise. D'autre part l'activité physique et sportive est un luxe non accessible aux classes sociales les plus défavorisées (3 ; 4 ; 5 ; 6).

La prévention du diabète passe donc aussi par l'amélioration des conditions générales de vie et la réduction des inégalités sociales et de la pauvreté (3).

Les coûts majeurs engendrés par cette épidémie de diabète justifient en partie le terme de « problème de santé publique ». En effet, une étude de Detournay en 1998 estimait le coût de prise en charge du diabète à 20 000 Francs français (soit environ 3050€) par patient et par an, ce qui représentait à l'époque le double de la consommation médicale moyenne des Français (9). Kusnik-Joinville évalue le coût du traitement médicamenteux du diabète et des facteurs de risque pour l'Assurance maladie à 1,8 milliard d'euros en 2005 (10).

Compte tenu de ces éléments importants, il est donc primordial de mettre en place de réelles mesures préventives vis à vis de cette maladie.

Deux grands types d'approche peuvent être proposés : des interventions fondées sur des modifications du style de vie (comme vu précédemment) et des interventions faisant appel à des approches pharmacologiques (figure 3). Ces deux approches ne sont, bien évidemment, pas mutuellement exclusives, mais doivent, au contraire, être considérées comme complémentaires (4 ; 5).



Figure 3 : Illustration des stratégies de prévention du diabète de type 2 : les mesures hygiéno-diététiques sont au cœur de l'action, éventuellement complétées par l'une ou l'autre intervention pharmacologique chez les sujets à haut risque. IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. ARA : antagoniste des récepteurs AT1 de l'angiotensine.

Pour conclure on peut dire qu'une stratégie de dépistage et de prévention se justifie si plusieurs conditions sont remplies par la maladie considérée :

- sa prévalence doit être suffisamment élevée
- elle est généralement asymptomatique
- les méthodes de dépistage sont performantes (sensibles et spécifiques) et peu coûteuses
- sa survenue entraîne des complications qui hypothèquent la qualité et l'espérance de vie du patient, mais correspond aussi à un coût important pour le patient et la société
- il existe des méthodes de prévention ayant démontré leur efficacité et leur sécurité, pour un coût raisonnable (4 ; 5).

Le diabète de type 2 remplit tous ces prérequis et sa prévention chez les sujets à risque devrait permettre de réduire le lourd tribut payé à cette maladie (4 ; 5).

Malheureusement, les stratégies préventives resteront vouées à l'échec tant que la recherche médicamenteuse restera dévolue au traitement de la pathologie installée et non orientée vers la compréhension de l'étiologie moléculaire de cette pathologie.

IV. DIAGNOSTIC

Un diabète est suspecté si la mesure de la glycémie à jeun est supérieure ou égale à 7 mmol/l (1,26 g/l) deux fois consécutivement (11).

Au vu des chiffres croissants du diabète, il apparaît donc nécessaire d'encourager les gens présentant les facteurs de risque à réaliser un dépistage régulier. Comme dans toute pathologie chronique, un dépistage précoce permet d'améliorer la prise en charge et le pronostic.

Le tableau 1 recense les facteurs de risque de la maladie :

Facteurs de risque du diabète de type 2
Un âge supérieur à 45 ans
Un surpoids surtout si associé à une inactivité physique
Origine ethnique non caucasienne et/ou migrant
Antécédents d'hyperglycémie modérée à jeun ou d'intolérance au glucose
Antécédent de diabète transitoire à l'occasion d'un stress majeur ou d'une corticothérapie
Antécédent de diabète gestationnel ou d'accouchement d'un nouveau-né pesant plus de 4 Kg
Pression artérielle supérieure à 140/90 ou hypertension traitée
Syndrome des ovaires polykystiques (1)
Antécédents familiaux de diabète de type 2

Tableau 1 : Facteurs de risque du diabète de type 2 (1)

On doit donc dépister un diabète de type 2 chez les personnes de plus de 40 ans ayant des facteurs de risque, en particulier une hérédité familiale, une obésité et/ou une répartition androïde des graisses, une sédentarité (12). La mise en place de campagnes visant à réduire la consommation de graisses et d'aliments à haute densité calorique, et encourageant la population à une activité physique régulière devient une nécessité (1).

D'un point de vue diagnostique la mesure glycémique est actuellement le seul outil dont nous disposons. Elle peut être mesurée dans différentes conditions: à jeun, lors d'une hyper glycémie provoquée ou à n'importe quel moment de la journée; à partir de différents types de prélèvements sanguins (veineux, capillaire) et selon différentes techniques (biochimiques à la glucose oxydase ou chimie sèche avec lecteur de glycémie) (13).

Néanmoins, à cause des coûts et des difficultés de mise en application à grande échelle l'hyper glycémie provoquée est une technique peu utilisée. Le dépistage doit être effectué essentiellement sur la mesure de la glycémie à jeun, en laboratoire (technique enzymatique de la glucose oxydase avec une norme située entre 0,7 et 1,50 g/L). Rappelons que pour la pratique clinique, il faut une deuxième valeur anormale de la glycémie pour poser définitivement le diagnostic de diabète (1).

On pourra la coupler à une mesure de la glycémie à n'importe quel moment de la journée et attestant d'une glycémie supérieure à 2 g/L (1 ; 12).

V. PHYSIOLOGIE GLUCIDIQUE : Métabolisme des hydrates de carbone et absorption intestinale

La glycémie humaine permet le contrôle à court terme de l'homéostasie énergétique. Elle doit être maintenue dans des limites bien définies comprises entre 0,8 g/L en post-absorptive et 1,2 g/L en postprandial. Le maintien de la glycémie est assuré soit par les apports exogènes (alimentation, boissons sucrées...) soit par les apports endogènes (néoglucogenèse, glycogénolyse ...) (1).

Toutes les cellules animales utilisent les hydrates de carbone et surtout le glucose comme source d'énergie. Néanmoins, ces cellules ont pour point commun que le glucose doit être converti en glucose-6-phosphate pour pouvoir être utilisé par ces cellules. Elles doivent donc être équipées de systèmes enzymatiques permettant cette conversion. (14)

En dehors de ces limites, le sujet risque une hypo ou une hyperglycémie (1).

Une hypoglycémie présente des effets à court terme qui résultent d'une diminution de la consommation de glucose par le cerveau. Biologiquement, elle survient à l'issue d'une chute de la glycémie en dessous de 0,6 g/L dans le plasma veineux ou de 0,5 g/L dans le sang veineux total.

Les causes principales de l'hypoglycémie sont :

- Un excès d'insuline
- Une augmentation de la sensibilité à l'insuline
- Des apports alimentaires inadéquats
- Un exercice physique sans suppléments glucidiques
- La consommation d'alcool

Les symptômes liés à l'hypoglycémie peuvent être différenciés en périphériques (adrénergiques) et centraux (neuroglucopéniques). Dans le tableau 2 on peut voir les seuils glycémiques pour lesquels un patient non diabétique présentera ces signes (15).

GLYCÉMIE (g/L)	SYMPTÔMES
0,5-0,6	Signes Adrénergiques
0,4-0,5	Dysfonction cognitive
0,3-0,4	Anomalies EEG
<0,3	Convulsion/Coma

Tableau 2 Hypoglycémie : Séquence Clinique

L'hyperglycémie se manifeste par des effets plus tardifs mais tout aussi délétères: rétinopathies, néphropathies etc. (1).

Comme nous l'avons décrit, l'alimentation est la principale source d'apport de glucose.

Une partie est apportée sous forme simple, ce sont les « oses », ex. le fructose, le galactose etc.

Une autre partie est apportée sous forme complexe, ce sont les « polyoses » et l'amidon. Ceux-ci devront être lysés pour pouvoir être absorbés (14).

La digestion a pour but de transformer tous les hydrates de carbone en oses simples puisque seuls le glucose, le fructose, le galactose et le sorbitol peuvent franchir la barrière intestinale et passer dans la circulation porte. Celle-ci débute dans la cavité buccale et s'achève dans l'intestin (14). Les principaux glucides alimentaires sont l'amidon, le sucrose et le lactose.

L'amidon est le polymère du glucose du règne végétal. Il a une structure similaire à celle du glycogène. Il est composé d' α -amylose et d'amylopectine.

Le sucrose pour sa part contient du glucose et du fructose. Enfin, le lactose contient du galactose.

Dans la bouche, l' α -amylase salivaire agit sur l'amidon en coupant les liaisons α -1,4 entre les molécules de glucose. Dans l'intestin, l' α -amylase pancréatique continue la digestion de l'amidon. Les produits de l' α -amylase pancréatique sont un disaccharide, le maltose, un trisaccharide, le maltotriose ainsi que des petits oligosaccharides.

D'autre part, les enzymes associées à la bordure en brosse des cellules épithéliales intestinales digèrent le sucrose, le lactose et les produits générés par l'action de l' α -amylase sur l'amidon. Les produits finaux de la digestion des glucides (fructose, glucose, galactose) sont absorbés par les cellules épithéliales intestinales grâce à un gradient de concentration et pénètrent dans le sang (16).

A. Organes producteurs

En période de jeûne, l'organisme doit assurer le maintien de l'homéostasie glucidique. Il va mettre en jeu les apports endogènes de glucose. Le foie, le rein et l'intestin ont la capacité de produire du glucose. Ceci est lié à l'expression de la glucose-6-phosphatase permettant l'hydrolyse du glucose-6-phosphate en glucose. Ils vont relarguer du glucose dans la circulation sanguine pour alimenter d'autres tissus et ainsi participer au maintien de la glycémie dans ses limites physiologiques (17).

1. Le foie

En plus de sa propre utilisation, le foie est capable d'absorber et de stocker le glucose lorsqu'il est en excès. Lors d'une hypoglycémie (manque de sucre dans le sang), il jouera le rôle de régulateur en relargant du glucose.

Lors d'excès de sucre, le foie stocke du glucose sous forme de glycogène grâce à un phénomène appelé la glycogénogénèse. Inversement, lors d'un défaut de sucre, le foie transforme le glycogène en glucose et le relargue dans la circulation sanguine. Ce phénomène est appelé la glycolyse.

Une autre voie de production de glucose est la néoglucogénèse. Le foie transforme des substrats non glucidiques en glucose (ex. les acides aminés ou les acides gras) (14).

2. Le rein

En période post-absorptive, le rein produit 25% du glucose libéré dans la circulation.

Contrairement au foie, le rein ne peut stocker le glucose. Il produira du glucose uniquement par la voie de la néoglucogénèse (1).

En période post-absorptive, le glucose produit par le foie est principalement utilisé par le cerveau (50%) et, en moindre proportion, par les muscles squelettiques (15%), les reins (10%), les érythrocytes, entre autres. Il s'agit donc d'organes ou de tissus qui sont sensibles à l'insuline (1).

B. Systèmes régulateurs de la glycémie

Le métabolisme du glucose est contrôlé par diverses hormones, et par l'activité des systèmes ortho et para sympathiques.

L'insuline est la seule hormone hypoglycémisante et ses actions sont antagonisées par des hormones hyperglycémisantes, le glucagon et les catécholamines. Ces dernières sont sécrétées en cas de stress ou d'hypoglycémie, c'est à dire lorsque le glucose doit être immédiatement utilisé (1).

1. Système hypoglycémiant

a) *L'insuline*

L'insuline est le système majeur de régulation de l'homéostasie glucidique de l'organisme. C'est une protéine formée de deux chaînes polypeptidiques: la chaîne A (21 acides aminés) et la chaîne B (30 acides aminés).

Elle est synthétisée par les cellules bêta du pancréas sous la forme d'un précurseur, la pré-pro-insuline. Il s'agit en fait de la pro-insuline agrandie d'une séquence peptidique supplémentaire de 2500 Da.

Elle est synthétisée sous la forme de pro-insuline dans le ribosome sous le contrôle de la concentration de glucose dans les cellules bêta. La synthèse de l'insuline se réalise dans le cytoplasme des cellules bêta.

La régulation physiologique de la sécrétion de l'insuline dépend des nutriments et plus précisément du glucose (14).

Schématiquement on peut classer les facteurs de sécrétion de l'insuline en deux grands groupes:

- *les stimuli primaires ou déclencheurs*: ils déclenchent à eux seuls sa sécrétion (au premier rang on trouve le glucose)
- *les stimuli secondaires ou potentialisateurs ou encore amplificateurs*: ils ont besoin d'un déclencheur pour engendrer une sécrétion d'insuline. Par exemple, dans des conditions physiologiques, ils amplifient la sécrétion d'insuline déclenchée par le glucose. Ce sont les agents stimulants physiologiques (substrats énergétiques, hormones digestives, acétylcholine...) ainsi que les médicaments à visée antidiabétique (18).

b) *Rôle des nutriments*

Comme nous l'avons dit plus tôt, le glucose est le déclencheur majeur de la sécrétion d'insuline. En effet, le débit de sécrétion d'insuline est étroitement lié à la glycémie. Le glucose pénètre dans la cellule bêta grâce à un transporteur de glucose, le GLUT-2 (1 ; 14).

Le glucose stimule donc puissamment sa sécrétion qui se manifeste en deux phases:

- Un premier pic de sécrétion précoce et intense (durée de 3 min environ)
- Une seconde phase durable et ascendante qui tend vers un plateau

En cas de pathologie, et surtout dans le diabète de type 2, le glucose peut ne pas remplir son rôle de stimulant et au contraire, bloquer la sécrétion de l'insuline. On parle alors de glucotoxicité.

D'autres nutriments, non glucidiques cette fois, ont un rôle dans la sécrétion de l'insuline. C'est le cas des acides aminés par exemple. La leucine par exemple est connue pour son action hypoglycémiante (1).

D'autres en revanche, augmentent sa sécrétion, l'arginine, la lysine et la valine en sont des exemples.

Enfin, les acides gras libres sont aussi des nutriments ayant une influence sur la sécrétion d'insuline (ils augmentent la sécrétion) (1).

c) Le rôle des hormones

On considère un système d'hormones activatrices et inhibitrices de la sécrétion d'insuline.

L'insuline, exerce un rétrocontrôle négatif sur sa propre sécrétion, l'adrénaline et la somatostatine sont des hormones inhibitrices.

Les agents cholinergiques, le glucagon et certaines hormones gastro intestinales sont des hormones hyperglycémiantes (14).

d) Rôle métabolique

L'action principale de l'insuline est de réguler la glycémie sanguine en favorisant l'absorption du glucose par les tissus. En effet, elle favorise les voies d'utilisation du glucose : par la pénétration massive du glucose via des transporteurs de glucose, la glycogénogénèse et la glycolyse. En revanche, l'insuline inhibe la néoglucogénèse.

Une fois sécrétée et libérée dans la circulation sanguine, l'insuline circule de façon libre. Sa demi-vie est de 5 min. On estime son taux à jeun à 20 $\mu\text{U}/\text{mL}$ et entre 60 $\mu\text{U}/\text{mL}$ et 80 $\mu\text{U}/\text{mL}$ après une surcharge en glucose.

L'insulinémie est perturbée chez le patient diabétique et on constate une altération de la dynamique de sécrétion. L'insuline a également une action sur le tissu adipeux en stimulant la lipogenèse par la captation des acides gras (14).

2. Les Systèmes hyperglycémiant

Comme pour son stockage, la mobilisation du glucose dans l'organisme dépend d'un système pluri hormonal dont les mécanismes de mise en œuvre peuvent être nerveux, hormonaux ou métaboliques (14).

Les CATECHOLAMINES et le GLUCAGON ont la faculté de mobiliser dans un temps très court le glucose dont l'organisme a besoin. Elles agissent donc essentiellement dans un premier temps sur le foie et sur les muscles (14).

a) *Les catécholamines (Adrénaline et Noradrénaline)*

L'adrénaline est sécrétée par la médullo-surrénale et la noradrénaline est originaire des terminaisons nerveuses.

Ces deux hormones agissent au niveau hépatique et musculaire en provoquant une glycogénolyse.

Au niveau du pancréas, ces hormones ont la faculté d'inhiber la sécrétion d'insuline tout en stimulant celle du glucagon.

Leur stimulus est un peu différent, l'hypoglycémie stimulant fortement l'adrénaline alors que la noradrénaline répond principalement au stress (14).

b) *Le glucagon*

C'est le produit de sécrétion des cellules A des îlots de Langerhans du pancréas. Protéine formée de 29 acides aminés et de 3500 Da de poids moléculaire, le glucagon engendre une rapide et puissante hyperglycémie en stimulant une glycogénolyse massive. Il engendre également une néoglucogenèse et la lipolyse.

Physiologiquement, l'hypoglycémie, l'exercice physique et les repas riches en protéines provoquent sa sécrétion (14).

c) Autres Hormones

Il existe une multitude de facteurs hyperglycémisants, notamment :

i. Le cortisol

Sécrété par la cortico surrénale, le cortisol induit une néoglucogenèse puissante au niveau hépatique, s'opposant ainsi à l'insuline. Il est aussi antagoniste de l'insuline au niveau adipeux et musculaire en diminuant simultanément le nombre de récepteurs à l'insuline, leur affinité pour l'hormone et ses effets intracellulaires.

Le résultat est une hyperglycémie modérée sans diminution de la sécrétion de l'insuline.

La sécrétion des glucocorticoïdes reste indépendante des voies métaboliques habituelles puisqu'elle dépend exclusivement de l'ACTH hypophysaire (14).

ii. La somathormone (STH)

Elle est sécrétée par l'antéhypophyse, glande cérébrale située en avant de l'hypophyse, qui la sécrète.

A forte concentration, elle agit au niveau des récepteurs de l'insuline. La conséquence est une diminution de la captation du glucose par les cellules adipeuses et musculaires.

L'hypoglycémie est le stimulus principal de la sécrétion de STH, alors que l'hyperglycémie provoque l'effet inverse (14).

Nous avons résumé dans le tableau 3 les actions des différentes hormones impliquées dans l'homéostasie glucidique :

HORMONES	ACTIONS PRINCIPALES
INSULINE	<p><u>AUGMENTE :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • La captation cellulaire de glucose • La synthèse de glycogène • La synthèse protéique • La synthèse des acides gras et des triglycérides <p><u>DIMINUE</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • La néoglucogenèse • La glycogénolyse • La cétogenèse • La lipolyse • La protéolyse
GLUCAGON	<p><u>AUGMENTE :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Glycogénolyse • Néoglucogenèse • Cétogenèse • Lipolyse
ADRÉNALINE	<p><u>AUGMENTE</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Glycogénolyse • Lipolyse
HORMONE DE CROISSANCE	<p><u>AUGMENTE :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Glycogénolyse • Lipolyse
CORTISOL	<p><u>AUGMENTE :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Néoglucogenèse • Protéolyse • Synthèse de glycogène <p><u>DIMINUE :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • L'utilisation tissulaire du glucose

Tableau 3 : Hormones impliquées dans l'homéostasie glucidique (19).

VI. PHYSIOPATHOLOGIE

Au vue des connaissances actuelles, le diabète de type 2 découle de deux processus : l'altération de la fonction pancréatique (20) et l'insulino-résistance (21). Ceux-ci évolueraient de façon parallèle et plus ou moins indépendante l'un par rapport à l'autre. Le diabète de type II est donc une maladie plurifactorielle (1).

Leur évolution au cours de la vie est constante et induit l'aggravation de l'état métabolique du patient. Ceci justifie la nécessité d'une prise en charge thérapeutique rapide et assidue. Malgré tout, l'évolution du patient ne peut se faire que vers une dégradation au fil du temps (1).

A. Atteinte de la fonction sécrétoire du Pancréas

La régulation de la glycémique dépend d'une balance entre la production hépatique de glucose, la consommation par les tissus périphériques et la production d'insuline par le pancréas. La fonction sécrétoire du pancréatique s'adapte à la glycémie sanguine. Elle augmente la production d'insuline en vue de prévenir la survenue d'une hyperglycémie.

Dans le diabète de type II, on constate une hyperglycémie à jeun qui témoigne d'une insuffisance sécrétoire d'insuline (1).

Ce défaut des cellules bêta peut être expliqué de trois façons :

- une dysfonction de ces cellules (22)
- une diminution de leur nombre (23)
- l'association des deux (1)

L'insuffisance de sécrétion d'insuline en réponse aux stimuli est de deux natures :

- Anomalies de pulsatilité de la sécrétion d'insuline
- Anomalies de la cinétique de l'insulino-sécrétion (3).

La diminution du nombre de cellules β est due à deux phénomènes:

- Une apoptose excessive et accélérée est un élément majeur dans la physiopathologie du diabète de type II. Cette apoptose est augmentée chez le diabétique par une sur expression des gènes de la balance pro-apoptotique. Or les maladies métaboliques comme le diabète sont également caractérisées par une réaction inflammatoire à «bas» bruit résultant de l'activation de NF- κ B. Cette mort cellulaire est le résultat de mécanismes complexes, néanmoins, le rôle central de NF- κ B a été décelé.
- L'amyloïdose: C'est une production excessive de polypeptides amyloïdes qui engendre une précipitation de fibrille. Celle-ci a une action toxique sur les îlots en les orientant vers une pro-apoptose et en augmentant le stress oxydatif (1 ; 3).

Enfin, d'autres théories ont vu le jour pour expliquer l'hyperglycémie rencontrée dans le diabète.

Concernant la diminution de la sécrétion d'insuline, il semblerait que le stress oxydatif dans le diabète ait un rôle à jouer (24).

D'autre part, il semblerait que le TNF α synthétisé dans le foie influe directement sur la sensibilité hépatique au glucose et donc participe au processus hyperglycémique retrouvé dans le diabète (25 ; 26).

B. L'insulino-résistance musculaire et adipocytaire

Les diabètes de type II présentent comme point commun une diminution de l'action de l'insuline sur les tissus cibles que sont le foie, les muscle et le tissu adipeux (3).

Parmi les mécanismes mis en cause dans l'apparition de cette résistance à l'insuline, on trouve les transporteurs de glucose, la synthèse de glycogène et l'activation de la glycogène synthase (1).

Cette dernière anomalie localisée en aval du récepteur à l'insuline, représente très certainement un des premiers mécanismes de la maladie (1 ; 3).

1. L'insulino-résistance adipocytaire

Une alimentation trop riche entraîne généralement un accroissement de la masse adipocytaire chez le diabétique de type 2. L'augmentation du tissu adipeux diminue l'action de l'insuline au niveau du corps entier en raison d'une sécrétion de cytokines comme le TNF α et la libération d'acides gras libres dans la circulation. Ces derniers limitent la captation musculaire du glucose et augmentent sa production par le foie (1; 3).

L'incapacité de l'insuline à inhiber la lipolyse est responsable d'une augmentation en acides gras qui stimulent la néoglucogenèse. Ces acides gras libres, sont ensuite utilisés par le muscle où ils diminuent la captation et le métabolisme du glucose (1 ; 3).

2. L'insulino-résistance musculaire

Une étude menée en 2005 par Tiraby et Langin a étudié le rôle de corégulateurs de transcription et plus précisément le rôle du peroxisome proliferator activator receptor α coactivator-1 ou PGC-1 α . Il a été constaté que chez l'homme, une baisse de l'expression de PGC-1 α dans les muscles pourrait être à l'origine d'une diminution de l'oxydation des acides gras entraînant une accumulation de lipides intracellulaires et le développement d'une insulino-résistance. Par ailleurs, dans le muscle, PGC-1 α , augmente l'expression du transporteur de glucose Glut4 et, en conséquence, le transport de glucose. Cette étude est en accord avec ce qui est observé lors d'un exercice physique dans les muscles : la sensibilité à l'insuline est améliorée tandis que les niveaux de PGC-1 α et de Glut4 sont augmentés (27). Nous expliquerons plus tard le rôle du PGC-1 α .

3. Insulino-Résistance et protéines inflammatoires

Depuis quelques années, d'autres facteurs ont été mis en exergue dans le phénomène de l'insulino-résistance. En effet, ont été démontrées des relations existantes entre insulino-résistance, inflammation, protéines inflammatoires et risque de diabète de type 2 (1).

De la même manière, IL-6 et TNF α semblent impliqués eux aussi dans le phénomène d'insulino-résistance, notamment en agissant sur la captation du glucose musculaire (en l'augmentant) (1 ; 28).

Ces relations entre tissu adipeux, sécrétion d'interleukines et protéines inflammatoires semblent faire le lien entre les anomalies fonctionnelles du tissu adipeux et le risque de diabète de type 2 (1).

D'autre part, l'état inflammatoire présente un intérêt prédictif dans l'apparition du diabète. En effet, Haffner montre ainsi qu'un taux élevé de protéines inflammatoires (CRP, fibrinogène, PAI) prédit à 5 ans la survenue d'un diabète de type 2 (1 ; 29).

VII. TRAITEMENT

Les objectifs généraux du traitement du diabète de type 1 ou 2 sont de tenter de ramener la glycémie vers des taux qui sont les plus près possibles de la normale et de minimiser les risques d'apparition ou de progression des complications dégénératives. (1 ; 3)

A. Place de la diététique et de l'hygiène de vie

Il est consensuellement reconnu que les mesures hygiéno-diététiques restent l'une des bases de la thérapeutique et de la prise en charge des états diabétiques (3).

Dans le cadre du diabète de type 2, elles sont indispensables. En effet elles ont pour but de réduire l'insulino-résistance, de conserver une insulino-sécrétion résiduelle et de réduire les risques de perturbations glycémiques. Ainsi, elles permettent de prévenir l'aggravation de la maladie (1 ; 3).

Aujourd'hui on peut affirmer que la perte de poids et les régimes de restriction calorique sont à l'origine d'une augmentation de la sensibilité des tissus périphériques à l'insuline et une diminution de la production hépatique de glucose. Ces deux effets combinés permettent une amélioration à court terme des glycémies chez les patients diabétiques (1 ; 3).

Ainsi, on voit qu'en diminuant la quantité ingérée de glucides à chaque repas et en faisant attention à la nature des hydrates de carbones consommés les fluctuations de la glycémie sont mieux contrôlées (1 ; 3).

L'activité sportive est bien entendu préconisée. En effet, elle permet de lutter contre la sédentarité et a un effet bénéfique sur l'insulino-sécrétion et le contrôle de la glycémie (3).

En cas de non contrôle de la glycémie sanguine par ces mesures hygiéno-diététiques, il est nécessaire de mettre en place un traitement médicamenteux. Il existe deux natures de traitements : les hypoglycémiantes oraux ou l'insulino-thérapie.

B. Les Hypoglycémiantes oraux

1. Les insulinosécrétagogues

- Les sulfamides hypoglycémiantes

Leurs effets pharmacologiques permettent

- une insulino-sécrétion
- une modification de la clairance hépatique de l'insuline (ils diminuent la captation hépatique de l'insuline)

Il existe d'autres insulinosécrétagogues d'action rapide ou brève tels que les glinides, les incrétino-mimétiques et incrétino-modulateurs dont on ne détaillera pas ici les caractéristiques vu la complexité de leurs actions (1).

2. Les insulino-sensibilisateurs

Nous en distinguerons trois. Ces médicaments ont pour cible des composantes de l'insulino-résistance. On trouve donc la Metformine appartenant à la classe des Biguanides et les Thiazolidinediones ou Glitazones.

La Metformine agit sur l'insulino-résistance préférentiellement sur les cellules hépatiques. Son rôle est majoritairement lié à la réduction de production hépatique de glucose. D'autre part, elle inhibe la néoglucogenèse et la lipolyse. Ainsi, en diminuant la concentration des acides gras libres plasmatiques, elle renforce l'action de l'insuline au niveau du foie et des tissus cibles (30).

Les Thiazolidinediones ou Glitazones sont des substances qui activent un facteur de transcription nucléaire appartenant à la classe des récepteurs PPAR. Cette famille comprend des sous-classes parmi lesquelles on distingue les PPAR γ qui ont un rôle important dans la régulation du métabolisme glucidique ainsi que dans le contrôle de la sensibilité à l'insuline (31).

Les Glitazones provoquent l'apoptose des gros adipocytes, favorisant ainsi la formation de petits adipocytes qui libèrent moins de cytokines et d'acides gras libres. Ce phénomène contribue à la diminution de l'insulino-résistance au niveau des tissus périphériques et hépatiques. En revanche, contrairement à la Metformine, leur action se porte préférentiellement sur les tissus périphériques. Les Glitazones et la Metformine ont donc des effets complémentaires qui se potentialisent (30).

C. L'Insulinothérapie

Dans les diabètes de type 2, l'insulinothérapie est mise en place en cas d'échec dans la régulation de l'homéostasie glucidique par les mesures hygiéno-diététiques et les traitements oraux (1 ; 3 ; 12).

L'insulino-thérapie doit être introduite, pour le diabète de type 2, à chaque fois que les objectifs d'HbA1c ne sont pas atteints avec les antidiabétiques oraux (1 ; 3) Elle est donc destinée à pallier le déficit d'insulino-sécrétion, mais aussi de prévenir le patient contre l'apparition éventuelle de complications. (1 ; 3)

Le plus souvent, elle est mise en route chez le sujet dont l'HbA1c est supérieure à 8% et traité par des antidiabétiques oraux à dose maximale tolérée. Les dernières recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) comparables à celles définies par l'American Diabetes Association (ADA) suggèrent un passage à une insulinothérapie lorsque les objectifs glycémiques ne sont pas atteints (Hémoglobine glyquée inférieure à 7%) au bout de six mois malgré une bithérapie associant Metformine et un sulfamide hypoglycémiant à posologie optimale (32 ; 33).

Les injections sont pratiquées le soir afin d'obtenir un pic d'activité nocturne et matinal pour contrecarrer le phénomène de l'aube (remontée glycémique et pic matinal post prandial) (1 ; 3).

On constate dans ces conditions thérapeutiques une réduction significative des risques de complications micro-angiopathiques et macro-angiopathiques (dans le cadre d'une prise en charge multifactorielle du risque cardio-vasculaire) (3 ; 12).

En conclusion, on peut retenir qu'une insulinothérapie pourra être instaurée en cas d'échec des hypoglycémiants oraux en vue de préserver une insulino-sécrétion résiduelle.

VIII. LES COMPLICATIONS DU DIABETE :

L'hyperglycémie chronique qui définit le diabète se caractérise par l'apparition de lésions micro et macro-angiopathiques dont les localisations préférentielles sont la rétine, les glomérules rénaux, les nerfs périphériques, les parois de gros vaisseaux et le parodonte.

La prévalence de ces lésions est fonction du temps et de la qualité de contrôle métabolique. Le paramètre de suivi habituellement utilisé est la valeur moyenne du pourcentage d'hémoglobine glyquée (HbA1c) (34).

Dans la figure 4 sont représentées en pourcentage les valeurs de prévalence de deux complications du diabète : le pied diabétique et la maladie parodontale.

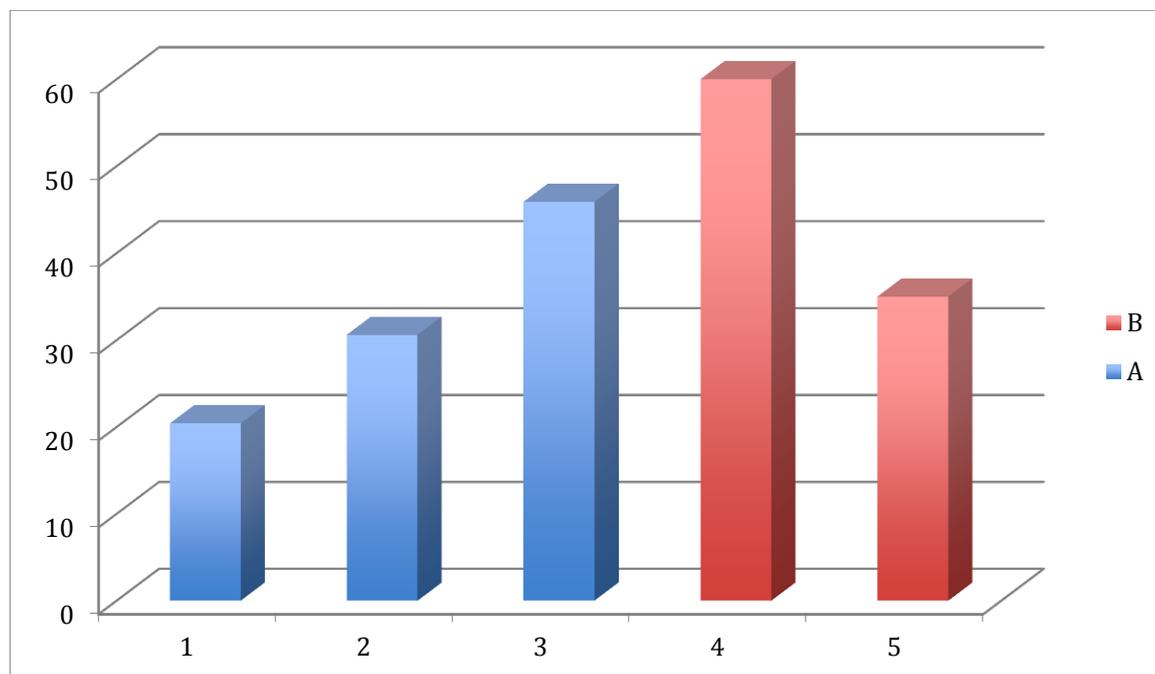


Figure 4 : Prévalence de deux des complications du diabète : le pied diabétique et la maladie parodontale (35 ; 36).

A : Prévalence du pied diabétique

B : Prévalence de la maladie parodontale

1 : Prévalence du pied diabétique si on comprend les patients ayant des antécédents de plaies du pied

2 : Prévalence du pied diabétique si l'on ne tient compte que des plaies non cicatrisées

3 : Pourcentage de patients diabétiques qui auront au moins une ulcération du pied

4 : Prévalence de maladie parodontale chez les patients ayant un diabète

5 : Prévalence de maladie parodontale chez les patients non diabétiques

A. Les macro-angiopathies diabétiques

Chez les diabétiques de type 2, un taux élevé de LDL-cholestérol, un taux bas de HDL-cholestérol, le tabagisme, l'hypertension artérielle et un taux élevé d'HbA1c sont des facteurs de risque de macro angiopathies.

La macro-angiopathie diabétique associe deux sortes d'anomalies histopathologiques:

- L'athérome (pouvant se compliquer de sclérose ou thrombose)
- L'artériosclérose (sclérose de l'ensemble de la paroi artérielle)

1. L'insuffisance coronaire

La présence d'un diabète de type 2 multiplie de 2 à 4 le risque de maladie coronaire (1 ; 2 ; 14 ; 28 ; 29 ; 37). La maladie coronaire du diabétique présente des spécificités au niveau des plaques d'athéromes qui, par leur composition, sont plus susceptibles de se rompre. De plus, l'érosion constitue chez le diabétique un mode d'évolution des plaques d'athérome coronaire (1).

La maladie coronaire du diabétique est donc une maladie spécifique et non une athérosclérose accélérée (1).

2. Maladie des troncs supra-aortiques

Les Accidents Vasculaires Cérébraux ischémiques représentent la première cause de morbi-mortalité chez le sujet diabétique de plus de 40 ans. Le risque relatif est multiplié par 3 chez l'homme et 4 chez la femme (1 ; 38 ; 39).

3. Artériopathies oblitérantes des membres inférieurs (AOMI)

Les patients diabétiques ont un risque multiplié par 10 de développer une AOMI. En effet, après 20 ans de diabète, l'AOMI concerne près de la moitié des diabétiques de type 2 et le risque d'ischémie critique est 4 fois plus élevé que chez les sujets non diabétiques (1).

On retrouve les mêmes mécanismes que pour l'athérosclérose cérébrale ou coronaire, néanmoins la glycémie semble avoir une influence plus délétère sur les artères de la jambe. La photo 1 présente un « pied diabétique ».

Ces pathologies sont dues à une augmentation de facteurs vasoconstricteurs (résultat d'altérations endothéliales et des muscles lisses) secondaires à une hyperglycémie, des taux élevés d'acides gras libres et à une hyperlipidémie. De plus, des facteurs thrombotiques et plaquettaires viennent s'ajouter à cela (40). Enfin, le diabète exerce aussi sur les tissus endothéliaux un vieillissement accéléré appelé l'artériosclérose.

La découverte de telles pathologies chez un patient diabétique signifie qu'il présente un haut risque cardio-vasculaire et d'amputation (3).

Le diabète est donc un facteur de risque majeur d'amputation (50 à 70% des amputations aux Etats-Unis sont dues au diabète) (41).



Photo 1 : Pied diabétique

B. Les Micro-Angiopathies diabétiques

Les lésions les plus précoces se situent sur la membrane basale vasculaire : diminution de l'adhésion des cellules endothéliales, modification de sa synthèse, de sa composition et de sa structure.

De plus, on constate aussi une angiogenèse défectueuse chez le diabétique. Cette anomalie perturbe le processus inflammatoire et la cicatrisation. Ceci explique la difficulté de cicatrisation du parodonte dans le cadre de la Maladie Parodontale chez le diabétique. Ce défaut est dû à une anomalie de sécrétion du VEGF, facteur de croissance vasculaire principal. Ce facteur de croissance agit à tous les niveaux de l'angiogenèse : la prolifération, la migration cellulaire, le chimiotactisme pour les monocytes et les cellules lisses vasculaires. Son expression est régulée par des cytokines et des facteurs de croissance tels que TGF- β , IL-1, FGF, IGF-1 (1 ; 3).

1. Rétinopathie diabétique et autres complications oculaires

Cause majeure de cécité et malvoyance en France, la rétinopathie diabétique est la première cause de cécité avant 50 ans (1).

Si on s'intéresse à la physiopathologiques de la rétinopathie diabétique, on constate l'apparition de lésions initiales telles que les micro-anévrysmes des capillaires réiniens. Certains mécanismes biochimiques ont été mis en cause : la voie de l'aldose réductase (dite des polyols), la glycation non enzymatique des protéines, l'activation de l'isoforme β de la PKC et la production de radicaux libres.

Puis apparaîtra une ischémie rétinienne étendue avec une prolifération de vaisseaux à la surface rétinienne pouvant conduire au glaucome néo-vasculaire.

Il est donc important de prendre en charge correctement le diabète afin d'éviter ce genre de complications dramatiques (1).

2. La néphropathie diabétique

C'est une pathologie du glomérule avec une protéinurie majoritairement constituée d'albumine, une hypertension artérielle et une altération rapide de la filtration glomérulaire. Cette glomérulopathie est attribuable à une hyperglycémie chronique.

Les bases thérapeutiques sont un contrôle rigoureux de la glycémie, des antihypertenseurs et des hypolipémiants.

Malgré les stratégies thérapeutiques mises en place, le diabète représente environ 15% des causes de dialyse en France. De nombreux efforts sont donc encore à faire dans ce domaine pour réduire la prévalence de cette complication (1 ; 15 ; 42).

Il existe de nombreuses autres micro-angiopathies mais nous avons choisi de ne parler que des plus fréquentes.

3. La maladie Parodontale

Le diabète est sans aucun doute un facteur de risque de la maladie parodontale. En effet, un sujet atteint d'un diabète de type 2 présente trois fois plus de risques de développer une atteinte parodontale qu'un sujet non diabétique. En 2003, L'American Diabetes Association (ADA) a reconnu la maladie parodontale comme étant la 6e complication du diabète. Nous détaillerons cette relation dans une partie ultérieure (43).

IX. CONCLUSION :

Comme nous l'avons vu, le diabète de type 2 est une maladie chronique systémique caractérisée par une inflammation de bas grade responsable d'une perturbation du métabolisme glucidique. Cette pathologie peut avoir des conséquences dramatiques puisque, comme nous l'avons vu, de nombreuses complications plus ou moins graves en découlent.

Nous avons vu que cette pathologie ne pouvait être guérie, son évolution était au mieux stabilisée.

Les rapports épidémiologiques montrent une augmentation de la prévalence du diabète de type 2 dans nos sociétés.

Cette augmentation est à rapporter aux modifications du mode de vie et à l'accroissement de l'obésité. Ainsi, aujourd'hui le diabète est une préoccupation majeure de santé publique et que certains qualifient même d'épidémie diabétique.

LA MALADIE PARODONTALE

I. DÉFINITION

Les Maladies Parodontales sont décrites comme étant des pathologies inflammatoires d'origine infectieuse touchant le système d'attache de la dent. Elles se caractérisent tout d'abord par l'apparition de lésions qui touchent le parodonte superficiel (la gencive), provoquant ainsi une inflammation de la gencive dite marginale ; on parle alors de gingivite (photo 2). Puis, par une atteinte irréversible du parodonte profond et pouvant aboutir à la perte des dents en l'absence de traitement. On parle alors de parodontite (photo 3) (44-46).



Photo 2 : Gingivite



Photo 3 : Parodontite

II. ÉPIDÉMIOLOGIE

La prévalence et l'incidence de la maladie parodontale dépendent, comme pour toutes les pathologies, de facteurs de risque et de déterminant de la maladie.

Le déterminant est une constante : il ne peut pas être modifié. Il peut s'agir en effet, de l'âge, du sexe ou de l'origine ethnique. Le facteur de risque en revanche lui, peut être modifié : la consommation d'alcool, de tabac et l'hygiène dentaire.

En ce qui concerne la maladie parodontale, il a été démontré qu'en règle générale sa prévalence et sa sévérité augmentent avec l'âge (7 ; 44).

A. Les facteurs de risque

1. Les facteurs de risque généraux

a) L'âge

Puisque les parodontites revêtent un caractère irréversible ne permettant pas la restauration ad integrum des tissus lésés, on peut donc observer, par effet cumulatif, des pertes d'attache tissulaires chez les individus les plus âgés. Le processus par lequel l'âge serait un facteur de risque direct responsable de la perte d'attache parodontale n'a pas été clairement établi (47).

b) L'hérédité

Là aussi, le mécanisme d'action précis par lequel l'hérédité serait un facteur de risque direct de la maladie parodontale n'est pas connu. Cependant, certains auteurs soulignent son rôle dans la maladie parodontale juvénile localisée (48-50).

c) Le sexe

Selon Boughman et al. (1988), les femmes seraient plus sujettes aux parodontites agressives que ne le seraient les hommes. La parodontite chronique de l'adulte elle, atteint à part égale les hommes et les femmes (47 ; 51).

d) Le stress

Le stress psychologique influence la nature de la réponse immunitaire (52). Dans son ouvrage Parodontie Médicale, CHARON considère que l'influence la plus évidente du stress sur la maladie parodontale s'observe dans les cas de gingivites ulcéro-nécrotiques (53). En effet, les patients atteints par ces lésions souffrent d'angoisses sévères ou de stress émotionnel qui sont en rapport direct avec une altération du système immunitaire (54).

e) Les déficiences Immunitaires

Les déficiences immunitaires prédisposent les patients aux parodontites sévères (47). Les pathologies concernées sont :

- Les maladies endocriniennes : hyperthyroïdie, hypothyroïdie, hypoparathyroïdie (7 ; 48)
- Le diabète (7 ; 48 ; 55)
- Les leucémies et maladies de la lignée hématopoïétique (7 ; 48)
- Les pathologies immuno-dépressives, dont le SIDA (surtout pour la parodontite ulcéro-nécrotique) (7 ; 48)

f) Les Médicaments :

« Tout est poison et rien n'est sans poison; la dose seule fait que quelque chose n'est pas un poison. » Paracelse

Comme pour les autres pathologies, les médicaments peuvent être responsables du développement de la Maladie Parodontale.

Les médicaments jouant ce rôle et connus à l'heure actuelle sont :

- Les antiépileptiques du type phénytoïne : ils entraînent des hypertrophies gingivales (20% des cas) (56)
- La ciclosporine : c'est un immunosuppresseur qui inhibe les réactions à médiation cellulaire et la production d'Interleukines 2 (7 ; 48)
- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens qui stimulent le mécanisme de résorption osseuse (57)

g) Facteurs systémiques ou généraux

Dès qu'un facteur joue un rôle dans l'altération de la réponse immunitaire ou inflammatoire et modifie localement l'équilibre entre l'hôte et les bactéries, ce facteur aura un effet sur la santé parodontale.

C'est ainsi que les facteurs hormonaux ont leur importance. En effet, il a été montré que les modifications hormonales survenant pendant les menstruations, la grossesse ou la prise de contraceptifs oraux provoquent une prédisposition à la gingivite.

Les stéroïdes sexuels pourraient avoir une influence sur la plaque dentaire en permettant une croissance augmentée du germe *Prevotella Intermedia* - germe en partie responsable de l'apparition de la Maladie Parodontale - et en affectant les tissus parodontaux directement (ils possèdent des récepteurs aux hormones de type œstrogène ou androgène).

On sait enfin que la progestérone perturbe le métabolisme du collagène ce qui provoque une altération de l'homéostasie tissulaire (7).

2. Facteurs de risque locaux

a) Hygiène Bucco-dentaire

Un lien direct entre hygiène bucco-dentaire et Maladies parodontales a été établi: en 1993, LÖE résumait l'ensemble des Maladies Parodontales comme des pathologies incurables et pour lesquelles l'essentiel des soins se résument aux extractions et aux mesures d'hygiène (47 ; 58).

La formation de la plaque dentaire est directement liée à un défaut d'hygiène dentaire. Ce phénomène résulte d'une accumulation de composants mous au niveau des surfaces dentaires que seule une action mécanique peut éliminer (59). En perpétuel remaniement, l'élimination de la plaque est suivie d'un nouveau processus de formation dont le pic maximal est atteint au bout de 7 jours (60).

L'accumulation de la plaque dentaire est à l'origine d'une réaction inflammatoire gingivale (7 ; 61). La réduction de la plaque dentaire par une hygiène bucco-dentaire efficace est appelée le contrôle de plaque (47).

Lors de sa démarche diagnostique, le praticien dispose de différents indices lui permettant d'évaluer l'hygiène bucco-dentaire de son patient et l'efficacité de son contrôle de plaque.

En 1964, SILNESS ET LÖE présentent l'indice de plaque qui permet d'établir un pourcentage de présence de plaque en bouche. Effectué à répétition, cet indice permettra au praticien d'évaluer la collaboration de son patient dans son propre traitement.

D'autres indices et systèmes permettent au praticien d'évaluer ce contrôle de plaque, ainsi que la sévérité de la maladie parodontale ou encore l'inflammation des tissus. Combinés, ils permettront au praticien d'établir un diagnostic fin (47).

Une hygiène bucco-dentaire régulière et efficace ainsi que le contrôle de plaque sont donc les méthodes de prévention de la maladie parodontale (44).

b) Le tabac

Facteur de risque majeur de la Maladie Parodontale, le tabac est responsable des lésions beaucoup plus sévères. Ainsi même un contrôle de plaque efficace ne suffirait pas à les empêcher (7 ; 44; 61).

De plus, la cigarette engendre une modification quantitative et qualitative de la flore sous-gingivale : *Porphyromonas Gingivalis* et *Prevotella Intermedia* (62). En outre, le tabac est responsable d'une sècheresse buccale et entraîne une diminution du pH facilitant la prolifération de certains germes parodonto-pathogènes.

D'autre part, il a été démontré que la Nicotine engendre un effet vaso-constricteur sur les vaisseaux sanguins parodontaux responsable ainsi d'une diminution des apports nutritionnels (7; 61).

Enfin, en ce qui concerne le système immunitaire muqueux, l'exposition à la fumée de tabac induit des anomalies acquises de l'immunité innée aussi bien que de l'immunité adaptative, auxquelles s'ajoutent des phénomènes inflammatoires locaux :

- Le nombre de polynucléaires neutrophiles est diminué (7)
- Les fonctions chimiotactiques et phagocytaires sont diminuées (7)
- La réponse inflammatoire est amoindrie (7; 61; 63)
- La production d'Immunoglobuline A(s) est diminuée (63)
- La production de métalloprotéases est augmentée (64)

c) La salive

Elle a deux rôles distincts :

- Une action nettoyante par ses effets de chasse salivaire lors de la déglutition ; une action de dilution lors des sécrétions glandulaires ; une action de saturation en humidité et une action d'effet tampon (65 ; 66).
- Une action chimique par ses composants antimicrobiens que sont le lysozyme et les protéines riches en histidine (65 ; 66).

On comprend donc aisément que toute modification quantitative ou qualitative de la salive est susceptible d'engendrer une aggravation de la maladie parodontale ou même son apparition.

d) Immunoglobulines A sécrétoires (IgA(s))

Les IgA(s) sont les principales composantes immunitaires contenues dans la salive (7; 48; 67).

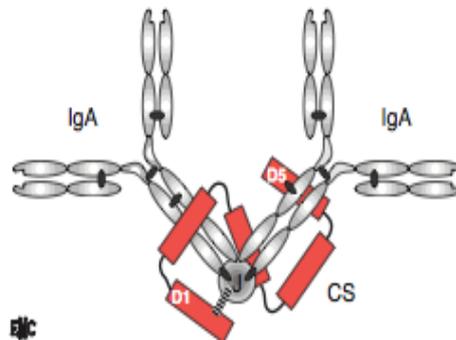


Figure 5 : Représentation schématique d'IgA (s) retrouvées dans la salive (67).

La figure 5 schématise la forme majoritaire d'IgA(s) retrouvée dans la salive ou d'autres sécrétions. Il s'agit de polymères majoritairement sous la forme de dimères (90%) composées d'une chaîne J et d'une partie sécrétoire. Elles sont particulièrement résistantes à la protéolyse enzymatique de certaines bactéries. Leur rôle est de contrôler

la colonisation bactérienne (7; 48; 67). En effet, elles neutralisent les toxines bactériennes par formation de complexes immuns (67).

Un déficit ou une absence d'IgA(s) constitue de facto un risque de développement de la maladie parodontale car ces glycoprotéines ont un rôle de défense (67).

e) Facteur de risque bactérien

Les biofilms supra et sous-gingivaux sont engendrés par les bactéries buccales. Cette plaque dentaire est composée d'une communauté microbienne riche en bactéries aérobies et anaérobies, enrobées dans une matrice intercellulaire de polymères d'origine microbienne et salivaire. Le biofilm est un empilement de colonies bactériennes. Parmi ces bactéries, certaines s'installent très tôt -des streptocoques notamment : *S. oralis*, *mitis*, *gordonii*- d'autres ont un rôle prépondérant (*F. nucleatum*) car créent un pont entre les bactéries colonisatrices du début de la formation du biofilm et celles qui adhèrent plus tardivement - *A. actinomycetemcomitans*, *P. intermedia*, *P. gingivalis*, Spirochètes... (7 ; 48 ; 61; 68).

Le biofilm sous-gingival, à l'origine du développement de maladies parodontales, permet le développement de bactéries à GRAM-, anaérobies stricts non mobiles. Ces bactéries présentent des résistances aux antimicrobiens. D'autre part, l'organisation des micro-organismes au sein du biofilm dentaire leur confère des propriétés de résistance face aux antibiotiques à l'intérieur des biofilms (44 ; 69)

i. Les Bactéries à Gram –

Les bactéries à Gram- trouvent comme localisation la plus fréquente le sillon gingival. La formation de poches parodontales résulte de la modification pathologique de ce dernier.

La majorité des Gram – appartiennent à la famille des *Bacteroidaceae*. Cette famille comprend parmi ses membres les genres *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Porphyromonas* et *Prevotella* (70 ; 71) connus pour être les germes les plus délétères pour les tissus parodontaux.

ii. Les Bactéries à Gram +

Contrairement aux Gram- extrêmement délétères pour les tissus parodontaux, les bactéries à Gram + ne sont pas des agents pathogènes majeurs de la maladie parodontale. En effet, chez un sujet ayant un parodonte sain on les retrouve à 85% dans le sillon (pour 15% pour les Gram -), on les retrouve à 56% chez le sujet atteint d'une gingivite et à 25% chez le sujet atteint d'une parodontite (75% pour les Gram-) (7; 71). On constate donc que leur proportion diminue au fur et à mesure que le parodonte devient pathologique, à l'inverse de celle des Gram-.

Le facteur bactérien est un élément nécessaire mais pas suffisant au développement de la maladie parodontale : c'est une maladie plurifactorielle dans laquelle les facteurs interagissent, permettant ainsi son développement (7; 48 ; 61).

B. Les formes spécifiques de la Maladie Parodontale

En 1999, l'American Academy of Periodontology a présenté la nouvelle classification des pathologies parodontales (72 ; 73).

Le vrai changement par rapport aux précédentes classifications concerne surtout l'acceptation que les différentes formes de la maladie peuvent survenir à tout âge : abandonnant donc les distinctions liées à l'âge.

Si nous voulions résumer cette classification, nous pourrions la décliner en cinq grandes catégories :

- Gingivite (liée à la plaque)
- Parodontites chronique
- Parodontites agressive
- Parodontite, manifestation d'une maladie systémique (que nous ne décrivons pas ici)
- Gingivite/Parodontite ulcéro-nécrotique (74)

1. Gingivite liée à la plaque

C'est une pathologie dont l'étiologie exclusive est la plaque dentaire. Elle se manifeste par des signes précis : le processus inflammatoire débute au niveau des papilles gingivales. Celles-ci naturellement roses deviennent rouges, adoptent une texture plus lisse. Un œdème finit par apparaître. Ce phénomène tend à se manifester sur tout le pourtour de la dent.

Au niveau tissulaire, cela se traduit par l'apparition d'une réponse inflammatoire aiguë caractérisée par la présence de nombreuses cellules de défense (polynucléaires puis lymphocytes). Il en résulte une destruction du tissu conjonctif mais pas des fibres supra-crestales. Il n'y a donc pas de perte d'attache ni de résorption osseuse.

Des facteurs systémiques (endocriniens, hématologiques, médicamenteux), de malnutrition (scorbut : carence en acide ascorbique) ou encore le tabac peuvent exacerber la gingivite.

Ce processus est réversible après traitement (74; 75).

2. La parodontite chronique

Elle est définie comme une maladie infectieuse qui résulte d'une inflammation des tissus de soutien de la dent (par exemple une gingivite non traitée) et qui se manifeste par une perte d'attache progressive ainsi qu'une perte osseuse.

Forme de parodontite la plus fréquente, elle peut se manifester à tout âge mais est le plus souvent rencontrée chez l'adulte (74).

On convient de distinguer la forme locale de la forme générale : si moins de 30% des sites de la bouches sont atteints on parlera de localisée (44 ; 74 ; 76).

Des critères de sévérités sont aussi attribués (de façon beaucoup plus subjective) : superficielle, modérée et sévère (74).

D'un point de vue bactériologique, la flore responsable associe des complexes Bacilles Gram- anaérobies stricts (90% d'anaérobies et 75% de Gram-) (44 ; 77).

Les principales espèces sont *P. Gingivalis*, *P. Intermedia* et *Actinomicetemcomitans*. Elles sont décrites comme étant les germes les plus parodonto-pathogènes (7 ; 44 ; 71 ; 74).

3. La parodontite Agressive

Comme la précédente, elle peut être localisée ou généralisée. Néanmoins, ses caractéristiques la différencient de la parodontite chronique : On constate une perte d'attache et une perte osseuse rapides, une tendance familiale et une sévérité des lésions en disproportion avec la quantité de plaque présente (74). Le terme d'agressive est utilisé pour définir les formes inhabituelles et destructrices de maladies parodontales (44 ; 61). Dans ces formes agressives, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* et *Porphyromonas Gingivalis* ont été mises en évidence.

4. Les maladies parodontales ulcéro-nécrotiques

Ce terme général a été choisi par le groupe de travail international pour désigner l'ensemble que constituent la gingivite ulcéro-nécrotique (GUN) et la parodontite ulcéro-nécrotique (PUN) (74 ; 76).

Ses étiologies sont diverses et convergent toutes vers un abaissement des défenses immunitaires des parodontes superficiels (GUN) ou profonds (PUN) face aux infections bactériennes. Les étiologies immuno-suppressives sont donc concernées : le Syndrome d'ImmunoDéfiance Acquise (SIDA), des traitements immunosuppresseurs, la corticothérapie au long cours... (7 ; 61).

Les maladies parodontales ulcéro-nécrotiques constituent de vraies urgences dentaires car elles sont très douloureuses et évoluent très vite, pouvant parfois mener à une destruction massive du parodonte.

La forme *Prevotella Intermedia* est donc prédominante dans ces affections parodontales (78).

C. Etiopathogénicité de la maladie parodontale

La maladie parodontale est une pathologie plurifactorielle où l'élément bactérien (et donc une déficience de l'hygiène bucco-dentaire du patient) est nécessaire à son établissement mais néanmoins insuffisant. Ainsi, outre les micro-organismes spécifiques, divers facteurs propres à l'hôte déterminent l'établissement de la maladie : comme par exemple des réponses immunitaires disproportionnées déclenchées chez l'hôte. D'autres facteurs sont aussi incriminés (79).

Néanmoins, on peut dire que la maladie se développe en plusieurs étapes: la formation de la plaque supra-gingivale, de la plaque sous-gingivale, la colonisation bactérienne, les activités bactériennes et l'inflammation gingivale (44).

1. La formation de plaque supra-gingivale

La plaque dentaire peut être définie comme l'accumulation hétérogène de bactéries anaérobies et aérobies. Cet ensemble évolue au sein d'une matrice intercellulaire mucoprotéique constituant un dépôt adhérent à la surface des dents et/ou des matériaux dentaires (7).

Les bactéries sont omniprésentes dans l'écosystème buccal et tentent de coloniser toutes les niches qui leur sont favorables.

Le biofilm dentaire se compose essentiellement de bactéries réparties en zones hétérogènes et zones homogènes formant des micro-colonies. Suivant leur localisation, certains microorganismes peuvent manquer d'oxygène, de nutriments ou d'espace nécessaire à leur division cellulaire.

On distingue 4 étapes dans l'évolution d'un biofilm (80):

- Une phase planctonique: les microorganismes sont à l'état libre au sein du liquide dans lequel le support est immergé : la salive dans la cavité buccale.
- Une phase d'adhérence au support (anchoring phase) : des microorganismes de la phase liquide se fixent sur le support et y forment des communautés pionnières : depuis la salive vers les dents.

- Une phase de recouvrement (attachment phase) : les communautés pionnières prolifèrent jusqu'à recouvrir toute la surface disponible du support avec formation d'une monocouche; ceci facilite la fixation d'autres microorganismes sur de nouvelles couches;
- Une phase de croissance ou phase sessile (growing phase): la prolifération des microorganismes déjà fixés sur le support et l'attachement de nouveaux microorganismes augmentent l'épaisseur du biofilm (formation de polycouches) (81).

Première étape de formation de la plaque dentaire, la pellicule exogène acquise est constituée de glycoprotéines salivaires et son épaisseur va de 0,1 à 0,5 μm . Les premières bactéries qui se déposent sur la surface des dents au niveau supra-gingival sont principalement des bactéries gram positives (*Streptococcus sp.*, *Actinomyces sp.*). Elles adhèrent définitivement à la pellicule exogène acquise. Très rapidement, des cocci gram négatifs et des bâtonnets gram positifs et gram négatifs suivent.

Le défaut d'oxygène va conduire à la formation de zones où les conditions anaérobies vont prévaloir dans les couches profondes.

Les bactéries sont enveloppées dans une matrice dense d'exopolysaccharides ouverts à certains endroits par des canaux aqueux qui permettent les déplacements de fluide et les échanges intercellulaires (79 ; 82). En l'absence d'une hygiène régulière, les premières réactions de défense gingivales apparaissent.

Le biofilm se reforme en quelques heures voire quelques jours (79).

2. Formation de la plaque sous-gingivale

A partir de la zone supra-gingivale, un biofilm s'établit de la même façon. Outre les bactéries pionnières citées précédemment, le nombre de bactéries Gram - anaérobies sous la gencive augmente (79).

Dans les cas où le biofilm se calcifie, il se forme du tartre sérique, plus sombre et résistant. Cette minéralisation résulte des dépôts de carbonate d'apatite, de carbonate de calcium, d'hydroxyapatite et de phosphate de calcium amorphe (79 ; 83). Il n'est pas néfaste pour le parodonte, néanmoins, il constitue une niche idéale pour les bactéries (44).

La figure 6 résume les différentes étapes de la formation du biofilm dans leur ordre chronologique :

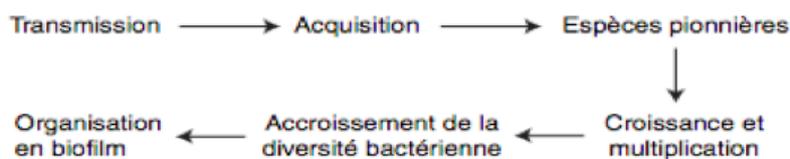


Figure 6 : Etapes de formation du Biofilm

3. Bactéries et inflammation parodontale

De nombreux antigènes sont susceptibles de provoquer au niveau des tissus hôtes une réaction inflammatoire. Ainsi, lors de l'inflammation induite par les lipopolysaccharides (LPS) de la paroi des bactéries à Gram négatif, on constate la production de médiateurs : les cytokines. Les cytokines (produites par les lymphocytes et les macrophages) les plus actives sont l'interleukine-1 et le facteur de nécrose des tumeurs, le $TNF-\alpha$ (c'est la première cytokine libérée lors d'une inflammation). Les interleukines-6 et 8 sont aussi produites en quantité importante. Il est important de noter que le $TNF\alpha$ joue un rôle déterminant dans cette cascade puisque l'administration d'Ac anti- $TNF\alpha$ bloque la synthèse des autres cytokines.

Dans un second temps, ces cytokines activeront chez certaines cellules cibles (cellules inflammatoires : monocytes, Polynucléaires Neutrophiles, Lymphocytes B et T, cellules constitutives du parodonte : fibroblastes et cellules endothéliales) des mécanismes de dégradation (7 ; 66). En effet, ces différentes cellules engendreront des médiateurs de l'inflammation qui sont à l'origine de la destruction des tissus parodontaux.

Cliniquement, l'inflammation engendrée se traduit par une destruction tissulaire directe et une destruction tissulaire indirecte.

La destruction tissulaire directe :

- Les enzymes sécrétées par certaines bactéries comme *Porphyromonas Gingivalis* dégradent le collagène du desmodonte (en sécrétant un Thiol Protéinase).
- Certaines bactéries comme *Actinomyces Actinomicetemcommitans* sécrètent des facteurs de résorption osseuse (le LPS en est un) qui activent l'ostéoclasie osseuse.

La destruction tissulaire indirecte :

- Certaines bactéries comme *Porphyromonas Gingivalis* sécrètent des protéases qui à l'issu d'un mécanisme de recrutement engendre l'augmentation de Polynucléaires neutrophiles qui, en relargant des enzymes, engendrent une destruction tissulaire.
- Le LPS présents sur toutes les bactéries à Gram- entraîne la résorption osseuse, la nécrose cutanée, l'agrégation plaquettaire et la production de cytokines pro-inflammatoires : interleukines (IL) 1 α et β , IL6, 8 et 12, tumor necrosis factor (TNF) α . En outre, le LPS et les cytokines qu'il induit ont la capacité de passer dans la circulation générale et causer de nombreuses pathologies (84).

III. TRAITEMENT

Le traitement de la maladie parodontale est complexe et requiert en premier lieu un diagnostic et un pronostic précis ; en second lieu, la coopération du patient. En effet, ces trois prérequis sont essentiels car l'orientation thérapeutique en découlera.

La première étape pour le praticien sera de contrôler si le patient maîtrise correctement les mesures d'hygiène. Si ce n'est pas le cas, il devra les enseigner chez le patient et contrôler que celui-ci les a comprises et les applique de façon efficace.

Parallèlement, le praticien devra effectuer tous les examens complémentaires dont il a besoin pour établir un diagnostic.

Le praticien pourra alors dire si le pronostic est favorable ou défavorable (79).

A. Le traitement non chirurgical ou de phase 1

Le traitement de phase 1, autrement appelé non chirurgical par opposition au traitement dit chirurgical, consiste à nettoyer les poches parodontales en éliminant la plaque dentaire et le tartre au niveau des surfaces dentaires. Le surfaçage radiculaire et le curetage des tissus mous en font aussi partie (79).

Son but est donc d'éradiquer les germes parodonto-pathogènes en assainissant localement et mécaniquement les tissus dentaires et parodontaux. Le traitement de phase 1 est donc le traitement causal (79).

Le traitement mécanique peut parfois être suppléé par un traitement antibiotique aidant ainsi à vaincre plus efficacement l'infection. Il reviendra au praticien de choisir judicieusement la molécule en fonction de l'espèce colonisatrice (79).

B. Le traitement chirurgical

Le traitement chirurgical n'est effectué que dans un deuxième temps. En effet, après la première phase du traitement, le praticien effectuera une réévaluation qui devra révéler une insuffisance du traitement initial.

L'objectif sera l'élimination des poches infectieuses (poches profondes) et/ou la correction des défauts morphologiques (osseux ou gingival) rendant le contrôle de plaque plus difficile (79). Le traitement chirurgical n'est réalisé que chez des patients motivés et qu'en cas de réels bénéfices pour le patient.

Par soucis de concision nous ne décrivons pas les techniques utilisées.

C. La Maintenance parodontale

C'est une étape importante. En effet, le succès d'un traitement dépend certes des deux premières étapes, mais aussi et surtout de la maintenance parodontale. Le patient et le praticien continueront à travailler ensemble afin de ne pas perdre les bénéfices acquis par les deux premières phases du traitement. Le patient devra ainsi continuer à appliquer les méthodes d'hygiène qui lui ont été enseignées et le praticien devra effectuer des contrôles prophylactiques réguliers et rapprochés (79). Ces contrôles lui permettront d'effectuer une prévention des nouvelles infections et des réinfections de poches résiduelles.

En France certaines personnes demandent l'ouverture de formation d'hygiénistes dont le rôle essentiel serait d'effectuer cette maintenance parodontale comme c'est le cas dans d'autres pays.

IV. CONCLUSION

On a vu que la maladie Parodontale avait comme facteur obligatoire le facteur bactérien. Celui-ci, représenté par des germes dits parodonto-pathogènes comme *P. Gingivalis*, *P. Intermedia*, *A. Actinomycetemcomitans* ou encore *Fusobacterium Nucleatum* ont la capacité d'engendrer une réaction inflammatoire du tissu hôte. Cette réaction inflammatoire aboutit à la synthèse de cytokines inflammatoires.

Ces cytokines inflammatoires (endotoxines, exotoxines ou enzymes) interfèrent avec les cellules de l'hôte. Ces bactéries contribuent donc ainsi à la destruction tissulaire et entretiennent la réaction inflammatoire « autodestructrice » de l'hôte.

On met ainsi en évidence l'objectif des thérapeutiques parodontales qui est de maîtriser le facteur bactérien et l'inflammation, délétères pour les tissus parodontaux. Les interactions possibles du biofilm parodonto-pathogène dans le développement de pathologies générales sont aussi mises en lumière.

RAPPORTS ENTRE DIABÈTE ET MALADIE **PARODONTALE**

I. INTRODUCTION

La relation entre diabète et maladie parodontale a clairement été définie et acceptée par la communauté scientifique internationale. A tel point qu'en 2003, l'American Diabetes Association reconnaissait la maladie parodontale comme la 6^e complication du diabète.

Néanmoins, de nouvelles données ont suggéré l'existence d'interactions entre ces deux pathologies. De nombreuses études ont démontré qu'un mauvais contrôle parodontal influencerait de façon négative sur le contrôle de la glycémique.

Ces découvertes ont mis l'accent sur le rôle prépondérant du chirurgien-dentiste dans le cadre de la prise en charge globale d'un patient atteint de diabète.

II. EPIDÉMIOLOGIE

De nombreuses études épidémiologiques ont corrélé l'augmentation de la prévalence, de l'incidence ainsi que de la sévérité de la maladie parodontale chez les patients atteints de diabète de type I et II. Il a été démontré qu'un patient atteint de diabète présente 2,8 à 3,4 fois plus de risque de présenter une maladie parodontale. Ces risques sont cliniquement et radiologiquement vérifiables. Nelson et al ont établi que la prévalence de maladie parodontale chez un patient diabétique était de 60% alors qu'elle n'est que de 36% chez un patient non diabétique (35).

Il est clair que le contrôle métabolique de la glycémie joue un rôle prépondérant dans l'évolution de la maladie parodontale. En effet, les patients contrôlant moins bien leur glycémie ont un risque plus élevé de perte d'attache parodontale (85).

Outre cette relation clairement définie et acceptée, une autre relation en sens inverse a été démontrée ces dernières années, dans laquelle la maladie parodontale aurait une influence directe sur le contrôle de la glycémie (55). En effet, la prévalence de l'hyperglycémie chez les patients atteints de pathologies parodontales est significativement supérieure à ce qu'elle est chez les sujets indemnes de lésions parodontales (12,5 % versus 6,3 % dans l'étude NHANES III aux États-Unis). D'autre part, les patients atteints de diabète et de parodontite sévère présentaient plus de difficultés à réguler leur glycémie au bout de 2 ans de contrôle que les patients uniquement atteints de diabète (86).

III. PATHOGÉNÈSE DU DIABÈTE ET DE LA MALADIE PARODONTALE

A. Du diabète vers la maladie parodontale

Le diabète, qu'il soit de type 1 ou 2, engendre une réaction inflammatoire de bas grade. En effet, l'hyperglycémie est responsable d'une augmentation de l'inflammation, du stress oxydatif et de l'apoptose cellulaire. En outre, le diabète contribue à l'installation de complications micro et macro-vasculaires (55).

Le diabète se caractérise par une hyperglycémie chronique. Or, c'est cette hyperglycémie chronique qui est la source des complications.

Tout d'abord, l'hyperglycémie est responsable des effets négatifs sur les cellules du système immunitaire. En effet, on a constaté une modification du pouvoir d'adhérence, de la chimiotaxie et du pouvoir de phagocytose des leucocytes polymorphonucléaires.

De plus, on constate aussi une hyper réponse stimulée des monocytes/macrophages (25 ; 55 ; 87 ; 88).

La phagocytose engendre la dégranulation des macrophages ce qui augmente de façon significative la libération de cytokines pro- inflammatoires dont l'interleukine 1 β , le TNF (tumor necrosis factor), le PGE2 (prostaglandine E2) ainsi que les Matrices Métalloprotéases (MMPs) qui jouent un rôle prépondérant dans les mécanismes de destruction parodontale (25 ; 87 ; 88). D'autre part, cette dégranulation engendre le

recrutement d'autres cellules de défenses macrophagiques, ce qui entretient le phénomène.

En outre, on retrouve des traces de cette hyperglycémie dans le fluide gingival de patients atteints de diabète. Celles-ci favorisent la croissance bactérienne et donc la création des plaques supra et infra-gingivales. Qui plus est, l'augmentation du taux de glucose au niveau du fluide gingival contribue à amplifier la résorption osseuse ainsi que la destruction du tissu gingival (25).

L'hyperglycémie chronique est aussi à l'origine de la formation d'advanced glycation endproducts ou AGEs. Les AGEs sont des produits de la formation de radicaux libres oxygénés. Ils sont à l'origine de stress oxydatif, d'une modification négative du collagène par glycolysation des protéines de collagène. Les conséquences sont une réduction de la perfusion et de l'oxygénation tissulaire ainsi qu'une modification de la réponse des tissus parodontaux vis à vis des bactéries parodontopathogènes, favorisant ainsi une plus grande destruction tissulaire et amenuisant le potentiel de guérison parodontale (25 ; 87 ; 88).

B. De la maladie parodontale vers le diabète

Comme nous l'avons expliqué, la maladie parodontale est une complication du diabète. Il semblerait en retour que la maladie parodontale joue un rôle dans le contrôle glycémique des patients atteints de diabète.

En effet, il a été démontré ces dernières années, que la maladie parodontale a une influence directe sur le contrôle de la glycémie (55). La prévalence de l'hyperglycémie chez les patients atteints de pathologies parodontales est significativement supérieure à ce qu'elle est chez les sujets indemnes de lésions parodontales (12,5 % versus 6,3 % dans l'étude NHANES III aux États-Unis). D'autre part, les patients atteints de diabète et de parodontite sévère présentent plus de difficultés à réguler leur glycémie au bout de 2 ans de contrôle que les patients uniquement atteints de diabète (86).

La maladie parodontale est une pathologie infectieuse à manifestation inflammatoire. La réponse inflammatoire est caractérisée par une sécrétion non régulée de médiateurs inflammatoires par les macrophages (Il $I\beta$, Il6, PGE2, TNF α , les matrices métalloprotéases

appelées MMP ainsi que les cytokines régulatrices des cellules T : IL 12 et 18) qui provoquent par ces sécrétions une destruction tissulaire (55).

La maladie parodontale potentialise la résistance des tissus à l'insuline et donc influe directement sur le contrôle glycémique. Ceci est dû aux cytokines pro-inflammatoires sécrétées lors de la réaction inflammatoire engendrée par la maladie parodontale.

Des études menées par Vergnes et al ont établi que la prise en charge de la maladie parodontale (par une bonne hygiène bucco-dentaire et des détartrages réguliers) permet une diminution notable de l'HbA1c (89 ; 90). Ces études viennent corroborer celles d'Iwanoto et al qui ont aussi démontré que le traitement de la maladie parodontale faisait diminuer les taux l'HbA1c (8,0 à 7,1%) ainsi que les taux de marqueurs inflammatoires tels que le TNF α (25). En effet, une baisse des marqueurs Il6 et CRP a été mise en évidence, ce qui laisse à penser que le foie synthétise des protéines de la phase aigüe de l'inflammation chez des patients atteints de parodontites. Dans le cas de parodontites sévères, il semblerait que le TNF α soit synthétisé localement par les tissus parodontaux, mais aussi au niveau hépatique. Or, le foie étant un organe important dans le métabolisme glucidique en réponse à l'insuline, on peut penser que la maladie parodontale influe directement sur la sensibilité hépatique au glucose et donc participe au processus hyperglycémique retrouvé dans le diabète (25 ; 26).

D'autre part, il a été démontré que la résistance à l'insuline était aussi due à une surproduction en monoxyde d'azote (NO), au niveau des cellules des organes cibles, induite par la synthase du monoxyde d'azote inductible (iNOS) elle-même stimulée par les cytokines inflammatoires dont le LPS. Or, la maladie parodontale est une pathologie productrice de cytokines inflammatoires telles que le LPS (91). De nombreuses études ont montré que la translocation de germes oraux pathogènes dans la circulation systémique pouvait agir directement sur des organes tels que le foie, le cœur ou le tissu adipeux. Il en résulte une réaction inflammatoire à l'origine par exemple d'une résistance des tissus à l'insuline (article de Vincent 92). On en déduit qu'il s'agit là d'un autre mode d'influence négative sur le contrôle glycémique.

IV. CONCLUSION

Aujourd'hui, l'influence mutuelle du diabète et la maladie parodontale est en passe d'être mieux connue. De nombreuses études sont publiées sur le sujet et les découvertes sont chaque fois un peu plus nombreuses. La figure 7 résume les mécanismes mis en jeu dans ces deux pathologies.

L'existence d'une telle relation biologique entre ces deux pathologies met en lumière le futur rôle prépondérant que doit exercer le chirurgien-dentiste dans le dépistage, la prise en charge et le contrôle de ces deux pathologies.

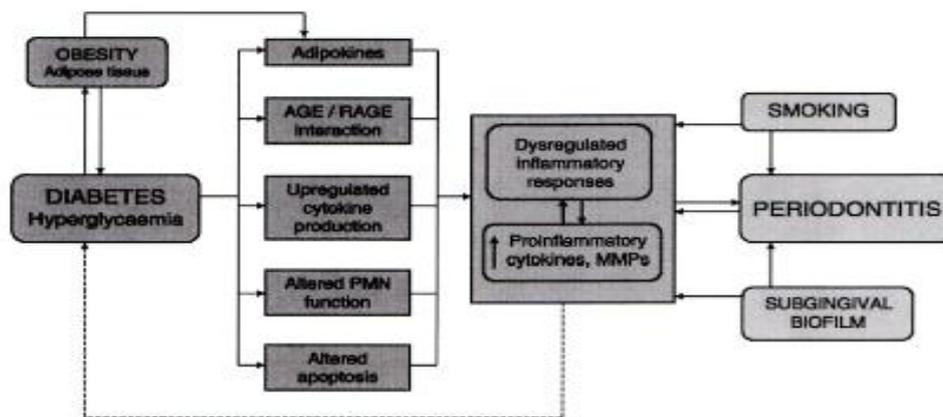


Figure 7 : La relation bidirectionnelle entre le diabète et la maladie parodontale (55)

LE RESVERATROL

I. INTRODUCTION

Le Resvératrol (RSV) est un polyphénol de la classe des Stilbenes. Son nom exact est le 3,4',5-trihydroxystilbene. C'est un composé d'origine végétale retrouvé notamment dans le raisin et par conséquent dans le vin. Sa structure Stilbene est similaire à celle d'un œstrogène synthétique. Le RSV existe sous deux formes isomères trans et cis. La forme trans étant la plus stable, les recherches se sont donc concentrées sur elle.

Les premières études concernant ce composé furent motivées par ce qu'on appelle le paradoxe français : une prévalence faible des maladies cardio-vasculaires dans le midi de la France et ce, malgré des habitudes culinaires riches en matières grasses. Leurs résultats aboutirent à la mise en évidence de l'influence protectrice du RSV dans les maladies cardio-vasculaires, de son action inhibitrice dans l'agrégation plaquettaire et plus récemment de son influence positive sur l'obésité et le diabète. Il a aussi été démontré que la molécule présentait un potentiel anti-inflammatoire expliqué par son action inhibitrice sur la synthèse des médiateurs pro-inflammatoires.

Le diabète étant une pathologie engendrant une réaction inflammatoire de bas grade et la maladie parodontale une pathologie infectieuse à manifestation inflammatoire, c'est tout naturellement que nous nous sommes intéressés à cette molécule dans le cadre de ce travail.

II. RESVÉRATROL ET INFLAMMATION

A. L'Inflammation

Le phénomène inflammatoire est engendré par de nombreux mécanismes qui sont régulés par les médiateurs lipidiques. Parmi ces médiateurs lipidiques, ce sont les Eicosanoïdes qui sont concernés. Ils dérivent de l'acide arachidonique. Il en existe trois groupes: les prostaglandines, les thromboxanes et les leucotriènes (93).

L'acide arachidonique est incorporé à la membrane plasmique en position 2 du glycérol. Il est libéré par une enzyme appelée Phospholipase A2 (PLA2) (93).

Une fois l'acide arachidonique libéré, deux voies enzymatiques sont alors possibles: la voie de la Cyclo oxygénase (COX) (elle-même scindée en 2 voire 3 voies : COX 1, 2 et 3 qui est un analogue de la 1) et celle de l'enzyme Lipo oxygénase (LOX) (93).

Celle des COX donnera les Prostaglandines ou les Thromboxanes, celle des LOX donnera les leucotriènes.

La voie des COX est exploitée en thérapeutique puisqu'elle est la cible notamment de l'acide acétylsalicylique (Aspirine®) et des Anti Inflammatoires Non Stéroïdiens (93).

La COX2 est présente dans certaines cellules où elle est stimulée par des cytokines ou des endotoxines. Elle donne des Prostaglandines qui sont pyrogènes, inflammatoires et douloureuses. Les leucocytes et les macrophages en sont pourvus.

La Prostaglandines E2 est inflammatoire, pyrétique et douloureuse lorsqu'elle est produite par la voie enzymatique COX2. La prostaglandine I2 inhibe l'agrégation plaquettaire et est vasodilatatrice. Le Thromboxane A2 est un antagoniste de la Prostaglandine I2, c'est un vasoconstricteur et un agrégant plaquettaire (93).

B. L'effet anti-inflammatoire du Resvératrol :

1. Le TNF α

L'effet anti inflammatoire du RSV a été démontré dans différentes études. En effet, une étude menée par Marier et al a prouvé que le RSV permettait une diminution de médiateurs pro-inflammatoires et ce, de manière dose dépendante. Ainsi, la production en TNF α et en IL 1 β est diminuée voire inhibée par le RSV. Cette étude révèle ainsi l'effet immuno modulateur de la molécule pouvant donc jouer un rôle important dans le cadre de pathologies impliquant une surproduction en cytokines inflammatoires (94).

2. Nuclear Factor κ B et Activator Protein 1

Dans une revue de la littérature concernant le RSV, Brown et al expliquent comment, en inactivant la transcription du Nuclear Factor κ B ainsi que celle de Activator Protein 1 (AP-1), le RSV inhibe certaines enzymes telles que les COX1 et COX2 toutes deux responsables de la synthèse de médiateurs pro-inflammatoires (95 ; 96).

AP-1 est un facteur de transcription qui régule l'expression des gènes en réponse à différents stimuli tels que les cytokines, les facteurs de croissance, les stress bactériens ou viraux.

Le NF κ B quant à lui est aussi un facteur de transcription nucléaire régulant l'expression de gènes de prolifération et différenciation cellulaires : ostéoclastes, cellules cancéreuses, cellules vasculaires, lymphocytes, cellules bronchiques (97).

III.RESVERATROL ET DIABÈTE

A. Le resvératrol et l'insulino-résistance

Le RSV est un activateur de *silent information regulator 2* (SIR2) qui est un régulateur de voies métaboliques du monde animal. Les sirtuins sont impliqués dans la balance entre apoptose, survie cellulaire et prolifération cellulaire (98). Chez les mammifères et donc l'Homme, on trouve un analogue des SIR 2, le SIRT 1. Il est impliqué dans la régulation de l'homéostasie glucidique, la sécrétion d'insuline, la réponse cellulaire au stress et la

mobilisation des lipides (95 ; 99). Le RSV, aussi autrement nommé SRT50 appartient à la classe des activateurs de Sirtuins. Il active donc aussi le SIRT 1 permettant d'augmenter l'activité de protéines telles que le peroxisome-proliférateur activé récepteur coactivateur-1alpha (PGC-1 α) et de diminuer le taux plasmatique en Insuline like Growth Factor 1 (IGF-1). La conséquence sera une augmentation de la sensibilité tissulaire à l'insuline (95).

Le PGC-1 α est un corégulateur de transcription (protéines essentielles à l'activation de l'expression des gènes). Exprimé dans le tissu adipeux brun, le muscle squelettique, le foie et le pancréas, il joue un rôle majeur dans le contrôle des métabolismes énergétique et glucidique (27).

IGF-1 ou insulin-like growth factor, est une hormone peptidique ayant une structure chimique semblable à celle de l'insuline. Cette hormone est majoritairement sécrétée par le foie. Elle agit sur le métabolisme cellulaire.

D'autre part, on a vu que le RSV était à l'origine d'une baisse voire de l'inhibition en TNF α . Or, les réactions inflammatoires en perturbant les voies de signalisations de l'insuline grâce à leurs médiateurs (tels que le TNF α) influent négativement sur la sensibilité à l'insuline (25 ; 26).

Enfin, l'action suppressive et inhibitrice du RSV vis à vis du NF κ B permet de lutter contre l'apoptose cellulaire des îlots de Langerhans.

En effet, on a vu que le NF κ B était impliqué dans ce phénomène qui, rappelons-le, est une des deux causes principales de la disparition de sécrétion en insuline. Le RSV permet donc de lutter contre la baisse de sécrétion d'insuline (1 ; 3 ; 95 ; 96).

B. Le resveratrol comme l'hypoglycémiant

Par son action activatrice de l'AMP K (Adénosine Mono Phosphate Kinase) qui est une protéine sérine/thréonine, le RSV agit comme un hypoglycémiant. En effet, l'activation de l'AMPK engendre la création d'Adénosine Triphosphate (ATP) par le biais de la glycolyse. De plus, la glycogénèse est inhibée par l'activation de l'AMPK.

D'autre part, cette activation permet aussi de diminuer le taux de lipides dans l'organisme (l'inactivation de l'AMPK est la clé de l'hyperlipidémie dans le diabète) (100).

Le RSV en inhibant $\text{TNF}\alpha$, utilise un autre moyen pour jouer son rôle hypoglycémiant. En effet, on a expliqué plus tôt comment le $\text{TNF}\alpha$ participait au phénomène d'hyperglycémie en perturbant la régulation glucidique au niveau du foie (25 ; 26).

C. Le resvératrol comme antioxydant

1. Le stress Oxydatif

Induit par une surproduction en Radicaux Libres Oxygénés (RLO), le stress oxydant est en réalité une atteinte de l'homéostasie redox cellulaire (101). Cette surproduction en réalité est due à un déséquilibre de la balance entre les RLO et les systèmes antioxydant qui viennent à manquer (24). La plupart des RLO proviennent de la chaîne respiratoire mitochondriale, alors que les radicaux du monoxyde d'azote proviennent eux de la Monoxyde d'Azote (NO) synthase.

Les dommages cellulaires causés par les RLO sont d'intensités variables, proportionnels à leur taux de production et à leur durée d'action. On les classe en *transitoires* (mécanisme de défense par destruction de bactérie pathogènes), *chroniques modérés* (syndrome inflammatoire), *influant des pathologies* de type vasculaire (diabète...), neurodégénératives (Alzheimer) etc. ; *chroniques aigues* (destruction cellulaire) par nécrose et apoptose (cancer) (101 ; 102).

Concernant le diabète de type 2, l'hyperactivation de la glycolyse mitochondriale conduit à un stress oxydant. Ce stress inhibe à la fois la sécrétion d'insuline ainsi que la transduction de son signal, conduisant ainsi à une insulino-résistance (24 ; 103).

2. Resveratrol et oxydation

De nombreuses études démontrent le caractère antioxydant du RSV. En effet, celui-ci réduirait de façon significative le stress oxydatif en activant SIRT1. Cette vertu lui confère donc un rôle protecteur vis à vis des cellules mais intervient aussi en faveur de la réduction de l'insulino-résistance (91 ; 104). En effet, nous avons vu plus tôt que le monoxyde d'azote pouvait être à l'origine d'une insulino-résistance.

IV. Resvératrol et Maladie Parodontale : une nouvelle thérapeutique

A. Le Resvératrol comme anti-inflammatoire

Ces dernières années, il a été démontré que le RSV présentait un potentiel anti inflammatoire expliqué par son action inhibitrice de la synthèse des médiateurs pro inflammatoires, de la modification de la synthèse des eicosanoïdes, de l'inhibition de l'activation des cellules immunitaires et des enzymes inflammatoires telles que la iNOS ou la COX 2 en inactivant les effets du NFκB (94-96). Ce potentiel anti inflammatoire a tout naturellement été expérimenté dans le cadre d'un bon nombre de pathologies inflammatoires, et donc, la maladie parodontale.

En effet, la maladie parodontale est une pathologie d'origine bactérienne. Ces bactéries engendrent un stress bactérien qui déclenche la réponse immunitaire de l'hôte.

En corrélant le mécanisme inflammatoire de la maladie parodontale avec l'effet du RSV en tant qu'agent anti inflammatoire, on peut espérer que ce dernier aura une action positive sur l'évolution de la maladie parodontale.

D'un autre côté, des études laissent à supposer une action thérapeutique du RSV sur les pathologies vasculaires par inhibition des pathogènes parodontaux.

Porphyromonas Gingivalis est un des pathogènes majeurs impliqués dans le développement de la maladie parodontale. Or, une autre étude a démontré que le RSV possédait un potentiel inhibiteur de *Porphyromonas Gingivalis*.

En effet, le RSV inhiberait l'induction par *Porphyromonas Gingivalis* de l'adhésion des leucocytes sur les cellules endothéliales et sur l'endothélium aortique en diminuant la synthèse des molécules d'adhésion telles qu'ICAM-1 et VCAM-1. Cette action inhibitrice du RSV est principalement activée par le NFκB.

Ces résultats suggèrent donc que le RSV atténue de manière significative l'induction par *Porphyromonas Gingivalis* de l'adhésion des monocytes sur l'endothélium en supprimant les molécules d'adhésion aux cellules dépendant du NFκB, suggérant ainsi son rôle thérapeutique dans les inflammations vasculaires induites par les pathogènes de la maladie parodontale (105).

B. Le Resvératrol comme anti oxydant

Nous avons vu plus tôt le rôle anti oxydant du RSV. Or, dans le cadre du diabète, le stress oxydatif engendré est à l'origine de la formation d'AGEs. Ceux-ci entraînent des modifications des protéines de collagènes, notamment au niveau parodontal, ce qui provoque une réduction de perfusion et d'oxygénation tissulaire. Par conséquent, on peut conclure que la prise de RSV chez un patient diabétique aide à prévenir la formation d'AGEs et donc la phosphorylation des protéines collagéniques du parodonte (24 ; 25 ; 87 ; 88 ; 101).

C. Le Resvératrol comme initiateur de néo-vascularisation

Des études sur les phénomènes d'ischémies cardiaques ont montré que ceux-ci exercent un effet suppresseur du vascular endothelial growth factor (VEGF), une hormone de croissance vasculaire nécessaire au développement d'une circulation coronaire latérale. Kaga et al ont montré que le RSV améliorerait l'angiogenèse en stimulant la production de VEGF par la thioredoxin-1 et l'oxygénase heme 1 (106).

Par extension, nous pourrions transposer ce phénomène à la maladie parodontale. En effet, nous pourrions imaginer que le RSV induirait une néo-vascularisation parodontale par induction de l'hormone VEGF et donc ainsi lutter contre le phénomène d'asphyxie tissulaire engendré par le phénomène inflammatoire.

D. Le Resvératrol comme prébiotique (voir annexe)

Le contrôle du facteur bactérien dans la prise en charge de la maladie parodontale est une préoccupation permanente du praticien. Il a été montré récemment un effet prébiotique du RSV dans la colite induite chez le rat (107).

En effet, il existe une amélioration de population des Lactobacilli et des Bifidobacteria (bactéries protectrices) et une diminution des populations d'enterobacteria (bactéries délétères) après traitement par RSV. Jung et coll. ont démontré que le RSV réduit la croissance de 43 bactéries de tout genre et notamment des Gram- anaérobies (108) .

Le RSV peut être considéré comme un réel prébiotique pouvant contribuer au contrôle du facteur bactérien dans la maladie parodontale et donc son implication sur les maladies systémiques.

CONCLUSION

Ce travail nous a permis de mieux comprendre d'un point de vue biologique et épidémiologique la relation réciproque entre le diabète et la maladie parodontale. Il est intéressant de noter le caractère évolutif de ces deux pathologies. Ainsi nous pouvons envisager d'analyser une évolution parallèle des deux. Auquel cas, de nouvelles thérapeutiques permettant un meilleur contrôle de leurs paramètres devront être trouvées. Le Resvératrol apparaît comme un candidat présentant les caractéristiques requises.

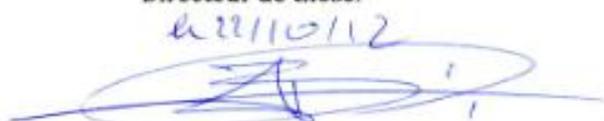
Ce travail nous a permis d'analyser le diabète, pathologie fréquemment rencontrée dans la pratique quotidienne du chirurgien-dentiste. Il constitue à l'heure actuelle un problème de santé publique majeur puisque sa prévalence est en augmentation et il est à l'origine de nombreuses complications notamment dans la cavité buccale.

Ce travail va dans le sens de nombreuses recherches liant l'odontologie aux pathologies générales. Sa particularité a été de mettre l'accent sur le rôle du chirurgien-dentiste de demain et d'aujourd'hui dans la prévention, le diagnostic et le traitement du diabète. En effet, les études tendent à montrer l'effet délétère de la MP dans le contrôle glycémique du patient diabétique. Ainsi une bonne santé parodontale pourrait éviter une thérapeutique insulinique chez les diabétiques de type 2. D'autres études plus récentes proposent la Maladie parodontale comme un facteur de risque au développement du diabète de type 2.

Ce travail fut un réel épanouissement personnel et intellectuel et nous aura permis d'intégrer une équipe de recherche médicale au cours d'un stage de Master 1 Biosanté.

Vincent BLASCO-BAQUE

Directeur de thèse.

22/10/12


Michel SIXOU FACULTE

de CHIRURGIE

Président du jury

Le Doyen

1. 23/10/12

 UNIVERSITÉ PAUL SABATIER
 TOULOUSE

ANNEXE**PROTOCOLE DE RECHERCHE CLINIQUE****EVALUATION DE L'INFLUENCE DU RESVERATROL SUR
L'ACTIVITE INFLAMMATOIRE PARODONTALE CHEZ LE
SUJET DIABETIQUE****Etude Pilote *IRHIS*****PROTOCOLE DE RECHERCHE BIOMEDICALE***Version n°1.0 du Avril 2010*Promoteur :Investigateur coordonnateur :**Pr Michel SIXOU**

3, chemin des Maraîchers

31062 Toulouse CEDEX 9

Tél. : 05 62 17 29 60

Fax : 05 61 25 47 19

Centre de Méthodologie et de Gestion des données :**Drs. Vincent BLASCO-BAQUE et Jean-Noël VERGNES**

Département d'Epidémiologie et de Santé Publique de l'UFR d'Odontologie de Toulouse

Faculté de Chirurgie Dentaire de Toulouse

3, chemin des Maraîchers

31062 Toulouse CEDEX 9

Tél. : 06 98 000 314

PRINCIPAUX CORRESPONDANTS

INVESTIGATEUR PRINCIPAL ET CO-INVESTIGATEURS	N° DU CENTRE	ADRESSE DU CENTRE	TELÉPHONE E-MAIL
<u>INVESTIGATEUR COORDONNATEUR :</u> Pr Michel Sixou	1	Département de prévention, épidémiologie, économie de la santé, odontologie légale UFR Odontologie de Toulouse 3, chemin des maraîchers 31062 Toulouse CEDEX 9	06 70 21 31 05 sixou@cict.fr
<u>CENTRE DE TOULOUSE (1)</u>			
<u>INVESTIGATEURS PRINCIPAUX :</u> Drs.Vincent BLASCO-BAQUE et Jean-Noël Vergnes	1	Pôle Odontologie Hôpital Purpan - Pavillon Rayer Place du Docteur Baylac TSA 40031 31059 Toulouse CEDEX 9	06 75 18 81 24 Vincent.blasco@inserm.f r 06 98 00 03 14 vergues.jn@chu- toulouse.fr
Dr Pierre GOURDY		<i>Pôle Diabétologie</i>	
Antoine TRIGALOU		Pôle Odontologie Hôpital Purpan - Pavillon Rayer Place du Docteur Baylac TSA 40031 31059 Toulouse CEDEX 9	
Fella KECHIDI		Pôle Odontologie Hôpital Purpan - Pavillon Rayer Place du Docteur Baylac TSA 40031 31059 Toulouse CEDEX 9	.fr

SOMMAIRE

SOMMAIRE 81

Page de signature du protocole **Erreur ! Signet non défini.**

RESUME de la recherche 88

Évaluer l'influence de la prise orale de resvératrol sur l'état parodontal chez le sujet diabétique, mesuré par la variation de la surface inflammatoire parodontale, durant une période de suivi de trois mois.

89

☒ Sujet ne désirant plus participer à l'étude. 90

justification scientifique et description générale 92

Évaluer l'influence de la prise orale de resvératrol sur l'état parodontal chez le sujet diabétique, mesuré par la variation de la surface inflammatoire parodontale, durant une période de suivi de trois mois.

92

Etat actuel des connaissances 92

definitions 92

Sur les pathologies à l'étude et leur possible mode d'action 93

1.1.1.1. *parodontite et pathologies generales* 93

1.1.1.2. *parodontite et DIABETE* 93

Hypothèses de la recherche et résultats attendus 94

Rapport bénéfice / risque 95

Retombées attendues 95

OBJECTIFS de la recherche 95

1.2. *Objectif principal* 95

Évaluer l'influence de la prise orale de Resvératrol sur l'état parodontal chez le sujet diabétique, mesuré par la variation de la surface inflammatoire parodontale chez des sujets atteints de diabète, durant une période de suivi de trois mois. 95

Objectifs secondaires 95

☒ Evaluer l'influence de la prise orale de Resvératrol sur l'évolution de l' HbA1C. Hypothèse : on suppose a priori que la prise orale de Resvératrol diminue l'HbA1C 95

☒ Comparaison de la variation de la qualité de vie perçue après prise orale de Resvératrol (Echelle validée française SF-36). Hypothèse : on suppose a priori que la prise orale de Resvératrol améliore la qualité de vie perçue. 95

☒ Comparaison de la variation de la qualité de vie en rapport avec la santé bucco-dentaire après prise orale de Resvératrol (Echelle validée française GOHAI). Hypothèse : on suppose a priori que la prise orale améliore la qualité de vie associée à la santé bucco-dentaire. 95

Conception de la recherche 96

Schéma de la recherche 96

Méthodes pour la randomisation 96

4.critères d'Éligibilité 96

1.3. *Critères d'inclusion* 96

Critères de non inclusion 96

critères d'exclusion 97

☒ Sujet ne désirant plus participer à l'étude. 97

Modalités de recrutement 97

traitement(s)/STRATEGIE(S)/PROCEDURE(S) de la recherche 97

évaluation de L'ETAT parodontal 97

1.4. *sequences du traitement par resveratrol* 97

Le type de traitement oral par Resvératrol correspond aux dernières données acquises de la science. Il s'agit de la prise de 3 capsules par jour. 98

fourniture des produits	98
Insu	98
concordance diagnostique	98

CRITERES DE JUGEMENT 98

1.5. Critère de jugement principal 98

La surface inflammatoire parodontale est un critère continu. Sa variation entre deux mesures, réalisées à 90 jours d'intervalle, donne une valeur $\Delta = (\text{Score SI final}) - (\text{Score SI initial})$. Cette valeur Δ représente la variation de la valeur de la surface inflammatoire entre V1 et V2. Il s'agit du critère de jugement principal de cette étude. 98

Critères de jugement secondaires 98

DEROULEMENT DE la recherche 99

Calendrier de la recherche 99

Tableaux récapitulatifs du suivi patient 100

Tableau n°1 : contenu de chaque visite. 100

Bibliographie 101

1. Bercy P, Tenenbaum H, Klewensky P. *Parodontologie. De Boeck*; 1996. 101
2. Rateitschak K-H, Rateitschak E-M, Wolf H-F. *Parodontologie. 3^e éd. Masson*; 2005. 101
3. Benguigui C, Bongard V, Ruidavets J-B, Chamontin B, Sixou M, Ferrières J, et al. *Metabolic syndrome, insulin resistance, and periodontitis: a cross-sectional study in a middle-aged French population. J. Clin. Periodontol. 2010 juill;37(7):601-608.* 101
4. Løe H. *Periodontal disease. The sixth complication of diabetes mellitus. Diabetes Care. 1993 janv;16(1):329-334.* 101
5. Deschner J, Haak T, Jepsen S, Kocher T, Mehnert H, Meyle J, et al. *[Diabetes mellitus and periodontitis. Bidirectional relationship and clinical implications. A consensus document]. Internist (Berl). 2011 avr;52(4):466-477.* 101
6. D'Aiuto F, Sabbah W, Netuveli G, Donos N, Hingorani AD, Deanfield J, et al. *Association of the metabolic syndrome with severe periodontitis in a large U.S. population-based survey. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2008 oct;93(10):3989-3994.* 101
7. Lalla E, Papapanou PN. *Diabetes mellitus and periodontitis: a tale of two common interrelated diseases. Nat Rev Endocrinol [Internet]. 2011 juin 28 [cité 2011 juill 5]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21709707>* 101
8. Darré L, Vergnes J-N, Gourdy P, Sixou M. *Efficacy of periodontal treatment on glycaemic control in diabetic patients: A meta-analysis of interventional studies. Diabetes Metab. 2008 nov;34(5):497-506.* 101
9. Vergnes J-N, Arrivé E, Gourdy P, Hanaire H, Rigalleau V, Gin H, et al. *Periodontal treatment to improve glycaemic control in diabetic patients: study protocol of the randomized, controlled DIAPERIO trial. Trials. 2009;10:65.* 101
10. Koromantzios PA, Makrilakis K, Dereka X, Katsilambros N, Vrotsos IA, Madianos PN. *A randomized, controlled trial on the effect of non-surgical periodontal therapy in patients with type 2 diabetes. Part I: effect on periodontal status and glycaemic control. J. Clin. Periodontol. 2011 févr;38(2):142-147.* 101
11. Athar M, Back JH, Tang X, Kim KH, Kopelovich L, Bickers DR, et al. *Resveratrol: a review of preclinical studies for human cancer prevention. Toxicol. Appl. Pharmacol. 2007 nov 1;224(3):274-283.* 101
12. Baur JA, Sinclair DA. *Therapeutic potential of resveratrol: the in vivo evidence. Nat Rev Drug Discov. 2006 juin;5(6):493-506.* 101
13. Baur JA, Pearson KJ, Price NL, Jamieson HA, Lerin C, Kalra A, et al. *Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet. Nature. 2006 nov 16;444(7117):337-342.* 101
14. Andersen G, Burkon A, Sulzmaier FJ, Walker JM, Leckband G, Fuhst R, et al. *High dose of dietary resveratrol enhances insulin sensitivity in healthy rats but does not lead to metabolite concentrations effective for SIRT1 expression. Mol Nutr Food Res [Internet]. 2011 juill 5 [cité 2011 juill 19]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21732533>* 102
15. Burgess TA, Robich MP, Chu LM, Bianchi C, Sellke FW. *Improving glucose metabolism with resveratrol in a swine model of metabolic syndrome through alteration of signaling pathways in the liver and skeletal muscle. Arch Surg. 2011 mai;146(5):556-564.* 102

16. Dao T-MA, Waget A, Klopp P, Serino M, Vachoux C, Pechere L, et al. Resveratrol Increases Glucose Induced GLP-1 Secretion in Mice: A Mechanism which Contributes to the Glycemic Control. *PLoS ONE*. 2011;6(6):e20700. 102
17. Kowalski J, Samojedny A, Paul M, Pietsz G, Wilczok T. Effect of apigenin, kaempferol and resveratrol on the expression of interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha genes in J774.2 macrophages. *Pharmacol Rep*. 2005 juin;57(3):390-394. 102
18. Jeong J-Y, Silver M, Parnes A, Nikiforow S, Berliner N, Vanasse GJ. Resveratrol ameliorates TNF α -mediated suppression of erythropoiesis in human CD34(+) cells via modulation of NF- κ B signalling. *Br J Haematol* [Internet]. 2011 juill 18 [cité 2011 juill 19]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21762122> 102
19. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*. 2006 déc 14;444(7121):860-867. 102
20. Su H-C, Hung L-M, Chen J-K. Resveratrol, a red wine antioxidant, possesses an insulin-like effect in streptozotocin-induced diabetic rats. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab*. 2006 juin;290(6):E1339-1346. 102
21. Schriever C, Pendland SL, Mahady GB. Red wine, resveratrol, *Chlamydia pneumoniae* and the French connection. *Atherosclerosis*. 2003 déc;171(2):379-380. 102
22. Larrosa M, Yañez-Gascón MJ, Selma MV, González-Sarrías A, Toti S, Cerón JJ, et al. Effect of a low dose of dietary resveratrol on colon microbiota, inflammation and tissue damage in a DSS-induced colitis rat model. *J. Agric. Food Chem*. 2009 mars 25;57(6):2211-2220. 102
23. Lakhssassi N, Elhajoui N, Lodter J-P, Pineill J-L, Sixou M. Antimicrobial susceptibility variation of 50 anaerobic periopathogens in aggressive periodontitis: an interindividual variability study. *Oral Microbiol. Immunol*. 2005 août;20(4):244-252. 102
24. Slots J. Rapid identification of important periodontal microorganisms by cultivation. *Oral Microbiol. Immunol*. 1986 nov;1(1):48-57. 102
25. Diouf A, Martinez-Gomis J, Miquel M, Quesada M, Lario S, Sixou M. [Comparison of four different primer sets for detection of *Helicobacter pylori* in gastric biopsies and oral samples by using real-time PCR]. *Pathol. Biol*. 2009 févr;57(1):30-35. 102
26. Henderson B, Poole S, Wilson M. Bacterial modulins: a novel class of virulence factors which cause host tissue pathology by inducing cytokine synthesis. *Microbiol. Rev*. 1996 juin;60(2):316-341. 103
27. Kjeldsen M, Holmstrup P, Bendtzen K. Marginal periodontitis and cytokines: a review of the literature. *J. Periodontol*. 1993 nov;64(11):1013-1022. 103
28. Shanley TP, Warner RL, Ward PA. The role of cytokines and adhesion molecules in the development of inflammatory injury. *Mol Med Today*. 1995 avr;1(1):40-45. 103
29. Charon J, Collectif. *Parodontie médicale : Innovations cliniques*. 2^e éd. CdP; 2009. 103
30. Matsushita K, Nagaoka S, Arakaki R, Kawabata Y, Iki K, Kawagoe M, et al. Immunobiological activities of a 55-kilodalton cell surface protein of *Prevotella intermedia* ATCC 25611. *Infect. Immun*. 1994 juin;62(6):2459-2469. 103
31. Suvan J, D'Aiuto F, Moles DR, Petrie A, Donos N. Association between overweight/obesity and periodontitis in adults. A systematic review. *Obes Rev*. 2011 mai;12(5):e381-404. 103
32. Saito T, Shimazaki Y. Metabolic disorders related to obesity and periodontal disease. *Periodontol*. 2000. 2007;43:254-266. 103
33. Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. *J. Clin. Invest*. 2006 juill;116(7):1793-1801. 103
34. Grimaldi A, Collectif. *Traité de diabétologie*. Flammarion Médecine-Sciences; 2005. 103
35. Coulomb A, Halimi S, Chaskilevitch. *Sept propositions pour faire face à l'épidémie silencieuse du XXI siècle : Le Livre Blanc du Diabète*. 2011 févr; 103
36. Janket S-J, Baird AE, Chuang S-K, Jones JA. Meta-analysis of periodontal disease and risk of coronary heart disease and stroke. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2003 mai;95(5):559-569. 103
37. Vergnes J-N, Kaminski M, Lelong N, Musset A-M, Sixou M, Nabet C. Maternal dental caries and pre-term birth: Results from the EPIPAP study. *Acta Odontol Scand* [Internet]. 2011 mars 7 [cité 2011 avr 14]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21375427> 103
38. Azarpazhooh A, Leake JL. Systematic review of the association between respiratory diseases and oral health. *J. Periodontol*. 2006 sept;77(9):1465-1482. 103

39. Chan HW, Cheung CY, Liu YL, Chan YH, Wong HS, Chak WL, et al. Prevalence of abnormal glucose metabolism in Chinese renal transplant recipients: a single centre study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008 oct;23(10):3337-3342. 103
40. Yki-Järvinen H, Sammalkorpi K, Koivisto VA, Nikkilä EA. Severity, duration, and mechanisms of insulin resistance during acute infections. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1989 août;69(2):317-323. 104
41. Fernández-Real J-M, López-Bermejo A, Vendrell J, Ferri M-J, Recasens M, Ricart W. Burden of infection and insulin resistance in healthy middle-aged men. *Diabetes Care.* 2006 mai;29(5):1058-1064. 104
42. Genco RJ, Grossi SG, Ho A, Nishimura F, Murayama Y. A proposed model linking inflammation to obesity, diabetes, and periodontal infections. *J. Periodontol.* 2005 nov;76(11 Suppl):2075-2084. 104
43. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes.* 2007 juill;56(7):1761-1772. 104
44. Cani PD, Bibiloni R, Knauf C, Waget A, Neyrinck AM, Delzenne NM, et al. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes.* 2008 juin;57(6):1470-1481. 104
45. Turnbaugh PJ, Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, Knight R, Gordon JI. The effect of diet on the human gut microbiome: a metagenomic analysis in humanized gnotobiotic mice. *Sci Transl Med.* 2009 nov 11;1(6):6ra14. 104
46. Burcelin R, Luche E, Serino M, Amar J. The gut microbiota ecology: a new opportunity for the treatment of metabolic diseases? *Front. Biosci.* 2009;14:5107-5117. 104
47. Jung CM, Heinze TM, Schnackenberg LK, Mullis LB, Elkins SA, Elkins CA, et al. Interaction of dietary resveratrol with animal-associated bacteria. *FEMS Microbiol. Lett.* 2009 août;297(2):266-273. 104

EVALUATION DE L'INFLUENCE DU RESVERATROL SUR L'ACTIVITE INFLAMMATOIRE PARODONTALE CHEZ LE SUJET DIABETIQUE

Etude Pilote IRHIS

Promoteur :

CHU de Toulouse

Direction de la Recherche et de l'Innovation

Hôtel Dieu

2 rue Viguerie

31059 Toulouse cedex 9

Tél. : 05 61 77 87 71

Investigateur coordonnateur :

Pr Michel SIXOU

Département d'Epidémiologie et de Santé Publique de l'UFR d'Odontologie de Toulouse

3, chemin des Maraîchers

31062 Toulouse CEDEX 9

Tél. : 05 62 17 29 60

Fax : 05 61 25 47 19

Investigateurs principaux

Drs. Vincent BLASCO-BAQUE et Jean-Noël VERGNES

Pôle Odontologie Hôpital Purpan - Pavillon Rayer

Place du Docteur Baylac

TSA 40031

31059 Toulouse CEDEX 9

Tél. : 06 98 000 314

À Toulouse, le

Le Directeur Général du CHU de Toulouse

Et par délégation, le Directeur de la Recherche Clinique et de l'Innovation, Odile Séchoy-Balussou

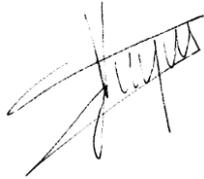
À Toulouse, le

Pr Michel SIXOU
PU-PH



À Toulouse, le

Drs Vincent BLASCO-BAQUE et Jean-Nöel VERGNES
AHU



LISTE DES ABRÉVIATIONS

IRHIS : Influence of Resveratrol on glycated Hemoglobin and Inflammatory Surface

BOP : Bleeding On Probing ou saignement au sondage. Il s'agit de l'indice mesurant le saignement sulculaire lors du sondage parodontal.

CAL : Clinical Attachment Level ou niveau de perte d'attache. Il s'agit de la mesure de la distance entre la jonction amélo-cémentaire et le fond de la poche parodontale, exprimée en millimètre. Mesurée lors du sondage parodontal.

PPD : Probing Pocket Depth ou profondeur de poche au sondage. Il s'agit de la mesure de la distance entre le rebord sulculaire et le fond de la poche parodontale, exprimée en millimètres. Elle sera mesurée lors du sondage parodontal.

HbA1C: *hémoglobine glyquée*

SI : *Surface Inflammatoire*

Ic: Incisve

Pm: Pré-Molaire

M: Molaire

GOHAI : General Oral Health Assessment Index

SF-36 : Short Form (36) Health Survey

RESUME DE LA RECHERCHE

PROMOTEUR	Ivry
INVESTIGATEUR COORDONNATEUR/PRINCIPAL	<p>Pr Michel SIXOU Département d'Epidémiologie et de Santé Publique de l'UFR d'Odontologie de Toulouse 3, chemin des Maraîchers 31062 Toulouse CEDEX 9 Tél. : 05 62 17 29 60 Fax : 05 61 25 47 19</p>
CO-INVESTIGATEURS	<p>DRS VINCENT BLASCO-BAQUE ET JEAN-NOËL VERGNES, CHU de Toulouse Pôle Odontologie Hôpital Purpan - Pavillon Rayer</p> <p>Dr Pierre GOURDY</p> <p>QUI</p>
TITRE	Evaluation de l'influence du resveratrol sur l'état parodontal chez le sujet diabétique
JUSTIFICATION / CONTEXTE	<p>La maladie parodontale est définie comme une maladie infectieuse bactérienne à manifestation inflammatoire(1,2). Les maladies parodontales sont décrites comme des lésions qui intéressent d'abord la gencive, provoquant une inflammation de la gencive marginale appelée gingivites. Puis, elles peuvent évoluer en parodontites affectant l'ensemble du tissu parodontal, et deviennent irréversibles en l'absence de traitement (1,2). Les études épidémiologiques récentes mettent en évidence que les formes les plus destructrices de maladies parodontales présentent une distribution ubiquitaire sur l'ensemble de la population(3). La maladie parodontale constitue une des complications du diabète (4). A l'inverse, les études récentes conduisent à penser que la maladie parodontale pourrait participer au maintien d'un déséquilibre glycémique, par l'entretien d'un phénomène infectieux et inflammatoire chronique (5-7). Un certain nombre d'essais cliniques portant sur de faibles effectifs a montré une tendance</p>

	<p>à la diminution du taux d'HbA1c chez les sujets diabétiques après prise en charge de la maladie parodontale(8-10).</p> <p>De nombreuses études apportent la preuve que le Resvératrol régule beaucoup d'activités biologiques notamment un rôle protecteur vis-à-vis des maladies métaboliques (11-13). Il améliorerait les marqueurs du diabète via un contrôle de l'inflammation métabolique (14-18) décrite par Hötamisligil (19). Le niveau plasmatique de glucose semblerait abaissé par le resvératrol et la sensibilité à l'insuline serait améliorée (14,20,21).</p> <p>Le contrôle du facteur bactérien dans la prise en charge de la maladie parodontale est une préoccupation du praticien et permet de prévenir les variations des marqueurs du diabète. Le Resvératrol présente un effet prébiotique encourageant pour la prise en charge de la maladie parodontale (22).</p> <p>En l'absence d'étude clinique, nous proposons une étude pilote afin d'évaluer l'influence du resvératrol sur l'activité inflammatoire parodontale chez le sujet diabétique.</p>
OBJECTIF	Évaluer l'influence de la prise orale de resvératrol sur l'état parodontal chez le sujet diabétique, mesuré par la variation de la surface inflammatoire parodontale, durant une période de suivi de trois mois.
SCHEMA DE LA RECHERCHE	essai pilote randomisé en deux bras parallèles avec placebo en double aveugle monocentrique.
CRITERES D'INCLUSION (DIABETOLOGIE)	<ul style="list-style-type: none"> • Age supérieur ou égal à 18 ans • Diabète diagnostiqué depuis plus d'un an • HbA1C supérieur à 7 • Absence de modification du traitement du diabète au cours des 3 mois précédents l'inclusion • Sujet ayant donné son consentement éclairé • Sujet affilié à un régime de sécurité sociale • Sujet disponible pour le rendez-vous V2 après 3 mois de suivi • Sujet présentant au moins 6 dents naturelles
CRITERES DE NON INCLUSION (DIABETOLOGIE)	<ul style="list-style-type: none"> • Hospitalisation programmée pendant la durée de l'étude, quelle que soit la raison • Patients à risque d'infection <ul style="list-style-type: none"> ○ Existence d'une ou plusieurs pathologies infectieuses chroniques connues: HIV, VHB, VHC et mononucléose infectieuse ○ Insuffisance rénale chronique : clairance de la créatinine inférieure à 60 ml/min ○ Cirrhose hépatique ○ Cardiopathies à risque d'endocardite infectieuse connues (Groupes A et B)

	<ul style="list-style-type: none"> • Sujet présentant des difficultés sévères à la compréhension orale et écrite de la langue française • Femme enceinte ou allaitante, ou ayant un désir de grossesse • Prise d'un traitement antibiotique dans le mois précédent l'inclusion et au long cours • Patient participant déjà à un autre essai clinique • Sujet présentant au moins une hypersensibilité aux constituants du produit : Polysorbate 20 (E432), Polyglyceryl-3 Dioleate (E475), Resvératrol 20 mg. • Sujet présentant des pathologies bucco-dentaires autres que parodontales nécessitant une prise en charge prioritaire : infection aigue ou chronique, lésions muqueuses nécessitant des examens complémentaires
CRITERES D'EXCLUSION	<ul style="list-style-type: none"> • Sujet ne désirant plus participer à l'étude.
TRAITEMENTS/STRATEGIES/PROCEDURES DE LA RECHERCHE	<p>Sondage parodontal par sonde à pression constante Prélèvement flore parodontale sur le site le plus actif déterminé par la poche la plus profonde et saignant au sondage :</p> <p>Mode de prélèvement :</p> <p>Après désinfection de la plaque dentaire supra-gingivale à l'éthanol, on réalise un prélèvement sulculaire au niveau des incisives centrales mandibulaires à l'aide de deux pointes stériles endodontiques de papier au calibre ISO30 (23). Elles ont été consécutivement insérées dans le sulcus durant moins de 20 s (24) Les pointes de papier ont été alors insérées dans une flacon de 2 ml de VGMA III de milieu de transport de Moëller modifié par Slots (1986), qui permet une conservation de qualité et de quantité adéquate d'espèce bactérienne sous-gingivale pour 24-48 h à la température ambiante(23,25). Le prélèvement terminé, les échantillons biologiques seront envoyés au laboratoire L.U 46 de la faculté de Chirurgie-Dentaire de Toulouse pour analyse.</p> <p>Prescription de capsules de resvératrol ou de son placebo pour une durée de 3 mois</p>
CRITERES DE JUGEMENT	<p>Critère de jugement principal : variation de la surface inflammatoire entre V1 et V2</p> <p>Critères de jugement secondaires : variation de HbA1C, variation du score SF-36 de la qualité de vie perçue, variation du score GOHAI en besoins de soins dentaires entre V1 et V2 et variation de la flore parodontale de la poche la plus active.</p>
TAILLE D'ETUDE	100 patients
NOMBRE PREVU DE CENTRES	1 (Toulouse)
DUREE DE LA RECHERCHE	Les inclusions se déroulent sur 18 mois, les patients sont suivis durant 3 mois : la recherche dure donc 21 mois

ANALYSE STATISTIQUE DES DONNEES	A toi de jouer....
RETOMBES ATTENDUES	Les bénéfices attendus sont donc une amélioration de l'état de santé parodontal, une amélioration de l'état de santé général (réduction de l'HbA1C, amélioration de la qualité de vie) si l'hypothèse se vérifie. Les risques attendus sont faibles et sont ceux de l'hypersensibilité au traitement au Resvératrol.

JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE ET DESCRIPTION GENERALE

Thématique

Evaluation de l'effet du resvératrol sur la santé parodontale chez le sujet diabétique.

Objectif

Évaluer l'influence de la prise orale de resvératrol sur l'état parodontal chez le sujet diabétique, mesuré par la variation de la surface inflammatoire parodontale, durant une période de suivi de trois mois.

Perspectives

Amélioration de la prise en charge orale du patient présentant un diabète et prévention des complications liées au diabète.

ETAT ACTUEL DES CONNAISSANCES

DEFINITIONS

La parodontite est une pathologie infectieuse multifactorielle caractérisée par des signes cliniques qui incluent une inflammation gingivale, des saignements gingivaux spontanés et/ou provoqués, et la formation de poches parodontales, consécutives à la perte d'attache due à la disparition de l'os alvéolaire. A plus ou moins long terme, la parodontite entraîne une mobilité des dents qui aboutit finalement à leur perte. Les maladies parodontales sont décrites comme des lésions qui intéressent d'abord la gencive, provoquant une inflammation de la gencive marginale appelée gingivites. Puis, elles peuvent évoluer en parodontites affectant l'ensemble du tissu parodontal, et deviennent irréversibles en l'absence de traitement. Les bactéries parodonto-pathogènes sont des éléments essentiels pour l'apparition et le développement des gingivites et des parodontites. Ce biofilm pathologique et spécifique est constitué de micro-colonies de bactéries aéro/anaérobies et anaérobies strictes majoritairement Gram -. La plupart des substances produites par cette flore parodonto-pathogène est à l'origine d'une réaction immunitaire et inflammatoire (26,27). Les bactéries ou certains de leurs constituants, en particulier les lipopolysaccharides (LPS) spécifiques des Gram -, déclenchent une réaction inflammatoire en activant directement les cellules épithéliales gingivales qui vont induire la synthèse de médiateurs de l'inflammation comme l'interleukine-1 β (IL-1 β) ; l'interleukine-6 (IL-6) ; l'interleukine 8 (IL-8) et le facteur nécrosant des tumeurs α (TNF- α) (1,4,28,29). Ces dernières stimulent les cellules sous-jacentes, fibroblastes, cellules endothéliales, monocytes, neutrophiles et lymphocytes B et T qui, à leur tour, synthétisent leurs propres médiateurs de l'inflammation (1). Ainsi, ces produits de sécrétion bactérienne, grâce à leur activité toxique, enzymatique, immuno-modulatrice ou anti-phagocytaire, contribuent à la destruction tissulaire environnante et à la pérennisation de la réaction inflammatoire et donc de la maladie parodontale (30). Cette réaction inflammatoire caractérisée par un relarguage de cytokines pro-inflammatoires est une piste de recherche dans l'interaction de la maladie parodontale avec les maladies générales.

Les études épidémiologiques récentes mettent en évidence que les formes les plus destructrices de maladies parodontales présentent une distribution ubiquitaire sur l'ensemble de la population. Suvan et al ont montré que 15% de la population de plus de 30 ans des Etats-Unis présentaient une destruction parodontale sévère (31). La maladie parodontale et son implication systémique présente un enjeu majeur de santé publique. D'autre part, cette affection parodontale pourrait contribuer à générer une infection systémique générant un état inflammatoire chronique

contribuant à l'augmentation de la diffusion des LPS dans le sang (8,32). Cette diffusion est responsable d'un entretien et d'une aggravation des maladies métaboliques et d'un état inflammatoire propice à leur perturbation (33). Le maintien d'une flore parodontale chronique distillant des agents inflammatoires de type LPS pourraient entretenir un état inflammatoire latent favorisant l'aggravation ou l'émergence d'une insulino-résistance.

Le diabète est une maladie métabolique chronique caractérisée par une hyperglycémie chronique résultant :

- d'un défaut de sécrétion de l'insuline
- et/ou d'une anomalie de l'action de l'insuline

Cette hyperglycémie peut conduire à moyen ou long terme à des complications dégénératives touchant divers organes. Les pathologies rénales, ophtalmiques, vasculaires, neurologiques représentent les principales complications diabétiques. La cavité buccale n'est pas épargnée, et de nombreuses pathologies telles que la parodontite (maladie chronique d'origine infectieuse concernant les tissus de soutien de la dent) semblent être plus fréquentes et/ou plus sévères chez les patients diabétiques. En France, le nombre de diabétiques est d'environ 2,9 millions de personnes soit environ 4,4% de la population française(34,35), il s'agit donc d'un véritable problème de Santé Publique, d'autant plus que les coûts du diabète s'élève aujourd'hui aux environs de 14 milliards d'euros pour l'ensemble des régimes de l'Assurance Maladie(35).

SUR LES PATHOLOGIES A L'ETUDE ET LEUR POSSIBLE MODE D'ACTION

1.1.1.1. PARODONTITE ET PATHOLOGIES GENERALES

De nombreuses recherches menées depuis le milieu des années 90 montrent que la parodontite est susceptible d'entraîner des manifestations pathologiques à distance et/ou d'aggraver des états pathologiques existants. Ainsi, un nombre croissant d'études, pour la plupart observationnelles, évoquent une association significative entre la parodontite et des pathologies systémiques telles que la survenue d'évènements cardio-vasculaires (36), l'aggravation de l'équilibre glycémique des patients diabétiques (8), la survenue d'accouchements prématurés(37) ou de broncho-pneumopathie chronique obstructive (38).

Pour toutes ces pathologies, des hypothèses communes de causalité sont évoquées:

- Dissémination des bactéries à gram négatif par voie sanguine,
- Relargage systémique de médiateurs de l'inflammation IL 1, 6, 8, TNF- α , IL17, PGE2
- Relargage des produits de dégradations bactériens (LPS).

1.1.1.2. PARODONTITE ET DIABETE

Depuis les années 1960, de nombreuses études ont montré que le diabète est un facteur de risque important de la gingivite et de la parodontite, et que le niveau glycémique des patients diabétiques semble jouer un rôle négatif dans la réponse face à la plaque bactérienne des patients diabétiques (1,4).

D'autre part, des études plus récentes ont montré que la maladie parodontale pourrait avoir une action néfaste sur l'équilibre glycémique. Cette hypothèse se base sur plusieurs observations. Une infection aigue s'accompagne souvent d'une insulino-résistance même chez des patients non diabétiques (39,40). De nombreux agents pathogènes (entérovirus ou certaines bactéries) pourrait causer une inflammation chronique qui pourrait elle aussi être à l'origine d'une insulino-résistance (41). Ainsi une infection parodontale, chronique, à bactéries Gram négatif, pourrait aussi induire une insulino-résistance et contribuer à l'aggravation de l'hyperglycémie. Plus généralement la parodontite est suspectée de provoquer une inflammation aussi bien locale que systémique (42). De ce fait, la prise en charge de ces pathologies doit prendre en compte le contrôle des facteurs inflammatoires pouvant être

le lien entre elles.

Le Resvératrol (trans-3,4, 5-trihydroxystilbene) est un naturel phytoalexin produit par de nombreuses plantes comme le raisin ou le Fallopi japonica plante utilisée dans la médecine empirique orientale (11,12,20). Cette molécule est commercialisée en France depuis ... sous le nom commercial de Glucoratrol® avec une indication de contrôle glycémique (cf annexe X RCP Resveratrol). De nombreuses études apportent la preuve que le resvératrol régule beaucoup d'activités biologiques notamment un rôle protecteur vis-à-vis des maladies métaboliques (14,15,20). Il améliore les marqueurs du diabète : le niveau plasmatique de glucose est abaissé par le resvératrol et la sensibilité à l'insuline est augmentée (14,16,20). De plus, il est un inhibiteur potentiel de la réaction inflammatoire (17,18). Cependant, les maladies métaboliques comme le diabète mais aussi la maladie parodontale sont caractérisées par une réaction inflammatoire à « bas bruit » (19). Les cellules du système immunitaire innées macrophages et cellules dendritiques ainsi que les lymphocytes tissulaires sont activées par l'état pathologique et libèrent des cytokines et chémokines inflammatoires. Ces cytokines inflammatoires comme TNF- α entretiennent et aggravent la résistance à l'insuline et représentent donc le lien entre inflammation et insulino-résistance (19,28,33). On comprend donc tout l'intérêt de contrôler l'inflammation dans les maladies métaboliques et le resvératrol pourrait être un traitement de choix dans cette optique.

L'origine des facteurs initiateurs de la réaction inflammatoire sont peu connus. Or de nombreux travaux récents ont démontré que la concentration en facteurs d'origine bactérienne les lipopolysaccharides (LPS) ou les endotoxines est augmentée dans le sang chez l'homme et les modèles animaux de diabète et d'obésité. Cette endotoxémie était définie en tant qu'endotoxémie métabolique (43). Certains auteurs ont montré que le régime riche en graisse, étiologie du diabète et de l'obésité, modifiait la flore intestinale en favorisant un enrichissement en bactéries riches en LPS : les Gram négatives. Le traitement par des antibiotiques diminuait très efficacement la flore parodontale et réduisait alors l'endotoxémie métabolique ce qui améliorait le contrôle métabolique (44-46). Or, la maladie parodontale est une maladie infectieuse bactérienne à Gram- à manifestation inflammatoire. Cette affection parodontale contribue à générer une infection dite métabolique générant un état inflammatoire chronique contribuant à l'augmentation de la diffusion des LPS dans le sang (32). Cette diffusion est en relation avec l'entretien et l'aggravation des maladies métaboliques (32,46). Le contrôle du facteur bactérien dans la prise en charge de la maladie parodontale est une préoccupation permanente du praticien. Il a été montré récemment un effet prébiotique du resvératrol dans la colite induite chez le rat (22). En effet, il existe une amélioration de population des Lactobacilli et des Bifidobacteria (bactéries protectrices) et une diminution des populations d'enterobacteria (bactéries délétères) après traitement par resvératrol. Jung et coll. ont démontré que le resvératrol réduit la croissance de 43 bactéries de tout genre et notamment des Gram- anaérobies (47). Le resvératrol peut être considéré comme un réel prébiotique pouvant contribuer au contrôle du facteur bactérien dans la maladie parodontale et donc son implication sur les maladies systémiques.

L'absence de résultats apportés par des études cliniques de l'effet du resvératrol sur la maladie parodontale nous encourage à proposer cette étude pilote. Il apparaît désormais nécessaire de conduire cette étude afin de comprendre les effets de la prise orale de resvératrol sur la maladie parodontale avec une population de patients diabétiques, avec des critères de jugement reconnus tels que la surface inflammatoire parodontale. Ce travail permettra d'obtenir des résultats préliminaires et de proposer une étude à plus grande échelle.

HYPOTHESES DE LA RECHERCHE ET RESULTATS ATTENDUS

On suppose que la prise de resvératrol permettrait une amélioration de l'état parodontal de patients atteints de diabète en modifiant la production de cytokines pro et anti-inflammatoire et en améliorant le contrôle des facteurs bactériens.

RAPPORT BENEFICE / RISQUE

- Le bénéfice attendu est une amélioration de l'état parodontal chez des patients atteints de Diabète.
- Un autre bénéfice attendu est l'amélioration du score de HbA1C
- Absence de risque médical lié au sondage parodontal dans la mesure où les patients à risque connu d'endocardite (seule contre-indication au sondage parodontal) ne sont pas inclus dans l'étude (cf critères de sélection).
- Absence de risque lié à la prise de resveratrol connu à ce jour.

RETOMBÉES ATTENDUES

Retombées à court terme : cette étude devrait permettre une amélioration de la santé bucco-dentaire des sujets inclus dans l'essai, et, potentiellement, une diminution des signes cliniques d'activité de la maladie parodontale et du diabète, et une amélioration de la qualité de vie.

Retombées à plus ou moins long terme : Si cette étude démontre que la prise orale de resvératrol peut diminuer la SI et HBA1C cela signifie qu'une prise en charge par ce produit peut concourir à un meilleur contrôle du diabète et de la maladie parodontale.

OBJECTIFS DE LA RECHERCHE

1.2. OBJECTIF PRINCIPAL

Évaluer l'influence de la prise orale de Resvératrol sur l'état parodontal chez le sujet diabétique, mesuré par la variation de la surface inflammatoire parodontale chez des sujets atteints de diabète, durant une période de suivi de trois mois.

Hypothèse : On suppose a priori que la prise orale de Resvératrol diminue la surface inflammatoire parodontale des sujets atteints de diabète.

OBJECTIFS SECONDAIRES

- Evaluer l'influence de la prise orale de Resvératrol sur l'évolution de l' HbA1C. Hypothèse : on suppose a priori que la prise orale de Resvératrol diminue l'HbA1C
- Comparaison de la variation de la qualité de vie perçue après prise orale de Resvératrol (Echelle validée française SF-36). Hypothèse : on suppose a priori que la prise orale de Resvératrol améliore la qualité de vie perçue.
- Comparaison de la flore bactérienne parodontale de la poche la plus active après prise orale de Resvératrol. Hypothèse : on suppose à priori que la prise orale de Resvératrol modifie la composition bactérienne de la poche parodontale via son effet prébiotique.
- Comparaison de la variation de la qualité de vie en rapport avec la santé bucco-dentaire après prise orale de Resvératrol (Echelle validée française GOHAI). Hypothèse : on suppose a priori que la prise orale améliore la qualité de vie associée à la santé bucco-dentaire.

CONCEPTION DE LA RECHERCHE

SCHEMA DE LA RECHERCHE

Il s'agit d'un essai pilote randomisé en deux bras parallèles avec placebo en double aveugle monocentrique..

METHODES POUR LA RANDOMISATION

Une fois l'inclusion effectuée, le patient reçoit un numéro d'inclusion, généré de manière consécutive.

La randomisation se fait au moyen d'enveloppes de randomisation.. La génération aléatoire des numéros de randomisation se fera par la technique des blocks aléatoirement distribués (2, 4, 6, 8), au moyen du logiciel R (version 2.4.1, package blockrand 1.0).

4.CRITERES D'ÉLIGIBILITE

1.3. CRITERES D'INCLUSION

Les critères de pré inclusion ont pour objectif la sélection des patients dans les services de diabétologie de Toulouse :

- Age supérieur ou égal à 18 ans
- Diabète diagnostiqué depuis plus d'un an
- HbA1C supérieur à 7
- Absence de modification du traitement du diabète au cours des 3 mois précédents l'inclusion
- Sujet ayant donné son consentement éclairé
- Sujet affilié à un régime de sécurité sociale
- Sujet disponible pour le rendez-vous V2 après 3 mois de suivi
- Sujet présentant au moins 6 dents naturelles

CRITERES DE NON INCLUSION

- Hospitalisation programmée pendant la durée de l'étude, quelle que soit la raison
- Patients à risque d'infection
 - Existence d'une ou plusieurs pathologies infectieuses chroniques connues : HIV, VHB, VHC et mononucléose infectieuse
 - Insuffisance rénale chronique : clairance de la créatinine inférieure à 60 ml/min
 - Cirrhose hépatique
 - Cardiopathies à risque d'endocardite infectieuse connues (Groupes A et B)
- Sujet présentant des difficultés sévères à la compréhension orale et écrite de la langue française
- Femme enceinte ou allaitante, ou ayant un désir de grossesse
- Prise d'un traitement antibiotique dans le mois précédent l'inclusion et au long cours
- Patient participant déjà à un autre essai clinique
- Sujet présentant au moins une hypersensibilité aux constituants du produit : Polysorbate 20 (E432), Polyglyceryl-3 Dioleate (E475), Resvératrol 20 mg.
- Sujet présentant des pathologies bucco-dentaires autres que parodontales nécessitant une prise en charge prioritaire : infection aigue ou chronique, lésions muqueuses nécessitant des examens complémentaires

CRITERES D'EXCLUSION

- Sujet ne désirant plus participer à l'étude.

MODALITES DE RECRUTEMENT

L'inclusion porte sur 100 sujets recrutés sur 1 centre (CHU de Toulouse) pendant une durée totale de 18 mois.

Dans les services de diabétologie, les patients seront évalués pour inclusion de façon consécutive, parmi les patients venant en consultation. Un investigateur clinique diabétologue dans réalisera l'inclusion. Trois investigateurs cliniques vont réaliser l'ensemble des bilans parodontaux, bilans de sondage standardisés et un prélèvement de flore bactérienne parodontale. Dix-huit mois sont prévus pour inclure le nombre de sujets nécessaires.

TRAITEMENT(S)/STRATEGIE(S)/PROCEDURE(S) DE LA RECHERCHE

EVALUATION DE L'ETAT PARODONTAL

Le sondage parodontal permet d'évaluer l'état parodontal ainsi que son évolution au cours de l'étude. Il sera réalisé sur l'ensemble des dents de l'arcade au moyen d'une sonde à pression constante (Florida Probe®) afin de standardiser la procédure, sur 6 sites par dent.

- Mésio-vestibulaire
- Vestibulaire
- Disto-vestibulaire
- Mésio-lingual ou palatin
- Lingual ou palatin
- Disto-lingual ou palatin

Le temps nécessaire pour réaliser le sondage est d'environ 1/2h.

Les indices relevés sont :

- CAL ou Clinical Attachment Level : il s'agit du niveau d'attache parodontale (distance en millimètres entre la jonction amélo-cémentaire et le fond de la poche parodontale)
- PPD ou Probing Pocket Depth : profondeur de la poche parodontale (distance en millimètres entre le bord de la gencive marginale et le fond de la poche parodontale)
- BOP ou Bleeding On Probing : saignement au sondage
0 : Pas de saignement
1 : Saignement
- PI ou Plaque Index : indice de plaque
0 : Pas de plaque dans la zone marginale
1 : Plaque dans la région marginale

La mesure de ces paramètres cliniques permettra par ailleurs d'évaluer la surface parodontale inflammatoire en mm² (Periodontal Inflammatory Surface Area – PISA [17]).

1.4. SEQUENCES DU TRAITEMENT PAR RESVERATROL

Présentation

Le type de traitement oral par Resvératrol correspond aux dernières données acquises de la science. Il s'agit de la prise de 3 capsules par jour.

FOURNITURE DES PRODUITS

Le traitement oral par Resvératrol n'est pas un traitement médicamenteux à proprement parler, il est considéré comme un alicament.

Dans les services d'odontologie de Toulouse, un lieu accessible à la disposition exclusive des investigateurs fera office de lieu de stockage à température ambiante pour :

- Le stock de capsules de Resvératrol
- Le matériel nécessaire au sondage Parodontal

INSU

Cet essai est en double aveugle. Décrire la méthode de mise en aveugle.

CONCORDANCE DIAGNOSTIQUE

- Afin de standardiser la procédure de bilan parodontal, une formation pratique guidée par un parodontologiste spécialiste est suivie par l'ensemble des investigateurs, avant le démarrage de l'étude, avec calcul d'un coefficient kappa inter- et intra-examineurs. Une session regroupant l'ensemble des investigateurs est effectuée tous les 4 mois.

CRITERES DE JUGEMENT

1.5. CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL

La surface inflammatoire parodontale est un critère continu. Sa variation entre deux mesures, réalisées à 90 jours d'intervalle, donne une valeur $\Delta = (\text{Score SI final}) - (\text{Score SI initial})$. Cette valeur Δ représente la variation de la valeur de la surface inflammatoire entre V1 et V2. Il s'agit du critère de jugement principal de cette étude.

Justification : cf OSARA

CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRES

1. **Mesure de la variation de HbA1C** : c'est un critère continu. Sa variation entre deux mesures, réalisées à 90 jours d'intervalle, donne une valeur $\Delta = (\text{Score HbA1C final}) - (\text{Score HbA1C initial})$. Cette valeur Δ représente la variation du score de HbA1C entre V1 et V2
2. **Variation du score SF-36 de la qualité de vie perçue**. Le questionnaire SF-36 sera proposé à deux reprises : à V1 et V3.

3. **Variation du score GOHAI en besoins de soins dentaires.** Le questionnaire GOHAI sera proposé à deux reprises : à V1 et V3
4. **Variation de la flore bactérienne parodontale** de la poche la plus active après prise orale de Resvératrol

Mode de prélèvement :

Après désinfection de la plaque dentaire supra-gingivale à l'éthanol, on réalise un prélèvement sulculaire au niveau des incisives centrales mandibulaires à l'aide de deux pointes stériles endodontiques de papier au calibre ISO30 (23). Elles ont été consécutivement insérées dans le sulcus durant moins de 20 s (24) Les pointes de papier ont été alors insérées dans un flacon de 2 ml de VGMA III de milieu de transport de Moëller modifié par Slots (1986), qui permet une conservation de qualité et de quantité adéquate d'espèce bactérienne sous-gingivale pour 24-48 h à la température ambiante(23,25). Le prélèvement terminé, les échantillons biologiques seront envoyés au laboratoire L.U 46 de la faculté de Chirurgie-Dentaire de Toulouse pour analyse.

DEROULEMENT DE LA RECHERCHE

CALENDRIER DE LA RECHERCHE

- Enregistrement de l'essai clinique dans le registre européen ISRCTN: Juin 2010
- Publication du protocole de l'essai clinique dans la revue en open-access Trials: Août 2010
- Réunion préliminaire de l'ensemble des investigateurs : Octobre 2010
- Début des inclusions : décembre 2010
- Durée de la période d'inclusion : 12 mois
- Durée de participation de chaque patient : 3 mois
- Fin du suivi des sujets volontaires : Décembre 2011
- Analyse statistique : Premier trimestre 2012
- Soumission article en anglais et rédaction du compte-rendu en français : Printemps 2012

TABLEAUX RECAPITULATIFS DU SUIVI PATIENT

Tableau n°1 : contenu de chaque visite.

	V1	V2
Critères de pré-inclusion		
Critère d'inclusion	X	
Accord de participation signé	X	
Questionnaire initial	X	
HbA1C	X	X
SF-36	X	X
Score GOHAI	X	X
Bilan parodontal	X	X
Prochain RDV	X	
Mise à disposition des Capsules de Resvératrol ou du placebo	X	

BIBLIOGRAPHIE

1. BERCY P, TENENBAUM H, KLEWENSKY P. PARODONTOLOGIE. DE BOECK; 1996.
2. RATEITSCHAK K-H, RATEITSCHAK E-M, WOLF H-F. PARODONTOLOGIE. 3^E ED. MASSON; 2005.
3. BENGUIGUI C, BONGARD V, RUIDAVETS J-B, CHAMONTIN B, SIXOU M, FERRIERES J, ET AL. METABOLIC SYNDROME, INSULIN RESISTANCE, AND PERIODONTITIS: A CROSS-SECTIONAL STUDY IN A MIDDLE-AGED FRENCH POPULATION. J. CLIN. PERIODONTOL. 2010 JUIL;37(7):601-608.
4. LÖE H. PERIODONTAL DISEASE. THE SIXTH COMPLICATION OF DIABETES MELLITUS. DIABETES CARE. 1993 JANV;16(1):329-334.
5. DESCHNER J, HAAK T, JEPSEN S, KOCHER T, MEHNERT H, MEYLE J, ET AL. [DIABETES MELLITUS AND PERIODONTITIS. BIDIRECTIONAL RELATIONSHIP AND CLINICAL IMPLICATIONS. A CONSENSUS DOCUMENT]. INTERNIST (BERL). 2011 AVR;52(4):466-477.
6. D'AIUTO F, SABBAH W, NETUVELI G, DONOS N, HINGORANI AD, DEANFIELD J, ET AL. ASSOCIATION OF THE METABOLIC SYNDROME WITH SEVERE PERIODONTITIS IN A LARGE U.S. POPULATION-BASED SURVEY. J. CLIN. ENDOCRINOL. METAB. 2008 OCT;93(10):3989-3994.
7. LALLA E, PAPAPANOU PN. DIABETES MELLITUS AND PERIODONTITIS: A TALE OF TWO COMMON INTERRELATED DISEASES. NAT REV ENDOCRINOL [INTERNET]. 2011 JUIN 28 [CITÉ 2011 JUIL 5];AVAILABLE FROM: [HTTP://WWW.NCBI.NLM.NIH.GOV/PUBMED/21709707](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21709707)
8. DARRÉ L, VERGNES J-N, GOURDY P, SIXOU M. EFFICACY OF PERIODONTAL TREATMENT ON GLYCAEMIC CONTROL IN DIABETIC PATIENTS: A META-ANALYSIS OF INTERVENTIONAL STUDIES. DIABETES METAB. 2008 NOV;34(5):497-506.
9. VERGNES J-N, ARRIVE E, GOURDY P, HANAIRE H, RIGALLEAU V, GIN H, ET AL. PERIODONTAL TREATMENT TO IMPROVE GLYCAEMIC CONTROL IN DIABETIC PATIENTS: STUDY PROTOCOL OF THE RANDOMIZED, CONTROLLED DIAPERIO TRIAL. TRIALS. 2009;10:65.
10. KOROMANTZOS PA, MAKRILAKIS K, DEREKA X, KATSIAMBROS N, VROTSOS IA, MADIANOS PN. A RANDOMIZED, CONTROLLED TRIAL ON THE EFFECT OF NON-SURGICAL PERIODONTAL THERAPY IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES. PART I: EFFECT ON PERIODONTAL STATUS AND GLYCAEMIC CONTROL. J. CLIN. PERIODONTOL. 2011 FÉVR;38(2):142-147.
11. ATHAR M, BACK JH, TANG X, KIM KH, KOPELOVICH L, BICKERS DR, ET AL. RESVERATROL: A REVIEW OF PRECLINICAL STUDIES FOR HUMAN CANCER PREVENTION. TOXICOL. APPL. PHARMACOL. 2007 NOV 1;224(3):274-283.
12. BAUR JA, SINCLAIR DA. THERAPEUTIC POTENTIAL OF RESVERATROL: THE IN VIVO EVIDENCE. NAT REV DRUG DISCOV. 2006 JUIN;5(6):493-506.
13. BAUR JA, PEARSON KJ, PRICE NL, JAMIESON HA, LERIN C, KALRA A, ET AL. RESVERATROL IMPROVES HEALTH AND SURVIVAL OF MICE ON A HIGH-CALORIE DIET. NATURE. 2006 NOV 16;444(7117):337-342.

14. ANDERSEN G, BURKON A, SULZMAIER FJ, WALKER JM, LECKBAND G, FUHST R, ET AL. HIGH DOSE OF DIETARY RESVERATROL ENHANCES INSULIN SENSITIVITY IN HEALTHY RATS BUT DOES NOT LEAD TO METABOLITE CONCENTRATIONS EFFECTIVE FOR SIRT1 EXPRESSION. *MOL NUTR FOOD RES* [INTERNET]. 2011 JUILL 5 [CITÉ 2011 JUILL 19];AVAILABLE FROM: [HTTP://WWW.NCBI.NLM.NIH.GOV/PUBMED/21732533](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21732533)
15. BURGESS TA, ROBICH MP, CHU LM, BIANCHI C, SELLKE FW. IMPROVING GLUCOSE METABOLISM WITH RESVERATROL IN A SWINE MODEL OF METABOLIC SYNDROME THROUGH ALTERATION OF SIGNALING PATHWAYS IN THE LIVER AND SKELETAL MUSCLE. *ARCH SURG*. 2011 MAI;146(5):556-564.
16. DAO T-MA, WAGET A, KLOPP P, SERINO M, VACHOUX C, PECHERE L, ET AL. RESVERATROL INCREASES GLUCOSE INDUCED GLP-1 SECRETION IN MICE: A MECHANISM WHICH CONTRIBUTES TO THE GLYCEMIC CONTROL. *PLOS ONE*. 2011;6(6):E20700.
17. KOWALSKI J, SAMOJEDNY A, PAUL M, PIETZ G, WILCZOK T. EFFECT OF APIGENIN, KAEMPFEROL AND RESVERATROL ON THE EXPRESSION OF INTERLEUKIN-1BETA AND TUMOR NECROSIS FACTOR-ALPHA GENES IN J774.2 MACROPHAGES. *PHARMACOL REP*. 2005 JUIN;57(3):390-394.
18. JEONG J-Y, SILVER M, PARNES A, NIKIFOROW S, BERLINER N, VANASSE GJ. RESVERATROL AMELIORATES TNFA-MEDIATED SUPPRESSION OF ERYTHROPOIESIS IN HUMAN CD34(+) CELLS VIA MODULATION OF NF-KB SIGNALLING. *BR J HAEMATOL* [INTERNET]. 2011 JUILL 18 [CITÉ 2011 JUILL 19];AVAILABLE FROM: [HTTP://WWW.NCBI.NLM.NIH.GOV/PUBMED/21762122](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21762122)
19. HOTAMISLIGIL GS. INFLAMMATION AND METABOLIC DISORDERS. *NATURE*. 2006 DÉC 14;444(7121):860-867.
20. SU H-C, HUNG L-M, CHEN J-K. RESVERATROL, A RED WINE ANTIOXIDANT, POSSESSES AN INSULIN-LIKE EFFECT IN STREPTOZOTOCIN-INDUCED DIABETIC RATS. *AM. J. PHYSIOL. ENDOCRINOL. METAB*. 2006 JUIN;290(6):E1339-1346.
21. SCHRIEVER C, PENDLAND SL, MAHADY GB. RED WINE, RESVERATROL, CHLAMYDIA PNEUMONIAE AND THE FRENCH CONNECTION. *ATHEROSCLEROSIS*. 2003 DÉC;171(2):379-380.
22. LARROSA M, YAÑÉZ-GASCÓN MJ, SELMA MV, GONZÁLEZ-SARRÍAS A, TOTI S, CERÓN JJ, ET AL. EFFECT OF A LOW DOSE OF DIETARY RESVERATROL ON COLON MICROBIOTA, INFLAMMATION AND TISSUE DAMAGE IN A DSS-INDUCED COLITIS RAT MODEL. *J. AGRIC. FOOD CHEM*. 2009 MARS 25;57(6):2211-2220.
23. LAKHSSASSI N, ELHAJOUI N, LODTER J-P, PINEILL J-L, SIXOU M. ANTIMICROBIAL SUSCEPTIBILITY VARIATION OF 50 ANAEROBIC PERIOPATHOGENS IN AGGRESSIVE PERIODONTITIS: AN INTERINDIVIDUAL VARIABILITY STUDY. *ORAL MICROBIOL. IMMUNOL*. 2005 AOÛT;20(4):244-252.
24. SLOTS J. RAPID IDENTIFICATION OF IMPORTANT PERIODONTAL MICROORGANISMS BY CULTIVATION. *ORAL MICROBIOL. IMMUNOL*. 1986 NOV;1(1):48-57.
25. DIOUF A, MARTINEZ-GOMIS J, MIQUEL M, QUESADA M, LARIO S, SIXOU M. [COMPARISON OF FOUR DIFFERENT PRIMER SETS FOR DETECTION OF HELICOBACTER PYLORI IN GASTRIC

- BIOPSIES AND ORAL SAMPLES BY USING REAL-TIME PCR]. *PATHOL. BIOL.* 2009 FÉVR;57(1):30-35.
26. HENDERSON B, POOLE S, WILSON M. BACTERIAL MODULINS: A NOVEL CLASS OF VIRULENCE FACTORS WHICH CAUSE HOST TISSUE PATHOLOGY BY INDUCING CYTOKINE SYNTHESIS. *MICROBIOL. REV.* 1996 JUIN;60(2):316-341.
 27. KJELDSSEN M, HOLMSTRUP P, BENDTZEN K. MARGINAL PERIODONTITIS AND CYTOKINES: A REVIEW OF THE LITERATURE. *J. PERIODONTOL.* 1993 NOV;64(11):1013-1022.
 28. SHANLEY TP, WARNER RL, WARD PA. THE ROLE OF CYTOKINES AND ADHESION MOLECULES IN THE DEVELOPMENT OF INFLAMMATORY INJURY. *MOL MED TODAY.* 1995 AVR;1(1):40-45.
 29. CHARON J, COLLECTIF. *PARODONTIE MÉDICALE : INNOVATIONS CLINIQUES.* 2^E ÉD. CDP; 2009.
 30. MATSUSHITA K, NAGAOKA S, ARAKAKI R, KAWABATA Y, IKI K, KAWAGOE M, ET AL. IMMUNOBIOLOGICAL ACTIVITIES OF A 55-KILODALTON CELL SURFACE PROTEIN OF *PREVOTELLA INTERMEDIA* ATCC 25611. *INFECT. IMMUN.* 1994 JUIN;62(6):2459-2469.
 31. SUVAN J, D'AIUTO F, MOLES DR, PETRIE A, DONOS N. ASSOCIATION BETWEEN OVERWEIGHT/OBESITY AND PERIODONTITIS IN ADULTS. A SYSTEMATIC REVIEW. *OBES REV.* 2011 MAI;12(5):E381-404.
 32. SAITO T, SHIMAZAKI Y. METABOLIC DISORDERS RELATED TO OBESITY AND PERIODONTAL DISEASE. *PERIODONTOL.* 2000. 2007;43:254-266.
 33. SHOELSON SE, LEE J, GOLDFINE AB. INFLAMMATION AND INSULIN RESISTANCE. *J. CLIN. INVEST.* 2006 JUILL;116(7):1793-1801.
 34. GRIMALDI A, COLLECTIF. *TRAITE DE DIABETOLOGIE.* FLAMMARION MÉDECINE-SCIENCES; 2005.
 35. COULOMB A, HALIMI S, CHASKILEVITCH. SEPT PROPOSITIONS POUR FAIRE FACE A L'ÉPIDÉMIE SILENCIEUSE DU XXI SIECLE : LE LIVRE BLANC DU DIABETE. 2011 FÉVR;
 36. JANKET S-J, BAIRD AE, CHUANG S-K, JONES JA. META-ANALYSIS OF PERIODONTAL DISEASE AND RISK OF CORONARY HEART DISEASE AND STROKE. *ORAL SURG ORAL MED ORAL PATHOL ORAL RADIOL ENDOD.* 2003 MAI;95(5):559-569.
 37. VERGNES J-N, KAMINSKI M, LELONG N, MUSSET A-M, SIXOU M, NABET C. MATERNAL DENTAL CARIES AND PRE-TERM BIRTH: RESULTS FROM THE EPIPAP STUDY. *ACTA ODONTOL SCAND* [INTERNET]. 2011 MARS 7 [CITÉ 2011 AVR 14];AVAILABLE FROM: [HTTP://WWW.NCBI.NLM.NIH.GOV/PUBMED/21375427](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21375427)
 38. AZARPAZHOOH A, LEAKE JL. SYSTEMATIC REVIEW OF THE ASSOCIATION BETWEEN RESPIRATORY DISEASES AND ORAL HEALTH. *J. PERIODONTOL.* 2006 SEPT;77(9):1465-1482.
 39. CHAN HW, CHEUNG CY, LIU YL, CHAN YH, WONG HS, CHAK WL, ET AL. PREVALENCE OF ABNORMAL GLUCOSE METABOLISM IN CHINESE RENAL TRANSPLANT RECIPIENTS: A SINGLE CENTRE STUDY. *NEPHROL. DIAL. TRANSPLANT.* 2008 OCT;23(10):3337-3342.

40. YKI-JÄRVINEN H, SAMMALKORPI K, KOIVISTO VA, NIKKILÄ EA. SEVERITY, DURATION, AND MECHANISMS OF INSULIN RESISTANCE DURING ACUTE INFECTIONS. *J. CLIN. ENDOCRINOL. METAB.* 1989 AOÛT;69(2):317-323.
41. FERNÁNDEZ-REAL J-M, LÓPEZ-BERMEJO A, VENDRELL J, FERRI M-J, RECASENS M, RICART W. BURDEN OF INFECTION AND INSULIN RESISTANCE IN HEALTHY MIDDLE-AGED MEN. *DIABETES CARE.* 2006 MAI;29(5):1058-1064.
42. GENCO RJ, GROSSI SG, HO A, NISHIMURA F, MURAYAMA Y. A PROPOSED MODEL LINKING INFLAMMATION TO OBESITY, DIABETES, AND PERIODONTAL INFECTIONS. *J. PERIODONTOL.* 2005 NOV;76(11 SUPPL):2075-2084.
43. CANI PD, AMAR J, IGLESIAS MA, POGGI M, KNAUF C, BASTELICA D, ET AL. METABOLIC ENDOTOXEMIA INITIATES OBESITY AND INSULIN RESISTANCE. *DIABETES.* 2007 JUILL;56(7):1761-1772.
44. CANI PD, BIBILONI R, KNAUF C, WAGET A, NEYRINCK AM, DELZENNE NM, ET AL. CHANGES IN GUT MICROBIOTA CONTROL METABOLIC ENDOTOXEMIA-INDUCED INFLAMMATION IN HIGH-FAT DIET-INDUCED OBESITY AND DIABETES IN MICE. *DIABETES.* 2008 JUIN;57(6):1470-1481.
45. TURNBAUGH PJ, RIDAURA VK, FAITH JJ, REY FE, KNIGHT R, GORDON JL. THE EFFECT OF DIET ON THE HUMAN GUT MICROBIOME: A METAGENOMIC ANALYSIS IN HUMANIZED GNOTOBIOTIC MICE. *SCI TRANSL MED.* 2009 NOV 11;1(6):6RA14.
46. BURCELIN R, LUCHE E, SERINO M, AMAR J. THE GUT MICROBIOTA ECOLOGY: A NEW OPPORTUNITY FOR THE TREATMENT OF METABOLIC DISEASES? *FRONT. BIOSCI.* 2009;14:5107-5117.
47. JUNG CM, HEINZE TM, SCHNACKENBERG LK, MULLIS LB, ELKINS SA, ELKINS CA, ET AL. INTERACTION OF DIETARY RESVERATROL WITH ANIMAL-ASSOCIATED BACTERIA. *FEMS MICROBIOL. LETT.* 2009 AOUT;297(2):266-273.

BIBLIOGRAPHIE

1. GRIMALDI A. : Traité de diabétologie 2e édition
Médecine-Science Flammarion 2009
2. BLASCO-BAQUÉ V. et VERGNES J-N. : « Traitement de la maladie parodontale et contrôle glycémique chez les patients diabétiques »
3. MONNIER L : Diabétologie Masson 2010
4. SCHEEN AJ, GIET D : Prévention du diabète de type II : Un nouveau défi de santé publique. Rev Med Liege 2005; 60 : 5-6 : 383-390
5. SCHEEN AJ, LETIEXHE M.R, ERNEST PH : Prévention du diabète : style de vie ou médicaments? Rev Med Liege 2003; 58 : 4 : 206-210
6. SCHEEN AJ : L'«épidémie» des maladies métaboliques, un problème majeur de santé publique. Rev Med Liège, 1999, 54, 87-94.
7. BERCY. TENENBAUM : Parodontologie, du Diagnostic à la pratique. De Boeck 1997
8. www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Diabete Site de l'InVS, donnée sur le diabète en France
9. DETOURNAY B, VAUZELLE F, CHARLES M.A., FORHAN A, FAGNANI F, FENDER F, ESCHWEGE E : Épidémiologie, prise en charge et coût du diabète de type 2 en France en 1998. Doi : DM-09-1999-25-4-0338-1684-101019-ART11
10. KUSNIK-JOINVILLE O. ; WEILL A. ; SALANAVE B. ; RICORDEAU P. ; ALLEMAND H. Diabète traité : quelles évolutions entre 2000 et 2005 ? Pratiques et organisation des soins 2007, vol. 38, no1, pp. 1-12 [12 page(s) (article)]
11. REPORT OF A WORLD HEALTH ORGANIZATION CONSULTATION. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. World Health Organization, Department of non-communicable disease surveillance. Geneva, WHO publications, 1999, 59 pages.
12. GRIMALDI A. et Hartemann-Heurtier A. : Guide Pratique du Diabète 4e édition
Masson
13. ANAES : Principes de dépistage du diabète de type 2. Paris, ANAES, 2003 : 159 pages.
14. L.PERLEMUTER, J-L. SÉLAM G. COLLIN de l'HORTET : Connaissance et Pratique. Diabète et maladies métaboliques.
15. BUYSSCHAERT M : Diabétologie Clinique. Edition de boeck 2012. p101

16. DAWN B. MARKS : Biochimie. PCEM Intensif. Edition Pradel 1998. p175
17. CAHILL GFJ. Starvation in man. New England J Med, 1970 ; 282 : 668-675
18. PFEIFER MA, HALTER JB, PORTE D : Insulin secretion in diabetes mellitus. Diabetes, 1981 ; 35 : 123-130
19. MARSHALL WJ, BANGERT SK : Biochimie médicale. Physiopathologie et diagnostic. Elsevier 2005
20. JENSEN C, CNOP M, HULL C : Béta cell function is a major contributor to oral glucose tolerance in high risk relatives of four ethnic groups in the US. Diabetes, 2002 ; 51 : 2170-2178.
21. ERIKSON J, FRANSSILA-KALLUNKI A, SALORANTA C : Early metabolic defects in persons at risk of developing diabetes mellitus. N Engl J Med, 1989 ; 337-343.
22. POLONSKY KS, STURIS J, BELL GI : Non insulin-dependant diabetes mellitus – a genetically programmed failure of the béta-cell to compensate for insulin resistance. N Engl J Med, 1996 ; 334 : 777-783
23. UKPDS GROUP. Overview of 6 years' therapy of type 2 diabetes : a progressive disease (UKPDS 16). Diabetes, 1995 ; 44 : 1249-1258
24. DELATTRE J, GARDES M, JORE D : Stress oxydant et diabète sucré. Journal de la société de Biologie. ISSN 12950661 2001, vol.195, no4, pp. 375-376.
25. M. SOELL, A. MILIAUSKAITE, M. HASSAN, Y. HAIKEL, D. SELIMOVIC : Diabète et santé bucco-dentaire. Médecine des maladies Métaboliques - Novembre 2007 - Vol. 1 - N°4.
26. HASSAN M, SELIMOVIC D, GHOZLAN H, et al. Induction of high-molecular-weight (HMW) tumor necrosis factor (TNF) alpha by hepatitis C virus (HCV) non-structural protein 3 (NS3) in liver cells is AP-1 and NF-kappaB-dependent activation. Cell Signal 2007;19:301-11
27. TIRABY C, LANGIN D : PGC-1 α , un co-activateur transcriptionnel impliqué dans le metabolisme MEDECINE/SCIENCES 2005 ; 21 : 49-54.
28. BARZILAY J, ABRAHAM L, HECKBERT S et al. « The relation of markers of inflammation to the development of glucose disorders in the elderly. The cardiovascular health study . Diabetes 2001
29. FESTA A, HAFFNER S : « Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes » The insulin resistance atherosclerosis study. Diabetes, 2002
30. NATALI A, FERRANNINI E : Effects of metformin and thiazolidinediones on suppression of hepatic glucose production and stimulation of glucose uptake in type 2 diabetes : a systematic review. Diabetologia 2006 ; 49 : 434-41.

31. BERGER J , MOLLER DE : The mechanisms of action of PPAR γ . Annu Rev 2002 ; 53 : 409-35
32. NATHAN D, BUSE J, DAVIDSON M : Management of hyperglycemia in type 2 diabetes : a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. Diabetes care, 2006 ; 29 : 1963-1972.
33. TRAITEMENT MEDICAUX DU DIABÈTE DE TYPE 2 : Recommandations de bonne pratique. Synthèse. Diabetes Metab, 2007 ; 32 : 151-156.
34. The Diabetes Control and Complications Trial research group : The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetes control and complication trial. Diabetes, 1995 ; 44 : 968-983.
35. NELSON RG, SHLOSSMAN M, BUDDING LM, et al. Periodontal disease and NIDDM in Pima Indians. Diabetes Care 1990; 13:836-840.
36. HAS : SEANCES DE PREVENTION DES LESIONS DES PIEDS CHEZ LE PATIENT DIABETIQUE, PAR LE PEDICURE-ODOLOGUE. Classement NGAP : article 3, chapitre II, titre XII, non inscrit JUILLET 2007
37. BECKAM JA, CREAGER MA : Diabetes and arteriosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. JAMA, 2002
38. LUKOVITS TG, MAZZONE TM, GORELICK TM : Diabetes mellitus and cerebrovascular disease. Neuroepidemiology, 1999
39. TUOMILEHTO J, RASTENYTE D, JOUSILAHTI P et al. : Diabetes mellitus as a risk factor for death from stroke 1996
40. CREAGER MA, LUSCHER TF, TREAT-JACOBSON D : Diabetes and vascular disease : pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy : Part I. Circulation 2003 ; 108 : 1527-32
41. MOST RS, SINNOCK P : The epidemiology of lower extremity amputations in diabetic individuals. Diabetes Care 1983 ; 6 : 87-91.
42. RUGGENENTI P, PORRINI EL : Glomerular Hyperfiltration and Renal Disease Progression in Type 2 Diabetes. Diabetes care 2012 Jul 6.
43. MEALY BL: Diabetes. In Rose LF, Genco Rj, Mealy BI, Cohen DW, editors: periodontal Medicine, Toronto, 2000, BC Decker Publishers.
44. BLASCO-BAQUE V. : Relation épidémiologiques et biologiques entre Maladie Parodontale et Obésité.
Thèse pour le Diplôme d'état de Docteur en Chirurgie dentaire. 2009

45. DZINK JL, SOCRANSKY SS, HAFFAJEE AD. The predominant cultivable microflora of active and inactive lesions of destructive periodontal diseases. *J Clin Periodontol*. 1999 ; 4 : 1-6
46. DETIENVILLE R. : Le traitement des Parodontites Sévères. Collection Réussir. QUINTESENCE INTERNATIONAL. 2002
47. CHARON J. : Parodontie Médicale, Innovations Cliniques 2e édition. Edition CdP 2010
48. EXPERTICE COLLECTIVE INSERM – Maladies Parodontales. Thérapeutiques et prévention. Les Éditions INSERM, 1999
49. BECK JD, KOCH GG, ZAMBON JJ, GENCO RJ, TUDOR GE, Evaluation of oral bacteria as risk indicators for periodontitis in older adults. *J Periodontol* 1981 10 : 11-18
50. JOHNSON NW. Detection of high-risk groups and individuals for periodontal diseases. *Int Dent J* 1989
51. BOUGHMAN JA, BEATY TH, YANG P. GOODMAN SB, WOOTTEN RK, SUZUK JB. Problems of genetic model testing in early onset periodontitis. *J periodontol*. 1988
52. BAILLEUX RE. Impact of mental stress on the immune response. *J Clin Periodontol* 1991
53. SHANNON IL, KILGORE WG, O'LEARY TJ. Stress as a predisposing factor in necrotizing gingivitis. *J Periodontol* 1969
54. COHEN-COLE, STEVENS AW, KIRK K, GAITAN E. Psychiatric, psychosocial and endocrine correlates of acute necrotizing ulcerative gingivitis. *J periodontol* 1983
55. PRESHAW PM, ALBA AL, HERRERA S, JEPSEN, KONSTANTINIDIS A, MAKRILAKIS R, TAYLOR R. : Periodontitis and diabetes : a two-way relationship. *Diabetologia* 2012
56. DALY CG. Resolution of cyclosporin A (CsA)-induced gingival enlargement following reduction in CsA dosage. *J Clin Periodontol* 1992 19 : 143-145
57. OFFENBACHER S. SOSKOLNE WA, COLLINS JG. Prostaglandins and other eicosanoids in gingival crevicular fluid as markers of periodontal disease susceptibility and activity. In NW Johnson (ed) : Risk Markers for oral Diseases. Vol 3 : Periodontal Diseases. Cambridge University Press 1991, pp. 131-337
58. LÖE H : Periodontal disease : a brief historical perspective. *Periodontology* 2000 1993 ; 2 : 7-12
59. DAWES JENKINS GN, TONGE CH. The nomenclature of the integuments of the enamel surface of teeth. *Br Dent J* 1963 16 : 65-68

60. LÖE H, THEILADE E, JENSEN SB : Experimental gingivitis in man. J Periodontol 1965 ; 36 : 177-87
61. REALITES CLINIQUES : Approche médicale actualise des parodontites Volume 14 /N°3/Septembre 2003
62. SIXOU M, LODTER JP. Effects of cigarette smoking on sub-gingival flora in adults periodontitis. J Dent Res 1996 75 : 612
63. BHALLA DK, HIRATA F, RISHI AK, GAIROLA CG : Cigarette smoke, inflammation, and lung injury : a mechanistic perspective. J Toxicol Environ Health B Crit Rev. 2009 Jan ; 12 (1) : 45-64. Review
64. MORRIS A, KINNEAR G, WAN WY, WYSS D, BAHRA P, STEVENSON CS. Comparison of cigarette smoke-induced acute inflammation in multiple strains of mice and the effect of a matrix metalloproteinase inhibitor on these responses. J Pharmacol Exp Ther. 2008 Dec ; 327 (3) : 851-62. Epub 2008 Sep19
65. BRUVO M, MOE D, KIRKEBY S, VORUM H, BARDOW A : Individual variations in protective effects of experimentally formed salivary pellicles. Caries Res. 2009 ; 43 (3) : 163-70. Epub 2009 Apr 23
66. N MILLER, BOUTELIEZ C, PENAUD J, AMBROSINI P : Mécanismes immunopathologiques dans la maladie parodontale. Encyclopédie Médico-Chirurgicale 23-435-B-10.
67. CHARDIN H. : Immunité de la cavité buccale. Encyclopédie Médico-chirurgicale 22-009-T-10.
68. MOUTON C, ROBERT JC, Bactériologie bucco-dentaire. Paris : Masson, 1994, 184p.
69. WILSON M, MARSH P, HENDERSON B, GILBERT P, Les biofilms : nouveaux concepts en microbiologie orale. Conférence de Paris à la société française de parodontologie, Décembre 2000.
70. TATSUJ I NISHIHARA & TAKEYOSHI KOSEKI Microbial etiology of Periodontitis Periodontology 2000, Vol. 36, 2004, 14-26.
71. LAKHASSI N, ELHAJOUI N, LODTER JP, PINEILL JL, SIXOU M. Antimicrobial susceptibility variation of 50 anaerobic periopathogens in aggressive periodontitis : an interindividual variability study. Oral Microbiol Immunol. 2005 Aug ; 20(4) : 244-52.
72. ARMITAGE G.C.- Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. Ann Periodontal. 1999 ; 4 : 1-6
73. COLIN B. WIEBE, EDWARD E. PUTNINS : The Periodontal Disease Classification System of the American Academy of Periodontology — An Update. Can Dent Assoc 2000; 66:594-7

74. OUHAYOUN JP : Le traitement parodontal en omnipratique. Quintessence International 2012
75. MATOUT P, MATTOUT C, NOWZARI H. PARODONTOLOGIE : Le contrôle du facteur bactérien par le praticien et par le patient. 2e édition revue et mise à jour. Edition CdP. 2009
76. CONSENSUS REPORT : Chronic Periodontitis. Ann Periodontol 1999 ; 4 : 32-38
77. ALDOFORADO GAP, RAMS TE, FEIK D, SLOTS J. Microbial aspects of failing osseointegrated dental implants in humans. J Parodontol 1981 10 : 11-18.
78. CHUNG CP, NISSENGARD R, SLOTS J, GENCO RJ. Bacterial IgG and IgM antibody titers in acute necrotizing ulcerative gingivitis. J Periodontol 1983.
79. HERBERT F. WOLF EDITH M. KLAUS H. RATEITSCHAK. Parodontologie. Masson. 2004
80. ROSAN B, LAMONT R. Dental plaque formation. Microbes and infection ; 200 ; 2 : 1599-1607
81. Ahariz M. Effet régulateur des peroxydases sur les biofilms oraux à *Candida albica*. Thèse présentée en vue de l'obtention du grade académique de Docteur en Sciences Dentaires. Université Libre de Bruxelles Faculté de Médecine Laboratoire d'Endocrinologie Expérimentale (Pr S. Meuris). Année académique 2011-2012
82. MICHEL JF. Les facteurs de risque en parodontologie. Correction de question d'internat : http://ancien.odonto.univ-rennes1.fr/old_site/qip102.htm#*
83. SCHNEIDER E, SCHNEIDER H, SCHIMKE E. Analysis of odontoliths in small animals. Monatsschafte fur Veterinarmedizin, 1980 ; 35 : 707-711.
84. T. DUFOUR, J.-M. SVOBODA : Pathogénie bactérienne des parodontolyses. Encyclopédie Médico-Chirurgicale. 23-435-E-10.
85. SCHIEL R, BLUM M, MULLER U, KOHLER S, KADEMANN A, STROBEL J, HOFFKEN K : Screening for people with diabetes mellitus for
86. TENENBAUM H : Pathologie générale et parodonte. Encyclopédie Médico-Chirurgicale 23-447-A-10.
87. MEALY BL: Diabetes and Periodontal Diseases. Position Paper, American Academy of Periodontology 1999; 70:935-949.
88. IACOPINO AM: Periodontitis and diabetes interrelationships: role of inflammation, Ann Periodontol 2001; 6:125-137.
89. VERGNES JN : Treating periodontal disease may improve metabolic control in diabetics. Evid Based Dent. 2010;11(3):73-4.

90. DARRE L, VERGNES JN, GOURDY P, SIXOU M : Efficacy of periodontal treatment on glycaemic control in diabetic patients: A meta-analysis of interventional studies. *Diabetes Metab.* 2008 Nov;34(5):497-506. Epub 2008 Oct 22.
91. P DALLAIRE : Invalidation génétique ou pharmacologique de iNOS dans le traitement de la résistance à l'insuline associée à l'obésité et l'endotoxémie. Thèse présentée à la Faculté des études supérieures de l'Université Laval dans le cadre du programme de doctorat en physiologie-endocrinologie pour l'obtention du grade de Philosophia Doctor (Ph.D.). FACULTÉ DE MÉDECINE UNIVERSITÉ LAVAL QUÉBEC 2006.
92. BURCELIN R, SERINO M, BLASCO-BAQUE V : Gut microbiota and diabetes: from pathogenesis to therapeutic perspective. *Acta Diabetol.* 2011 Dec;48(4):257-73. doi: 10.1007/s00592-011-0333-6. Epub 2011 Oct 2.
93. *Biochimie humaine* / Florian Horn, Gerd Lindenmeier. Flammarion médecine-sciences, 2005
94. MARIER JF, CHEN K, PRINCE P, SCOTT G, DEL CASTILLO JR, VACHON P : Production of ex vivo lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1beta, and interleukin-6 is suppressed by trans-resveratrol in a concentration-dependent manner. *Can J Vet Res.* 2005 Apr;69(2):151-4.
95. BROWN L, KROON PA, DAS DK, DAS S, TOSAKI A, CHAN V, SINGER MV, FEICK P : The biological responses to resveratrol and other polyphenols from alcoholic beverages. *Alcohol Clin Exp Res.* Author manuscript; available in PMC 2010 September 1.
96. DAS S, DAS DK : Anti-inflammatory responses of resveratrol. *Inflamm Allergy Drug Targets.* 2007 Sep;6(3):168-73
97. TILSTRA JS, CLAUSON CK, NIEDEMHOFFER LJ, ROBBINS PD : NF-kB in Aging and Disease. *Aging Dis.* 2011 December; 2(6): 449–465.
98. BALCERCZYK A, PIROLA L : Therapeutic potential of activators and inhibitors of sirtuins. *Biofactors.* 2010 Sep;36(5):383-93.
99. ELLIOTT PJ, JIROUSEK M: Sirtuins: novel targets for metabolic disease. *Curr Opin Investig Drugs.* 2008 Apr;9(4):371-8.
100. HWANG JT, KWON DY, YOON SH : AMP-activated protein kinase: a potential target for the diseases prevention by natural occurring polyphenols. *N Biotechnol.* 2009 Oct 1;26(1-2):17-22. Epub 2009 Apr 2.
101. FAVIER A : Le stress oxydant : Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. *Actualité chimique*, 108-115. 2003
102. HALLIWELL B, GUTTERIDGE JMC. - *Free radicals in biology and medicine*, 936 p. 1999

103. KRIPPEIT-DREWS P, LANG F, HAUSSINGER D, DREWS G. H₂O₂ induced hyperpolarization of pancreatic B-cells. *Pflugers Arch*, 426, 552-554. 1994
104. XU Y, NIE L, YIN YG, TANG JL, ZHOU JY, LI DD, ZHOU SW : Resveratrol protects against hyperglycemia-induced oxidative damage to mitochondria by activating SIRT1 in rat mesangial cells. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2012 Mar 15;259(3):395-401. Epub 2011 Oct 10.
105. PARK HJ, JEONG SK, KIM SR, BAE SK, KIM SW, JIN SD, KOO TH, JANG HO, YUN I, KIM KW, BAE MK : Resveratrol inhibits *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide-induced endothelial adhesion molecule expression by suppressing NF-kappaB activation. *Arch Pharm Res*. 2009 Apr;32(4):583-91. Epub 2009 Apr 29.
106. KAGA S, ZHAN L, MATSUMOTO M, MAULIK N : Resveratrol enhances neovascularization in the infarcted rat myocardium through the induction of thioredoxin-1, heme oxygenase-1 and vascular endothelial growth factor. *J Mol Cell Cardiol*. 2005 Nov;39(5):813-22. Epub 2005 Sep 29.
107. FEINSTEIN R, KANETY H, PAPA MZ, LUNENFELD B, KARASIK A : Tumor necrosis factor- α suppresses insulin-induced tyrosine phosphorylation of insulin receptor and its substrates. *J. Biol. Chem*. 268 (1993) 26055-26058.
108. JUNG CM, HEINZE TM, SCHNACKENBERG LK, MULLIS LB, ELKINS SA, ELKINS CA, et al. Interaction of dietary resveratrol with animal-associated bacteria. *FEMS Microbiol. Lett*. 2009 août;297(2):266-273.

Titre et Résumé en Anglais

Title : Resveratrol : a future therapeutic medicine for periodontal disease in the diabetic patient.

Summary :

For many years, the influence of oral diseases on general pathologies have been studied. The interaction between diabetes and periodontal disease has therefore been widely studied in the scientific litterature.

After briefly presenting type 2 diabetes and peridontal disease we will explain their biological two-way relationship.

We will then introduce Resveratrol, a molecule found in grape, which has been studied for its anti-oxidant and anti-inflammatory properties.

Finally we will explain how Resveratrol could be used in the future as a medicine in periodontal disease for the diabetic patient.

This work brings to light the biologic two-way relationship between diabetes and periodontal disease and opens to new perspective of research in dentistry and endocrinology.

LE RESVÉRATROL : UNE THÉRAPEUTIQUE D'AVENIR POUR LA MALADIE PARODONTALE CHEZ LE PATIENT DIABÉTIQUE.

RESUME EN FRANÇAIS :

Depuis plusieurs années, de nombreux travaux ont étudié l'influence des pathologies orales sur les maladies générales. Ces nouvelles données ont offert un nouveau souffle à la recherche en odontologie. Parmi ces relations, l'interaction unissant le diabète et la maladie parodontale est très étudiée par la littérature scientifique.

Après une présentation générale du diabète et de la maladie parodontale, nous ferons une revue de la littérature expliquant leurs relations biologiques. Puis nous présenterons le Resvératrol, une molécule faisant actuellement l'objet de nombreuses recherches pour ses vertus anti-inflammatoires et anti-oxydantes. Enfin nous étudierons comment ce principe actif pourrait présenter une thérapeutique d'avenir pour la maladie parodontale chez le patient diabétique.

Cet exposé met en lumière les relations biologiques entre ces deux pathologies et ouvre des perspectives de recherche en odontologie et en endocrinologie.

TITRE EN ANGLAIS : Resveratrol : a future therapeutic medicine to periodontal disease for the diabetic patient.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : CHIRURGIE DENTAIRE

MOTS CLES: Maladie parodontale, Parodontite, Diabète, Resvératrol, Epidémiologie

INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier

Faculté de chirurgie dentaire 3, Chemin des Maraîchers 31062 TOULOUSE CEDEX

DIRECTEUR DE THESE : Dr Vincent Blasco-Baque